



**UNIVERSIDADE DO ESTADO DA BAHIA
PROGRAMA PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU* EM CIÊNCIAS
FARMACÊUTICAS (PPGFARMA)**

CINARA REJANE VIANA OLIVEIRA

**APLICABILIDADE DA DOSE DIÁRIA DEFINIDA DE
ANTIMICROBIANOS EM PACIENTES NEONATAIS DE UM HOSPITAL
REGIONAL DO INTERIOR DA BAHIA**

Salvador

2022

CINARA REJANE VIANA OLIVEIRA

**APLICABILIDADE DA DOSE DIÁRIA DEFINIDA DE
ANTIMICROBIANOS EM NEONATOS DE UM HOSPITAL REGIONAL
DO INTERIOR DA BAHIA**

Dissertação apresentada ao Programa Pós-Graduação *Stricto Sensu* Em Ciências Farmacêuticas (PPGFARMA), da Universidade do Estado da Bahia (UNEB) como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. Ney Boa Sorte

Linha de Pesquisa: Linha 2- Avaliação de Fármacos,
Biomarcadores, Produtos Naturais e Sintéticos

Salvador

2022

FICHA CATALOGRÁFICA
Sistema de Bibliotecas da UNEB

O48

Oliveira, Cinara Rejane Viana

Aplicabilidade da dose diária definida de antimicrobianos em pacientes neonatais de um hospital regional do interior da Bahia / Cinara Rejane Viana Oliveira. - Salvador, 2022.

90 fs.

Orientador(a): Profº Dr. Ney Boa Sorte.

Inclui Referências

Dissertação (Mestrado Acadêmico) - Universidade do Estado da Bahia. Departamento de Ciências da Vida. Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas - PPGFARMA, Campus I. 2022.

1.Agentes infecciosos - Cálculo. 2.Recém-nascidos - Doenças.
3.Recém-nascidos - Morte. 4.Medicamentos - Dosagem.
5.Medicamentos - Prescrição.

CDD: 615

**APLICABILIDADE DA DOSE DIÁRIA DEFINIDA DE
ANTIMICROBIANOS EM PACIENTES NEONATAIS DE UM HOSPITAL
REGIONAL DO INTERIOR DA BAHIA**

CINARA REJANE VIANA OLIVEIRA

Linha de Pesquisa: Linha 2-Avaliação de Fármacos, Biomarcadores, Produtos Naturais e Sintéticos

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação *Stricto sensu* em Ciências Farmacêuticas (PPGFARMA), em 4 de fevereiro de 2022, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas, pela Universidade do Estado da Bahia (UNEB), conforme avaliação da Banca Examinadora:



Professor(a) Dr. Ney Cristian Amaral Boa Sorte- PPGFARMA/UNEB

Instituição de atuação: Universidade do Estado da Bahia–UNEB (Orientador)

Doutorado em Saúde Coletiva

Instituição que obteve o título de Doutor: Universidade Federal da Bahia – UFBA



Professora Dra. Izabel Almeida Alves – PPGFARMA/UNEB

Instituição de atuação: Universidade do Estado da Bahia–UNEB (Membro interno)

Doutorado em: Ciência Farmacêuticas

Instituição que obteve o título de Doutor :Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)



Professor(a) Dr. Alfredo Dias de Oliveira Filho (PPGCF-UFS)

Instituição de atuação: Universidade Federal de Sergipe (Membro Externo)

Doutorado em Ciências da Saúde

Instituição que obteve o título de Doutor: Universidade Federal de Sergipe (UFS)

Dedico esse trabalho aos meus pais Roseno e Valdete.

Agradecimentos

Agradeço a Deus por ter me capacitado para conseguir chegar nesse momento.

Aos meus Pais, Roseno e Valdete: sem eles, nada seria possível. Obrigada por todo apoio e, principalmente, por terem acreditado em mim. Amo vocês!

Ao meu namorado Cainan, pelo amor, dedicação e companheirismo.

A minha irmã, Cynthia, e a minha sobrinha, Kamilly, que sempre estiveram ao meu lado, dando apoio nos momentos difíceis e me alegrando nos momentos de tristeza.

Ao meu orientador Ney por ter acreditado que seria possível. Sua paciência, confiança, disposição e competência foram primordiais nessa trajetória.

Agradeço aos profissionais do Hospital Geral de Guanambi pelo incentivo e ajuda para a realização deste trabalho.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo apoio.

Com carinho!

Sumário

1.Introdução.....	14
2. Objetivos.....	16
2.1 Geral	16
2.2 Específicos	16
3. Fundamentação Teórica.....	17
3.1 Antimicrobianos e suas aplicações nas unidades de tratamento intensivo neonatal..	17
3.3 Sepses Neonatal	19
3.5 Importância da implantação de programas de gerenciamento de antimicrobianos..	28
3.6 Cálculo da dose diária definida de antibióticos e sistema ATC/DDD.....	29
4. Materiais e Métodos	35
4.1 Tipo e período de estudo	35
4.2 Local de estudo	35
4.3 População de estudo	35
4.4 Critérios de inclusão.....	35
4.5 Critérios de exclusão	36
4.6 Coleta de dados	36
4.8 Processamento e análise dos dados	38
4.9 Aspectos éticos	39
5. Resultados	40
6. Considerações Finais	60
Referências.....	61
Anexos.....	68
Anexo A - Questionário de Pesquisa	68
Anexo B- Parecer consubstanciado do CEP.....	70
Anexo C- Declaração de submissão de artigo.....	75
Anexo D- (Artigo).....	76

Lista de Abreviaturas

SIGLA E ABREVIATURA	SIGNIFICADO
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATC	<i>Anatomical Therapeutic Chemical</i>
ATM	Antimicrobiano
ASP	<i>Antimicrobial Stewardship Program</i>
CCIH	Comissões de Controle de Infecção Hospitalar
CDC	Centro de Controle e Prevenção de Doenças
DDD	<i>Defined Daily Dose</i>
DDDn	<i>Defined Daily Dose Neonatal</i>
DOT	<i>Days of Therapy</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GGTES	Gerência Geral de Tecnologia em Serviços de Saúde
GVIMS	Gerência de Vigilância e Monitoramento em Serviços de Saúde
HGG	Hospital Geral de Guanambi
IDSA	Sociedade Americana de Doenças Infecciosas
ILAS	Instituto Latino Americano de Sepse
IPCS	Infecções primárias da corrente sanguínea
IPCSL	Infecção primária da corrente sanguínea laboratorialmente confirmada
LOT	Length of Therapy
NEO	Neonatologia
NMD	Norwegian Medicinal Depot
OMS	Organização Mundial de Saúde
PICCC	Peripherally inserted central catheter
PRM	Problemas Relacionados a Medicamento
PNPCIRAS	Programa Nacional de Prevenção e

RNs

RCUI

SESAB

SIRS

UNEB

UTI

UTIN

UTINs

Controle de Infecções Relacionadas
à Saúde

Recém Nascidos

Retardo de Crescimento Intra-uterino

Secretaria da Saúde do Estado da Bahia

Síndrome da Resposta Inflamatória
Sistêmica

Universidade do Estado da Bahia

Unidade de Terapia Intensiva

Unidade de Terapia Intensiva Neonatal

Unidades de Terapia Intensiva Neonatais

Lista de Figuras e Gráficos

Figura 1- Cálculo da Dose Média.....38

Figura 2- Cálculo da Dose da Dose Definida Diária Neonatal.....38

Lista de Tabelas e Quadros

Quadro 1- Classificação da sepse pelo tempo de aparecimento dos sintomas e o tratamento empírico instituído.....	24
Quadro 2- Principais agentes infecciosos segundo tempo de manifestação da infecção.....	24
Quadro 3- Classificação por idade gestacional.....	37
Tabela 1- Descrição das características relacionadas ao parto, nascimento, tempo de internamento e ocorrência de óbito dos 410 RNs internados na UTIN do HGG, entre setembro de 2018 e junho de 2020, Guanambi, Bahia.....	40
Tabela 2- Antecedentes obstétricos dos pacientes internados na UTIN do HGG, município de Guanambi, Bahia, 2021.....	41
Tabela 3- Diagnósticos mais frequentes e exames laboratoriais realizados para os pacientes internados na UTIN do Hospital Geral de Guanambi, município de Guanambi, Bahia, 2021.....	42
Tabela 4- Razões de prevalência brutas e ajustadas para a ocorrência de óbito segundo variáveis da história obstétrica e características clínicas e laboratoriais dos 410 RNs avaliados, internados na UTIN do Hospital Geral de Guanambi, Guanambi, Bahia.....	44
Tabela 5- Frequência de antimicrobianos prescritos para os 410 neonatos internados na UTIN do HGG entre setembro 2018 e junho 2020, município de Guanambi, Bahia.....	47
Tabela 6- Comparação das recomendações de doses em mg/kg/dia dos dez antimicrobianos utilizados na UTIN do Hospital Geral de Guanambi para tratamento da sepse com três bases de dados nacionais e internacionais.....	48
Quadro 6- Classificação ATC de cada antimicrobiano utilizado no HGG; Dose de manutenção em mg/kg/dia; valor em gramas da DDDn; valor em gramas da DDD adulto (WHO ATC/DDD) e fator de diferença entre DDD adulto e DDDn.....	50
Quadro 7- Comparação da DDD neonatal encontrada no presente estudo com as achadas nos trabalhos de Liem e colaboradores, 2010 e Villanueva-Bueno e colaboradores, 2021.....	51

Resumo

CINARA, R. V. O. **Aplicabilidade da dose diária definida de antimicrobianos em pacientes neonatais de um hospital regional do interior da Bahia** (dissertação). Salvador: Departamento de Ciências da Vida (DCV), Universidade do Estado da Bahia, 2022; 90p.

A Organização Mundial da Saúde, diante do avanço da resistência bacteriana, propõe ações que visam controlar o surgimento das bactérias multirresistentes. Entre essas ações, encontra-se o cálculo da Dose Diária Definida de antimicrobianos. Para que esse cálculo seja realizado, é utilizado como padrão o peso de um adulto de 70kg, excluindo assim a possibilidade de sua aplicação em neonatologia e pediatria. **Objetivo:** Calcular a Dose Diária Definida de antimicrobianos, em uma UTIN de um Hospital público no interior da Bahia. **Metodologia:** trata-se de um estudo transversal realizado no período de setembro de 2018 a junho de 2020 na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital Geral de Guanambi. **Resultados:** 410 pacientes foram incluídos, desses a maior parte foi do sexo masculino 217 (53%). Do total 26 (6,34%) foram a óbito. Os pacientes prevalentes foram os prematuros 277 (68,5%), nascidos por via parto artificial 249 (60,73%), o peso médio ao nascer foi 2213g. A média da temperatura foi 36,2° C, a da frequência cardíaca foi 140,3 bpm, a frequência respiratória média correspondeu a 51,4 ipm, a dos leucócitos foi 12,14 céls/mm³ x 1000 e a média das plaquetas foram 265,0 céls/mm³ x 100.000. Encontrou-se baixa frequência de hemocultura, sendo o diagnóstico mais prevalente o de sepse neonatal precoce presumida 406 (99%), 120 pacientes apresentaram resultado alterado no exame de Proteína C reativa. A presença de bolsa rota foi constatada para 159 pacientes, e 140 (34,2%) gestantes utilizaram antimicrobianos, com principal justificativa relacionada ao tratamento de infecção do trato urinário 117 (83%). Os antimicrobianos mais utilizados por paciente foram a gentamicina (408 vezes, ou 99,5% do total), ampicilina (407 vezes, ou 99,2% do total), amicacina (29 vezes, ou 7% do total) e oxacilina (21 vezes, ou 5,12% do total), sendo a média de duração de tratamento igual a 9,8 dias. A associação de antimicrobianos mais utilizada foi a ampicilina com gentamicina, que ocorreu 406 vezes (99%). O cálculo da diferença entre o DDD adulto e a DDDn obteve valores em média 26 vezes menores. **Conclusões:** Após o cálculo da Dose Diária Definida neonatal foi verificado que os valores são comparáveis com outros estudos internacionais possibilitando a incorporação dessa proposta no monitoramento de consumo de antimicrobianos em unidades neonatais.

Palavras-chave: Antimicrobianos, Dose Diária Definida, Resistência bacteriana.

Abstract

CINARA, R. V. O. **Applicability of the defined daily dose of antimicrobials in neonatal patients at a regional hospital in the interior of Bahia** (dissertation). Salvador: Department of Life Sciences, Bahia State University, 2022; 90p.

The World Health Organization, in the face of the advance of bacterial resistance, proposed actions aimed at controlling the emergence of multidrug-resistant bacteria. Among these actions is the calculation of the Defined Daily Dose of antimicrobials. For this calculation to be performed, the weight of an adult of 70 kg is used as a standard, thus excluding the possibility of its application in neonatology and pediatrics. **Objective:** to calculate the Defined Daily Dose (DDD) of antimicrobials in a NICU of a public hospital in a city of Bahia. **Methodology:** this is a cross-sectional study carried out from September 2018 to June 2020 at the Neonatal Intensive Care Unit of the Hospital Geral de Guanambi. **Results:** 410 patients were included, most of whom were male, corresponding to 217 (53%). Of the total, 26 (6,34%) died. The prevalent patients were preterm 277 (68,5%), born by artificial delivery 249 (60,73%), the mean birth weight was 2213g. Mean temperature was 36.2°C, heart rate was 140.3bpm, mean respiratory rate was 51.4 bpm, mean leukocyte was 12.14 cells/mm³ x 1000 and mean platelet was 265.0 cells/mm³ x 100,000. A low frequency of blood culture was found, with the most prevalent diagnosis being presumed early neonatal sepsis 406 (99%), 120 patients had an altered result in the C-reactive Protein test. The presence of a ruptured bag was found in 159 patients, and 140 (34,2%) pregnant women used antimicrobials, with the main justification related to the treatment of urinary tract infection 117 (83%). The most used antimicrobials per patient were gentamicin (408 times, or 99,5% of the total), ampicillin (407 times, or 99,2% of the total), amikacin (29 times, or 7% of the total) and oxacillin (21 times, or 5,12% of the total), with an average duration of treatment equal to 9,8 days. The most used antimicrobial combination was ampicillin with gentamicin, which occurred 406 times (99%). The calculation of the difference between the adult DDD and the neonatal DDD obtained values on average 26 times lower. **Conclusions:** After calculating the neonatal Defined Daily Dose, it was found that the values are comparable with other international studies, allowing the incorporation of this proposal in the monitoring of antimicrobial consumption in neonatal units.

Keywords: Antimicrobials; Defined Daily Dose; Neonatology; Bacterial Resistance

1.Introdução

Os antimicrobianos são medicamentos comumente prescritos ao público neonatal, compreendendo 75 % medicamentos habitualmente prescritos em Unidades de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) (MUKHOPADHYAY et al., 2019; HSIEH, et al., 2014). Apesar da alta utilização dos antimicrobianos em neonatologia não existe uma avaliação padronizada do consumo (WHO, 2019).

A unidade de medida de consumo de antimicrobianos mundialmente recomendada pela OMS é a Dose Diária Definida (*Defined Daily Dose – DDD*) (BRASIL, 2017). Com essa ferramenta é possível avaliar de forma padronizada o consumo dos antimicrobianos nos hospitais (WHO, 2019).

Para que o cálculo da DDD seja realizado é utilizado como padrão o peso de um adulto de 70kg, enquanto que, para expressão da média diária de manutenção, utiliza-se a unidade de medida grama (g), assim, acaba sendo inviável sua aplicação em pediatria e neonatologia (BRASIL 2017; BRASIL, 2006).

Com a inexistência de um padrão para o cálculo da DDD em neonatologia dificulta a condução de estudos para essa população além disso, impossibilita traçar um perfil real da utilização de antimicrobianos para que sejam direcionadas ações para controle do uso indiscriminado de antimicrobianos (MAHA, 2017).

A principal causa de morte em crianças com menos de 5 anos de idade em países subdesenvolvidos são as doenças infecciosas, e os recém-nascidos são os mais atingidos. Apesar de todas as melhorias feitas no cuidado às crianças e seu impacto na sobrevivência infantil, a resistência a antimicrobianos ameaça especialmente esse público. Nesse sentido, observa-se que cerca de 214.000 mortes por sepse neonatal no mundo são correlacionadas a cada ano a patógenos que se tornaram resistentes aos medicamentos antimicrobianos prescritos (LAXMINARAYAN et al., 2016).

O uso indiscriminado de antimicrobianos no âmbito hospitalar pode acarretar na ineficácia do tratamento, além do aumento da taxa de mortalidade, prolongamento da doença, maior permanência no ambiente hospitalar, bem como maiores gastos financeiros (BRASIL, 2017).

Para os neonatos essa preocupação é ainda maior sendo que devido a condições fisiológicas inerentes dos neonatos como o desenvolvimento dinâmico dos órgãos, a alteração

da composição corporal, a evolução da expressão de genes/enzimas e comorbidades podem influenciar na eficácia e toxicidade do medicamento (MUKHOPADHYAY et al., 2019).

Dados de consumo e de resistência aos antimicrobianos são necessários, especialmente nos países em desenvolvimento, nos quais o controle e relatórios do setor público ainda são fracos (LAXMINARAYAN et al., 2016). Essa questão se torna ainda mais relevante fora dos grandes centros urbanos e das cidades mais populosas, sendo muito escasso dados sobre essa problemática em cidades medianas no Brasil.

Considerando que o aumento da resistência bacteriana em neonatologia é uma realidade que atinge toda população, bem como a insuficiência de pesquisas na área, faz-se necessária refletir acerca da implantação de estratégias que visem diminuir o consumo incorreto e indiscriminado de antibióticos. Entre essas estratégias encontra-se a padronização da DDD em neonatologia.

Nesse contexto, metodologias que abordem unidades de medidas padronizadas para o consumo de ATM em neonatologia devem ser instigadas, sendo que estudos que retratam o perfil do consumo são essenciais para estabelecer medidas que auxiliem no gerenciamento correto no uso dos ATM.

2. Objetivos

2.1 Geral

Calcular a Dose Diária Definida (DDD) de antibióticos, em uma UTIN de um hospital público no interior da Bahia.

2.2 Específicos

- Descrever as variáveis clínicas e a história obstétrica dos pacientes recém-nascidos internados em uma Unidade de Terapia Intensiva Neonatal de uma cidade de médio porte do interior da Bahia;
- Identificar os fatores clínicos, obstétricos e laboratoriais que direcionam a prescrição dos antimicrobianos em uma Unidade de Terapia Intensiva Neonatal de uma cidade de médio porte do interior da Bahia;
- Comparar os valores das DDD após o cálculo, com os valores da DDD elaborada pela OMS.

3. Fundamentação Teórica

3.1 Antimicrobianos e suas aplicações nas unidades de tratamento intensivo neonatal

As unidades de tratamento intensivo neonatal (UTINs) são caracterizadas por se constituírem em ambientes de alta complexidade e tecnologia, que propicia aos recém-nascidos condições de sobrevivência (CENTA et al., 2004). O perfil dos pacientes internado nas UTINs engloba aqueles que estão em estado grave, são monitorados a todo momento e fazem uso de vários tipos diferentes de medicamentos. Entre estes, destacam-se como os mais utilizados aqueles que ajudam a manter os sinais vitais e os que tratam as infecções adquiridas dentro ou fora da unidade (HINRICHSEN, 2005).

Os pacientes neonatais, com destaque aos prematuros, são susceptíveis a infecções, especialmente a sepse neonatal, que atualmente representa uma das principais causas de morbimortalidade em todo o mundo. Para tratar essas infecções são utilizados antimicrobianos que, atualmente, representam o tipo de medicamento mais utilizado nas UTINs. Contudo, apesar de exercerem uma função imprescindível no estabelecimento da saúde, são, na maioria das vezes, utilizados de forma errônea, gerando efeitos negativos a curto e longo prazo (GKENTZI; DIMITRIOU, 2019).

Devido à expressiva utilização de antimicrobianos nas UTINs é necessário que os profissionais tenham conhecimento detalhado e atualizado de seu modo e espectro de ação e das potenciais toxicidades. Desse modo, a compreensão sobre a farmacologia dos antimicrobianos permite que os profissionais saibam otimizar a escolha, minimizando as pressões de seleção que influenciam o aumento da resistência (MUKHOPADHYAY et al., 2019).

Portanto, é necessária uma atenção especial quanto ao controle do uso dos antimicrobianos e padronização, devido à necessidade de evitar o uso indiscriminado destes, e conseguinte a dificuldade de se instituir uma terapêutica adequada para o tratamento das infecções hospitalares (FERNANDES, 2006).

3.2 Resistência antimicrobiana em neonatologia

Resistência antimicrobiana é uma das principais ameaças com que lidamos a nível global. O uso indiscriminado de antimicrobianos no âmbito hospitalar pode acarretar na ineficácia do tratamento, além do aumento da taxa de mortalidade, prolongamento da doença, maior permanência no ambiente hospitalar, bem como maiores gastos financeiros (BRASIL, 2017).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde, cerca de 10 milhões de mortes a cada ano, até 2050, podem ser causadas por doenças resistentes a medicamentos, o que gerará danos tão extremados quanto a crise financeira global de 2008 e 2009, inclusive, 24 milhões de pessoas, até 2030, podem chegar à extrema pobreza devido à resistência antimicrobiana (OMS, 2019).

Em neonatologia a resistência aos antimicrobianos é uma grande ameaça apesar de todas as melhorias realizadas no cuidado a criança. Em nível mundial cerca de 214.000 morrem por sepse neonatal, sendo que, essas mortes são correlacionadas a microrganismos que se tornaram resistentes aos antimicrobianos (LAXMINARAYAN et al., 2016).

Muitos avanços tecnológicos e farmacêuticos ocorreram nos últimos anos e influenciam diretamente no aumento da sobrevida dos recém nascidos, porém outros problemas, que podem reduzir essa sobrevida também surgiram, a exemplo do aumento das taxas de infecções hospitalares, que se tornaram um dos fatores restritivos a sobrevivência dos RNs, especialmente os de grupo de maior risco de óbito, como prematuros extremos e àqueles com retardo de crescimento intra-uterino (RCIU) (BRASIL, 2014).

O uso prolongado de antimicrobianos no público neonatal é correlacionado a microrganismos multirresistente no tratamento das infecções. Entre os fatores de risco do uso prolongado de antimicrobianos por neonatos pode-se citar: ocorrência de enterocolite necrosante, displasia broncopulmonar, candidíase invasiva e até mesmo morte. (NUNES, et al., 2017; SÁNCHEZ, et al., 2016; CANTEY, et al., 2016).

Para que o paciente neonatal não tenha nenhum dano durante o tratamento com antimicrobianos, é necessário que o prescritor e a equipe multiprofissional tenha conhecimento detalhado e atualizado de seu espectro modo de ação, potenciais toxicidades, além de todas as alterações fisiológicas que podem ocorrer no paciente (MUKHOPADHYAY et al., 2019).

O consumo irracional de medicamentos impacta negativamente na saúde da população, podendo causar eventos adversos evitáveis e resistência microbiana (WHO, 2011). Neste cenário, a prevenção das infecções é tão importante quanto o tratamento e controle (BRASIL, 2014). A Organização Mundial da Saúde (OMS), diante do avanço da resistência bacteriana, propõe ações que visam controlar o surgimento das bactérias multirresistentes. No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância (ANVISA), seguindo as recomendações da OMS, publicou a Diretriz Nacional para Elaboração de Programas de Gerenciamento do Uso de Antimicrobianos em Serviços de Saúde, que propõe a prevenção e o controle da resistência microbiana e que podem ser utilizadas em todos os públicos incluindo a neonatologia (BRASIL, 2017).

3.3 Sepses Neonatal

A sepsis neonatal atualmente representa uma das principais causas de morbimortalidade na pediatria (Kim et al., 2020). Nos países mais pobres ou em desenvolvimento, as elevadas taxas de mortalidade neonatal geram preocupações aos pesquisadores da área (OLIVEIRA et al., 2020). No Brasil, cerca de 60% da mortalidade infantil acontece no período neonatal, sendo a sepsis neonatal uma das principais causas (BRASIL, 2017).

Do ponto de vista conceitual, a sepsis é caracterizada pelo aparecimento de dois ou mais sinais da Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS), sendo que um deles deve ser hipertermia/hipotermia e/ou alteração de leucócitos, concomitantemente à presença de quadro infeccioso confirmado ou suspeito (ILAS, 2019).

