



ARTIGO ORIGINAL

Repercussão da antibioticoterapia materna intraparto no diagnóstico de sepse neonatal precoce

The influence of intrapartum antibiotic therapy on the diagnosis of early-onset neonatal sepsis

Rita de Cássia S. Vieira¹, Renato S. Procianny², Lisiane Dalle Mulle³, Cristina H. A. Prado⁴

Resumo

Objetivo: Determinar a repercussão do uso de antibióticos pelas mães no resultado das hemoculturas e culturas de secreções dos recém-nascidos com suspeita clínica de infecção precoce.

Material e Métodos: No período de agosto de 1995 a julho de 1996, foram analisados 69 casos sequenciais de recém-nascidos com sepse ou síndrome séptica precoce. Os recém-nascidos foram acompanhados para seus desfechos clínicos: crescimento ou não de germe em suas culturas de secreções (sangue, urina, líquido, secreção traqueal ou cateter umbilical). O tamanho mínimo de amostra calculado foi 17 para cada grupo, considerando um nível de significância de 5%.

Resultados: Em 17 foi constatado uso de antibiótico previamente ao parto, sendo ampicilina isoladamente ou em associação com gentamicina a opção em 70% das mães. Infecção urinária materna ocorreu em 9 casos (53%), amnionite em 6 casos, em 1 caso observou-se associação de ambos e noutro caso a mãe tinha erisipela. No grupo de mães que não receberam antibiótico (n=52), houve 13 recém-nascidos com culturas positivas; nas 17 mães em tratamento antimicrobiano, nenhum recém-nascido teve culturas positivas (p=0,0164). O risco relativo de ter cultura positiva se a mãe não tomar antibiótico é 12 vezes maior do que se a mãe tiver recebido antibiótico.

Conclusão: O uso de antibióticos antes do parto de recém-nascidos com sepse ou síndrome séptica pode fazer com que as hemoculturas resultem negativas, aumentando a dificuldade diagnóstica da sepse neonatal precoce.

J. pediatr. (Rio J.). 1997; 73(3):171-175: infecção neonatal, antibioticoterapia, hemocultura, síndrome séptica, sepse.

Introdução

Apesar dos avanços na terapia antimicrobiana, nas medidas de suporte vital e na melhoria dos meios para diagnóstico dos fatores de risco perinatal para infecção, a

Abstract

Objective: To determine the influence of intrapartum antibiotic therapy on blood and secretion cultures of newborn infants suspected of early-onset sepsis.

Material and Methods: From August 1995 through July 1996, 69 sequential newborn infants with early-onset sepsis or septic syndrome were included in the study. All of them were followed for the end point: positivity of blood, urine, CSF, tracheal secretion or umbilical catheter cultures. The sample size was figured out to be 17 for each group, for a significant level of 5%.

Results: Seventeen mothers were treated with antibiotic. Ampicillin alone or in association with other drugs was utilized in 70% of them. Urinary tract infection occurred in 9 mothers (53%), amnionites in 6, one mother had both and another one had erysipelas. Thirteen newborn infants had positive cultures in the group whose the mothers had not received antibiotic (n=52), none of the 17 newborn infants delivered by the mothers treated with antibiotic had any positive culture (p=0.0164). The relative risk of positive culture in a septic neonate if the mother is not treated with antibiotic is 12 times higher than if the mother is treated with antibiotic.

Conclusion: The use of intrapartum antibiotic in newborn infants with early-onset sepsis or septic syndrome may cause a negativity of cultural exams, increasing the difficulty of the diagnosis of early-onset neonatal sepsis.

J. pediatr. (Rio J.). 1997; 73(3):171-175: neonatal infection, antibiotic therapy, blood culture, septic syndrome, sepsis.

sepse neonatal é uma das principais causas de morbidade e mortalidade, sendo a sua taxa de mortalidade de aproximadamente 25%¹⁻³. Sepse neonatal precoce ocorre, geralmente, em até 5 dias de vida, mas o consenso é sua manifestação durante os primeiros sete dias de vida⁴. A sua incidência é relativamente baixa, varia de 1 a 8 casos para cada 1000 nascidos vivos. Em recém-nascidos de mães colonizadas por *Streptococcus* beta hemolítico do grupo B a incidência de sepse neonatal situa-se entre 1 e 2%, podendo atingir taxas muito superiores quando há corio-