Notadamente, o diagnóstico de infecções em pacientes neonatais é de difícil realização, uma vez que as manifestações clínicas são inespecíficas, podendo ser confundidas com outras patologias inerentes à neonatologia (BRASIL, 2014).

3.3.1 Diagnóstico da sepsis neonatal

A sepsis neonatal pode ser classificada em precoce e tardia, sendo que essa classificação depende do tempo do aparecimento do quadro clínico (KIM et al., 2020). Considera-se sepsis neonatal precoce quando os sintomas aparecem nas primeiras 72 horas de vida. Já, a sepsis neonatal tardia ocorre após as 72 horas de vida (PROCIANOY; SILVEIRA, 2019).

O recém-nascido adquire a sepsis neonatal precoce no período periparto, antes ou durante o parto. Logo, os microrganismos, na maioria das vezes, são do trato geniturinário materno, sendo que os microrganismos gram-positivos representam, em média, 62% dos casos, sendo que cerca de 43% desses são do microrganismo *Streptococcus agalactiae*, enquanto os gram-negativos representam 37% dos agentes etiológicos da sepsis neonatal precoce, sendo que destes, 29% correspondem a *Escherichia coli* (PROCIANOY; SILVEIRA, 2019).

O *Streptococcus agalactiae* é muito comum nos neonatos sendo associado a altas taxas de mortalidade e morbidade em recém-nascidos, especialmente como principal causador da meningite bacteriana, sepsis grave e / ou choque séptico (LIN, et al., 2021). Não existem dados nos países em desenvolvimento sobre a incidência de infecções maternas por *Streptococcus agalactiae*, porém sabe-se que ocorrem em cerca de 1 em 2.600 gestações em países desenvolvidos, com uma taxa de mortalidade de 1 em 500 (HALL, et al., 2017).

Normalmente, recém-nascidos que permanecem hospitalizados por longos períodos, como os prematuros ou a termo que necessitam de hospitalização prolongada e procedimentos invasivos, são mais propensos a terem sepsis neonatal tardia, sendo que os microrganismos mais comuns são os adquiridos no ambiente hospitalar (PROCIANOY; SILVEIRA, 2019).

As Infecções primárias da corrente sanguínea (IPCS) são aquelas infecções de consequências sistêmicas graves, bacteremia ou sepse, sem foco primário identificável, sendo que, podem ser classificadas em IPCS laboratoriais e clínicas, essas classificações devem preencher critérios clínicos e laboratoriais (BRASIL, 2010).

✚ Infecção primária da corrente sanguínea laboratorialmente confirmada

A infecção para ser classificada como infecção primária da corrente sanguínea laboratorialmente confirmada (IPCSL) deverá apresentar um dos seguintes critérios:

- 1) Uma ou mais hemoculturas positivas por microrganismos não contaminantes da pele e que o microrganismo não esteja relacionado(s) a infecção em outro sítio.
- 2) Pelo menos um dos seguintes sinais e sintomas sem outra causa não infecciosa reconhecida e sem relação com infecção em outro local:
 - Instabilidade térmica;
 - Bradicardia;
 - Apneia;
 - Intolerância alimentar;
 - Piora do desconforto respiratório;
 - Intolerância à glicose;
 - Instabilidade hemodinâmica;
 - Hipoatividade/letargia.
- 3) E pelo menos um dos seguintes:
 - Microrganismos contaminantes comuns da pele *Corynebacterium spp.* (exclui *C. diphtheriae*), *Bacillus spp.* (exclui *B. anthracis*), *Propionibacterium spp.*, *Staphylococcus coagulase negativa*, *Streptococcus* do grupo *viridans*, *Aerococcus spp.* e *Micrococcus spp* cultivados em pelo menos duas hemoculturas colhidas em dois locais diferentes, com intervalo máximo de 48 horas entre as coletas;
 - *Estafilococo coagulase negativo* cultivado em pelo menos 01 hemocultura periférica de paciente com cateter vascular central (CVC) (BRASIL, 2017).

O exame de hemocultura é considerado como padrão ouro para o diagnóstico de infecções, porém, devido a possibilidade de apresentar falso negativo algumas situações devem ser levadas em consideração como a exemplo do volume limitado da amostra de sangue coletada para análise e a administração prévia de antimicrobianos à mãe (VILLAR et al, 2006). Além disso, a coleta da hemocultura exige alguns cuidados como: colher a hemocultura antes do início da antibioticoterapia ou no caso de estar em uso de antibiótico, colher no vale da droga

(antes da próxima dose); considerar como agente etiológico a positividade das amostras nas primeiras 48 horas de incubação. Considerar infecção da corrente sanguínea associada à cateter venoso central, o RN deve estar em uso do cateter por um período maior que dois dias de calendário e que na data da infecção o RN estava em uso do dispositivo ou este foi removido no dia anterior (BRASIL, 2017).

- ✚ Infecção primária da corrente sanguínea clínica - IPCSC (sem confirmação microbiológica) ou sepse clínica.

A infecção para ser classificada como infecção primária da corrente sanguínea clínica (IPCSC) deverá apresentar um dos seguintes critérios:

1) Pelo menos um dos seguintes sinais e sintomas sem outra causa reconhecida:

- Instabilidade térmica;
- Apneia;
- Bradicardia;
- Intolerância alimentar;
- Piora do desconforto respiratório;
- Intolerância à glicose;
- Instabilidade hemodinâmica;
- Hipoatividade/letargia.

2) E todos os seguintes critérios:

- Hemograma com ≥ 3 parâmetros alterados e Proteína C Reativa quantitativa alterada;
- Hemocultura não realizada ou negativa;
- Ausência de evidência de infecção em outro sítio;
- Terapia antimicrobiana instituída e mantida pelo médico assistente (BRASIL, 2017).

Considerando os critérios listados acima alguns pontos devem ser considerados: o hemograma e a PCR (Proteína C Reativa) deverão ser colhidos, preferencialmente, entre 12 e 24 horas de vida, por apresentar melhor especificidade que amostras colhidas ao nascimento; levar em consideração outras causas não infecciosas que podem elevar a PCR, a exemplo da síndrome do desconforto respiratório, hemorragia intraventricular, síndrome da aspiração do mecônio e outros processos inflamatórios; antes da suspensão de antibioticoterapia recomenda-se reavaliação da evolução clínica, dos resultados microbiológicos e se necessário nova coleta de hemograma e a PCR em 48 horas após início do tratamento (BRASIL, 2017).

É necessário que as unidades de saúde, em especial nos países pobres e em desenvolvimento, formulem ações para que a identificação da sepse seja mais rápida. Uma

estratégia para as equipes de saúde no desenvolvimento de ações para identificação da sepse neonatal seria a implantação de protocolos gerenciados (ILAS, 2019). Outra estratégia seria a formulação de sistemas de pontuação preditiva multivariada, feitos com base em estudos retrospectivos, que podem ser elaborados com o intuito de prever a necessidade de antibióticos, realizando-se uma extensa avaliação laboratorial e comparando com o aparecimento de sinais e sintomas preocupantes (ERSHAD et al., 2019). Outro ponto destacável é que cada serviço conhece a microbiota e o perfil de resistência, para que assim seja possível correlacionar a infecção com a assistência (BRASIL, 2014).

Estudos recentes abordam que metade das crianças com quadro de sepse falecem na primeira semana de choque refratário, sendo que a maioria dessas vão a óbito antes mesmo da admissão na UTI (ILAS, 2019).

3.3.2 Fatores de riscos neonatais

Entre os sinais e sintomas que caracterizam a sepse nos recém-nascidos, pode-se destacar a hipotermia e a febre, sendo que a febre está mais presente nos recém-nascidos a termo, enquanto que nos prematuros é mais comum a hipotermia, podendo também ocorrer taquicardia ou bradicardia, sinais de má perfusão, abrangendo extremidades frias e pálidas, e pulso rápido. Por outro lado, os sinais e sintomas respiratórios presentes são grunhidos, saliências nasais, uso de músculos acessórios da respiração, cianose e episódios de apneia. Adicionalmente, no sistema nervoso central e periférico se observam achados como letargia, convulsões, respiração irregular, choro agudo, hipotonia, reflexos tendinosos profundos hiporresponsivos e reflexos primitivos anormais. Entre os sinais gastrointestinais, são observados diminuição da alimentação, vômitos, diarreia, icterícia, distensão abdominal e hepatoesplenomegalia. Já os achados cutâneos mais comuns incluem petéquias, impetigo, celulite e abscesso (ERSHAD et al., 2019). Por fim, questões relacionadas ao nascimento como Apgar no 5º min < 7, ser o primeiro gemelar, prematuridade e ser do sexo masculino (BRASIL, 2011).

Devido à similaridade dos sintomas presentes em outras condições que afetam os RNs, a avaliação isolada tem baixo valor preditivo positivo no diagnóstico da sepse. A queda do estado geral, por exemplo, deve ser avaliada com cautela, uma vez que os RNs passam a maior parte do tempo dormindo, o que pode ser confundido com hipoatividade. As causas da hipoatividade são várias, podendo-se destacar: o momento de sono, finalização da mama, manipulação em excesso, hipotermia, uso de sedativos e infecções (BRASIL, 2018). Portanto, o conhecimento e aplicação do diagnóstico diferencial para cada sintoma é fundamental, pois a

partir da avaliação do quadro clínico é possível descartar ou confirmar o diagnóstico com maior segurança.

3.3.3 Fatores maternos

Quando ocorrem indícios de infecção nas primeiras 48 horas de vida, os fatores de risco materno devem ser associados na investigação de sepse precoce (BRASIL, 2017).

São descritos como fatores de risco materno:

- Febre materna acima de 37,5° C (BRASIL, 2017; BRASIL, 2011);
- Trabalho de parto em gestação menor que 37 semanas (BRASIL, 2017);
- Procedimentos de medicina fetal nas últimas 72 horas (BRASIL, 2017);
- Infecção do trato urinário (ITU) materna sem tratamento ou em tratamento a menos de 72 horas. A ITU materna também é associada ao maior risco de infecção por aumentar as de trabalho de parto prematuro e nascimentos prematuros, além da frequência maior de corioamnionite (BRASIL, 2017; BRASIL, 2011);
- Infecção materna por *Streptococcus B* sem quimioprofilaxia intra-parto, quando indicada (BRASIL, 2017);
- Ruptura prematura de membranas amnióticas por tempo superior a 18 horas (BRASIL, 2011);
- Corioamnionite (BRASIL, 2017);
 “Corioaminionite” caracteriza-se por febre materna, aumento da frequência cardíaca materna ou fetal, dor ou desconforto uterino persistente, leucocitose, e líquido amniótico de odor fétido, sendo que deve ser descartada a presença de outro foco infeccioso e devem estar presentes dois ou mais dos parâmetros listados (MACHADO et al., 2012).
- Outras infecções como líquido amniótico fétido, leucorreia, herpes genital e papilomavírus (BRASIL, 2011).

É muito importante conhecer o diferencial de cada sintoma e sinal acima listado, sendo que também devem ser associados a outros fatores de risco e resultados laboratoriais para que assim seja alcançado um diagnóstico seguro (BRASIL, 2017).

3.3.4 Tratamento

Antibioticoterapia

Após definido o diagnóstico de sepse seguindo os critérios de confirmação, é necessário iniciar o tratamento com antimicrobianos. Primeiramente o ideal é fazer a coleta de culturas (hemocultura, cultura de líquido e demais secreções, quando indicado) e iniciar o tratamento

empírico (BRASIL, 2017). Existem fatores que influenciam na escolha do antimicrobiano, como o tempo de aparecimento dos sinais clínicos (precoce ou tardia) e dos protocolos institucionais ou de órgãos competentes, e orientações da CCIH de cada hospital (BRASIL, 2014).

Baseando-se nos princípios que direcionam o uso racional dos antimicrobianos, o Guia para os Profissionais de Saúde intitulado como Atenção à Saúde do Recém-nascido, elaborado pelo Ministério da Saúde, sugere:

Quadro 1-Classificação da sepse pelo tempo de aparecimento dos sintomas e o tratamento empírico instituído.

Infecções precoces – $\leq 48h$ (provável origem materna)	Penicilina ou ampicilina associada a um aminoglicosídeo (em geral a gentamicina)
Infecções tardias – $>48h$ (provável origem na unidade neonatal)	Oxacilina associada a amicacina

Quando a sepse neonatal é diagnosticada a tempo e tratada com antimicrobianos apropriados, grande parte dos óbitos são evitados (SOUSA et al., 2019).

Antibioticoterapia empírica

Para iniciar o tratamento empírico com antimicrobianos, deve-se levar em consideração a história e colonização materna, quando conhecida. Simultaneamente, o tempo do tratamento deve ser direcionado na cultura positiva, localização, evolução clínica e repetição do exame microbiológico (Quadro2) (BRASIL, 2011).

Quadro 2-Principais agentes infecciosos segundo tempo de manifestação da infecção.

Infecção precoce ($\leq 48h$)	Bactérias do canal de parto Bacteremias maternas	<i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Listeria monocitogenes</i> <i>Escherichia coli</i>
Infecção tardia ($>48h$)	Microrganismos hospitalares	Bactérias Gram-negativas <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Estafilococo coagulase negativa</i> Fungos

Fonte: adaptado do manual: atenção à saúde do recém-nascido, 2011.

Devido ao conhecimento prévio dos microrganismos mais encontrados na sepse neonatal e a sensibilidade aos antimicrobianos, é necessário utilizar associação de antimicrobianos. No tratamento empírico da sepse, a combinação de antimicrobianos utilizada é Ampicilina (200mg/kg/dia) associada com Gentamicina (5mg/kg/dia), sendo que a dose elevada de ampicilina tem por função cobrir uma eventual infecção por *Streptococcus agalactiae*, já, gentamicina tem ação sinérgica com ampicilina contra *Streptococcus agalactiae* e é, em geral, adequada para bacilos Gram-negativos entéricos. Por outro lado, a *Listeria* também é geralmente suscetível à ampicilina e à gentamicina (BRASIL, 2011).

✚ Antibioticoterapia específica

Quando o microrganismo é identificado, o tratamento deverá ser específico, de acordo com a sensibilidade aos antimicrobianos (BRASIL, 2011).

De acordo com o tipo de microrganismo isolado, alguns antimicrobianos são preconizados:

- Anaeróbios: metronidazol (principalmente se houver acometimento do sistema nervoso central) ou clindamicina;
- Coliformes: aminoglicosídeos ou cefotaxima;
- *Streptococcus agalactiae*: penicilina G cristalina.
- *Streptococcus* grupo D não enterococo ou grupo A: penicilina G cristalina;
- *Enterococcus sp*: ampicilina e gentamicina para promover sinergismo. Considerar vancomicina para os produtores de betalactamases ou resistentes a aminoglicosídeos;
- *Listeria monocytogenes*: ampicilina e aminoglicosídeo para promover sinergismo;
- *Staphylococcus epidermidis*: vancomicina;
- *Staphylococcus aureus*: oxacilina ou vancomicina para os meticilino resistentes;
- *Pseudomonas aeruginosa*: amicacina ou ceftazidima;
- *Neisseria gonorrhoea*: ceftriaxona;
- *Klebsiella sp*: aminoglicosídeo ou cefotaxima;
- *Acinetobacter sp*: ceftazidima e imipenem;
- Bactérias gram-negativas ESBL positivas: carbapenêmicos (BRASIL, 2018).

Com o objetivo de evitar a resistência aos antimicrobianos nas UTIs neonatais, assim que o diagnóstico de infecção for afastado, ou por ocasião do término do tratamento, deve haver suspensão imediata do antimicrobiano (BRASIL, 2014).

3.4 Fatores que influenciam na prescrição de antimicrobianos

O surgimento nas últimas duas décadas das bactérias multirresistentes foi correlacionado, além de outros fatores, com a prática de prescrições inadequadas de

antimicrobianos, que estimularam um monitoramento mais próximo dos padrões de resistência (MUKHOPADHYAY et al., 2019)

Apesar de todas as limitações existentes na elaboração de estudos direcionados a pediatria e, especialmente, na neonatologia, são necessários esforços voltados para a promoção do uso adequado de medicamentos, para que assim haja o uso racional, capaz de prevenir infecções relacionadas à assistência à saúde em neonatos (MAHA,2017).

Entre as estratégias que objetivam garantir boas práticas de prescrição de antimicrobianos, destaca-se: definir qual antimicrobiano será usado ao diagnosticar uma infecção, a dose e o intervalo entre elas, a forma de preparo e administração e duração do tratamento. Ao mesmo tempo, para melhor controle todas essas informações, devem estar descritas na prescrição e no prontuário do paciente, visando sua correta interpretação e a prevenção de erros de medicação (BRASIL, 2014).

De acordo com *Therapeutic Guidelines Limited*, publicado em 2010, existem algumas regras que podem ser seguidas durante a prescrição de antimicrobianos, como: 1) a prescrição deve ser guiada por resultados microbiológicos sempre que possível; 2) a indicação de uso deve ser baseada em evidência científica; 3) deve ter o espectro restrito caso possível; 4) a dose deve ser apropriada de acordo com sítio e tipo de infecção; 5) quando possível deve-se priorizar a via oral; 6) é necessário buscar minimizar a duração da terapia antimicrobiana; 7) deve-se fazer uso de monoterapia sempre que possível; 8) é imprescindível a reavaliação do paciente 48h após o início da terapia antimicrobiana.

Existem alguns fatores que também devem ser levados em consideração antes de prescrever um antimicrobiano, a exemplo dos fatores ligados ao microrganismo, ao paciente e também ligados ao próprio antimicrobiano.

Considerando os fatores ligados ao microrganismo é importante destacar que o princípio básico da terapia antimicrobiana é a determinação do agente causal da infecção e do seu perfil de sensibilidade aos antimicrobianos. Portanto, o diagnóstico deverá ser embasado em resultados clínicos, epidemiológicos e laboratoriais (BRASIL, 2017).

Em relação aos fatores ligados ao paciente, deve-se considerar as peculiaridades clínicas de cada paciente. Assim, antes da prescrição, deve-se analisar fatores que restrinjam o uso dos antimicrobianos, a exemplo de alergias, aleitamento, extremos de peso corporal, extremos etários, presença de imaturidade ou disfunção renal e/ou hepática. Outro ponto importante configura-se em considerar o histórico medicamentoso do paciente, observando uso recente de antimicrobianos, sítio da infecção e tempo de internação (BRASIL, 2017).

Os fatores ligados ao antimicrobiano incluem analisar se o fármaco é ativo contra o patógeno suspeito ou confirmado, para que assim possa definir a possibilidade ou não de uma terapia combinada para aumentar sinergicamente, avaliar o seu perfil farmacocinético e compatibilidade com o perfil do paciente e da infecção. Também é necessária a determinação do custo e da disponibilidade do antimicrobiano selecionado, verificando se existe compatibilidade com o perfil do sistema de saúde e com o poder aquisitivo do usuário (BRASIL, 2017).

Uma das limitações dos fatores ligados ao antimicrobiano é relativa aos dados farmacocinéticos e farmacodinâmicos dos medicamentos, que na maioria das vezes não estão disponíveis para os pacientes neonatais, além da alta frequência da variação farmacocinética interindividual (OSOWICKI et al.,2015).

Entre as variações farmacocinéticas conhecidas nos neonatos pode-se destacar o pH elevado apresentando relativa acloridria, quadro que afeta diretamente na absorção (BRASIL, 2008), água corporal elevada e baixa concentração de proteínas, afetando diretamente na distribuição dos fármacos (JACQZ-AIGRAIN, 2011). Já em relação à biotransformação, o sistema enzimático microsomal hepático é imaturo, quadro ocasionado pela falta de indução enzimática (BRASIL, 2008). Por fim, a excreção é afetada, já que o mecanismo de depuração renal está comprometido (ALCORN; MCNAMARA, 2003).

É importante destacar que as alterações fisiológicas pós-natais em conjunto com uma compreensão incompleta da ontogenia de importantes sistemas enzimáticos e farmacogenética/genômica que são fatores determinantes para determinar a variabilidade interindividual na disposição e resposta do medicamento não são levados em consideração nas doses dos medicamentos que são destinados aos neonatos (EUTENEUER et al,2019).

É ainda relevante, em relação às boas práticas de prescrição, a definição da posologia do antimicrobiano, que deve ser realizada adequadamente, considerando dose, intervalo entre administrações e duração do tratamento. Interessa ainda a forma de preparo e administração do antimicrobiano, devendo-se considerar a melhor via de administração, levando em conta os fatores individuais, bem como a definição da forma de preparo do antimicrobiano, descrevendo o diluente para a reconstituição em casos de antibióticos na forma de pó liofilizado para solução injetável ou para suspensão oral, e na diluição em casos de solução injetável de administração direta ou infusão intravenosa, devendo-se levar em conta o que é recomendado por cada fabricante (BRASIL, 2017).

Os programas de administração de antibióticos nas UTIN constituem uma maneira plausível de garantir que as infecções neonatais continuem sendo tratáveis enquanto os esforços

para o desenvolvimento de uma prescrição antibiótica ideal são realizados (TZIALLA et al.,2012).

3.5 Importância da implantação de programas de gerenciamento de antimicrobianos

A resistência bacteriana tornou-se um problema mundial, ensejando a discussão de várias medidas para seu controle. Entre elas, encontra-se a formulação de programas de gerenciamento de antimicrobianos.

O “*Antimicrobial Stewardship Program (ASP)*” é um programa de gerenciamento de antimicrobianos definido no Protocolo da Sociedade Americana de Doenças Infecciosas (IDSA). Consiste em um conjunto de intervenções coordenadas, com o objetivo de melhorar e medir o uso adequado dos antimicrobianos por meio da promoção da seleção otimizada do regime antimicrobiano ideal (IDSA, 2016).

O ASP tem como objetivos elaborar medidas de prevenção e controle de infecção, para prevenir ou retardar o aparecimento da resistência antimicrobiana e a transmissão de agentes patogênicos antimicrobianos resistentes. As medidas elaboradas podem ser utilizadas nos hospitais tanto para os adultos quanto na pediatria e neonatologia. Assim, várias estratégias são aplicadas para melhorar o tratamento com ATM, diminuir as consequências não intencionais e otimizar os resultados clínicos. A aplicação dessas medidas proporciona a redução dos custos dos cuidados de saúde, sem prejudicar sua qualidade (AMERICAN SOCIETY OF HEALTH-SYSTEM PHARMACISTS, 2015).

No Brasil, seguindo o arcabouço conceitual e técnico operacional do ASP, a Gerência de Vigilância e Monitoramento em Serviços de Saúde (GVIMS), pertencente à Gerência Geral de Tecnologia em Serviços de Saúde (GGTES), que fazem parte da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), elaborou a Diretriz Nacional para Elaboração de Programa de Gerenciamento do Uso de Antimicrobianos em Serviços de Saúde, adaptada à realidade nacional (BRASIL, 2017).

A portaria GM/MS nº 2616, de 12/05/1998, estabelece que todo serviço de saúde brasileiro tem a obrigatoriedade de elaboração e implementação de um programa para uso racional de antimicrobianos por meio das Comissões de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH), em concordância com o estabelecido pelo Plano de Ação Global da OMS e pelo Programa Nacional de Prevenção e Controle de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (PNPCIRAS) (BRASIL, 1998).

A execução de um Programa de Gerenciamento de Uso de Antimicrobianos deve englobar uma abordagem multifacetada, incluindo políticas, diretrizes, vigilância da

prevalência-padrões de resistência e do consumo de antimicrobianos, bem como a educação e auditoria de seu uso. Para a implantação e execução desse programa nos hospitais, são necessários elementos essenciais como: 1) apoio da alta direção do hospital; 2) definição de responsabilidades de todos os profissionais envolvidos; 3) educação; 4) desenvolvimento de ações para melhorar a prescrição de antimicrobianos; 5) monitoramento do programa e 6) divulgação de resultados (BRASIL, 2017).

Na realidade norte-americana antes da introdução dos programas de gerenciamento de antimicrobianos, os médicos infectologistas eram os responsáveis pela administração e controle dos antimicrobianos nos hospitais. Atualmente, o Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) determina e codifica ASPs para todos os hospitais dos EUA (CUNHA, 2018).

Um dos pontos primordiais na implantação de um ASP é a sua adequação de acordo com as características dos hospitais, a exemplo do tamanho, localização, ensino, hábitos de prescrição de antibióticos da equipe, padrões de resistência e entre outros pontos. Observa-se, desse modo, que não existe padronização que se encaixe para todos os tipos de hospitais (CUNHA, 2018).

Especialmente nos hospitais pediátricos, antes de introduzir um ASP de forma eficaz é necessário realizar uma pesquisa de implementação, destacando que, em países de baixa e média renda, as opções para o tratamento de infecções são limitadas (DA SILVA et al., 2017).

Para que um programa de gerenciamento de antimicrobianos seja bem sucedido, é necessário o apoio da administração e da equipe médica. De todo modo, constatam-se resultados positivos após a implantação dos ASPs, o que não exclui as diferenças entre os programas hospitalares, visto a diversidade de cada hospital (CUNHA, 2018).

Um ponto relevante, de acordo com a revisão sistemática realizada por Araújo e colaboradores, em 2017, é que, durante a realização do estudo, os autores não encontraram nenhum artigo que retratasse a implantação de ASP em países de baixa renda. O que torna o quadro alarmante, pois a resistência antimicrobiana é emergente nos países de baixa renda, especialmente dos microrganismos gram-negativos. Assim, a disseminação do conhecimento em como elaborar e executar ASPs eficazes nesses ambientes é uma necessidade urgente (BECERRA et al., 2010; ROGERS et al., 2014)

3.6 Cálculo da dose diária definida de antibióticos e sistema ATC/DDD

Devido a necessidade de unificar o consumo de medicamentos para que fosse possível uma padronização mundial, o *Norwegian Medicinal Depot* (NMD) desenvolveu a unidade Dose

Diária Definida (DDD) e o Sistema de Classificação Anatômico-Terapêutico-Química (ATC) (MAHA,2017).

O sistema ATC/DDD é recomendado desde 1996 pela OMS para padronização de estudos de consumo de medicamentos, devendo ser utilizado principalmente em países em desenvolvimento com o fim de promover seu uso racional (WHO, 2018).

Para compreender o sistema de classificação ATC, é necessário interpretar a classificação das substâncias ativas que são divididas em cinco grupos diferentes de acordo com o órgão ou sistema sobre o qual atuam e suas propriedades terapêuticas, farmacológicas e químicas. A primeira classificação (1º nível) são dos quatorze grupos anatômicos / farmacológicos principais. O 2º nível são os subgrupos de cada grupo principal farmacológicos ou terapêuticos. O 3º e 4º níveis são subgrupos químicos, farmacológicos ou terapêuticos e o 5º nível é a substância química (WHO, 2021).

A Dose Diária Definida (Defined Daily Dose – DDD) de antibióticos é uma medida utilizada nos hospitais para avaliar o consumo. Preconizada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e pelo Protocolo da Sociedade Americana de Doenças Infecciosas (IDSA), a DDD atualmente é a medida de consumo mais utilizada (BRASIL, 2017).

Entre os objetivos da DDD, encontra-se monitorar o uso racional e irracional dos medicamentos, com o intuito de melhorar a utilização através de comparações de consumo dos antimicrobianos em níveis internacionais (WHO, 2019).

A Dose Diária Definida é considerada a dose média de um medicamento utilizado por adultos em sua principal indicação. É utilizada como padrão o peso de um adulto de 70kg, enquanto que, para expressão da média diária de manutenção, utiliza-se a unidade de medida grama (g) (BRASIL, 2017).

Fórmula do cálculo da DDD:

$$DDD = \frac{A/B}{P} \times 1000$$

- A= Total do antimicrobiano consumido em gramas (g), no período de tempo considerado.
- B= Dose diária padrão do antimicrobiano calculado em gramas para adulto de 70kg, sem insuficiência renal (definido pela OMS).
- P= Pacientes-dia, no período de tempo considerado.

As atualizações das DDD para os antimicrobianos são revisadas regularmente pela OMS, podendo ser conferidas no sítio https://www.whooc.no/atc_ddd_index/.

Após a utilização da DDD foram observadas algumas limitações podendo-se destacar: não determina a dose recomendada ou prescrita (WHO, 2020); subestimação a exposição ao antimicrobiano quando a dose diária administrada for reduzida para um paciente com função renal prejudicada, sendo que, a proporção de pacientes com insuficiência renal em um hospital é diferente da de outro hospital (POLK et al., 2007); valor da DDD fornecido pela OMS pode variar ao longo do tempo (MAHA, 2017); a impossibilidade de sua utilização na pediatria, devido, em especial, à variação de peso para essa população. Como o padrão utilizado pela OMS é de 70 kg em adultos, acaba sendo impossível determinar uma DDD pediátrica e atualmente (WHO, 2020).

3.7 Outras medidas de consumo de antimicrobianos

Outras medidas de consumo além do DDD refletem um agregado ou quantidade média de antimicrobianos, com expressão em gramas e utilização em nível de paciente, de um serviço, em uma unidade ou a nível hospitalar (BRASIL, 2017).

Dias de Terapia – (“*Days of Therapy*”- DOT)

A DOT (*Days on Therapy*) refere-se ao número de dias em que um paciente recebe um antimicrobiano (independentemente da dose) (BRASIL, 2017). Qualquer dose de um antimicrobiano recebida durante um período de 24 horas representa 1 DOT, sendo representado pela seguinte fórmula:

Fórmula do cálculo da DOT:

$$DOT = \frac{A}{B} \times 1000$$

- A= Número total (somatória) de dias de uso de cada antimicrobiano
- B= Total de pacientes-dia

Vantagens da utilização da DOT:

- A avaliação do DOT oferece maior precisão na relação entre o tratamento recebido quando comparado a DDD (BRASIL, 2017);

- Não é influenciada por alterações e atualizações da DDD provida pela OMS, pois é independente de idade e peso (POLK et al.,2007);
- Pode ser utilizada na população pediátrica (MAHA,2017).

Desvantagens da utilização da DOT:

- Necessita de dados individuais dos pacientes (PAKYZ et al.,2008);
- Não leva em consideração a administração de múltiplas doses ao dia e os impactos nas mudanças ou aumentos de dose (MAHA, 2017).

Duração da Terapia (“*Lenght of Therapy*” – LOT)

A LOT corresponde o número de dias em que o paciente recebe agentes antimicrobianos sistêmicos, independentemente do número de fármacos antibacterianos (BRASIL, 2017).

A LOT é representada pela seguinte fórmula:

Fórmula do cálculo da LOT:

$$LOT = \frac{A}{B} \times 1000$$

- A= Número total (somatória) de dias de uso de todos os antimicrobianos juntos
- B= Total de pacientes-dia

Vantagens da utilização da LOT:

- Fornece uma avaliação mais precisa da duração da terapia antibacteriana (BRASIL, 2017);

Desvantagens da utilização da LOT:

- Não pode ser usada para comparar o uso de medicamentos específicos (BRASIL, 2017);
- Não considera doses dos AMB ou terapias combinadas (MAHA, 2017).;

Atualmente, a medida de utilização de antimicrobianos mais utilizada é a DDD, apesar de a DOT ter maior precisão na relação entre o tratamento recebido e o paciente. Em comparação com a DDD. A LOT é a medida menos utilizada entre as três, apesar de fornecer uma avaliação mais precisa da duração da terapia antibacteriana que a DOT (BRASIL, 2017).

3.8 Lacunas da Dose Diária Definida em pediatria e neonatologia

Apesar dos antimicrobianos estarem entre os medicamentos mais prescritos para crianças a avaliação da utilização ainda não é padronizada, isso ocorre devido à falta de métodos

específicos para esta população. Entre as unidades que avaliam o uso de antimicrobianos a DDD é a recomendada pela OMS (WHO, 2019).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde, não é possível determinar a DDD em pediatria utilizando o sistema ATC/DDD, uma vez que, nesse público as prescrições das doses variam de acordo com a idade e o peso corporal e para o calcular a DDD é necessário que o peso seja padronizado (WHO, 2021; RAASTAD et al., 2015).

Mesmo com as limitações existentes para o cálculo da DDD em pediatria, estudos estão sendo elaborados com diferentes propostas para padronização da DDD. Um desses trabalhos foi elaborado por Montecatine-Alonso e colaboradores em 2019, sendo intitulado como: “*Antimicrobial defined daily dose adjusted by weight: a proposal for antibiotic consumption measurement in children*”. Como propostas para padronização de uma medida de consumo, o mesmo definiu o peso para a idade (50º percentil), sendo este calculado para a idade mediana da coorte usando tabelas padronizadas da Organização Mundial de Saúde. Já para definir o DDD (g) para cada antimicrobiano, calculou-se multiplicando o peso obtido pela dose recomendada (mg / kg) do antimicrobiano para a indicação infecciosa mais comum. Esse estudo foi realizado com crianças (<16 anos) de 10 hospitais espanhóis durante um período de 12 meses (MONTECATINE-ALONSO et al., 2019).

Em neonatologia, diante da inexistência de grande variação de peso entre os recém-nascidos, alguns estudos viabilizam a possibilidade de aplicação da DDD. Liem e colaboradores, em 2010, através de dados internacionais de estudos realizados em Unidades de Terapia Intensiva Neonatais, propuseram a Dose Diária Definida Neonatal (DDDn).

Seguindo a proposta da DDDn, deve-se utilizar como base o peso corporal de 2kg, sendo que as doses diárias foram definidas utilizando recursos externos e pelo auxílio de dois especialistas, um farmacêutico hospitalar e um especialista em doenças infecciosas em pediatria (LIEM et al., 2010).

Outro estudo recente, publicado em junho de 2021 por Villanueva-Bueno e colaboradores, propõe um design DDD alternativo aplicável para neonatos. O estudo foi realizado com recém-nascidos (<1 mês de idade) de 6 hospitais espanhóis durante um período de 12 meses. O peso e semanas de idade gestacional de cada recém-nascido foram as variáveis coletadas. O DDD (g) para cada antimicrobiano foi calculado multiplicando-se o peso obtido pela dose recomendada (mg / kg) do antimicrobiano para a indicação infecciosa mais comum selecionada pelo método Delphi (VILLANUEVA-BUENO et al., 2021).

A criação de um padrão para o cálculo da DDDn é necessária para mensurar o consumo na população neonatal, o que favorece o aumento da pesquisa e a comparação entre diferentes

unidades de saúde, possibilitando traçar um perfil real da utilização de ATM e direcionar ações para controle do uso indiscriminado de ATM.

É de suma importância a necessidade de estudos que incentivem o uso racional de ATM em pediatria e neonatologia, sendo que, na literatura atual, esses tipos de achados são escassos. Não existe padronização de medidas de consumo de medicamentos nesta população, o que dificulta a condução de estudos (MAHA, 2017).

A ANVISA, no Manual de Pediatria para Prevenção e Controle de Infecção Hospitalar, aponta que a vigilância de utilização de ATM é a principal estratégia para racionalizar o uso destes, e recomenda a utilização da metodologia ATC/DDD para o monitoramento de consumo de antimicrobianos, sendo a DDD calculada por 100 leitos-dia unidade de escolha para estudo em pacientes internados (BRASIL, 2006).

4. Materiais e Métodos

4.1 Tipo e período de estudo

Trata-se de estudo transversal, iniciado em março de 2020, com coleta de dados realizada no período de fevereiro a maio de 2021, com previsão de encerramento em fevereiro de 2022.

4.2 Local de estudo

A pesquisa foi realizada na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) do Hospital Geral, localizado em Guanambi-BA.

O Hospital Regional de Guanambi é considerado de médio porte, nível secundário, possuindo 140 leitos. Abrange 37 municípios (uma população estimada de 586 mil habitantes). Atualmente, é a unidade de referência em pronto atendimento da microrregião, além de ser referência em atendimento à gestação de alto risco. Possui ambulatório especializado e de segmento, conta com recursos humanos e tecnológicos para a prestação de assistência médica de média complexidade nas clínicas Médica, Cirúrgica, Pediátrica, Obstétrica, Internamento em UTI neonatal, UTI Adulto, UTI Neonatal e Neurocirurgia (SESAB, 2020).

Atualmente, a UTIN possui 10 leitos e conta com uma equipe multiprofissional composta por médicos, enfermeiros, psicólogos, farmacêuticos, assistentes sociais, fisioterapeutas, nutricionistas, terapeutas ocupacionais e técnicos de enfermagem, além de toda a equipe de apoio administrativo.

4.3 População de estudo

A pesquisa foi desenvolvida com pacientes que foram internados na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital Geral, localizado em Guanambi-BA. Por se tratar de uma pesquisa com dados obtidos de maneira retrospectiva, abrange participantes que foram internados no período de setembro de 2018 a junho de 2020, e que não são mais acompanhados no serviço.

4.4 Critérios de inclusão

Foram incluídos no estudo todos os RNs internados na UTIN no período de setembro 2018 a junho 2020, com o diagnóstico de sepse neonatal, que iniciaram ou finalizaram o uso de antimicrobiano sistêmico durante o período de internação em qualquer unidade do hospital.

4.5 Critérios de exclusão

Pacientes transferidos de outras instituições que já estavam em uso de antimicrobianos, pacientes transferidos para outras unidades de saúde e aqueles que fizeram uso de antimicrobianos por mais de 30 dias.

4.6 Coleta de dados

A coleta dos dados aconteceu entre os meses de fevereiro de 2021 a maio de 2021, utilizando dados dos prontuários de RNs internados na UTIN entre setembro de 2018 e junho de 2020. Mesmo tratando de informações oriundas de seres humanos, foi solicitado a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, por tratar-se de estudo com dados secundários originados de consultas a prontuários clínicos cujos participantes e seus responsáveis não podem ser contactados por não terem mais nenhuma vinculação com o serviço no qual a coleta de dados foi realizada.

Adicionalmente, ocorreu também, mediante a análise das prescrições dos antimicrobianos no período estudado e das informações que constam nos prontuários eletrônicos e manuais existentes no hospital, uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados sobre medicamentos, tais como: bulário eletrônico da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), MICROMEDEX 2.0 e *Up to date*, regulamentado pelo *Food and Drug Administration* (FDA), Scielo, PubMed, Medline, Guidelines.

4.7 Operacionalização de variáveis

As variáveis utilizadas no estudo foram relacionadas ao gênero do paciente, tipo do parto, classificação do peso ao nascer, desfecho, tempo de internamento, idade materna, idade gestacional, tempo de duração do parto, presença de bolsa rota, utilização previa de antimicrobianos durante a gestação, principal causa da utilização dos antimicrobianos durante a gestação, classificação da sepse, culturas realizadas, proteína C-reativa, antimicrobianos utilizados, frequência da associação de antimicrobianos por paciente (Anexo A). Também se utilizou a classificação *Anatomical Therapeutic Chemical Classification* (ATC), preconizada pela Organização Mundial de Saúde (OMS), para análise dos medicamentos prescritos quanto a suas propriedades farmacoterapêuticas e por fim houve a comparação da Dose Diária Definida do adulto com a neonatal após o cálculo.

Especificamente, algumas variáveis, foram categorizadas, para análise dos dados:

Peso de nascimento: primeiro peso do RN obtido logo após o nascimento.

- Baixo peso: peso ao nascer inferior a 2.500 g.

- Muito baixo peso: peso ao nascer inferior a 1.500 g.
- Extremo baixo peso: peso ao nascer inferior a 1.000 g.
- Dentro da normalidade: superior a 2500g.

Idade gestacional: duração da gestação medida do primeiro dia do último período normal de menstruação até o nascimento; expressa em dias ou semanas completos (Quadro 3).

Quadro 03- Classificação por idade gestacional

PRÉ-TERMO < 37 SEMANAS			TERMO	PÓS-TERMO
Prematuro extremo <28 semanas	Muito prematuro 28-<32 semanas	Moderado ou tardiamente prematuro 32-<37 semanas	37- < 42 semanas	42 semanas ou mais

Fonte: Adaptado de The Global Action Report on Preterm Birth, OMS, 2012.

Distermias: temperatura cutânea menor que 36,5° C (hipotermia) e maior que 37,5° C (hipertermia) (BRASIL, 2011).

Teste de Apgar: No apgar são avaliados cinco sinais vitais do recém-nascido, atribuindo-se a cada um deles uma nota que varia de zero a dois. Dessa forma, o índice total do bebê ao nascer pode variar de zero a dez, indicando desde as piores condições (zero) até as melhores possíveis (dez). Os cinco sinais objetivos devem ser avaliados no primeiro, quinto e décimo minutos após o nascimento (BRASIL, 2017; BRASIL, 2011).

Frequência cardíaca: pode se alterar dependendo da atividade e estado do RN. A variação normal em RN saudáveis é de 110-160 batimentos/minuto; no pré-termo, geralmente a frequência é mais próxima dos 160 batimentos por minuto. Valores abaixo de 100 bpm foram considerados como bradicardia (BRASIL,2011; BRASIL,2017)

Frequência respiratória: No período neonatal os valores normais variam de 40 a 60 respirações por minuto. Taquipneia foi definida como frequência respiratória acima de 60 ipm (BRASIL, 2011)

Exame proteína-C reativa (PCR): o método utilizado foi a aglutinação do látex. O resultado negativo refere ausência de aglutinação indicando um teor de PCR inferior a 6 mg/L. O resultado positivo indica presença de aglutinação indicando um teor de PCR igual ou superior a 6 mg/L (BRASIL, 2017).

Leucocitose: Foi definida como contagem global de leucócitos >25.000 células/mm³. Embora haja definição de variação nos primeiros dois dias de vida, sendo descrito como >30.000 (12-24h) e >21.000 (>48h). essas faixas não foram consideradas na definição utilizada neste estudo (BRASIL 2011).

Leucopenia: foi considerada como contagem global de leucócitos <5.000 células/mm³ (BRASIL, 2011).

Plaquetopenia: <150.000 (BRASIL2017).

4.8 Processamento e análise dos dados

Foi utilizado, para interpretação dos resultados do estudo, o método de análise quantitativa, empregando o programa Microsoft Excel[®]2010, e as análises estatísticas complementares foram processadas no pacote estatístico STATA[®], versão 13.0, utilizando-se também a classificação internacional *Anatomical Therapeutic Chemical Classification* (ATC).

Para o cálculo da DDD, primeiramente foi obtida a dose média em mg/kg/dia de acordo com a principal indicação (Quadro 4). A relação de AMB foi analisada e, identificada a sua principal indicação, utilizando os dados de diagnóstico. Adicionalmente, também foi obtida dose média por diferentes faixas de peso.

Figura 1- Cálculo da Dose Média

$$\begin{array}{c} \textit{Dose média de Manutenção Diária} \\ = \\ \textit{Dose média (mg) x n° de administrações diárias} \end{array}$$

Para calcular a DDDn, a dose de manutenção diária foi multiplicada pelo peso médio, chegando assim à DDDn, que consiste na dose média de manutenção diária de um AMB em sua principal indicação, baseando-se no peso médio.

Figura 2- Cálculo da Dose da Dose Definida Diária Neonatal

$$\begin{array}{c} \textit{Dose Diária Definida Neonatal (DDDn)} \\ = \\ \textit{Dose média de manutenção diária (g)x Peso Médio neonatal} \end{array}$$

Em seguida, para comparar a DDDn com a preconizada pela OMS (a DDD adulto), foi dividido o valor da DDD adulto pelo valor da DDD neonatal. Os dados da DDD adulto foram obtidos através do WHO ATC/DDD index 2019 no site https://www.whocc.no/atc_ddd_index/.

As variáveis clínicas, laboratoriais e a história obstétrica dos pacientes recém-nascidos internados foram descritas com medidas de tendência central e dispersão, quando contínuas, e com medidas de frequência simples e relativa, quando categóricas. Os dados foram comparados entre as classes de antimicrobianos na busca de identificar fatores que possam predizer o perfil de prescrição utilizado. Foi conduzido, a princípio, uma análise exploratória.

4.9 Aspectos éticos

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade do Estado da Bahia (UNEB) com o parecer de aprovação número 4.463.864, também obteve aprovação da Comissão de Ensino e Pesquisa (COEP) do Hospital Geral de Guanambi. Foram adotados todos os critérios estabelecidos na Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012, respeitando os princípios da bioética, autonomia, não maleficência, beneficência, justiça e equidade, assegurando também os direitos e deveres inerentes aos participantes da pesquisa, à comunidade científica e ao Estado. Vale ressaltar que a pesquisa precisou justificar a dispensa da utilização do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, pois envolveu a análise de prontuários. Para preservar o anonimato dos participantes, foram utilizadas algumas medidas, como: não divulgação de nome de pacientes; não utilização ou repasse das informações confidenciais a que tiver acesso, em benefício próprio ou de terceiros, no presente ou futuro, assumindo responsabilidade integral por seu sigilo.

5. Resultados

5.1 Caracterização clínica

Foram analisados 712 prontuários, sendo que desses, 410 (57,5%) atendiam aos critérios de inclusão do estudo, o tempo de internamento variou de 1 a 275 dias, com mediana (p25 – p75) de 15 (10-30) dias. As características sócio-demográficas e do internamento estão resumidas na tabela 1.

Tabela 1 – Descrição das características relacionadas ao parto, nascimento, tempo de internamento e ocorrência de óbito dos 410 RNs internados na UTIN do HGG, entre setembro de 2018 e junho de 2020, Guanambi, Bahia.

Variáveis	n (%)
Sexo masculino	217 (53,0%)
Sexo feminino	193 (47,0%)
Tipos de parto	
Cesariana	240 (58,6%)
Vaginal	167 (40,7%)
Sem informação	3 (0,7%)
Classificação do RN ao nascer	
Extremo baixo peso (Inferior a 1.000g)	32 (7,8%)
Muito Baixo peso (Inferior a 1.500 g)	53 (12,9%)
Baixo peso (Inferior a 2.500 g)	179 (43,7%)
Dentro da normalidade (Acima de 2500g)	146 (35,6%)
Peso ao nascer (em gramas)	
Média (DP)	2.213,9 (833,3)
Mediana (p25 – p75)	2.142,0 (1.630,0 – 2.805,0)
Desfecho	
Alta	384 (93,7%)
Óbito	26 (6,3%)
Tempo de internamento	
Média (DP)*	22,8 (23,8)
Mediana (p25 – p75)	15,0 (10,0 – 30,0)

RN: recém-nascido; DP: desvio-padrão; g: gramas; p25: percentil 25; p75: percentil 75

Observou-se predomínio de RNs masculinos, com via de parto artificial e baixo peso. A prevalência de óbito observada foi de 6,3%.

5.2. Antecedentes obstétricos

Em relação aos antecedentes obstétricos, os dados estão descritos na tabela 2.

Tabela 2- Antecedentes obstétricos dos pacientes internados na UTIN do HGG, município de Guanambi, Bahia, 2021.

Variáveis	Total N (%)	Óbito		P
		Sim N (%)	Não N (%)	
Idade materna	N=398			
Média (DP)	27,5 (7,1)	27,2 (8,6)	27,6 (7,0)	0,823 ¹
19 – 39 anos	332(98,4%)	18 (5,42)		0,073 ²
Até 18 anos	44(11%)	5 (11,4)		
40 anos ou mais	21(5,27%)	3 (14,3)		
Idade gestacional	N=404			
Média (DP)	34,4(4,0)	34,6 (3,8)	31,9 (5,7)	0,001 ¹
Termo (37 - < 42 sem)	127 (31,4)	8 (6,3)		<0,001 ³
Prematuro (< 37 sem)	277 (68,5)	18 (6,5)		
32 - < 37 sem	195 (70,4)	5 (2,6)		
28 - < 32 sem	56 (20,2)	6 (10,7)		
< 28 sem	26 (9,4)	7 (26,9)		
Tempo de duração do parto	N = 299			>0,999 ²
<12 horas	214 (71,6)	16 (7,5)		
12-24 horas	27 (9,0)	2 (7,4)		
> 24 horas	58 (19,4)	4 (6,9)		
Bolsa rota	N=369			0,929 ⁴
Rompimento precoce	159 (43,1)	8 (5,0)		
Durante o trabalho de parto	210 (56,9)	11 (5,2)		
Infecção do Trato urinário	N=404			0,246 ²
Sim	115 (28,5)	4 (3,5)		
Não	289 (71,5)	20 (6,9)		
Utilização prévia de ATM	N=404			0,305 ⁴
Sim	140 (34,7)	6 (4,3)		
Não	264 (65,3)	18 (6,8)		

DP: desvio-padrão; ATM: antimicrobiano; ¹teste t não pareado; ²teste exato de Fisher; ³teste do qui-quadrado de tendência linear; ⁴teste do qui-quadrado

A principal causa para a utilização de antimicrobianos no período da gestação foi infecção do trato urinário, sendo que 117 (83%) utilizaram para tratar ITU, 19 (14%) gestantes utilizaram devido a ruptura prematura de membranas e 4 (3%) devido outras causas.