1. Médica Neonatologista do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).
Mestranda do Curso de Pós-Graduação de Pediatria - UFRGS.
2. Professor Titular de Pediatria - UFRGS.
Chefe da Unidade de Neonatologia do HCPA.
3. R3 de Neonatologia do Serviço de Pediatria do HCPA.
4. R3 de Terapia Intensiva Pediátrica do Serviço de Pediatria do HCPA.

amnionite, ruptura prematura de membranas ovulares e/ou bacteremia materna puerperal^{5,6}. Assim, a prevenção intraparto de infecção fetal e neonatal tem sido preconizada nas mães com suspeita clínica de infecção. Boyer e colaboradores estudaram a prevenção da sepse por *Streptococcus* beta hemolítico do grupo B em recém-nascidos através da administração de ampicilina intraparto e puerperal, encontrando resultados positivos na prevenção efetiva da infecção nos casos de bolsa rota por tempo superior a 12 horas e nos casos de trabalho de parto prematuro em mães colonizadas por *Streptococcus*⁶.

Ampicilina, carbenicilina, cefotaxime, cloranfenicol e sulfonamidas atingem concentrações fetais equivalentes ou superiores às séricas maternas. A ampicilina passa a barreira placentária imediatamente após a sua administração endovenosa, podendo atingir níveis até 2 vezes maiores no feto em relação à mãe⁷.

O diagnóstico de certeza da sepse neonatal precoce é difícil porque não há teste diagnóstico definitivo. A hemocultura e demais culturais de líquidos biológicos e de secreções do organismo apresentam uma baixa incidência de resultados confirmatórios (baixa sensibilidade). Apesar dessas dificuldades, a hemocultura ainda é considerada o padrão áureo para diagnóstico de sepse².

A administração intraparto de agentes antimicrobianos às gestantes causa um problema para o neonatologista, pois suprime a infecção fetal, retardando o diagnóstico e o tratamento do recém-nascido⁷.

O objetivo deste estudo é determinar a repercussão do uso materno de antimicrobianos pré-parto e durante o trabalho de parto no resultado das hemoculturas de recém-nascidos com sepse ou sinais clínicos de sepse precoce.

Pacientes e Métodos

No período de agosto de 1995 a julho de 1996, foi realizado um estudo de coorte contemporâneo, uma análise seqüencial de 69 recém-nascidos com diagnóstico inicial de sepse precoce presumível, acompanhados quanto aos seus desfechos clínicos: presença ou ausência de germe na hemocultura ou demais culturais habitualmente coletados. Os pacientes dividiram-se em dois grupos conforme o uso materno de antibióticos.

Foram considerados elegíveis para a pesquisa todos os recém-nascidos admitidos na Unidade de Neonatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre nos primeiros sete dias de vida, sem uso prévio de antibiótico pelo próprio recém-nascido, com dados de pré-natal confiáveis e bem definidos e diagnóstico de sepse presumível ou comprovada. Os dados quanto ao uso de antibiótico pela mãe foram obtidos através de revisão do prontuário por ocasião de sua internação para o parto.

Síndrome séptica ou sepse presumível foi definida como presente em todo recém-nascido com sinal clínico de infecção, porém com resultado de hemocultura e outros culturais após 72 horas de incubação, com ausência de germes^{2,4,8}.

Considerou-se como sinal clínico de infecção quando o recém-nascido apresentava um ou mais sinais clínicos de, pelo menos, três categorias referidas a seguir ou duas destas categorias associadas a fatores de risco materno:

- Instabilidade térmica (três aferições de temperatura axilar em 24 horas), sendo hipotermia a Tax inferior a 36°C e hipertermia a Tax superior a 37°C.

- Apnéia, bradipnéia, gemência, taquipnéia, retrações esternais e subcostais, batimentos de asas nasais, cianose. Para taquipnéia considera-se a frequência respiratória superior a 60 rpm, e pausas respiratórias serão diagnosticadas quando a frequência respiratória for inferior a 30 rpm, com cessação instantânea da respiração.

- Hipotonia, convulsões.

- Irritabilidade, letargia, sintomas gastrintestinais como distensão abdominal, vômitos, resíduo gástrico.