Em relação ao diagnóstico de doenças sexualmente transmissíveis, 8 pacientes foram diagnosticados com sífilis e 1 com HTLV.

Não houve totalidade de dados para estas variáveis, com perda variando de 27,1% a 1,5% das observações. Observou-se mortalidade significativa e crescente entre os RNs com prematuridade moderada e extrema ($p < 0,001$). Tendência a maior mortalidade foi observada entre as mães adolescentes e àquelas com idade \geq a 40 anos ($p = 0,073$).

5.3 Exames Clínicos e laboratoriais

A tabela 3 mostra as características clínicas do RNs correspondente a primeira avaliação médica do internamento na UTIN e algumas características laboratoriais entre os RNs avaliados e segundo ocorrência de óbito.

Tabela 3- Diagnósticos mais frequentes e exames laboratoriais realizados para os pacientes internados na UTIN do Hospital Geral de Guanambi, Guanambi, Bahia.

Variáveis	Total N (%)	Óbito		P
		Sim N (%)	Não N (%)	
Temperatura (°C)	N=407			
Média (DP)	36,2 (0,8)	36,2 (0,7)	35,8 (1,1)	0,010 ¹
36,5-37,5	136 (33,4)	2 (1,5)		0,003 ²
> 37,5	9 (2,2)	2 (22,2)		
< 36,5	262 (64,4) ¹	21 (8,0)		
Frequência Cardíaca (bpm)	N=410			
Média (DP)	140,3(16,2)	140,2 (15,7)	141,3 (23,6)	0,745 ¹
Bradycardia ausente	408 (99,5)	25 (6,1)		0,123 ²
Bradycardia presente	2 (0,5)	1 (50,0)		
Frequência Respiratória (ipm)	N = 407			
Média (DP)	51,4 (13,4)	51,5 (13,2)	57,3 (35,9)	0,348 ³
Taquipneia ausente	330 (81,1)	17 (5,2)		0,186 ⁴
Taquipneia presente	77 (18,9)	7 (9,1)		
Leucócitos (cél/mm³ x 1000)	N=400			
Média (DP)	12,14 (0,81)	12,02 (0,81)	14,3 (0,77)	0,206 ¹
5.000 – 25.000	374 (93,5)	19 (5,1)		0,164 ²
< 5.000	13 (3,3)	1 (7,7)		
> 25.000	13 (3,3)	2 (15,4)		

Tabela 3 (continuação)

Variáveis	Total N (%)	Óbito		P
		Sim N(%)	Não N(%)	
Plaquetas (cél/mm³ x 100.000)	N=400			
Média (DP)	265,0 (96,8)	265,8 (97,6)	250,6 (80,8)	0,474 ¹
Plaquetopenia ausente	376 (94,0)	21 (5,6)		>0,999 ²
Plaquetopenia presente	24 (6,0)	1 (4,2)		
PCR qualitativo (mg/L)	N=404			0,401 ²
Até 6	283 (69,7)	18 (6,4)		
12 - 24	66 (16,3)	2 (3,0)		
48 em diante	57 (14,0)	5 (8,8)		

°C: graus Celsius; DP: desvio-padrão; bpm: batimentos por minuto; ipm: incursões por minuto; células; ¹teste t não pareado; ²teste exato de Fisher; ³teste t não pareado com variâncias desiguais; ⁴teste do qui-quadrado.

Dos 410 pacientes, 178 (43,4%), realizaram o exame de hemocultura, sendo que desses, somente dois microrganismos foram isolados (*Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus*). O diagnóstico mais frequente foi o de sepse neonatal precoce presumida 406 (99%) e somente 4 (0,97%) pacientes tiveram o diagnóstico de sepse neonatal tardia.

Observou-se que a presença de instabilidade térmica foi associada a maior ocorrência de óbitos, especialmente, para os RNs com hipertermia (22,2% de óbitos neste grupo). A presença de bradicardia foi pouco representativa no grupo estudado, embora 50% (1/2) dos RNs com esta condição tenha apresentado o desfecho óbito (tabela 3).

Para os exames avaliados, na presença de leucocitose observou-se um percentual de óbito 3x maior (15,4% vs. 5,1%) quando comparado a faixa considerada adequada, sem associação estatística (p=0,164) na análise univariada. Achado similar foi observado para a dosagem de PCR, para a qual não foi observada associação.

Em relação ao peso ao nascer, observou-se um crescimento na prevalência de óbito à medida que os RNs tinham menores valores. Especificamente, foram observados, respectivamente, mortalidade de 5,5%, 2,2%, 7,6% e 31,3% para os que nasceram com mais de 2.500g, entre 1.500g e 2.500g, entre 1.500 e 1.000g e abaixo de 1.000g (p_{tendência}<0,001).

Para a presença de prematuridade, considerada como variável dicotômica, não foi observado diferenças, sendo a frequência de óbito de 6,3%, entre os RNs nascidos a termo, e 6,5% para aqueles prematuros (p=0,940). Contudo, maior gravidade de prematuridade se associou a maior ocorrência de óbito (p_{tendência}<0,001), como mostrado na tabela 4, com RP_{bruta} de 4,27 (IC95%:1,70 – 10,76).

Tabela 4 – Razões de prevalência brutas e ajustadas para a ocorrência de óbito segundo variáveis da história obstétrica e características clínicas e laboratoriais dos 410 RNs avaliados, internados na UTIN do Hospital Geral de Guanambi, Guanambi, Bahia.

Variável	RP _{bruta} (IC95%)	P	RP _{ajustada} (IC95%) (Modelo Saturado)	RP _{ajustada} (IC95%) (Modelo Final)
Tipo de parto		0,336		
Natural	1,0		-	-
Artificial	0,70 (0,33 – 1,46)		-	-
Idade Gestacional (semanas)		<0,001		
Termo (37 — 42)	1,0		1,0	-
PT moderado/tardio (32 — 37)	0,41 (0,14 – 1,22)		0,71 (0,24 – 2,05)	-
PT muito prematuro (28 —32)	1,70 (0,62 – 4,68)		0,87 (0,11 – 6,79)	-
PT extremo (< 28)	4,27 (1,70 – 10,76)		0,39 (0,05 – 2,85)	-
Peso ao Nascer (g)		<0,001		
Acima de 2.500	1,0		1,0	1,0
Entre 2.500 – 1.500	0,41 (0,13 – 1,33)		1,16 (0,44 – 3,02)	NS
Entre 1.500 – 1.000	1,38 (0,43 – 4,39)		2,98 (0,69 – 12,92)	NS
Inferior a 1.000	5,70 (2,41- 13,32)		19,40 (2,59 – 145,10)	9,30 (4,10 – 21,12)
Tempo de internamento (dias)		<0,001		
1-7	1,0		1,0	1,0
8-15	0,05 (0,02 – 0,16)		0,16 (0,03 – 0,77)	0,12 (0,03 – 0,47)
> 15	0,07 (0,03 – 0,17)		0,07 (0,02 – 0,24)	0,08 (0,03 – 0,22)

Tabela 4 (continuação)

Variável	RP _{bruta} (IC95%)	P	RP _{ajustada} (IC95%) (Modelo Saturado)	RP _{ajustada} (IC95%) (Modelo Final)
Idade Materna (anos)		0,073		
19 – 39	1,0		1,0	-
< 18	2,10 (0,82 – 5,37)		2,91 (0,85 – 9,96)	-
≥ 40	2,63 (0,84 – 8,25)		1,57 (0,55 – 4,50)	-
ITU Materna		0,246		
Ausente	1,0		-	-
Presente	1,99 (0,70 – 5,69)		-	-
Bolsa Rota				
Durante o trabalho de parto	1,0		-	-
Rompimento precoce	0,96 (0,40 – 2,33)		-	-
Instabilidade térmica		0,003		
Ausente	1,0		1,0	1,0
Hipertermia	15,11 (2,39 – 95,38)		7,11 (1,65 – 30,55)	5,36 (1,89 – 15,23)
Hipotermia	5,45 (1,29 – 22,94)		2,42 (0,59 – 9,91)	NS
Bradycardia		0,123		
Ausente	1,0		1,0	-
Presente	8,16 (1,94 – 34,34)		0,10 (0,01 – 1,22)	-

Tabela 4 (Continuação)

	RP_{bruta} (IC95%)	P	RP_{ajustada} (IC95%) (Modelo Saturado)	RP_{ajustada} (IC95%) (Modelo Final)
Taquipneia		0,186		
Ausente	1,0		1,0	1,0
Presente	1,76 (0,76 – 4,11)		2,22 (0,73 – 6,76)	2,96 (1,13 – 7,76)
Alteração Leucocitária		0,164		
Ausente	1,0		1,0	-
Leucopenia	1,51 (0,22 – 10,49)		0,82 (0,35 – 1,91)	-
Leucocitose	3,03 (0,79 – 11,68)		4,27 (0,66 – 27,65)	-

PT: pré-termo; ITU: infecção do trato urinário; RP: Razão de Prevalência; IC0=95%: intervalo de confiança de 95%; NS: Não significante.

Como mostrado na tabela 4, o modelo saturado, que incluiu todas as variáveis com valor de $p < 0,20$, indicou o peso de nascimento abaixo de 1.000g, maiores tempos de internamento (acima de 7 dias) e hipertermia como variáveis associadas a ocorrência de óbito. No modelo final, ajustado para manter apenas as variáveis com $p < 0,05$, além das três anteriormente selecionadas, a presença de taquipneia também se mostrou associada a maior prevalência de óbito neonatal ($RP_{ajustada} = 2,96$; $IC95\%: 1,13 - 7,76$). Especificamente, o peso de nascimento $< 1.000g$ foi associado a maior prevalência de óbito ($RP_{ajustada} = 9,30$; $IC95\%: 4,10 - 21,12$), enquanto ficar mais de 15 dias internado mostrou ser o fator com maior redução da prevalência de óbito ($RP_{ajustado} = 0,08$; $IC95\%: 0,03 - 0,22$).

5.4 Utilização de antimicrobianos

Em relação ao perfil dos antimicrobianos prescritos, foram utilizados dez tipos diferentes de ATM (tabela 5). Considerando que o mesmo RN pode utilizar mais de um antimicrobiano durante o tratamento, para os 410 neonatos foram prescritos 885 antimicrobianos.

Tabela 5- Frequência de antimicrobianos prescritos para os 410 neonatos internados na UTIN do HGG entre setembro 2018 e junho 2020, município de Guanambi, Bahia.

Variável	N	%
ATM prescrito (Nº de prescrições)		
Amicacina	29	3,27%
Amoxicilina	1	0,11%
Ampicilina	407	45,9%
Benzilpenicilina sódica	2	0,22%
Cefepime	9	1,0%
Gentamicina	408	46,1%
Meropenem	3	0,33%
Oxacilina	21	2,37%
Piperacilina+Tazobactam	2	0,22%
Vancomicina	3	0,33%
Associação de ATM (Nº de neonatos)		
Ampicilina + gentamicina	406	99%
Oxacilina + amicacina	3	0,73%
Benzilpenicilina sódica + gentamicina	1	0,24%

Tabela 5 (continuação)

Mudança de esquema (2º esquema utilizado)	N	%
Oxacilina+amicacina	18	4,3%
Cefepime + amicacina	9	2,1%
Vancomicina+meropenem	3	0,73%
Mudança de esquema (3º esquema utilizado)		
Cefepime + amicacina	1	0,24%
Piperacilina+Tazobactam	2	0,48%
Vancomicina+meropenem	2	0,48%

ATM: antimicrobiano

Os antimicrobianos que tiveram maior frequência foram, a gentamicina, a ampicilina), a amicacina e a oxacilina, com, respectivamente, 408 (99,5%); 407 (99,2%); 29 (7,0%) e 21 (5,12%) prescrições (tabela 5).

Em relação à duração de tratamento com ATM a média (DP) de duração de tratamento foi igual a 9,8 (3,9) dias, variando de 1 a 33 dias de uso, com mediana (p25-p75) de 10,0 (9,0 – 11,0) dias. Entre os neonatos que usaram mais dois esquemas de antimicrobianos (N=31), essa média foi de 18,9 (5,5) dias, com mediana (p25-p75) de 19,0 (14,0 – 23,0).

Os antimicrobianos que mais foram utilizados associados foram a ampicilina com gentamicina, em 406 prescrições (99,0% dos neonatos).

As doses dos antimicrobianos utilizados na UTIN foram comparadas com as doses diárias recomendadas para tratamento da sepse por três bases de dados: *Thompson Micromedex*®, *Red Book* e Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) (Tabela 6).

Tabela 6- Comparação das recomendações de doses em mg/kg/dia dos dez antimicrobianos utilizados na UTIN do Hospital Geral de Guanambi para tratamento da sepse com três bases de dados nacionais e internacionais.

Antimicrobiano	Micromedex	Red Book	SBP	UTIN HGG
Amicacina	15-20	15-20	15-18	19,5
Amoxicilina	30	20 a 30	-	30,5
Ampicilina	150-200	150	50-100	295,3
Benzilpenicilina Sódica	100.000-250.000	100.000-150.000	50.000-200.000	97.780
Cefepime	-	60-100	60-100	134,6

Tabela 6 (Continuação)

Antimicrobiano	Micromedex	Red Book	SBP	UTIN HGG
Gentamicina	5-7,5	5	3,5-5	2,97
Meropenem	120	30-90	40	75,3
Oxacilina	150-200	50-100	100-200	74,84
Piperacilina e inibidor	240-300	240-300	-	161
Vancomicina	40	45-60	20-30	26,8

Analisando a comparação entre as doses utilizadas na UTIN do HGG foram bem próximas das encontradas nas três bases de dados. As maiores diferenças nas doses encontradas foram para os antimicrobianos ampicilinas e o cefepime que de acordo com as bases de dados apresentaram sobredose e a piperacilina e inibidor que apresentou subdose.

5.5 Comparação DDD neonatal e adulto

Para comparar a DDD neonatal com a de adulto primeiramente os antimicrobianos utilizados na UTIN foram classificados de acordo com seus códigos ATC, após essa etapa realizou-se o cálculo da dose de manutenção em mg/kg/dia. Para efetivar o cálculo da DDDn utilizou-se como base o peso médio da unidade (arredondado para 2Kg). A DDD de adultos está de acordo com a preconizada pelo *Anatomical Therapeutic Chemical Classifications System with Defined Daily Doses (ATC/DDD)* que utiliza como base 70kg. Por fim, foi calculado a diferença entre os da DDD adulto baseada no peso médio de 70kg e a DDDn encontrada.

No quadro 6 consta a representação dos antimicrobianos classificados de acordo com seus códigos ATC, as doses médias de manutenção para sepse neonatal em mg/Kg/dia, a DDDn baseada no peso médio de 2kg, e a diferença entre a DDD adulto e neonatal.

Quadro 6-Classificação ATC de cada antimicrobiano utilizado no HGG; Dose de manutenção em mg/kg/dia; valor em gramas da DDDn; valor em gramas da DDD adulto (WHO ATC/DDD) e fator de diferença entre DDD adulto e DDDn.

Classificação ATC	Antimicrobiano	Dose de manutenção em mg/kg/dia	DDD neonatal (g) (peso médio 2kg)	DDD adulto (g) (peso corporal 70kg)	Fator de diferença *(DDD adulto/ neonatal)
J01GB06	Amicacina	19,5	0,039	1	25,6
J01CA04	Amoxicilina	30,5	0,061	3	49,1
J01CA01	Ampicilina	295,28	0,590	6	10,1
J01CE01	Benzilpenicilina Sódica	97,78	0,195	3,6	18,4
J01DE01	Cefepime	134,6	0,27	2	7,4
J01GB03	Gentamicina	2,97	0,006	0,24	40
J01DH02	Meropenem	75,3	0,150	2	13,3
J01CF04	Oxacilina	74,84	0,149	2	13,4
J01CR05	Piperacilina e inibidor	161	0,322	14	43,4
J01XA01	Vancomicina	26,8	0,0536	2	37,3

*Divisão entre a Dose Diária Definida preconizada para adultos pela OMS e a Dose Diária Definida Neonatal encontrada no estudo.

Após cálculo da diferença entre o DDD adulto fornecida pela OMS e a DDDn, foram obtidos valores em média 26 vezes menores quando comparados ao DDD adulto. A principais diferenças encontradas foi para amoxicilina, que apresentou 49 vezes menor, a piperacilina e inibidor 43,4 vezes menor, a vancomicina 37,3 vezes menor e amicacina 25,6 vezes menor.

Para comparar os valores da DDDn obtidos neste estudo, foram utilizados dois estudos como base, o primeiro foi elaborado por Liem e colaboradores em 2010 e o outro estudo foi publicado por Villanueva-Bueno e colaboradores em junho de 2021. Os valores da diferença entre DDD adulto e neonatal encontrados nos dois estudos estão descritos no quadro 7.

Quadro 7- Comparação da DDD neonatal encontrada no presente estudo com as achadas nos trabalhos de Liem e colaboradores, 2010 e Villanueva-Bueno e colaboradores,2021.

<i>Antimicrobiano</i>	DDDn encontrada (2 kg)	DDDn* Liem e colaboradores (2kg)	DDDn* Villanueva- Bueno e colaboradores (2,687 kg)
Amicacina	0,039g		0,04g
Amoxicilina	0,061g	0,2g	0,08g
Ampicilina	0,590g	0,2 g	0,27
Benzilpenicilina Sódica	0,195g		0,12g
Cefepime	0,27g		0,27g
Gentamicina	0,006g	0,008g	
Meropenem	0,150g	0,120g	0,11g
Oxacilina	0,149g		
Piperacilina e inibidor	0,322g		0,54g
Vancomicina	0,0536g	0,06g	0,08g

6. Discussão

No presente estudo, os RNs que foram tratados na UTI neonatal para sepse neonatal eram, em sua maioria, do sexo masculino, nascidos de parto artificial, com baixo peso ao nascer, prematuros e que se apresentaram, clinicamente, com hipotermia e com leucograma, contagem de plaquetas e níveis de PCR dentro da normalidade. Adicionalmente, observou-se óbito precoce, até o 7º dia de vida, na maioria dos RNs que não sobreviveram, e foram identificados como fatores associados ao óbito, o peso de nascimento abaixo de 1.000g, a presença de hipertermia e taquipneia.

O Ministério da Saúde ressalta que recém-nascidos do sexo masculino apresentam duas a seis vezes mais chances de apresentarem sepse neonatal precoce que meninas. Supõem-se que isso ocorra devido à deficiência de receptores para interleucina-1 no sexo masculino, o que poderia predispor à infecção (BRASIL, 2011). Apesar dessa hipótese e da predominância de meninos entre aqueles que foram tratados como tendo sepse neonatal, o sexo do RN não se associou ao óbito no presente estudo.

O parto cesáreo, apesar da não exposição dos recém nascidos as bactérias vaginais e fecais, também é considerado um fator de risco para ocorrência da sepse, uma vez que, RNs nascidos por esta via, frequentemente, passam por internação hospitalar prolongada e início tardio da amamentação além da possibilidade de ocorrer transmissão placentária (FERRIERI; WALLEN, 2018; MUGADZA et al., 2018; BAGER et al., 2010). Deve-se destacar também, o viés de seleção da amostra analisada, dado que, em hospitais com maior nível de atenção à saúde e de referência para gestações de alto risco, a presença de morbidades maternas acaba por aumentar o risco de prematuridade e baixo peso, em geral, condições clínicas que predis põem a maior utilização da via artificial de parto e maior ocorrência de sepse neonatal, principalmente na forma tardia. Assim como o sexo do RN, este fator também não impactou na mortalidade.

Foi possível observar a relação entre o baixo peso e a presença de sepse neonatal, bem como com a maior frequência de óbito. Especificamente, foi encontrado uma prevalência de óbito mais de nove vezes, quando comparados aos RNs nascidos com 2.500g ou mais. A literatura aponta como uma das justificativas para que isso ocorra, a disfunção imunológica e ausência de anticorpos IgG maternos adquiridos por via transplacentária, devido desenvolvimento precoce desses recém-nascidos (BURGA-MONTOYA et al., 2019). Mesmo em crianças que não desenvolvem sepse neonatal, o extremo baixo peso é um conhecido fator de risco para óbito neonatal (BRASIL, 2011)

É consensual na literatura de que o baixo peso ao nascer é um fator para o aumento das infecções. Em um estudo realizado por Stoll e colaboradores, em 2010, estes autores demonstraram que, para cada 1000 RNs, a incidência de sepse neonatal precoce relatada foi de 0,57 entre àqueles com mais de 2.500 gramas, e 10,96, em neonatos com peso ao nascer entre 401-1500 gramas (STOLL *et. al*, 2010). Similarmente, a sepse neonatal tardia também é inversamente proporcional ao peso no nascer, quanto menor o peso maior a incidência de infecções (DONG; SPEER, 2014).

A prematuridade, em conjunto com o baixo peso ao nascer, são os principais fatores de risco para o desenvolvimento da sepse neonatal. Isso foi verificado no presente estudo, pois entre os RNs internados com sepse neonatal, mais de 65% deles tinham as duas condições. O risco de apresentar sepse entre os recém-nascidos prematuros e de baixo peso ao nascer é de três a dez vezes maior que os recém-nascidos termo e com peso adequado no nascimento para desenvolvimento de sepse neonatal (SHANE et al.,2017). Embora não tenha comparado essas variáveis entre os RNs nascidos na unidade hospitalar em que se realizou o presente trabalho, foi possível descrever uma associação 9,3 vezes superior de óbito entre os RNs com peso ao nascer inferior a 1.000g, confirmando os achados da literatura, entre os neonatos estudados.

Estudos realizados no Brasil também demonstram que a prematuridade é um fator de risco para o desenvolvimento da sepse neonatal, como por exemplo estudos realizados na cidade de Montes Claros, interior de Minas Gerais, no qual 60% dos RNs internados, em 2017, em hospital escola, eram pré-termos e também dados de uma instituição de referência estadual na assistência materno-infantil do Rio Grande do Norte, na qual se demonstrou que 78% dos nascimentos eram pré-termos (DOS SANTOS et al., 2019;SANTOS 2014).

Foi observado que a presença de taquipneia, embora não tenha sido a condição respiratória mais frequente, foi relevante entre os recém-nascidos do estudo, constituindo fator associado a maior frequência de óbito. A síndrome do desconforto respiratório é comum em recém-nascidos prematuros especialmente por terem desenvolvimento pulmonar incompleto, e tem se mostrado muito frequente, também em recém-nascidos a termo, com uma taxa de incidência relativamente alta 5%-10% (REUTER; MOSER, 2014; MCPHERSON; WAMBACH, 2018). Adicionalmente, quando o desconforto respiratório vem acompanhado com outros sintomas como letargia, apneia, febre e taquicardia, deve-se considerar a possibilidade de sepse neonatal (CHOWDHURY et al.,2019).

Embora, o fato de a coleta de dados ter sido em fonte secundária (prontuários), o que limita a qualidade do dado obtido, o presente trabalho observou que, tanto taquipneia quanto hipertermia foram fatores independentes associados a maior prevalência de óbito, o que reforça

o já descrito na literatura e torna os RNs com estas condições como prioritárias para a atenção multiprofissional precoce e intensiva (BRASIL, 2011; CHOWDHURY et al., 2019). Devido a semelhança dos sintomas é necessário avaliar cautelosamente os pacientes com suspeita de sepse para que dessa forma, os pacientes não sejam tratados com antimicrobianos de forma desnecessária. Embora não tenha sido o foco deste trabalho, todos os RNs estudados, até por terem apresentado suspeita de sepse neonatal, utilizaram antibióticos.

Em relação aos antecedentes obstétricos, para a idade materna abaixo dos 18 anos e acima dos 40 anos, observou-se uma maior ocorrência de óbito neonatal, contudo, não se antevê significativa, nos modelos multivariados utilizados. A literatura considera essas condições de idade materna como gestações de alto risco, o que aumenta a probabilidade de prematuridade e baixo peso ao nascer, fatores classicamente associados a maior ocorrência de sepse neonatal e mortalidade (SHANE et al., 2017; DONG; SPEER, 2014; BRASIL, 2011).

A ruptura precoce da membrana também é considerada um fator de risco para o desenvolvimento da sepse neonatal (PROCIANOY; SILVEIRA, 2019). No presente estudo, cerca de 43% dos neonatos apresentaram esse achado, que não foi associado a maior frequência de óbito. Quando ocorre a ruptura precoce da membrana, a incidência de sepse aumenta (RATHORE et al., 2020). Considerando a utilização prévia de antimicrobianos durante a gestação, 35% das gestantes utilizaram antimicrobianos, mas esse uso não se mostrou relevante para indicar maior mortalidade.

A infecção do trato urinário (ITU) durante a gravidez está associada ao maior risco de sepse neonatal. A probabilidade de mulheres com infecção urinária darem à luz recém-nascidos baixo peso e prematuros são bem maiores, sendo que esses são os principais fatores que desencadeiam a sepse neonatal (WENDEL et al., 2002). Além disso, a ITU durante a gravidez também pode estar associada a um aumento na mortalidade neonatal e septicemias por Gram positivos (Alexander et al., 1999). Ademais, metanálise recente, realizada por Bayih e colaboradores em 2021, realizada com um total de 36.016 neonatos incluídos em 27 estudos concluiu que os recém-nascidos de mães que tiveram infecção do trato urinário pré-natal apresentaram risco 3,55 vezes maior (IC95%: 2,04- 5,06) de desenvolver sepse neonatal em comparação com os recém-nascidos de mães que não tiveram infecção do trato urinário pré-natal (BAYIH et al., 2021). O rastreamento de gestantes com Infecção do trato urinário e o tratamento são ações fundamentais para que sejam evitadas complicações (BAYIH et al., 2021).

Durante o período da gravidez foi comprovado existir uma maior susceptibilidade por *Streptococcus do grupo B* (GBS) (RAABE e SHANE, 2019). Em um estudo realizado em

estados diferentes entre 2007 à 2009 comprovou que a incidência de doença invasiva devido ao GBS foi duas vezes maior em mulheres grávidas (0,04 / 1.000 mulheres-ano) em comparação com mulheres não grávidas (0,02 / 1.000 mulheres-anos) (DEUTSCHE et al., 2011). Em nível mundial a estimativa de que ocorra doença invasiva sistêmica por GBS em mulheres grávidas é de 0,38 casos por 1.000 gestações, com uma taxa de letalidade de 0,2% (HALL et al.,2017). Outro ponto relevante e que requer atenção é a associação da doença SGB materna sistêmica com as maiores chances de parto prematuro e sepse em bebês (HALL et al.,2017).

Observou-se uma baixa positividade das hemoculturas realizadas entre os RNs estudados. É um desafio o diagnóstico da sepse por meio da hemocultura. A confirmação da sepse por meio cultura é de aproximadamente 0,4-0,8 por 1000 recém-nascidos a termo em países de alta renda (BEKKER et al.,2014). No presente estudo, a taxa de positividade foi de 11,2/1000 hemoculturas realizadas. Aproximadamente 6 a 16 recém-nascidos recebem tratamento para sepse com cultura negativa na ausência de hemocultura positiva, o que contribui cada vez mais para o aumento do consumo de antimicrobianos (KLINGENBERG et al.,2018). Este fato reforça a necessidade de melhorias no processo de diagnóstico laboratorial e no uso racional dos antimicrobianos, bem como no descalonamento posterior. A razão para o alto número de hemocultura negativa ainda não é clara, abrindo questionamentos sobre o tratamento eficiente e os programas de manejo de antimicrobianos (KLINGENBERG et al.,2018).

Apesar da hemocultura ser considerada padrão ouro na identificação da sepse alguns pontos são levantados para justificar o grande número de hemoculturas negativas, podendo-se citar níveis baixos de bacteremia, pequenos volumes de sangue obtidos para realização da hemocultura, o tratamento com antimicrobianos maternos antes ou durante o parto, ou bactérias, fungos ou vírus fastidiosos o que pode mascarar o resultado. (VILLAR et al, 2006; BUTTERY, 2002; WIRTSCHAFTER et al., 2011; KLINGENBERG et al.,2018).

O uso limitado da microbiologia contribui para a indicação definitiva limitada e o alto consumo de antimicrobianos especialmente em países pobres e em desenvolvimento. Assim, outras formas de diagnósticos devem ser utilizadas de maneira complementar. Atualmente existem outros tipos de métodos utilizados de forma complementar para o diagnóstico da sepse como os biomarcadores e métodos moleculares baseados na reação em cadeia da polimerase. Outros adjuvantes potenciais futuros promissores são a metabolômica (BROMIKER et al., 2020).

Neste trabalho, foram avaliados o comportamento da proteína-C reativa (PCR), do leucograma e da contagem plaquetária. A dosagem da PCR é um exame barato, acessível e que vem se mostrado bastante promissor no diagnóstico complementar da sepse neonatal, uma vez

que, a secreção da proteína C tem início de 4 a 6 horas após estimulação, e o pico ocorre em 36 horas (BLOOS; REINHART, 2014). Alterações destes exames oscilaram em torno de 6% dos neonatos, para o leucograma e a contagem de plaquetas, e de 30% para elevação do PCR. Adicionalmente, nenhum destes marcadores foram associados a ocorrência de óbito.

Estudo elaborado por Bunduki e Adu-sarkodie em 2020, com pacientes neonatais internados em três hospitais de Butembo, na República Democrática do Congo, demonstrou que dos 228 neonatos triados para sepse, 69 (30,3%) tiveram hemocultura positiva, sendo que desses, 94 (41,2%) apresentaram PCR positivo. A sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos da PCR foram 95,7%, 82,4%, 70,2% e 97,8%, respectivamente. Concluindo, portanto, que a proteína C reativa é eficiente no diagnóstico da sepse neonatal, podendo ser útil especialmente em países pobres em que o exame de hemocultura não é disponível ou enquanto o exame da hemocultura não for disponibilizado (BUNDUKI; ADU-SARKODIE, 2020).

Outro estudo realizado com duzentas e oito amostras detectou por meio da hemocultura somente cinco amostras positivas. Já, a PCR positivou em 91 amostras das 203 amostras que não mostraram crescimento bacteriano na hemocultura, confirmando mais uma vez que a PCR em tempo real é extremamente importante para o diagnóstico da sepse neonatal (OESER et al., 2020).

Quanto a utilização dos antimicrobianos, a ampicilina, amicacina e gentamicina estão entre os medicamentos que foram mais prescritos nesse estudo, esses antimicrobianos também foram os mais utilizados em um estudo realizado por Oliveira e colaboradores em 2021. Esses antimicrobianos são os mais utilizados em neonatologia nas UTN, principalmente para fins de tratamento empírico, pois, de acordo a Sociedade Brasileira de Pediatria, tal quadro justifica-se em razão da baixa indução resistência, alta sensibilidade dos bastonetes gram-negativos à amicacina, além da ampla disponibilidade e baixo custo dos mesmos (JÚCA, 2016).

Nos Estados Unidos, os antimicrobianos aminoglicosídeos também são amplamente utilizados devido à sua extrema eficácia e especificidade de amplo espectro para organismos comuns na sepse neonatal (GARINIS et al., 2018). Porém, umas das questões preocupantes relacionados a utilização corriqueira desses antimicrobianos é a ototoxicidade induzida por aminoglicosídeos, uma vez que, é constatado que esses medicamentos possuem a capacidade de lesionar o ouvido interno (ou seja, a cóclea e o vestíbulo) comprometendo a execução de sua função (audição e equilíbrio) (KROS; STEYGER, 2019).

O tratamento com antimicrobianos para ser eficaz deve ter uma duração específica de acordo com cada caso. Alguns fatores podem direcionar essa duração como o resultado da

cultura e a gravidade da infecção (MAHA, 2017). O Estudo elaborado por Shane e colaboradores, em 2017, destaca que a duração do tratamento de sepse de início precoce ao ser utilizado a associação entre ampicilina mais aminoglicosídeo, deve ser de 10 dias. Em casos de bacteremia por *estreptococos do grupo B* e meningite não complicada o tratamento será de 14 dias. Em casos que ocorrem infecções complicadas, a terapêutica deve estender o tratamento para 21-28 dias (SHANE et al., 2017). No presente estudo, a duração mediana foi de 10 dias, com intervalo interquartil de somente 2 dias, e média de 9,8 dias e, entre aqueles, que utilizaram um segundo esquema antimicrobiano, presumindo quadro de maior gravidade, a média/mediana foram de 19 dias. Esses valores estão em conformidade com o observado na literatura (SHANE et al., 2017).

A associação dos antimicrobianos varia de acordo com o tipo de sepse, no nosso estudo a associação mais utilizada foi a gentamicina com ampicilina, sendo essa a combinação de antimicrobianos mais utilizada para o tratamento da sepse neonatal precoce (GKENTZI et al., 2019).

Um estudo publicado recentemente, realizado em 80 UTN alemãs, demonstrou que, para o tratamento da sepse neonatal precoce, a maioria das unidades (89%) prescreve uma combinação de um beta-lactâmico (principalmente ampicilina, às vezes penicilina G) e um aminoglicosídeo (gentamicina > tobramicina > amicacina), enquanto apenas uma minoria usa piperacilina (11%), piperacilina-tazobactam (4%), cefotaxima (10%) ou ampicilina-sulbactam. Para o tratamento da sepse neonatal tardia, foi verificado que as prescrições variavam, sendo que foram utilizadas as cefalosporinas de terceira geração (52%), carbapenêmicos (meropenem 18%) e 48% das unidades utilizam vancomicina empiricamente antes que qualquer patógeno Gram-positivo resistente à meticilina seja detectado (LITZ et al., 2019).

O estudo pioneiro que correlacionou a diferença entre os valores da DDD adulto e neonatal foi elaborado por Liem e colaboradores, em 2010. Nesse estudo, foi utilizado como base o peso de 2,0 kg, o mesmo valor utilizado no presente trabalho, após arredondamento (LIEM et al., 2010). Comparando os resultados encontrados por Liem e colaboradores com este estudo, os valores da DDDn e os valores da diferença entre DDD adulto e neonatal os valores mais próximos encontrados foram para a ampicilina, na qual a DDDn foi igual a 0,590g, sendo superior ao encontrado por Liem em 2,95 vezes. O valor da diferença entre DDD adulto e neonatal igual foi igual a 10,1 vezes e o encontrado por Liem e colaboradores foi 10, diferindo somente em 0,1.

Para o meropenem, a DDDn foi a igual a 0,150g, valor superior ao de Liem em 1,25 vezes e o valor da diferença entre DDD adulto e neonatal foi igual a 13,3 sendo que o valor encontrado por Liem foi 17, sendo superior a esse com diferença de 3,7.

A vancomicina apresentou DDDn igual a 0,0536g sendo inferior ao DDDn proposto por Liem e colaboradores em 1,11 vezes e a diferença entre DDD adulto e neonatal foi igual a 37,3, e o de Liem e colaboradores obteve o valor de 33 sendo inferior a esse com diferença de 4,3.

A gentamicina neste estudo a DDDn foi igual a 0,006g comparado com o Liem foi inferior 1,3 vezes e a diferença entre DDD adulto e neonatal foi igual a 40 superior, sendo que o de Liem e colaboradores obteve o valor de 30, com diferença de 10 deste estudo. A amoxicilina foi o que apresentou maiores diferenças comparando com o estudo de Liem, a DDDn neste estudo foi igual a 0,061g inferior ao de Liem em 3,27 vezes e o valor da diferença entre DDD adulto e neonatal neste estudo foi igual a 49,1 e no estudo de Liem e colaboradores foi 5, tendo uma diferença de 44,1.

Comparando o estudo de Villanueva-Bueno e colaboradores com este estudo, os valores da DDDn foram bem próximos, demonstrando a possibilidade de utilizar esta unidade de medida como padrão para comparação em estudos de consumo em neonatos. Foi encontrado o mesmo valor de DDDn para o antimicrobiano cefepime (0,27g). O antimicrobiano com maior diferença na DDDn comparando o estudo de Villanueva-Bueno e colaboradores foi a ampicilina na qual foi encontrado o valor de 0,27 e neste estudo o valor foi 0,590. Essa diferença é justificada pela dose de manutenção em que a dose utilizada para este estudo foi 295,28 mg/kg/dia, já no estudo em comparação foi 100mg/kg/dia.

Em outro estudo elaborado por Maha (2017) no Brasil, foi encontrada a dose de manutenção para ampicilina igual a 263,4mg/kg/dia, valor mais próximo do encontrado no presente estudo. Mesmo quando a utilização dos antimicrobianos ocorre para a mesma indicação, as doses de manutenção irão variar. Isso ocorre especialmente quando se compara dados de países diferentes (MAHA,2017).

Como verificado nos estudos citados, as DDDn para a maioria dos antimicrobianos são próximas das encontradas neste trabalho. As maiores diferenças nas DDDn são justificadas principalmente pelas diferenças entre as doses de manutenção, pois não existe um padrão internacional em neonatologia.

Assim, esses achados reforçam a possibilidade de se buscar uma padronização da DDD para neonatologia. A finalidade da padronização da DDD em neonatologia é estimar de forma real a utilização desses antimicrobianos nesses pacientes em todo o mundo. Sendo assim, este estudo evidenciou, utilizando dados reais de pacientes, que a metodologia proposta por Liem e

colaboradores pode ser reproduzível, uma vez que, os valores encontrados das DDDn foram aproximados, quando instituído um peso padrão de 2kg. É necessária a validação desse método em estudos futuros, uma vez que essa proposta pode estimar de forma real o consumo de antimicrobianos na neonatologia, prevenindo a resistência bacteriana.

Algumas limitações estão presentes no estudo. O uso de dados secundários de prontuários não permitiu clareza em algumas variáveis coletadas e outras não foram possíveis de serem operacionalizadas. Adicionalmente, o fato de não ter sido coletado o número de neutrófilos, dado que a neutropenia é um preditor mais fidedigno de sepse neonatal, pode ter mascarado o papel do laboratório na predição de óbito (Procianoy & Silveira, 2019). Também pode ser citado o fato de que muitos dos RNs podem ter sido tratados de maneira equivocada como tendo sepse neonatal, o que explica os bons índices de mortalidade observados, dado que a literatura costuma referir taxas maiores em unidades de média e alta complexidade. Apesar disso, os achados robustos de maior associação de extremo baixo peso ao nascer, hipertermia e taquipneia a maior frequência de óbito reforçam a qualidade dos dados obtidos. Quanto a aplicação da DDDn, como o o cálculo da dose de manutenção foi realizada com as doses prescritas para os pacientes internados, muitas das vezes era possível perceber erro na prescrição, uma vez que as prescrições eram modificadas posteriormente com por doses comumente utilizadas para o tratamento de sepse em neonatos. Porém, mesmo com a essa problemática os resultados são promissores quando comparado aos outros estudos.

6. Considerações Finais

Os dados apresentados nesse estudo demonstram as características clínicas, e o perfil da utilização dos antimicrobianos na UTIN do Hospital Geral de Guanambi, tendo como pontos principais associação dos fatores de risco para sepse neonatal com o óbito, o cálculo do peso médio dos pacientes neonatais internados e a dose de manutenção diária dos antimicrobianos utilizada durante o período do estudo, para que sucessivamente fosse calculado a DDDn.

Quanto as características e fatores de riscos dos recém nascidos observou-se primeiramente, que os RNs que foram tratados na UTI neonatal para sepse neonatal eram, em sua maioria, do sexo masculino, nascidos de parto artificial, com baixo peso ao nascer, prematuros, fatores descritos como de risco para sepse neonatal. Em segundo lugar, não foi observado predomínio de achados clínicos descritos como fatores de risco para óbito por sepse neonatal, pois não houve predomínio de hipotermia, alterações do leucograma, contagem de plaquetas e níveis de PCR entre os neonatos estudados. Em terceiro lugar, encontrou-se uma baixa frequência de positividade a hemocultura. Por fim, observou-se óbito precoce, até o 7º dia de vida, na maioria dos RNs que não sobreviveram, e foram identificados como fatores associados ao óbito, o peso de nascimento abaixo de 1.000g, a presença de hipertermia e taquipneia. Esses dados demonstra ao hospital o perfil dos seus pacientes além de possibilitar a implementação de medidas de melhorias.

Quanto ao cálculo da DDDn, o peso médio dos pacientes encontrado condiz obtido que a média dos pesos descritos em outros estudos, também a dose de manutenção diária dos antimicrobianos estavam dentro da faixa recomendada nas bases de dados, sendo que, somente em três antimicrobianos houve diferença considerável.

Após o cálculo da Dose Diária Definida neonatal dos antimicrobianos utilizados na UTIN do HGG, foi verificado que os valores são comparáveis com outros estudos internacionais e nacional, possibilitando a incorporação dessa proposta no monitoramento de consumo de AMB em unidades neonatais.

A utilização dos antimicrobianos é essencial no contexto hospitalar, sendo necessário a implantação de ações que viabilizem o uso racional. Com a padronização da DDDn como medida de monitoramento será possível comparar com dados reais o consumo dos antimicrobianos em pacientes neonatais em nível mundial, prevenindo o uso indiscriminado e principalmente a resistência bacteriana.

Referências

ALANIS, A. J. Resistance to antibiotics: are we in the post-antibiotic era?. **Archives of medical research**, 2005, 36.6: 697-705.

ALBUQUERQUE, V. M. T. A; TAVARES, C. A. T. Avaliação de indicadores de medicamentos: importância para a qualidade na prescrição médica. **Revista Brasileira de Farmacia Hospitalar Serviço Saúde**, São Paulo, 2011.

ALCORN, J.; MCNAMARA, P. J. Farmacocinética no recém-nascido. **Advanced drug delivery reviews**.2003, 55.5: 667-686.

ALEXANDER, J. M.; MCINTIRE, D. M.; LEVENO, K.J. Chorioamnionitis and the prognosis for term infants. **Obstetrics & Gynecology**, v. 94, n. 2, p. 274-278, 1999.

ANTIBIOTIC EXPERT GROUP. Therapeutic Guidelines: Antibiotic. Version 14. Melbourne: Therapeutic Guidelines Ltd; 2010. p. 198.

BARLAM, T.F. et al. Implementing an antibiotic stewardship program: guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. **Clinical infectious diseases**, v. 62, n. 10, p. e51-e77, 2016.

BAYIH, W.A. et al. The burden of neonatal sepsis and its association with antenatal urinary tract infection and intra-partum fever among admitted neonates in Ethiopia: A systematic review and meta-analysis. **Heliyon**, v. 7, n. 2, p. e06121, 2021.

BECERRA, M. R. et al. Epidemiologic surveillance of nosocomial infections in a Pediatric Intensive Care Unit of a developing country. **BMC pediatrics**, 2010, 10.1: 66.

BEKKER, V. et al. Incidence of invasive group B streptococcal disease and pathogen genotype distribution in newborn babies in the Netherlands over 25 years: a nationwide surveillance study. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 14, n. 11, p. 1083-1089, 2014.

BLOOS, F.; REINHART, K. Rapid diagnosis of sepsis. **Virulence**, v. 5, n. 1, p. 154-160, 2014.

BRASIL. Ministério da saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. Portaria nº 466, de 04 de junho de 1998. Regulamento Técnico para o funcionamento dos serviços de tratamento intensivo. Brasília: Ministério da Saúde, 1998.

BRASIL. Ministério da saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diretriz Nacional para Elaboração de Programa de Gerenciamento do Uso de Antimicrobianos em Serviços de Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Manual AIDPI neonatal. Organização Pan-Americana da Saúde. Brasília, 2012.

BRASIL. Ministério da saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consenso sobre o Uso Racional de Antimicrobianos, 7p, Brasília: Ministério da Saúde, 2001.

BRASIL. Ministério da saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Prevenção e Controle de Infecção Hospitalar, Pediatria. Brasília: Ministério da Saúde, 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Atenção à Saúde do Recém-Nascido - Guia para os Profissionais de Saúde. CUIDADOS GERAIS. 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Gerência de Vigilância e Monitoramento em Serviços de Saúde (GVIMS). Critérios diagnósticos de infecção associada à assistência à saúde: neonatologia. Brasil 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas. Atenção à saúde do recém-nascido: guia para os profissionais de saúde / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas. Brasília: Ministério da Saúde, 2011.

BRASIL. Ministério da saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos Coordenação-Geral de Assistência Farmacêutica Básica. Uso Indiscriminado de Antimicrobianos e Resistência Microbiana . Brasília; Ministério da Saúde, 2010.

BRASIL. Ministério da saúde. Secretária de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Formulário terapêutico nacional 2008: Rename 2006. Brasília: Ministério da Saúde, 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Estado da Saúde. Manual de neonatologia. São Paulo: SP, 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. Política nacional de medicamentos 2001/Ministério da Saúde, Secretaria de Políticas de Saúde, Departamento de Atenção Básica. – Brasília: Ministério da Saúde, 2001.

BUNDUKI, G. K.; ADU-SARKODIE, Y. The usefulness of C-reactive protein as a biomarker in predicting neonatal sepsis in a sub-Saharan African region. **BMC research notes**, v. 13, n. 1, p. 1-5, 2020.

BUTTERY, J. P. Blood cultures in newborns and children: optimising an everyday test. **Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition**, v. 87, n. 1, p. F25-F28, 2002.

CANNIZZARO, C. M.; PALADINO, M.A. Fisiología y fisiopatología de la adaptación neonatal. **Anestesia Analgesia Reanimación**, Montevideo, 2011. Disponível em:http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-12732011000200004. Acesso em: 18 jun. 2020.

CARMO, T. A.; FARHAT, F. C. L. G.; ALVES, J. M. Indicadores de Prescrição Medicamentosa: Ferramentas para Intervenção. Saúde em Revista, 2003.

CENTA, M. L. et al. A experiência vivida pelas famílias de crianças hospitalizadas em uma unidade de terapia intensiva neonatal. **Texto & Contexto - Enfermagem**, Paraná, 2004.

CHOWDHURY, N.; GILES, B. L.; DELL, S.D. Full-term neonatal respiratory distress and chronic lung disease. **Pediatric annals**, v. 48, n. 4, p. e175-e181, 2019.

COUTO, R. C.; PEDROSA, T.M.G. Unidades neonatais: Centro de terapia intensiva e berçário. In: *Infecção Hospitalar – Epidemiologia, Controle e Tratamento*. 3 ed. Rio de Janeiro. Editora: MEDSI, 2003.

CUNHA, C.B. Antimicrobial Stewardship Programs: Principles and Practice. **Med Clin North Am**. 2018.

DA SILVA, A. et al. Role of antimicrobial stewardship programmes in children: a systematic review. **Journal of Hospital Infection**, 2018, 99.2: 117-123.

DAMIANO, A.P., Netto, A. A., Pinto, A. C., Lovato Cassone, A. E., Millen F. C., Lima, G. M. L., Rosa, I. R. M. . . . Bueno, T. L. S. (2018) *Linha de Cuidado da Criança, Manual de Neonatologia*. (6ª ed). Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. São Paulo, Brasil.

DE OLIVEIRA, S. G. et al. Septicemia bacteriana do recém-nascido no brasil nos anos de 2013 a 2017/Bacterial septicemia of the newborn in brazil in the years of 2013 to 2017. **Brazilian Journal of Health Review**, 2020, 3.2: 1404-1421.

DEUTSCHER, M. et al. Incidence and Severity of Invasive Streptococcus pneumoniae, Group A Streptococcus, and Group BS treptococcus Infections Among Pregnant and Postpartum Women. **Clinical infectious diseases**, v. 53, n. 2, p. 114-123, 2011.

DONG, Y.; SPEER, C. P. Late-onset neonatal sepsis: recent developments. **Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition**, v. 100, n. 3, p. F257-F263, 2015.

DOS SANTOS, L. A. N. et al. Prevalência de sepse em neonatos internados em um hospital escola. **Revista Renome**, v. 8, n. 1, p. 58-66, 2019.