- Icterícia idiopática.

- Palidez cutânea, pele fria e sudorética, hipotensão, tempo de enchimento capilar superior a 3 segundos.

- Sinais de sangramento, com quadro clínico sugestivo de CIVD.

- Avaliação subjetiva: recém-nascido que não parece estar bem.

Os fatores de risco materno considerados no estudo foram todos os achados clínicos e laboratoriais da história perinatal e materna: infecção do trato urinário suspeita ou comprovada; infecções do trato genital materno como corioamnionite, líquido amniótico fétido, leucorréia, herpes genital, papiloma vírus, ainda febre materna e hipertermia uterina. Roprema ou bolsa rota foi considerada como de risco quando superior a 18 horas².

O diagnóstico de sepse comprovada foi estabelecido somente quando uma bactéria sabidamente patogênica foi isolada de cultura de secreção do organismo (hemocultura, urocultura por punção vesical, líquido, bacteriológico de secreção traqueal e de cateter de artéria umbilical no momento de sua colocação).

Cada recém-nascido tinha uma ficha-protocolo com seus dados de identificação, sexo, idade gestacional, peso de nascimento, escores de Apgar, com sinais clínicos preenchidos, fatores de risco materno e perinatais, dados maternos quanto ao uso de antibiótico, tempo de antibioticoterapia pré-parto, antimicrobiano empregado e sua indicação. O resultado de suas hemoculturas foram acompanhados até 72 horas após incubação.

A coleta do material para o laboratório e para as culturas foi realizada sob supervisão do pesquisador, com cuidados de assepsia, a fim de evitar contaminação.

O tamanho mínimo da amostra para cada grupo de recém-nascido estudado foi calculado admitindo-se 25% de positividade para as hemoculturas, com redução dessa positividade em 50% nos casos de uso de antibiótico pela mãe, aceitando-se, dessa forma, uma significância de 0,05 (erro tipo I) e poder do teste de 0,95 (erro tipo II=0,05). O tamanho calculado de cada amostra foi de 17 casos. Após

obtidos 17 pacientes com sepse precoce presumível em que as mães haviam utilizado esquema antimicrobiano intraparto, a coleta foi encerrada, totalizando 69 casos.

Para a análise estatística foram empregados ANOVA, na comparação múltipla entre médias de Apgar, peso de nascimento e idade gestacional e, a fim de testar a associação entre as variáveis antibiótico materno intraparto e hemocultura com evidência de microrganismo patogênico, o teste de eleição foi o Teste Exato de Fischer. O nível de significância estatística aceito foi $\alpha = 5\%$.

Resultados

Foram selecionados 69 recém-nascidos com diagnóstico inicial de sepse precoce presumível, sendo que em 52 casos não houve uso de antimicrobianos intraparto (grupo I) e em 17 casos as mães estavam em tratamento com antibioticoterapia (grupo II). As condições clínicas dos recém-nascidos de ambos os grupos foram semelhantes, preenchendo os critérios de inclusão no estudo.

Nas indicações obstétricas de antibioticoterapia materna predominaram a infecção do trato urinário (ITU), em 9 (53%) casos, e a corioamnionite associada à ruptura prematura de membranas ovulares, em 6 (36%) casos. Em 1 caso houve ITU associado à corioamnionite e bolsa rota e noutro caso a indicação de tratamento da mãe foi erisipela, febre elevada, lesões de pele, provavelmente de etiologia estafilocócica. Dos 6 casos de corioamnionite associados à bolsa rota por tempo superior a 24 horas, em 3 o tempo de bolsa rota foi superior a 48 horas, com líquido amniótico de odor fétido, e em 1, esteve associado à febre reumática com valvulopatia fazendo uso de quimioprofilaxia, tendo iniciado com ampicilina e gentamicina intravenosa 3 horas antes do parto.

Em um dos casos de corioamnionite, a mãe apresentou sepse por *Staphylococcus aureus*, evoluindo para SARA, choque e óbito 3 dias após o parto, havendo sido administrada uma dose de vancomicina 3 horas antes do parto. Este recém-nascido teve sua hemocultura sem crescimento de germe, apesar de clinicamente doente, e em função da história materna iniciou imediatamente após o nascimento com vancomicina e amicacina, que não é o esquema antimicrobiano de primeira linha para sepse presumível ou comprovada de início precoce.