DUARTE, A. P. P.; ELLENZOHNII, L. A operacionalização do processo de enfermagem em terapia intensiva neonatal. **Revista de Enfermagem UERJ**, Rio de Janeiro, 2007.

ERSHAD, M.; MOSTAFA, A.; DELA CRUZ, M.; VEARRIER, D. Neonatal Sepsis. **Curr Emerg Hosp Med Rep**. 2019.

EUTENEUER, J. C. et al. Sugestões para dosagem de precisão informada por modelo para otimizar a terapia medicamentosa neonatal. **The Journal of Clinical Pharmacology** , v. 59, n. 2, pág. 168-176, 2019.

FERNANDES, F. M. N. **Prevalência da infecção hospitalar em unidades de neonatologia de salvador e região metropolitana**. 2006. Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação da Escola de Enfermagem da Universidade Federal da Bahia (Mestrado) - Título de Mestre em Enfermagem, Salvador, 2006.

FERRIERI, P. WALLEEN, L.D. Sepsis and neonatal meningitis. Gleason CA, Juul SE, editors. **Avery's Newborn Diseases**. 10th ed. Philadelphia, Elsevier; 2018. pp. 553–65.

FRANCIMAR, L. J. **O uso de antimicrobianos em unidade de terapia intensiva pediátrica**. São Paulo, Faculdade de São Paulo, Faculdade de Saúde Pública, 2016.

- GARINIS, A. C. et al. Monitoramento de neonatos para ototoxicidade. **Jornal internacional de audiologia** , v. 57, n. sup4, pág. S54-S61, 2018.
- GKENTZI, D.; DIMITRIOU, G. Antimicrobial stewardship in the neonatal intensive care unit: an update. **Current Pediatric Reviews**, 2019, 15.1: 47-52.
- HALL, J.et al. Maternal disease with group B Streptococcus and serotype distribution worldwide: systematic review and meta-analyses. **Clinical infectious diseases**, v. 65, n. suppl_2, p. S112-S124, 2017.
- HSIEH, E.M. et al Medication use in the neonatal intensive care unit. **Am J Perinatol**. 2014.
- INSTITUTO LATINO AMERICANO DE SEPSE. Campanha de sobrevivência a sepse protocolo clínico pediátrico, 2019.
- JACQZ-AIGRAIN, E. Drug policy in Europe: research and funding in neonates: current challenges, future perspectives, new opportunities. **Early human development** , 2011, 87: S27-S30.
- JUCÁ, F. L. **O uso de antimicrobianos em Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica**. 2016. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.
- KEARNS, G. L. et al. Developmental pharmacology--drug disposition, action, and therapy in infants and children. **N Engl J Med**, v. 349, n. 12, p. 1157-67, set 18, 2003.
- KIM, F.; POLIN, R. A.; HOOVEN, T. A. Neonatal sepsis. **BMJ**, 2020, 371.
- KLINGENBERG, C. et al. Culture-negative early-onset neonatal sepsis at the crossroad between efficient sepsis care and antimicrobial stewardship. **Frontiers in pediatrics**, v. 6, p. 285, 2018.
- KROS, C. J.; STEYGER, P.S. Aminoglycoside-and cisplatin-induced ototoxicity: Mechanisms and otoprotective strategies. **Cold Spring Harbor perspectives in medicine**, v. 9, n. 11, p. a033548, 2019.
- LAXMINARAYAN, R. et al. Access to effective antimicrobials: a worldwide challenge. **The Lancet**, v. 387, n. 10014, p. 168-175, 2016.
- LIEM, T.Y.; et al. Variation in antibiotic use in neonatal intensive care units in the Netherlands. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, 2010, 65.6: 1270-1275.
- LIN, C.et al. Complicated Streptococcus agalactiae sepsis with/without meningitis in young infants and newborns: The clinical and molecular characteristics and outcomes. **Microorganisms**, v. 9, n. 10, p. 2094, 2021.
- LITZ, J. E. et al. Management of early-and late-onset sepsis: results from a survey in 80 German NICUs. **Infection**, v. 47, n. 4, p. 557-564, 2019.
- MACHADO, J. R. et al. Influência das intercorrências maternas e fetais nos diferentes graus de corioamnionite. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 34, p. 153-157, 2012.

MAHA, L. R. S. Utilização de antimicrobianos em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal: elaboração de dose diária definida. 2017.

MCPHERSON, C.; WAMBACH, J. A. Prevention and treatment of respiratory distress syndrome in preterm neonates. **Neonatal Network**, v. 37, n. 3, p. 169-177, 2018.

MONTECATINE-ALONSO, E. et al. Antimicrobial defined daily dose adjusted by weight: a proposal for antibiotic consumption measurement in children. **Enfermedades infecciosas y microbiología clínica**, v. 37, n. 5, p. 301-306, 2019.

MUKHOPADHYAY, S.; et al. Medicines for the prevention and treatment of sepsis in the newborn. **Clinics in perinatology**. 2019. Vol. 46,2.

MURAHOVSKI, J. A criança com febre no consultório. **Jornal de Pediatria**, v. 79, p. S55-S64, 2003.

NUNES, B. M.; XAVIER, T. C.; MARTINS, R. R. Problemas relacionados a medicamentos antimicrobianos em unidade de terapia intensiva neonatal. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**. [S. l.], 2017.

OESER, C. et al. PCR para a detecção de patógenos na sepse neonatal precoce. **PLoS One**, v. 15, n. 1, pág. e0226817, 2020.

OLIVEIRA, C.S. et al. **Perfil de recém nascidos pré-termo internados na unidade de terapia intensiva do hospital de alta complexidade**. ABCS health Sci. São Paulo, v.40, n.1, p.28-32, 2015.

OLIVEIRA, C. R. V. et al. Utilização de antimicrobianos em uma Unidade de Terapia Intensiva Neonatal: um estudo transversal retrospectivo. **Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento**, v. 10, n. 1, pág. e29810111794-e29810111794, 2021.

OSOWICKI, J. et al. Australia-wide point prevalence survey of antimicrobial prescribing in neonatal units: how much and how good? **Pediatric Infectious Disease Journal**. 2015.

PAKYZ, A. L. et al. Trends in antibacterial use in US academic health centers: 2002 to 2006. **Archives of internal medicine**, v. 168, n. 20, p. 2254-2260, 2008.

POKHREL, B. et al. Bacteriological profile and antibiotic susceptibility of neonatal sepsis in neonatal intensive care unit of a tertiary hospital in Nepal. **BMC pediatrics**, v. 18, n. 1, p. 1-8, 2018.

POLK, R. E. et al. Measurement of adult antibacterial drug use in 130 US hospitals: comparison of defined daily dose and days of therapy. **Clinical infectious diseases**, v. 44, n. 5, p. 664-670, 2007.

PROCIANOY, R.S.; SILVEIRA, R.C. The challenges of neonatal sepsis management. **Jornal de pediatria**, 2019.

RAASTAD, R. et al. A worrying trend in weight-adjusted paediatric antibiotic use in a Norwegian tertiary care hospital. **Acta Paediatrica**, v. 104, n. 7, p. 687-692, 2015.

- RAPOSO, M. J. M. M. **Abordagem farmacológica em Neonatologia: Órfãos terapêuticos**. 2017. Dissertação defendida em provas públicas na Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias (Mestrado) - Título de Mestre em Enfermagem, Lisboa, 2017.
- RATHORE, H. et al. Frequency of Early-onset Neonatal Sepsis Following Prolonged Rupture of Membranes. **Cureus**, v. 12, n. 2, 2020.
- REUTER, S.; MOSER, C.; BAACK, M. Respiratory distress in the newborn. **Pediatrics in review**, v. 35, n. 10, p. 417, 2014.
- RODRIGUES, F. A.; BERTOLDI, A. D. Perfil da utilização de antimicrobianos em um hospital privado. **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio Grande do Sul, 2010. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S141381232010000700033&script=sci_abstract&tlng=pt. Acesso em: 10 jun. 2019.
- RODRIGUES, V.B.; BELHAM, A. Perfil dos recém-nascidos admitidos na UTI neonatal do hospital Santo Antônio, Blumenau/SC, entre 2014-2016. **Catarin Med.**, 2017.
- ROGERS, A. D.; et al. Ventilator associated pneumonia in major paediatric burns. **Burns**, 2014, 40.6: 1141-1148.
- SANTOS, A. P.S. et al. Nursing diagnoses of newborns with sepsis in a Neonatal Intensive Care Unit. **Revista latino-americana de enfermagem**, v. 22, p. 255-261, 2014.
- SHANE, A. L.; SÁNCHEZ, P. J.; STOLL, B. J. Neonatal sepsis. **The Lancet**, v. 390, n. 10104, pág. 1770-1780, 2017.
- SILVA, E. R. M. Análise do perfil das prescrições de antimicrobianos na clínica médica de um hospital público do Pará. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**, São Paulo, 2012.
- SILVA, E.V. Crianças e medicamentos: os riscos que podem sobrepor os benefícios. **Centro brasileiro de informação sobre medicamentos**, [S. l.], 2007.
- SILVA, P. L. N. et al. Análise de interação medicamentosa de prescrições médicas contendo antimicrobianos de uma drogaria privada de Minas Gerais. **Journal of Management e Primary Health Care**, Minas Gerais, p. 1-23, 29 abr. 2019. Disponível em: <http://www.jmphc.com.br/jmphc/article/view/481/755>.
- SILVA, S. M. R. et al. Sepsis neonatal tardia em recém-nascidos pré-termo com peso ao nascer inferior a 1.500 g. **Revista Gaúcha de Enfermagem**, 2015, 36.4: 84-89.
- SOUSA, N. A. et al. Sepsis neonatal—perfil microbiológico e sensibilidade antimicrobiana em um hospital no Nordeste do Brasil. **Revista Bras. de análises clínicas**, 2019, 51.1: 46-51.
- STOLL, B. J. et al. Early-onset neonatal sepsis 2015 to 2017, the rise of *Escherichia coli*, and the need for novel prevention strategies. **JAMA pediatrics**, v. 174, n. 7, p. e200593-e200593, 2020.
- STOLL, B. J. et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. **Pediatrics**, v. 126, n. 3, p. 443-456, 2010.

TAVANO, P. T. Anatomia do recém nascido e da criança: características gerais. **Ensaios e Ciência:C. Biológicas, Agrárias e da Saúde** , São Paulo, 2008.

TOWERS, C. V. et al. Incidence of intrapartum maternal risk factors for identifying neonates at risk for early-onset group B streptococcal sepsis: a prospective study. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 181, n. 5, p. 1197-1202, 1999.

TSAI, M.H. et al. Incidence, clinical characteristics and risk factors for adverse outcome in neonates with late-onset sepsis. **The Pediatric infectious disease journal**, v. 33, n. 1, p. e7-e13, 2014.

TZIALLA, C. A. USE AND MISUSE OF ANTIBIOTICS IN THE NEONATAL INTENSIVE CARE UNIT. **J Matern Fetal Neonatal Med.** 2012.

VAN DEN ANKER, J.; ALLEGAERT, K. Uso racional de antibióticos em neonatos: ainda em busca de ferramentas sob medida. In: **Healthcare** . Multidisciplinary Digital Publishing Institute, 2019. p. 28.

VILLANUEVA-BUENO, Cristina et al. Antimicrobial defined daily dose in neonatal population. **Enfermedades infecciosas y microbiología clinica**, 2021.

VILLAR, J. et al. Caesarean delivery rates and pregnancy outcomes: the 2005 WHO global survey on maternal and perinatal health in Latin America. **The Lancet**, v. 367, n. 9525, p. 1819-1829, 2006.

WENDEL, J.R. et al. Prevention of neonatal group B streptococcal disease: a combined intrapartum and neonatal protocol. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 186, n. 4, p. 618-626, 2002.

WIRTSCHAFTER, D. D. et al. Antibiotic use for presumed neonatally acquired infections far exceeds that for central line-associated blood stream infections: an exploratory critique. **Journal of Perinatology**, v. 31, n. 8, p. 514-518, 2011.

WHO | ATC/DDD History: World Health Organization; 2021. Available from: https://www.whocc.no/atc/structure_and_principles/.

WORLD HEALTH ORGANIZATION et al. **C'omo investigar el uso de medicamentos en los servicios de salud: indicadores seleccionados del uso de medicamentos**. Ginebra: Organizac'ion Mundial de la Salud, 1993.

WORLD HEALTH ORGANIZATION, et al. Antimicrobial stewardship programmes in health-care facilities in low-and middle-income countries: a WHO practical toolkit. 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Available from: < https://www.whocc.no/atc_ddd_methodology/history/ > Acesso: 10/07/2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Available from:< https://www.whocc.no/ddd/definition_and_general_considera/> Acesso: 10/07/2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. The world medicines situation 2011: medicines prices, availability and affordability. 3.ed. Geneva: WHO; 2011. Available from: http://www.who.int/medicines/areas/policy/world_medicines_situation/WMS_ch6_wPricing_v6.pdf.

Anexos

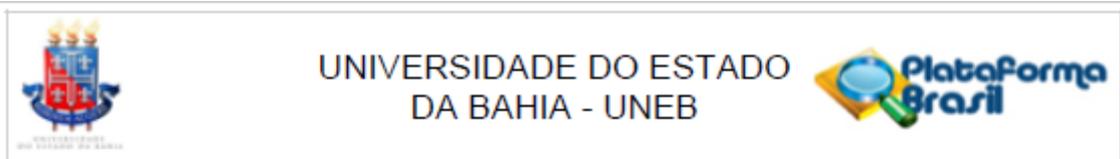
Anexo A - (Questionário de Pesquisa)

Questionário

Avaliação dos prontuários

1. Município de origem:
2. Sexo:
() Masculino () Feminino
3. Data de nascimento:
4. Tipo de parto:
5. Peso ao nascer:
6. Peso atual:
7. Idade Gestacional:
() Pré-termo () A termo () Pós-termo
8. Idade (em dias):
9. Data da internação:
10. Data da alta:
11. Tempo de internação (em dias):
12. Diagnósticos ou motivo da internação:
13. Tratamento com antimicrobiano?
14. Indicação do antimicrobiano
15. Qual antimicrobiano?
16. Qual dose do antimicrobiano?
17. Qual a apresentação do antimicrobiano?
18. Qual o intervalo entre as doses?

- 19.Quantas vezes ao dia a dose é administrada?
- 20.Data prevista para suspensão do antimicrobiano:
- 21.Último dia de tratamento com antimicrobiano:
- 22.Foi associada outra classe à terapia prévia?
23. Ocorreu alguma substituição entre os antimicrobianos prescritos?
- 24.Por qual antimicrobiano foi realizada a troca da terapia e qual o tempo de uso de cada antimicrobiano?
- 25.Desfecho (óbito; alta; transferência)
- 26.Data do desfecho.
- 27.Tem pedido de cultura, hemocultura e antibiograma? () SIM () NÃO
- 28.Tem resultado de cultura, hemocultura e antibiograma? () SIM () NÃO
-
-
-
29. Durante a gravidez houve ocorrência de alguma doença?
30. A genitora possui alguma doença crônica?
31. A genitora durante a gravidez fez uso de algum medicamento?
32. A genitora fez uso prévio de antimicrobiano para tratar Infecção do Trato Urinário?
33. Qual a idade da genitora?
34. Realizou exame de ProteínaC-reativa? Se sim qual valor do resultado?
35. Realizou exame TGP, TGP, uréia, creatinina?
36. Relatado disfunção cardíaca, neurológica, gastrointestinal?
38. Qual o tempo do parto?
39. Houve bolsa rota?
40. Realizou hemograma? Resultado de plaquetas? leucócitos?
41. Quais são os sinais clínicos? Febre? Frequência respiratória? Frequência cardíaca?
42. Agar no 5°?

Anexo B- (Parecer consubstanciado do CEP)**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: UTILIZAÇÃO DE ANTIBIÓTICOS EM PACIENTES NEONATAIS DE UM HOSPITAL DE GUANAMBI : UM ESTUDO SOBRE A ELABORAÇÃO DA DOSE DIÁRIA

Pesquisador: NEY CRISTIAN AMARAL BOA SORTE

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 40343020.4.0000.0057

Instituição Proponente: Universidade do Estado da Bahia

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.463.864

Apresentação do Projeto:

Considerado atualmente como um problema mundial, o uso indiscriminado de antimicrobianos causa considerável preocupação por desencadear a resistência microbiana. Tal quadro é particularmente visível em Unidades de Terapia Intensiva Neonatal, por se encontrarem tais medicamentos entre os mais utilizados nesse meio. Para controle da resistência bacteriana é necessário a implantação de programas de gerenciamento de antimicrobianos, destacando a importância do estabelecimento de um padrão para comparação do consumo de antimicrobianos entre Hospitais de mesmo porte.

Hipótese: É viável a elaboração de uma Dose Diária Definida em neonatologia, permitindo a padronização do consumo de antibióticos

TIPO DO ESTUDO: trata-se de estudo retrospectivo de corte transversal que será realizado no período de setembro de 2020 a dezembro de 2021. A pesquisa será realizada na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital Geral, localizado em Guanambi-BA.

POPULAÇÃO DO ESTUDO: a pesquisa será desenvolvida com pacientes que foram internados na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital Geral, localizado em Guanambi-BA. A pesquisa é retrospectiva, englobando pacientes que foram internados no período de setembro de 2018 a junho de 2020, e que não são mais acompanhados no serviço, inexistindo a possibilidade de a

Endereço: Rua Silveira Martins, 2555

Bairro: Cabula

CEP: 41.195-001

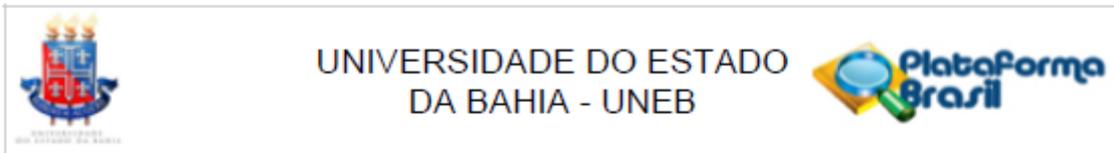
UF: BA

Município: SALVADOR

Telefone: (71)3117-2399

Fax: (71)3117-2399

E-mail: cepuneb@uneb.br



Continuação do Parecer: 4.463.864

pesquisa englobar participantes que ainda são acompanhados na instituição. Serão utilizados dados de prontuários dos participantes que já tiveram alta ou foram a óbito. A coleta de dados acontecerá entre os meses de fevereiro de 2021 a abril de 2021, utilizando dados dos prontuários de setembro 2018 a junho de 2020. Ocorrerá também mediante a análise das prescrições dos antimicrobianos no período estudado e das informações que constam nos prontuários eletrônicos e manuais existentes no Hospital, além de uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados sobre medicamento.

Critério de Inclusão: Serão incluídos no estudo todos os RNs internados na UTIN no período de setembro 2018 a junho 2020, com o diagnóstico de sepse neonatal, que iniciaram o uso de antimicrobiano sistêmico durante o período de internação e que não são mais acompanhados no serviço, inexistindo a possibilidade da pesquisa englobar participantes que ainda são acompanhados na instituição.

Critério de Exclusão: Pacientes transferidos de outras instituições que já estavam em uso de antimicrobianos, pacientes transferidos para outras unidades do Hospital e aqueles que fizeram uso de antimicrobianos por mais de 30 dias.

N=200

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Analisar a Dose Diária Definida (DDD) de antibióticos, em uma UTIN de um Hospital público no interior da Bahia.

Objetivo Secundário:

Descrever as variáveis clínicas e a história obstétrica dos pacientes recém-nascidos internados em uma Unidade de Terapia Intensiva Neonatal de uma cidade de médio porte do interior da Bahia;

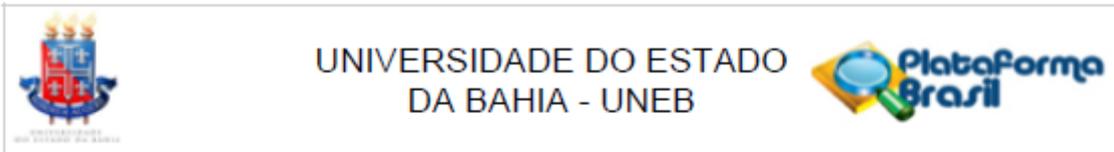
Identificar os fatores clínicos, obstétricos e laboratoriais que direcionam a prescrição dos antimicrobianos em uma Unidade de Terapia Intensiva Neonatal de uma cidade de médio porte do interior da Bahia;

Comparar os valores das DDD após o cálculo, com os valores da DDD elaborada pela OMS.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Análise de riscos e benefícios pelo pesquisador:

Endereço: Rua Silveira Martins, 2555		
Bairro: Cabula		CEP: 41.195-001
UF: BA	Município: SALVADOR	
Telefone: (71)3117-2399	Fax: (71)3117-2399	E-mail: cepuneb@uneb.br



Continuação do Parecer: 4.463.864

" Riscos: O estudo em questão trata-se de uma pesquisa documental, não tendo portando acesso direto aos pacientes e sim aos prontuários. Conjuntamente ressalta-se que serão preservadas as informações, a segurança dos prontuários, a privacidade, anonimato e confidencialidade dos dados. Portanto, será assumido responsabilidade integral em preservar o anonimato dos participantes e para isso serão tomadas todas as providencias relacionadas aos principais riscos voltados para a segurança dos dados, mantendo o princípio da confidencialidade, com preservação do anonimato dos pacientes e não utilização ou repasse das informações confidenciais a que tiver acesso, em benefício próprio ou de terceiros, presente ou futuro. Benefícios: O estudo traz como benefícios contribuir na produção de evidências científicas, além disso por estar direcionado ao uso racional de antimicrobianos, propõe instigar estudos que visem a padronização do cálculo da dose diária na neonatologia sendo essa uma medida de racionalização, além de frisar a necessidade de desenvolver políticas de saúde que priorizem o uso racional de antimicrobianos."

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O estudo é de relevância científica e social

A análise de riscos e benefícios atende a resolução no 466/2012

Orçamento e cronograma estão adequadamente descritos

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Na perspectiva da normativa segue:

- 1 – Termo de compromisso do pesquisador responsável: Em conformidade
- 2 – Termo de confidencialidade: : Em conformidade
- 3 – A autorização institucional da proponente: Em conformidade
- 4 – A autorização da instituição co-participante: Em conformidade
- 5 - Folha de rosto: Em conformidade

6 – TCLE: não apresentado

Solicitação de dispensa de TCLE com a justificativa:

" Mesmo tratando de informações oriundas de seres humanos, foi solicitada dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, por tratar-se de estudo retrospectivo realizado através de dados secundários originados de consultas a prontuários clínicos de pacientes que não estão mais internados na unidade e que não permaneceram internados e /ou acompanhados regularmente no serviço, não havendo possibilidade de aplicação do TCLE por inviabilidade de localizar diretamente

Endereço: Rua Silveira Martins, 2555		
Bairro: Cabula		CEP: 41.195-001
UF: BA	Município: SALVADOR	
Telefone: (71)3117-2399	Fax: (71)3117-2399	E-mail: cepuneb@uneb.br



UNIVERSIDADE DO ESTADO
DA BAHIA - UNEB



Continuação do Parecer: 4.463.864

os participantes."

7- Declaração de concordância com o desenvolvimento do projeto de pesquisa e dados de prontuário: Em conformidade

Recomendações:

Recomendamos ao pesquisador atenção aos prazos de encaminhamento dos relatórios parcial e/ou final. Informamos que de acordo com a Resolução CNS/MS 466/12 o pesquisador responsável deverá enviar ao CEP- UNEB o relatório de atividades final e/ou parcial anualmente a contar da data de aprovação do projeto.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após leitura do projeto de pesquisa e análise dos documentos apresentados, com base nos critérios estabelecidos pelo Conselho Nacional de Saúde por meio da Resolução nº 466/2012 não foram encontrados pendências ou inadequações.