Ampicilina isoladamente ou em associação com gentamicina foi a opção em 70% das mães tratadas, em 9 casos somente ampicilina e em 3 casos, a associação de ampicilina com gentamicina. Em todas essas situações a via de administração foi a intravenosa. Cefalotina foi administrada em 2 casos, e somente em uma situação optou-se pelo uso de penicilina procaína, nitrofurantoína e vancomicina, individualmente.

Na avaliação quanto ao tempo de antibioticoterapia materna antes do parto, a mediana obtida foi 24 horas antes do parto, com um tempo mínimo de 30 minutos (uma gestante) e máximo de 5 dias (uma gestante). Em 53% dos

casos o tratamento materno iniciou num tempo inferior a 24 horas antes do parto.

Ambos os grupos estudados eram similares quanto à idade gestacional, peso de nascimento e índice de Apgar no 5º minuto de vida. No grupo I, 13 recém-nascidos apresentaram hemocultura ou qualquer outro cultural de secreção positivos, enquanto que no grupo II nenhum recém-nascido apresentou cultura positiva ($p=0,0164$) (Tabela 1). Dos 13 recém-nascidos com exames culturais positivos, cinco (40%) os tiveram nas primeiras 24 horas de vida, três (23%) antes de completar 72 horas de vida, dois no quarto dia de vida, dois no quinto dia de vida e um no sexto dia de vida.

Tabela 1 - Perfil dos grupos de recém-nascidos em relação ao uso de antibiótico materno

	Grupo I	Grupo II
n	52	17
Idade Gestacional (sem)	37,3 ± 0,33	7 ± 0,4
Peso de nascimento (gramas)	2750 ± 104	2850 ± 110
Índice de Apgar 5º minuto*	8 (4 - 10)	8 (3 - 10)
Cultura positiva **	13	0

* mediana (variação)

** $p=0,0164$

Na avaliação da razão de chance, encontrou-se um risco relativo de cultura positiva em recém-nascidos com síndrome séptica cuja mãe não usou antibiótico 12 vezes maior do que naqueles que a mãe foi tratada com antibiótico durante o parto.

Staphylococcus aureus foi o germe mais freqüentemente encontrado em todas as culturas (Tabela 2). Nenhum recém-nascido estudado apresentou exame cultural positivo de urina, líquido ou aspirado traqueal.

Tabela 2 - Germes encontrados nas culturas dos recém-nascidos

	Hemocultura	Cateter artéria umbilical
<i>Staphylococcus aureus</i>	7	1
<i>Staphylococcus</i> coagulase negativa	1	0
<i>Streptococcus</i> b hemolítico grupo B	2	0
<i>Enterococcus faecalis</i>	0	1
Bacilo gram negativo oxidase negativa	1	0

Discussão

Os agentes antimicrobianos são usados em 15% a 40% das gestantes a fim de tratar uma variedade de condições, especialmente infecções bacterianas do sistema genito-

urinário^{9,10}. Muitos antibióticos são usados no final da gestação na intenção de prevenir ou tratar amnionite ou infecções bacterianas. A seleção de um agente específico depende também da passagem transplacentária desse antibiótico e de suas concentrações no feto^{7,10}. A passagem do antimicrobiano através da placenta pode ocorrer passiva ou ativamente, dependendo de fatores tais como solubilidade lipídica, grau de ionização, peso molecular, afinidade a proteínas carreadoras, área de superfície da interface materno-fetal, fluxo sanguíneo placentário, estágio da gestação e metabolismo placentário. A concentração dos antibióticos nos tecidos do feto depende de constituintes biológicos, mudanças na circulação fetal e principalmente da idade gestacional. Ampicilina foi usada em 70% dos casos (9 casos isoladamente, e em 3 casos em associação com gentamicina), e a sua passagem transplacentária no último trimestre é maior que no início da gestação, podendo atingir concentrações até 2 vezes maiores no feto do que na gestante. Além disso, gentamicina, nitrofurantoína, penicilina, cefalotina e vancomicina, que foram os demais antimicrobianos utilizados pelas mães, também apresentam passagem transplacentária satisfatória⁷. O uso de antibióticos intraparto nas mães colonizadas por *Streptococcus* do grupo B, visando à profilaxia de sepse neonatal precoce tem sido muito estudado, uma vez que é o principal agente na sepse precoce^{5,6,11-14}.

Nos nossos resultados predominou o estafilococo, principalmente o *Staphylococcus aureus*. Poder-se-ia pensar em problema de técnica de coleta inadequada dessas hemoculturas ou que as infecções fossem nosocomiais. Todas as hemoculturas foram obtidas com os cuidados de assepsia recomendados e sob a supervisão dos autores. O preparo para coleta inclui higiene da pele com solução anti-séptica à base de iodo, seguida da aplicação de tampão de álcool para remoção do iodo em excesso. A palpação da veia é realizada com luvas esterilizadas, e quando estas não estão disponíveis, as mãos do profissional são desinfetadas¹⁵. Shahar e colaboradores compararam assepsia cutânea com álcool seguida de solução à base de iodo com assepsia somente com álcool, provando que a frequência de contaminação não é influenciada pelo anti-séptico utilizado¹⁶.

A inoculação do sangue no frasco de hemocultura deve ocorrer imediatamente após a coleta, para evitar resultado falso negativo. A má esterilização da tampa do frasco de hemocultura pode ser causa de resultado falso positivo. Estima-se que 50% das hemoculturas positivas resultem de contaminação, entretanto a incidência exata de pseudobacteriemia ainda não foi determinada^{15,17}.

Outro problema relacionado à técnica é o volume ideal de sangue a ser coletado, meios de cultura pediátricos permitem utilização de 1 a 5 ml². No nosso estudo foram coletados 1 ml de sangue para hemocultura, na intenção de preservar o recém-nascido, coletando o mínimo permitido pela técnica. Segundo Wilson e colaboradores, o volume de sangue coletado para hemocultura é o fator mais importante para isolamento do microorganismo¹⁸. Teria sido a causa

de tantas hemoculturas sem crescimento de germe? Acredita-se que não, pois foi utilizado o mínimo recomendado, e não volume de sangue insuficiente. Além disso, diferentes centros de neonatologia recomendam coleta por venopunção ou de cateter de artéria umbilical de 0,5 a 1 ml de sangue para hemoculturas. A aquisição de amostra de sangue via artéria umbilical é aconselhável e tem uma taxa de contaminação de apenas 1,8%; já em amostras de cateter venoso umbilical o risco de contaminação é maior, não sendo recomendado^{2,19}. O problema da relativa baixa sensibilidade da hemocultura e das demais culturas do organismo tem sido motivo de preocupação para muitos neonatologistas; é comum ter-se recém-nascido com clínica bem definida de sepse precoce e com culturas negativas. Os resultados obtidos vêm ao encontro dos da literatura, e provavelmente nossa maior dificuldade em encontrar o germe deve-se ao uso de antibiótico pela mãe por ocasião do parto.

Deve ser salientado que 63% dos exames culturais foram positivos antes das primeiras 72 horas de vida dos recém-nascidos, tornando remota a possibilidade de que as infecções nesses recém-nascidos fossem nosocomiais.

A administração de antibióticos às gestantes, no momento do trabalho de parto, proporciona um problema para os pediatras por suprimir potencialmente a infecção fetal e retardar o diagnóstico e o tratamento do recém-nascido com sepse de início precoce²⁰. A literatura tem mostrado que infecções neonatais precoces por *Streptococcus* do grupo B podem ser prevenidas com o uso intraparto de ampicilina^{5,6,10-12}. Remington e colaboradores acreditam que, com o advento de antibióticos mais novos e mais ativos, tais como a nova geração de cefalosporinas, é possível que o tratamento de gestantes em trabalho de parto prematuro possa prevenir ou até curar algumas infecções bacterianas em recém-nascidos prematuros^{7,21}. Talvez essa afirmativa seja corajosa, mas, sem dúvida, neste estudo observa-se que o uso de antibiótico pela mãe não possibilita o crescimento de germe em diferentes culturas realizadas em recém-nascidos com clínica bem definida de infecção, e possivelmente estes recém-nascidos tenham sua sepse parcialmente tratada. Em outras palavras, o uso de antibióticos antes do parto de recém-nascidos com sepse ou síndrome séptica pode fazer com que as hemoculturas resultem negativas, aumentando a dificuldade diagnóstica da sepse neonatal precoce.