Considerações Finais a critério do CEP:

Após a análise com vista à Resolução 466/12 CNS/MS o CEP/UNEB considera o projeto como APROVADO para execução, tendo em vista que apresenta benefícios potenciais a serem gerados com sua aplicação e representa risco mínimo aos sujeitos da pesquisa tendo respeitado os princípios da autonomia dos participantes da pesquisa, da beneficência, não maleficência, justiça e equidade. Informamos que de acordo com a Resolução CNS/MS 466/12 o pesquisador responsável deverá enviar ao CEP- UNEB o relatório de atividades final e/ou parcial anualmente a contar da data de aprovação do projeto.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1659170.pdf	23/11/2020 10:27:13		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.pdf	18/11/2020 14:32:11	Cinara Rejane Viana Oliveira	Aceito
Cronograma	cronograma.pdf	18/11/2020 12:16:01	Cinara Rejane Viana Oliveira	Aceito
Outros	termo_compromisso_coleta.pdf	18/11/2020 11:28:22	Cinara Rejane Viana Oliveira	Aceito

Endereço: Rua Silveira Martins, 2555

Bairro: Cabula

CEP: 41.195-001

UF: BA

Município: SALVADOR

Telefone: (71)3117-2399

Fax: (71)3117-2399

E-mail: cepuneb@uneb.br



UNIVERSIDADE DO ESTADO
DA BAHIA - UNEB



Continuação do Parecer: 4.463.864

Outros	termo_compromisso.pdf	18/11/2020 11:26:03	Cinara Rejane Viana Oliveira	Aceito
Outros	termo_confidencialidade.pdf	18/11/2020 11:24:52	Cinara Rejane Viana Oliveira	Aceito
Outros	Declaracao_isencao_de_custo.pdf	18/11/2020 11:18:35	Cinara Rejane Viana Oliveira	Aceito
Outros	termo_de_autorizacao_institucional_da_proponente.pdf	18/11/2020 11:13:22	Cinara Rejane Viana Oliveira	Aceito
Outros	carta_anuencia_coparticipante.pdf	18/11/2020 10:57:31	Cinara Rejane Viana Oliveira	Aceito
Outros	autorizacao_coparticipante.pdf	18/11/2020 10:53:33	Cinara Rejane Viana Oliveira	Aceito
Outros	termo_concessao.pdf	18/11/2020 10:49:51	Cinara Rejane Viana Oliveira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	justificativa_ao_tcle.pdf	17/11/2020 22:38:36	Cinara Rejane Viana Oliveira	Aceito
Folha de Rosto	folha_rosto.pdf	17/11/2020 22:35:53	Cinara Rejane Viana Oliveira	Aceito
Orçamento	orcamento.pdf	11/11/2020 11:33:30	Cinara Rejane Viana Oliveira	Aceito
Declaração de concordância	declaracao_concordancia.pdf	11/11/2020 11:18:04	Cinara Rejane Viana Oliveira	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SALVADOR, 15 de Dezembro de 2020

Assinado por:
Aderval Nascimento Brito
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Silveira Martins, 2555

Bairro: Cabula

CEP: 41.195-001

UF: BA

Município: SALVADOR

Telefone: (71)3117-2399

Fax: (71)3117-2399

E-mail: cepuneb@uneb.br

Anexo C- (Declaração de submissão de artigo)

Research, Society and Development - ISSN 2525-3409

Declaração

Declaramos para os devidos fins que o artigo "*Caracterização dos fatores de risco e ocorrência de óbito em recém nascidos com diagnóstico de sepse neonatal em uma Unidade de Terapia Intensiva Neonatal*" de autoria de: Cinara Rejane Viana Oliveira e Ney Cristian Amaral Boa Sorte, foi submetido em 20 de janeiro de 2022, na revista Research, Society and Development - ISSN 2525-3409.

São Paulo, 20 de janeiro de 2022



Dr. Ricardo Shitsuka

Editor

Anexo D- (Artigo)

Caracterização dos fatores de risco e ocorrência de óbito em recém nascidos com diagnóstico de sepse neonatal em uma Unidade de Terapia Intensiva Neonatal

Characterization of risk factors and occurrence of death in newborns diagnosed with neonatal sepsis in a Neonatal Intensive Care Unit

Caracterización de factores de riesgo y ocurrencia de muerte en recién nacidos con diagnóstico de sepsis neonatal en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales

Resumo

A sepse neonatal é uma das principais causas de morte de recém-nascidos. O conhecimento prévio dos fatores de risco são fundamentais para prevenir a morbimortalidade. Este estudo tem como objetivo caracterizar os fatores de risco observados e sua relação com a ocorrência de óbito em recém-nascidos com diagnóstico de sepse. Realizou-se um estudo transversal com análise de 712 participantes internados no período de setembro de 2018 a junho de 2020. Foram incluídos 410 neonatos sendo de maior proporção os do sexo masculinos, nascidos com via de parto artificial e baixo peso. A prevalência de óbito observada foi de 6,3% sendo significativa especialmente entre os com prematuridade moderada e extrema, os nascidos de mães adolescentes ou com mais idade de 40 anos, os com hipertemia, baixo peso, bradicardia e maiores tempo de internamento. Encontrou-se uma baixa frequência de hemocultura realizadas. Embora não tenha sido observado predomínio dos achados clínicos característicos da sepse como hipotermia, alterações do leucograma, contagem de plaquetas e níveis de PCR, os achados robustos de maior associação de extremo baixo peso ao nascer, hipertermia e taquipneia a maior frequência de óbito reforçam a qualidade dos dados obtidos.

Palavras-chave: Sepse Neonatal; Fatores de Risco; Óbito.

Abstract:

Neonatal sepsis is one of the leading causes of death in newborns. Prior knowledge of risk factors is essential to prevent morbidity and mortality. This study aims to characterize the observed risk factors and their relationship with the occurrence of death in newborns diagnosed with sepsis. A cross-sectional study was carried out with the analysis of 712 participants hospitalized from September 2018 to June 2020. 410 neonates were included, with a higher proportion being males, born with artificial delivery and low birth weight. The prevalence of death observed was 6.3%, occurring especially among those with moderate and extreme prematurity, those born to teenage mothers or mothers over forty, those with hyperthermia, low weight, bradycardia and longer hospital stays. There was a low frequency of blood cultures performed. Although there was no predominance of typical clinical findings of sepsis, such as hypothermia, changes in the leukogram, platelet count and CRP levels, the robust findings of a greater association of extreme low birth weight, hyperthermia and tachypnea to a higher frequency of death reinforce the quality of the data obtained.

Keywords: Neonatal Sepsis; Risk Factors; Death

Resumen

La sepsis neonatal es una de las principales causas de muerte en los recién nacidos. El conocimiento previo de los factores de riesgo es fundamental para prevenir la morbimortalidad. Este estudio tiene como objetivo caracterizar los factores de riesgo observados y su relación con la ocurrencia de muerte en recién nacidos con diagnóstico de sepsis. Se realizó un estudio transversal con el análisis de 712 participantes hospitalizados desde septiembre de 2018 hasta junio de 2020. Se incluyeron 410 neonatos, con una mayor proporción del sexo masculino, nacidos con parto artificial y bajo peso al nacer. La prevalencia de óbito observada fue del 6,3%, siendo significativa sobre todo entre aquellos con prematuridad moderada y extrema, los nacidos de madre adolescente y los mayores de 40 años, aquellos con hipertermia, bajo peso, bradicardia y estancias hospitalarias prolongadas. Hubo una baja frecuencia de hemocultivos realizados. Aunque no hubo predominio de hallazgos clínicos característicos de sepsis, como hipotermia, cambios en el leucograma, recuento de plaquetas y niveles de PCR, los hallazgos robustos de una mayor asociación de bajo peso extremo al nacer, hipertermia y taquipneia y una mayor frecuencia de muerte refuerzan la calidad de los datos obtenidos.

Palabras clave: Sepsis Neonatal; Factores de Riesgo; Muerte

1.Introdução

A principal causa de morte em crianças com menos de 5 anos de idade em países subdesenvolvidos são as doenças infecciosas, e os recém-nascidos são os mais atingidos (Laxminarayan et al., 2016). Entre as infecções que acometem os neonatos, a sepse neonatal é a que atualmente representa uma das principais causas de morbidade e mortalidade (Kim et al., 2020). No Brasil, cerca de 60% da mortalidade infantil acontece no período neonatal, sendo a sepse neonatal uma das principais causas de óbito (Silva et al, 2015).

Conceitualmente, a sepse é caracterizada pelo aparecimento de dois ou mais sinais da Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS), sendo que um deles deve ser hipertermia/hipotermia e/ou alteração de leucócitos, concomitantemente à presença de quadro infeccioso confirmado ou suspeito (ILAS, 2019). De acordo com o tempo do aparecimento do quadro clínico, a sepse neonatal pode ser classificada em precoce, quando os sintomas aparecem nas primeiras 72 horas de vida, ou tardia, quando ocorre após as 72 horas de vida (Procianoy; Silveira, 2019; Kim et al., 2020).

Para os casos precoces, o recém-nascido (RN) adquire a sepse neonatal no período periparto, antes ou durante o parto. Logo, os microrganismos, na maioria das vezes, são do trato geniturinário materno. Os microrganismos gram-positivos representam, em média, 62% dos agentes etiológicos da sepse neonatal precoce, sendo que, cerca de 43% desses são do microrganismo *Streptococcus agalactiae*, enquanto os gram-negativos representam 37%, destes, dos quais 29% correspondem a *Escherichia coli* (Procianoy; Silveira, 2019).

A ocorrência da sepse neonatal de início tardio em recém-nascidos deve-se a alguns fatores como: transmissão de patógenos do ambiente circundante após o parto, devido ao contato com profissionais de saúde ou cuidadores; manifestação tardia de infecção transmitida verticalmente e, a utilização de cateter intravascular ou outros procedimentos invasivos que rompam a integridade da mucosa (Singh et al.,2021).

O conhecimento prévio dos fatores de risco correlacionados a ocorrência da sepse neonatal são fundamentais para melhorar o cuidado em neonatologia especialmente em países em desenvolvimento e subdesenvolvidos (Kostlin-gille, et al.,2021). O diagnóstico rápido e preciso também é muito importante no desfecho da sepse neonatal.

Estudos recentes reforçam que metade das crianças com quadro de sepse falecem na primeira semana de choque refratário, sendo que, a maioria dessas vão a óbito antes mesmo da admissão na UTI, devido, principalmente, aos diagnósticos ineficazes (ILAS, 2019). O Global Burden of Disease (GBD) 2016/2017 estimou 1,3 milhões (IC 95% 0,8 a 2,3) de casos incidentes anuais de sepse neonatal em todo o mundo, sendo que, 203.000 (IC 95% 178.700 a 267.100) neonatos evoluem a óbito (James et al., 2018).

Clinicamente, sinais e sintomas presentes no RN, como instabilidade térmica, apneia, bradicardia, desconforto respiratório, hipoatividade, letargia e instabilidade hemodinâmica, quando não tem causa reconhecida, podem estar associados a sepse neonatal (Brasil, 2017). Dentre os fatores maternos, febre, trabalho de parto em gestação menor que 37 semanas, infecção do trato urinária (ITU) materna sem tratamento ou com este iniciado a menos de 72h, infecção materna por *Streptococcus B* sem quimioprofilaxia intraparto, quando indicada, ruptura prematura de membranas amnióticas por tempo superior a 18 horas e corioamnionite são descritos como fatores de risco (Brasil, 2017).

Assim, a avaliação contínua sobre os fatores de risco para ocorrência da sepse neonatal e que aumentam a morbimortalidade entre os neonatos com infecções possibilita a implementação efetiva de estratégias preventivas e curativas (Almudeer; Alibrahim; Gosadi, 2020). Também, faz-se necessário estudos que analisem os fatores

associados ao óbito neonatal em RNs com diagnóstico de sepse, na busca de compreender espaços para uma ação mais efetiva na redução da mortalidade por esta doença.

Este estudo tem como objetivo caracterizar os fatores de risco observados e sua relação com a ocorrência de óbito em recém-nascidos com diagnóstico de sepse em uma unidade de terapia intensiva neonatal de um hospital regional do interior da Bahia, Brasil.

2. Materiais e Métodos

Realizou-se um estudo transversal com análise de 712 participantes internados no período de setembro de 2018 a junho de 2020, em uma Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN), localizada em Hospital de média e alta complexidade, localizada em Guanambi, município da região sudoeste da Bahia, Brasil. Esse hospital serve como referência para clínicas Médica, Cirúrgica, Pediátrica, Obstétrica, Internamento em UTI neonatal, UTI Adulto, UTI Neonatal e Neurocirurgia, abrangendo 37 municípios, atendendo a uma população estimada em 586 mil pessoas (SESAB, 2020). O estudo foi aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade do Estado da Bahia (UNEB), parecer 4.463.864/2020, e na Comissão de Ensino e Pesquisa (COEP) do Hospital Geral de Guanambi.

Foram incluídos 410 recém nascidos, que apresentaram o diagnóstico de sepse neonatal, que iniciaram ou finalizaram o uso de antimicrobiano sistêmico durante o período de internação, em qualquer unidade do hospital. Os pacientes excluídos foram aqueles transferidos de outras instituições que já estavam em uso de antimicrobianos quando admitidos na UTIN, pacientes transferidos para outras unidades de saúde e aqueles que fizeram uso de antimicrobianos por mais de 30 dias.

Para a coleta de dados foi utilizado um formulário de elaboração dos autores, contendo informações de antecedentes maternos, história obstétrica, características clínicas e laboratoriais dos RNs, focando nos fatores de risco conhecidos para sepse neonatal e uso de antimicrobianos. Todos os dados foram obtidos a partir de prontuários dos RNs incluídos no estudo.

Alterações do equilíbrio térmico foram consideradas quando temperatura cutânea menor que 36,5° C (hipotermia) e maior que 37,5° C (hipertermia) (Brasil, 2011; Brasil 2017). Bradicardia foi considerada quando a frequência cardíaca foi menor do que 100 bpm e taquipneia, quando a frequência respiratória foi acima de 60 ipm (Brasil, 2011). Leucocitose foi definida como contagem global de leucócitos >25.000 células/mm³ e leucopenia considerada como contagem global de leucócitos <5.000 células/mm³. Plaquetopenia foi definida como contagem global de plaquetas <150.000 células/mm³. Os valores de PCR foram obtidos por aglutinação do látex. Neste método, o resultado negativo refere ausência de aglutinação indicando um teor de PCR inferior a 6 mg/L. O resultado positivo indica presença de aglutinação indicando um teor de PCR igual ou superior a 6 mg/L. Foram categorizados em três níveis: até 6 mg/L (referência), entre 6 e 12 mg/L e \geq 24 mg/L (Brasil, 2017).

Os dados foram registrados em planilha eletrônica (Microsoft Excel[®], versão 2010), e as análises estatísticas complementares foram realizadas no pacote estatístico STATA[®], versão 13.0. As variáveis utilizadas foram descritas com medidas de tendência central e dispersão, quando contínuas, e com medidas de frequência simples e relativa, quando categóricas. Para se comparar as variáveis quantitativas entre os grupos segundo a ocorrência de óbito utilizou-se o teste t para amostras não pareadas. O teste do qui-quadrado ou o teste exato de Fisher, quando indicado, foi utilizado para a mesma comparação, quando as exposições eram de natureza categórica. Modelos multivariados foram testados a partir da presença de variáveis com valor de $p < 0,200$ na análise

univariada e/ou arcabouço teórico prévio na literatura. A regressão de Poisson com variância robusta foi utilizada para calcular os valores de razão de prevalências ajustados ($RP_{ajustado}$). Valores de $p < 0,05$ foram considerados significantes.

3.Resultados

Foram estudados 410 RNs admitidos na UTIN no período do estudo. As características demográficas e clínicas dos 410 recém-nascidos (RNs) avaliados estão descritas na tabela 1.

Tabela 1 – Descrição das características relacionadas ao parto, nascimento, tempo de internamento e ocorrência de óbito dos 410 RNs internados na UTIN do HGG, entre setembro de 2018 e junho de 2020, Guanambi, Bahia.

Variáveis	n (%)
Sexo masculino	217 (53,0%)
Sexo feminino	193 (47,0%)
Tipos de parto	
Cesariana	240 (58,6%)
Vaginal	167 (40,7%)
Sem informação	3 (0,7%)
Classificação do RN ao nascer	
Extremo baixo peso (Inferior a 1.000 g)	32 (7,8%)
Muito Baixo peso (Inferior a 1.500 g)	53 (12,9%)
Baixo peso (Inferior a 2.500 g)	179 (43,7%)
Dentro da normalidade (Acima de 2500g)	146 (35,6%)
Peso ao nascer (em gramas)	
Média (DP)*	2.213,9 (833,3)
Mediana (p25 – p75)	2.142,0 (1.630,0 – 2.805,0)
Desfecho	
Alta	384 (93,7%)
Óbito	26 (6,3%)
Tempo de internamento	
Média (DP)*	22,8 (23,8)
Mediana (p25 – p75)	15,0 (10,0 – 30,0)

RN: recém-nascido; DP: desvio-padrão; g: gramas; p25: percentil 25; p75: percentil 75.

Observou-se predomínio de RNs masculinos, com via de parto artificial e baixo peso. A prevalência de óbito observada foi de 6,3%.

Os antecedentes obstétricos dos RNs avaliados e sua associação com a ocorrência de óbito estão descritos na tabela 2.

Tabela 2- Antecedentes obstétricos dos pacientes internados na UTIN do HGG, município de Guanambi, Bahia, 2021.

Variáveis	Total N (%)	Óbito		P
		Sim N (%)	Não N (%)	
Idade materna	N=398			
Média (DP)	27,5 (7,1)	27,2 (8,6)	27,6 (7,0)	0,823 ¹
19 – 39 anos	332(98,4%)	18 (5,42)		0,073 ²
Até 18 anos	44(11%)	5 (11,4)		
40 anos ou mais	21(5,27%)	3 (14,3)		
Idade gestacional	N=404			
Média (DP)	34,4(4,0)	34,6 (3,8)	31,9 (5,7)	0,001 ¹
Termo (37 - < 42 sem)	127 (31,4)	8 (6,3)		<0,001 ³
Prematuro (< 37 sem)	277 (68,5)	18 (6,5)		
32 - < 37 sem	195 (70,4)	5 (2,6)		
28 - < 32 sem	56 (20,2)	6 (10,7)		
< 28 sem	26 (9,4)	7 (26,9)		
Tempo de duração do parto	N = 299			>0,999 ²
<12 horas	214 (71,6)	16 (7,5)		
12-24 horas	27 (9,0)	2 (7,4)		
> 24 horas	58 (19,4)	4 (6,9)		
Bolsa rota	N=369			0,929 ⁴
Rompimento precoce	159 (43,1)	8 (5,0)		
Durante o trabalho de parto	210 (56,9)	11 (5,2)		
Infecção do Trato urinário	N=404			0,246 ²
Sim	115 (28,5)	4 (3,5)		
Não	289 (71,5)	20 (6,9)		
Utilização prévia de ATM	N=404			0,305 ⁴
Sim	140 (34,7)	6 (4,3)		
Não	264 (65,3)	18 (6,8)		

DP: desvio-padrão; ATM: antimicrobiano; ¹teste t não pareado; ²teste exato de Fisher; ³teste do qui-quadrado de tendência linear; ⁴teste do qui-quadrado

Não houve totalidade de dados para estas variáveis, com perda variando de 27,1% a 1,5% das observações. Observou-se mortalidade significativa e crescente entre os RNs com prematuridade moderada e extrema ($p < 0,001$). Tendência a maior mortalidade foi observada entre as mães adolescentes e àquelas com idade \geq a 40 anos ($p = 0,073$)

A tabela 3 mostra as características clínicas do RNs correspondente a primeira avaliação médica do internamento na UTIP e algumas características laboratoriais entre os RNs avaliados e segundo ocorrência de óbito. Dos 410 pacientes, 178 (43,4%), realizaram o exame de hemocultura, sendo que desses, somente dois microrganismos foram isolados (*Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus*).

Tabela 3- Diagnósticos mais frequentes e exames laboratoriais realizados para os pacientes internados na UTIN do Hospital Geral de Guanambi, Guanambi, Bahia.

Variáveis	Total N (%)	Óbito		P
		Sim N (%)	Não N (%)	
Temperatura (°C)	N=407			
Média (DP)	36,2 (0,8)	36,2 (0,7)	35,8 (1,1)	0,010 ¹
36,5-37,5	136 (33,4)	2 (1,5)		0,003 ²
> 37,5	9 (2,2)	2 (22,2)		
< 36,5	262 (64,4) ¹	21 (8,0)		
Frequência Cardíaca (bpm)	N=410			
Média (DP)	140,3(16,2)	140,2 (15,7)	141,3 (23,6)	0,745 ¹
Bradycardia ausente	408 (99,5)	25 (6,1)		0,123 ²
Bradycardia presente	2 (0,5)	1 (50,0)		
Frequência Respiratória (ipm)	N = 407			
Média (DP)	51,4 (13,4)	51,5 (13,2)	57,3 (35,9)	0,348 ³
Taquipneia ausente	330 (81,1)	17 (5,2)		0,186 ⁴
Taquipneia presente	77 (18,9)	7 (9,1)		
Leucócitos (cél/mm³ x 1000)	N=400			
Média (DP)	12,14 (0,81)	12,02 (0,81)	14,3 (0,77)	0,206 ¹
5.000 – 25.000	374 (93,5)	19 (5,1)		0,164 ²
< 5.000	13 (3,3)	1 (7,7)		
> 25.000	13 (3,3)	2 (15,4)		

Tabela 3 (continuação)

Variáveis	Total N (%)	Óbito		P
		Sim N(%)	Não N(%)	
Plaquetas (cél/mm³ x 100.000)	N=400			
Média (DP)	265,0 (96,8)	265,8 (97,6)	250,6 (80,8)	0,474 ¹
Plaquetopenia ausente	376 (94,0)	21 (5,6)		>0,999 ²
Plaquetopenia presente	24 (6,0)	1 (4,2)		
PCR qualitativo (mg/L)	N=404			0,401 ²
Até 6	283 (69,7)	18 (6,4)		
12 - 24	66 (16,3)	2 (3,0)		
48 em diante	57 (14,0)	5 (8,8)		

°C: graus Celsius; DP: desvio-padrão; bpm: batimentos por minuto; ipm: incursões por minuto; céls: células; ¹teste t não pareado; ²teste exato de Fisher; ³teste t não pareado com variâncias desiguais; ⁴teste do qui-quadrado.

Observou-se que a presença de instabilidade térmica foi associada a maior ocorrência de óbitos, especialmente, para os RNs com hipertermia (22,2% de óbitos neste grupo). A presença de bradicardia foi pouco representativa no grupo estudado, embora 50% (1/2) dos RNs com esta condição tenha apresentado o desfecho óbito (tabela 3).

Para os exames avaliados, na presença de leucocitose observou-se um percentual de óbito 3x maior (15,4% vs. 5,1%) quando comparado a faixa considerada adequada, sem associação estatística ($p=0,164$) na análise univariada. Achado similar foi observado para a dosagem de PCR, para a qual não foi observada associação.

Em relação ao peso ao nascer, observou-se um crescimento na prevalência de óbito à medida que os RNs tinham menores valores. Especificamente, foram observados, respectivamente, mortalidade de 5,5%, 2,2%, 7,6% e 31,3% para os que nasceram com mais de 2.500g, entre 1.500g e 2.500g, entre 1.500 e 1.000g e abaixo de 1.000g ($p_{tendência}<0,001$).

Para a presença de prematuridade, considerada como variável dicotômica, não foi observado diferenças, sendo a frequência de óbito de 6,3%, entre os RNs nascidos a termo, e 6,5% para aqueles prematuros ($p=0,940$). Contudo, maior gravidade de prematuridade se associou a maior ocorrência de óbito ($p_{tendência}<0,001$), como mostrado na tabela 4, com RP_{bruta} de 4,27 (IC95%:1,70 – 10,76).

Tabela 4 – Razões de prevalência brutas e ajustadas para a ocorrência de óbito segundo variáveis da história obstétrica e características clínicas e laboratoriais dos 410 RNs avaliados, internados na UTIN do Hospital Geral de Guanambi, Guanambi, Bahia.

Variável	RP _{bruta} (IC95%)	P	RP _{ajustada} (IC95%) (Modelo Saturado)	RP _{ajustada} (IC95%) (Modelo Final)
Tipo de parto		0,336		
Natural	1,0		-	-
Artificial	0,70 (0,33 – 1,46)		-	-
Idade Gestacional (semanas)		<0,001		
Termo (37 — 42)	1,0		1,0	-
PT moderado/tardio (32 — 37)	0,41 (0,14 – 1,22)		0,71 (0,24 – 2,05)	-
PT muito prematuro (28 —32)	1,70 (0,62 – 4,68)		0,87 (0,11 – 6,79)	-
PT extremo (< 28)	4,27 (1,70 – 10,76)		0,39 (0,05 – 2,85)	-
Peso ao Nascer (g)		<0,001		
Acima de 2.500	1,0		1,0	1,0
Entre 2.500 – 1.500	0,41 (0,13 – 1,33)		1,16 (0,44 – 3,02)	NS
Entre 1.500 – 1.000	1,38 (0,43 – 4,39)		2,98 (0,69 – 12,92)	NS
Inferior a 1.000	5,70 (2,41- 13,32)		19,40 (2,59 – 145,10)	9,30 (4,10 – 21,12)
Tempo de internamento (dias)		<0,001		
1-7	1,0		1,0	1,0
8-15	0,05 (0,02 – 0,16)		0,16 (0,03 – 0,77)	0,12 (0,03 – 0,47)
> 15	0,07 (0,03 – 0,17)		0,07 (0,02 – 0,24)	0,08 (0,03 – 0,22)

Tabela 4 (continuação)

Variável	RP _{bruta} (IC95%)	P	RP _{ajustada} (IC95%) (Modelo Saturado)	RP _{ajustada} (IC95%) (Modelo Final)
Idade Materna (anos)		0,073		
19 - 39	1,0		1,0	-
< 18	2,10 (0,82 – 5,37)		2,91 (0,85 – 9,96)	-
≥ 40	2,63 (0,84 – 8,25)		1,57 (0,55 – 4,50)	-
ITU Materna		0,246		
Ausente	1,0		-	-
Presente	1,99 (0,70 – 5,69)		-	-
Bolsa Rota				
Durante o trabalho de parto	1,0		-	-
Rompimento precoce	0,96 (0,40 – 2,33)		-	-
Instabilidade térmica		0,003		
Ausente	1,0		1,0	1,0
Hipertermia	15,11 (2,39 – 95,38)		7,11 (1,65 – 30,55)	5,36 (1,89 – 15,23)
Hipotermia	5,45 (1,29 – 22,94)		2,42 (0,59 – 9,91)	NS
Bradycardia		0,123		
Ausente	1,0		1,0	-
Presente	8,16 (1,94 – 34,34)		0,10 (0,01 – 1,22)	-

Tabela 4 (Continuação)

	RP_{bruta} (IC95%)	P	RP_{ajustada} (IC95%) (Modelo Saturado)	RP_{ajustada} (IC95%) (Modelo Final)
Taquipneia		0,186		
Ausente	1,0		1,0	1,0
Presente	1,76 (0,76 – 4,11)		2,22 (0,73 – 6,76)	2,96 (1,13 – 7,76)
Alteração Leucocitária		0,164		
Ausente	1,0		1,0	-
Leucopenia	1,51 (0,22 – 10,49)		0,82 (0,35 – 1,91)	-
Leucocitose	3,03 (0,79 – 11,68)		4,27 (0,66 – 27,65)	-

PT: pré-termo; ITU: infecção do trato urinário; RP: Razão de Prevalência; IC0=95%: intervalo de confiança de 95%; NS: Não significante.

Como mostrado na tabela 4, o modelo saturado, que incluiu todas as variáveis com valor de $p < 0,20$, indicou o peso de nascimento abaixo de 1.000g, maiores tempos de internamento (acima de 7 dias) e hipertermia como variáveis associadas a ocorrência de óbito. No modelo final, ajustado para manter apenas as variáveis com $p < 0,05$, além das três anteriormente selecionadas, a presença de taquipneia também se mostrou associada a maior prevalência de óbito neonatal ($RP_{ajustada} = 2,96$; IC95%: 1,13 – 7,76). Especificamente, o peso de nascimento $< 1.000g$ foi associado a maior prevalência de óbito ($RP_{ajustada} = 9,30$; IC95%: 4,10 – 21,12), enquanto ficar mais de 15 dias internado mostrou ser o fator com maior redução da prevalência de óbito ($RP_{ajustado} = 0,08$; IC95%: 0,03 – 0,22).

4. Discussão

No presente estudo, realizado em um hospital de média e alta complexidade do interior da Bahia, observou-se que os RNs que foram tratados na UTI neonatal para sepse neonatal eram, em sua maioria, do sexo masculino, nascidos de parto artificial, com baixo peso ao nascer, prematuros e que se apresentaram, clinicamente, com hipotermia e com leucograma, contagem de plaquetas e níveis de PCR dentro da normalidade. Adicionalmente, observou-se óbito precoce, até o 7º dia de vida, na maioria dos RNs que não sobreviveram, e foram identificados como fatores associados ao óbito, o peso de nascimento abaixo de 1.000g, a presença de hipertermia e taquipneia.

o Ministério da Saúde ressalta que recém-nascidos do sexo masculino apresentam duas a seis vezes mais chances de apresentarem sepse neonatal precoce que meninas. Supõem-se que isso ocorra devido à deficiência de receptores para interleucina-1 no sexo masculino, o que poderia predispor à infecção (Brasil, 2011). Apesar dessa hipótese e da predominância de meninos entre àqueles que foram tratados como tendo sepse neonatal, o sexo do RN não se associou ao óbito no presente estudo.

O parto cesáreo, apesar da não exposição dos recém nascidos as bactérias vaginais e fecais, também é considerado um fator de risco para ocorrência da sepse, uma vez que, RNs nascidos por esta via, frequentemente, passam por internação hospitalar prolongada e início tardio da amamentação além da possibilidade de ocorrer transmissão placentária (Ferrieri; Wallen, 2018; Mugadza et al., 2018; Bager et al., 2010). Assim como o sexo do RN, este fator também não impactou na mortalidade.

No presente estudo, foi possível observar a relação entre o baixo peso e a presença de sepse neonatal, bem como com a maior frequência de óbito. Especificamente, foi encontrado uma prevalência de óbito mais de nove vezes, quando comparados aos RNs nascidos com 2.500g ou mais. A literatura aponta como uma das justificativas para que isso ocorra, a disfunção imunológica e ausência de anticorpos IgG maternos adquiridos por via transplacentária, devido desenvolvimento precoce desses recém-nascidos (Burga-Montoya et al., 2019). Mesmo em crianças que não desenvolvem sepse neonatal, o extremo baixo peso é um conhecido fator de risco para óbito neonatal (Brasil, 2011)

É consensual na literatura de que o baixo peso ao nascer é um fator para o aumento das infecções. Em um estudo realizado por Stoll e colaboradores, em 2010, estes autores demonstraram que, para cada 1000 RNs, a incidência de sepse neonatal precoce relatada foi de 0,57 entre àqueles com mais de 2.500 gramas, e 10,96, em neonatos com peso ao nascer entre 401-1500 gramas (Stoll *et. al.*, 2010). Similarmente, a sepse neonatal tardia também é inversamente proporcional ao peso no nascer, quanto menor o peso maior a incidência de infecções (Dong; Speer, 2014).

A prematuridade, em conjunto com o baixo peso ao nascer, são os principais fatores de risco para o desenvolvimento da sepse neonatal. Isso foi verificado no presente estudo, pois entre os RNs internados com sepse neonatal, mais de 65% deles tinham as duas condições. O risco de apresentar sepse entre os recém-nascidos prematuros e de baixo peso ao nascer é de três a dez vezes maior que os recém-nascidos termo e com peso adequado no nascimento para desenvolvimento de sepse neonatal (Shane et al.,2017). Embora não tenha comparado essas variáveis entre os RNs nascidos na unidade hospitalar em que se realizou o presente trabalho, foi possível descrever uma associação 9,3 vezes superior de óbito entre os RNs com peso ao nascer inferior a 1.000g, confirmando os achados da literatura, entre os neonatos estudados.

Estudos realizados no Brasil também demonstram que a prematuridade é um fator de risco para o desenvolvimento da sepse neonatal, como por exemplo estudos realizados na cidade de Montes Claros, interior de Minas Gerais, no qual 60% dos RNs internados, em 2017, em hospital escola, eram pré-termos e também dados de uma instituição de referência estadual na assistência materno-infantil do Rio Grande do Norte, na qual se demonstrou que 78% dos nascimentos eram pré-termos (Dos Santos et al., 2019 e Santos 2014).

Foi observado que a presença de taquipneia, embora não tenha sido a condição respiratória mais frequente, foi relevante entre os recém-nascidos do estudo, constituindo fator associado a maior frequência de óbito. A síndrome do desconforto respiratório é comum em recém-nascidos prematuros especialmente por terem desenvolvimento pulmonar incompleto, e tem se mostrado muito frequente, também em recém-nascidos a termo, com uma taxa de incidência relativamente alta 5%-10% (Reuter; Moser, 2014; Mcpherson; Wambach, 2018). Adicionalmente, quando o desconforto respiratório vem acompanhado com outros sintomas como letargia, apneia, febre e taquicardia, deve-se considerar a possibilidade de sepse neonatal (Chowdhury et al.,2019). Embora, o fato de a coleta de dados ter sido em fonte secundária (prontuários), o que limita a qualidade do dado obtido, o presente trabalho observou que, tanto taquipneia quanto hipertermia foram fatores independentes associados a maior prevalência de óbito, o que reforça o já descrito na literatura e torna os RNs com estas condições como prioritárias para a atenção multiprofissional precoce e intensiva (Brasil, 2011; Chowdhury et al.,2019). Devido a semelhança dos sintomas é necessário avaliar cautelosamente os pacientes com suspeita de sepse para que dessa forma, os pacientes não sejam tratados com antimicrobianos de forma desnecessária. Embora não tenha sido o foco deste trabalho, todos os RNs estudados, até por terem apresentado suspeita de sepse neonatal, utilizaram antibióticos.

Em relação aos antecedentes obstétricos, para a idade materna abaixo dos 18 anos e acima dos 40 anos, observou-se uma maior ocorrência de óbito neonatal, contudo, não se antevê significante, nos modelos multivariados utilizados. A literatura considera essas condições de idade materna como gestações de alto risco, o que aumenta a probabilidade de prematuridade e baixo peso ao nascer, fatores classicamente associados a maior ocorrência de sepse neonatal e mortalidade (Shane et al.,2017; Dong; Speer, 2014; Brasil, 2011).

A ruptura precoce da membrana também é considerada um fator de risco para o desenvolvimento da sepse neonatal (Procianoy & Silveira, 2019). No presente estudo, cerca de 43% dos neonatos apresentaram esse achado, que não foi associado a maior frequência de óbito. Quando ocorre a ruptura precoce da membrana, a incidência de sepse aumenta (Rathore et al.,2020). Considerando a utilização prévia de antimicrobianos durante a gestação, 35% das gestantes utilizaram antimicrobianos, mas esse uso não se mostrou relevante para indicar maior mortalidade.

A infecção do trato urinário (ITU) durante a gravidez está associada ao maior risco de sepse neonatal. A probabilidade de mulheres com infecção urinária darem à luz recém-nascidos baixo peso e prematuros são bem maiores, sendo que esses são os principais fatores que desencadeiam a sepse neonatal (Wendel et al., 2002). Além

disso, a ITU durante a gravidez também pode estar associada a um aumento na mortalidade neonatal e septicemias por Gram positivos (Alexander et al., 1999). Ademais, metanálise recente, realizada por Bayih e colaboradores em 2021, realizada com um total de 36.016 neonatos incluídos em 27 estudos concluiu que os recém-nascidos de mães que tiveram infecção do trato urinário pré-natal apresentaram risco 3,55 vezes maior (IC95%: 2,04- 5,06) de desenvolver sepse neonatal em comparação com os recém-nascidos de mães que não tiveram infecção do trato urinário pré-natal (Bayih et al., 2021). O rastreamento de gestantes com Infecção do trato urinário e o tratamento são ações fundamentais para que sejam evitadas complicações (Bayih et al., 2021).

Observou-se uma baixa positividade das hemoculturas realizadas entre os RNs estudados. É um desafio o diagnóstico da sepse por meio da hemocultura. A confirmação da sepse por meio cultura é de aproximadamente 0,4-0,8 por 1000 recém-nascidos a termo em países de alta renda (Bekker et al.,2014). No presente estudo, a taxa de positividade foi de 11,2/1000 hemoculturas realizadas. Aproximadamente 6 a 16 recém-nascidos recebem tratamento para sepse com cultura negativa na ausência de hemocultura positiva, o que contribui cada vez mais para o aumento do consumo de antimicrobianos (Klingenberg et al.,2018). Este fato reforça a necessidade de melhorias no processo de diagnóstico laboratorial e no uso racional dos antimicrobianos, bem como no descalonamento posterior. A razão para o alto número de hemocultura negativa ainda não é clara, abrindo questionamentos sobre o tratamento eficiente e os programas de manejo de antimicrobianos (Klingenberg et al.,2018).

Apesar da hemocultura ser considerada padrão ouro na identificação da sepse alguns pontos são levantados para justificar o grande número de hemoculturas negativas, podendo-se citar níveis baixos de bacteremia, pequenos volumes de sangue obtidos para realização da hemocultura, o tratamento com antimicrobianos maternos antes ou durante o parto, ou bactérias, fungos ou vírus fastidiosos o que pode mascarar o resultado. (Villar et al, 2006; Buttery, 2002; Wirtschafter et al., 2011; Klingenberg et al.,2018).

O uso limitado da microbiologia contribui para a indicação definitiva limitada e o alto consumo de antimicrobianos especialmente em países pobres e em desenvolvimento. Assim, outras formas de diagnósticos devem ser utilizadas de maneira complementar. Atualmente existem outros tipos de métodos utilizados de forma complementar para o diagnóstico da sepse como os biomarcadores e métodos moleculares baseados na reação em cadeia da polimerase. Outros adjuvantes potenciais futuros promissores são a metabolômica (BROMIKER et al., 2020).

Neste trabalho, foram avaliados o comportamento da proteína-C reativa (PCR), do leucograma e da contagem plaquetária. A dosagem da PCR é um exame barato, acessível e que vem se mostrado bastante promissor no diagnóstico complementar da sepse neonatal, uma vez que, a secreção da proteína C tem início de 4 a 6 horas após estimulação, e o pico ocorre em 36 horas (Bloos; Reinhart, 2014). Alterações destes exames oscilaram em torno de 6% dos neonatos, para o leucograma e a contagem de plaquetas, e de 30% para elevação do PCR. Adicionalmente, nenhum destes marcadores foram associados a ocorrência de óbito.

Estudo elaborado por Bunduki e Adu-sarkodie em 2020, com pacientes neonatais internados em três hospitais de Butembo, na República Democrática do Congo, demonstrou que dos 228 neonatos triados para sepse, 69 (30,3%) tiveram hemocultura positiva, sendo que desses, 94 (41,2%) apresentaram PCR positivo. A sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos da PCR foram 95,7%, 82,4%, 70,2% e 97,8%, respectivamente. Concluindo, portanto, que a proteína C reativa é eficiente no diagnóstico da sepse

neonatal, podendo ser útil especialmente em países pobres em que o exame de hemocultura não é disponível ou enquanto o exame da hemocultura não for disponibilizado (Bunduki; Adu-Sarkodie, 2020).

Outro estudo realizado com duzentas e oito amostras detectou por meio da hemocultura somente cinco amostras positivas. Já, a PCR positivou em 91 amostras das 203 amostras que não mostraram crescimento bacteriano na hemocultura, confirmando mais uma vez que a PCR em tempo real é extremamente importante para o diagnóstico da sepse neonatal (Oeser et al.,2020).

Algumas limitações estão presentes no estudo. O uso de dados secundários de prontuários não permitiu clareza em algumas variáveis coletadas e outras não foram possíveis de serem operacionalizadas. Adicionalmente, o fato de não ter sido coletado o número de neutrófilos, dado que a neutropenia é um preditor mais fidedigno de sepse neonatal, pode ter mascarado o papel do laboratório na predição de óbito (Procianoy & Silveira, 2019). Também pode ser citado o fato de que muitos dos RNs podem ter sido tratados de maneira equivocada como tendo sepse neonatal, o que explica os bons índices de mortalidade observados, dado que a literatura costuma referir taxas maiores em unidades de média e alta complexidade. Apesar disso, os achados robustos de maior associação de extremo baixo peso ao nascer, hipertermia e taquipneia a maior frequência de óbito reforçam a qualidade dos dados obtidos.

5. Conclusão

Observou-se, primeiramente, que os RNs que foram tratados na UTI neonatal para sepse neonatal eram, em sua maioria, do sexo masculino, nascidos de parto artificial, com baixo peso ao nascer, prematuros, fatores descritos como de risco para sepse neonatal. Em segundo lugar, não foi observado predomínio de achados clínicos descritos como fatores de risco para óbito por sepse neonatal, pois não houve predomínio de hipotermia, alterações do leucograma, contagem de plaquetas e níveis de PCR entre os neonatos estudados. Em terceiro lugar, encontrou-se uma baixa frequência de positividade a hemocultura. Por fim, observou-se óbito precoce, até o 7º dia de vida, na maioria dos RNs que não sobreviveram, e foram identificados como fatores associados ao óbito, o peso de nascimento abaixo de 1.000g, a presença de hipertermia e taquipneia.

Referências

- Alexander, J. M., McIntire, D. M., & Leveno, K. J. (1999). Chorioamnionitis and the prognosis for term infants. *Obstetrics & Gynecology*, *94*(2), 274-278.
- Bayih, W. A., Ayalew, M. Y., Chanie, E. S., Abate, B. B., Alemayehu, S. A., Belay, D. M., ... & Alemu, A. Y. (2021). The burden of neonatal sepsis and its association with antenatal urinary tract infection and intra-partum fever among admitted neonates in Ethiopia: A systematic review and meta-analysis. *Heliyon*, *7*(2), e06121.
- Bekker, V., Bijlsma, M. W., van de Beek, D., Kuijpers, T. W., & van der Ende, A. (2014). Incidence of invasive group B streptococcal disease and pathogen genotype distribution in newborn babies in the Netherlands over 25 years: a nationwide surveillance study. *The Lancet Infectious Diseases*, *14*(11), 1083-1089.
- BLOOS, F.; REINHART, K. Rapid diagnosis of sepsis. *Virulence*, v. 5, n. 1, p. 154-160, 2014.
- Brasil. (2011). Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas. Atenção à saúde do recém-nascido: guia para os profissionais de saúde / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas. Brasília: Ministério da Saúde,
- Brasil. (2017). Gerência de Vigilância e Monitoramento em Serviços de Saúde (GVIMS). Critérios diagnósticos de infecção associada à assistência à saúde: neonatologia. Brasília: Ministério da Saúde.
- Bromiker, R., Elron, E., & Klinger, G. (2020). Do Neonatal Infections Require a Positive Blood Culture?. *American journal of perinatology*, *37*(S 02), S18-S21.
- Bunduki, G. K., & Adu-Sarkodie, Y. (2020). The usefulness of C-reactive protein as a biomarker in predicting neonatal sepsis in a sub-Saharan African region. *BMC research notes*, *13*(1), 1-5.

- Burga-Montoya, G., Luna-Muñoz, C., & López, L. C. (2019). Factores de riesgo asociados a sepsis neonatal temprana en prematuros de un Hospital Nacional Docente Madre Niño, 2017. *Revista de la Facultad de Medicina Humana*, 19(3), 35-42.
- Buttery, J. P. (2002). Blood cultures in newborns and children: optimising an everyday test. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*, v. 87, n. 1.
- Chowdhury, N., Giles, B. L., & Dell, S. D. (2019). Full-term neonatal respiratory distress and chronic lung disease. *Pediatric annals*, 48(4), e175-e181.
- Dong, Y., & Speer, C. P. (2015). Late-onset neonatal sepsis: recent developments. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*, 100(3), F257-F263.
- Ferrieri P, Wallen LD (2018). Sepsis e Meningite do Recém-nascido. In: Gleason CA, Juul SE, editores. *Doenças de Avery do Recém-nascido*. 10ª edição. Filadélfia, PA: Elsevier.
- Instituto Latino Americano de Sepsis (2019). Campanha de sobrevivência a sepsis protocolo clínico pediátrico.
- James, SL, Abate, D., Abate, KH, Abay, SM, Abbafati, C., Abbasi, N., ... & Briggs, AM (2018). Incidência global, regional e nacional, prevalência e anos vividos com incapacidade para 354 doenças e lesões para 195 países e territórios, 1990-2017: uma análise sistemática para o Estudo de Carga Global de Doenças 2017. *The Lancet*, 392 (10159), 1789-1858.
- Kim, F.; Polin, R. A.; Hooven, T. A (2020). Neonatal sepsis. *BMJ*, 371.
- Klingenberg, C., Kornelisse, R. F., Buonocore, G., Maier, R. F., & Stocker, M. (2018). Culture-Negative Early-Onset Neonatal Sepsis - At the Crossroad Between Efficient Sepsis Care and Antimicrobial Stewardship. *Frontiers in pediatrics*, 6, 285. <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00285>
- Laxminarayan R, Matsuoka P, Pant S, Brower C, Røttingen JA, Klugman K, Davies S (2016). Access to effective antimicrobials: a worldwide challenge. *Lancet*.
- McPherson C, Wambach JÁ (2018). Prevention and Treatment of Respiratory Distress Syndrome in Preterm Neonates. *Neonatal Netw*. 1;37(3):169-177.
- Mugadza, G., Zvinavashe, M., Gumbo, F. Z., & Pedersen, B. S. (2018). Early breastfeeding initiation and incidence of neonatal sepsis in Chipinge District Zimbabwe. *Int J Contemp Pediatr*, 5, 1.
- Oeser, C., Pond, M., Butcher, P., Bedford Russell, A., Henneke, P., Laing, K., ... & Harris, K. (2020). PCR for the detection of pathogens in neonatal early onset sepsis. *PLoS One*, 15(1), e0226817.
- Procianoy, R. S., & Silveira, R. C. (2020). The challenges of neonatal sepsis management. *Jornal de pediatria*, 96, 80-86.
- Rathore, H., Rahman, A. J., Salman, M., Nasir, M., & Sherali, S. (2020). Frequency of Early-onset Neonatal Sepsis Following Prolonged Rupture of Membranes. *Cureus*, 12(2).
- Reuter, S., Moser, C., & Baack, M. (2014). Respiratory distress in the newborn. *Pediatrics in review*, 35(10), 417.
- Santos, A. P. D. S., Silva, M. D. L. C. D., Souza, N. L. D., Mota, G. M., & França, D. F. D. (2014). Nursing diagnoses of newborns with sepsis in a Neonatal Intensive Care Unit. *Revista latino-americana de enfermagem*, 22, 255-261.
- Shane, AL, Sánchez, PJ, & Stoll, BJ (2017). Sepsis neonatal. *A lanceta*, 390 (10104), 1770-1780.
- Silva, SMR, Motta, GDCPD, Nunes, CR, Schardosim, JM, & Cunha, MLCD (2015). Sepsis neonatal tardia em recém-nascidos pré-termo com peso ao nascer inferior a 1.500 g. *Revista Gaúcha de Enfermagem*, 36, 84-89.
- Singh, M.; Alsaleem, M.; Grey, C. P. (2021). Neonatal Sepsis. *StatPearls*.
- Stoll, B. J., Hansen, N. I., Bell, E. F., Shankaran, S., Laptook, A. R., Walsh, M. C., Hale, E. C., Newman, N. S., Schibler, K., Carlo, W. A., Kennedy, K. A., Poindexter, B. B., Finer, N. N., Ehrenkranz, R. A., Duara, S., Sánchez, P. J., O'Shea, T. M., Goldberg, R. N., Van Meurs, K. P., Faix, R. G., ... Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network (2010). Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*,
- Wendel G.D., Leveno K.J, Sánchez P.J., Jackson G.L., McIntire D.D., Siegel J. D. (2002). Prevention of neonatal group B streptococcal disease: A combined intrapartum and neonatal protocol. *Am J Obstet Gynecol*. 2002 Apr;186(4):618-26.
- Wirtschafter, D. D., Padilla, G., Suh, O., Wan, K., Trupp, D., & Fayard, E. S. (2011). Antibiotic use for presumed neonatally acquired infections far exceeds that for central line-associated blood stream infections: an exploratory critique. *Journal of Perinatology*, 31(8), 514-518.