Referências bibliográficas

1. Vesikari R, Janas M, Gronroos P et al. Neonatal septicemia. *Arch Dis Child* 1985; 60: 542-46.
2. Gerdes JS. Clinicopathologic approach to the diagnosis of neonatal sepsis. *Clin Perinatol* 1991; 18: 361-81.
3. Philip AGS, Hewitt JR. Early diagnosis of neonatal sepsis. *Pediatrics* 1980; 65: 1036-41.
4. Placzek MM, Whitelaw A. Early and late neonatal septicemia. *Arch Dis Child* 1983; 58: 728-31.

5. Pyati SP, Pildes RS, Ramamurphy RS, Jacobs N. Decreasing mortality in neonates with early-onset Group B Streptococcal infection: reality or artifact. *J Pediatr* 1981; 98: 625-27.
6. Boyer KM, Gotoff SP. Prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease with selective intrapartum chemoprophylaxis. *N Engl J Med* 1986; 314: 1665-69.
7. Sáez-Lioren X, McCracken GH Jr. Clinical pharmacology of antibacterial agents. In: Remington JS, Klein JO, ed. *Infectious Diseases of the Fetus & Newborn Infant*. 4ª ed. Philadelphia: WB Saunders, 1995. p.1287-1336.
8. Buck C, Bundschu J, Gallati H, Bartmann P, Pohland F. Interleukin 6: a sensitive parameter for the early diagnosis of neonatal bacterial infection. *Pediatrics* 1994; 93: 54-8.
9. Mercer BM, Arheart KL. Antimicrobial therapy in expectant management of preterm premature rupture of the membranes. *Lancet* 1995; 346:1271-79.
10. Doering PL, Stewart RB. The extent and character of drug consumption during pregnancy. *JAMA* 1978; 239: 843-49.
11. Ohlsson A, Myhr T. Intrapartum chemoprophylaxis of perinatal Group B Streptococcal infections: a critical review of randomized controlled trials. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 910-17.
12. Pylipow M, Gaddis M, Kinney JS. Selective intrapartum prophylaxis for Group B Streptococcus colonization: management and outcome of newborns. *Pediatrics* 1994; 93: 631-35.
13. Yow MD, Mason EO, Leeds LJ et al. Ampicilin prevents intrapartum transmission of Group B Streptococcus. *JAMA* 1979; 241: 1245-51.
14. Stoll BJ, Gordon T, Korones S, et al. Early-onset sepsis in very low birth weight neonates: a report from the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *J Pediatr* 1996; 129:72-80.
15. Thuler LC. Diagnóstico microbiológico das bacteriemias. *JBM* 1995; 69:123-8.
16. Shahar E, Wohl-Gottesman BS, Shenkman L. Contamination of blood cultures during venopuncture: fact or myth? *Posgrad Med J* 1990; 66: 1053-58.
17. Jumaa PA, Chattopadhyay B. Pseudobacteraemia. *J Hosp Infect* 1994; 27: 167-77.
18. Wilson ML, Harrel LJ et al. Controlled evaluation of Bactec Plus 27 and Roche Septi-Chek anaerobic blood culture bottles. *J Clin Microbiol* 1992; 30: 63-6.
19. Cowett RM, Peter G, Hakanson DO, Oh W. Reliability of bacterial culture of blood obtained from an umbilical artery catheter. *J Pediatr* 1976; 88: 1035-6.
20. Cox SM, Leveno KJ. Intentional delivery versus expectant management with preterm ruptured membranes at 30-34 weeks' gestation. *Obstet Gynecol* 1995; 86: 875-9.
21. Gordon M, Samuels P, Shubert P, Johnson F, Gebauer C, Iams J. A randomized, prospective study of adjunctive ceftizoxime in preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 1546-52.

Endereço para correspondência:

Dr. Renato S. Procianoy

Rua Comendador Rheingantz, 910 - apto. 801

CEP 90450-020 - Porto Alegre - RS

Fone: (051) 331.3016 - Fax: (051) 330.7122