



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

Carolina Carvalho Ribeiro do Valle

SEPSE MATERNA: PERSPECTIVAS GLOBAL E LOCAL

MATERNAL SEPSIS: GLOBAL AND LOCAL PERSPECTIVES

CAMPINAS

2021

Carolina Carvalho Ribeiro do Valle

SEPSE MATERNA: PERSPECTIVAS GLOBAL E LOCAL.

MATERNAL SEPSIS: GLOBAL AND LOCAL PERSPECTIVES

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Doutora em Ciências da Saúde, área de concentração em Saúde Materna e Perinatal

Thesis presented to the Post-Graduate Program of Obstetrics and Gynaecology from the School of Medical Sciences of the University of Campinas as part of the requirements needed for obtaining the PhD degree on Health Sciences, concentration area of Maternal and Perinatal Health.

ORIENTADOR: JOSÉ GUILHERME CECATTI

ESTE TRABALHO CORRESPONDE À VERSÃO
FINAL DA TESE DEFENDIDA PELA ALUNA
CAROLINA CARVALHO RIBEIRO DO VALLE, E ORIENTADA
PELO PROF. DR. JOSÉ GUILHERME CECATTI

CAMPINAS

2021

Ficha catalográfica

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

R354s Ribeiro-do-Valle, Carolina Carvalho, 1983-
Sepsis materna : perspectivas global e local / Carolina Carvalho Ribeiro do
Valle. – Campinas, SP : [s.n.], 2021.

Orientador: Jose Guilherme Cecatti.
Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de
Ciências Médicas.

1. Sepsis. 2. Infecção. 3. Mortalidade materna. I. Cecatti, José Guilherme,
1957-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências
Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Maternal sepsis : global and local perspectives

Palavras-chave em inglês:

Sepsis

Infection

Maternal mortality

Área de concentração: Saúde Materna e Perinatal

Titulação: Doutora em Ciências da Saúde

Banca examinadora:

Jose Guilherme Cecatti [Orientador]

Samira El Maerawi Tebecherane Haddad

Anderson Pinheiro

Silvana Maria Quintana

Silvia Figueiredo Costa

Data de defesa: 04-11-2021

Programa de Pós-Graduação: Tocoginecologia

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0000-0002-2630-9909>

- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/9285486613295798>

COMISSÃO EXAMINADORA DA DEFESA DE DOUTORADO

CAROLINA CARVALHO RIBEIRO DO VALLE

ORIENTADOR: JOSÉ GUILHERME CECATTI

MEMBROS:

- 1. PROF. DR. JOSÉ GUILHERME CECATTI**
 - 2. PROFA. DRA. SAMIRA EL MAERRAWI TEBECHERANE HADDAD**
 - 3. PROF. DR. ANDERSON PINHEIRO**
 - 4. PROFA. DRA. SILVANA MARIA QUINTANA**
 - 5. PROF. DR. SILVIA FIGUEIREDO COSTA**
-

Programa de Pós-Graduação em Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros encontra-se no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria do Programa da FCM.

Data de Defesa: 04/11/2021

Agradecimentos

“A essência do conhecimento consiste em aplicá-lo, uma vez possuído.”

Confúcio

Agradeço as participantes dos estudos, sem as quais qualquer resultado seria impossível.

Agradeço o Prof. Dr. Guilherme Cecatti, que me recebeu, mesmo sendo de outra especialidade, e me ensinou tanto sobre obstetrícia, ciência e a vida. Sempre, uma inspiração, pois poucos são aqueles que vêem o potencial alheio e incentivam, como o vi tantas vezes fazer, dando oportunidades inestimáveis e reconhecimento a tantos de nós, seus discípulos.

Agradeço a Dra. Mercedes Bonet, que, de forma tão gentil e generosa, me acolheu na Organização Mundial da Saúde (OMS), ensinando e abrindo portas. Agradeço, também, Dra. Vanessa Brizuela e María Barreix, que, também na OMS, tiveram paciência, ensinaram, acolheram e transformaram-se em amigas.

Agradeço aos meus queridos amigos e co-autores, Profs. Drs. Adriana Gomes Luz e Rodolfo de Carvalho Pacagnella e que me inspiraram, incentivaram e apoiaram.

Agradeço o meu chefe, Prof. Dr. Luís Otávio Zanatta Sarian e às minhas colegas de trabalho Profa. Dra. Vanessa Vilas-Boas e Luciana Sales, que proporcionaram a possibilidade de passar um semestre aprendendo na Suíça, assim como à equipe do LPC. Além de toda a equipe do CAISM, que sempre contribuiu.

Agradeço imensamente os meus pais e meu irmão Maria Helena, Luiz Otávio e Guilherme, pelo apoio imensurável, incentivo e por proporcionarem o acesso ao conhecimento.

Agradeço meu parceiro, Miguel, por todo seu apoio e por garantir que eu terminasse, mesmo quando foi muito difícil.

Agradeço todos os meus amigos que me aguentaram, apoiaram e riram das minhas ideias.

Ao fim, o motivo único pelo qual tais esforços devem ser feitos, é trazer melhor atendimento para as gestantes e puérperas, evitando que haja a morte materna e as tragédias pessoal e social que ela significa.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

O *Global Maternal Sepsis Study* foi financiado por UNDP–UNFPA–UNICEF–WHO–*World Bank Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction* (HRP), um programa co-patrocinado e executado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) (projeto A65787), Merck Sharp & Dohme, subsidiária de propriedade da Merck (Kenilworth, NJ, USA), através do programa *Merck for Mothers*, e pela *United States Agency for International Development* (grant GHA-G-00-09-00003).

O Cemicamp (Centro de Pesquisas em Saúde Reprodutiva de Campinas) atuando como *hub* latino-americano da iniciativa da WHO-HRP Alliance, financiou atividades da aluna para apresentação de trabalhos derivados do estudo GLOSS em reuniões científicas internacionais.

RESUMO

Introdução: Infecção é a terceira maior causa de morte materna no mundo, e a menos estudada entre as principais. Sepses materna é sepsis que ocorre durante a gestação, ou até 42 dias após o parto ou aborto. Na perspectiva global, a Organização Mundial da Saúde, em 2017, realizou o *Global Maternal Sepsis Study* (GLOSS) com a intenção de compreender melhor infecções maternas em diferentes locais. Na perspectiva local, o Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti – CAISM, UNICAMP implementou em 2014 o conjunto de medidas recomendadas para aumentar a sobrevivência à sepsis, iniciativa do Ministério da Saúde do Brasil, para melhorar o cuidado da sepsis.

Objetivos: Analisar a sepsis materna nos contextos global e local. Descrever a prevalência e as características clínicas, microbiológicas, e de tratamento antibiótico das infecções relacionadas à gestação em mulheres com apenas uma fonte de infecção entre as participantes do GLOSS. Descrever a prevalência e as características clínicas, laboratoriais, e microbiológicas da sepsis materna na população atendida no Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti – CAISM, UNICAMP, no período compreendido entre março de 2014 e fevereiro de 2018. Avaliar, no CAISM, os escores de gravidade: índice de choque e qSOFA.

Métodos: GLOSS: coorte prospectiva de uma semana em 54 países de baixa, média e alta renda, incluindo mulheres hospitalizadas com suspeita ou confirmação de infecção, gestantes, ou até 42 dias do parto ou aborto, que apresentaram infecção relacionada à gestação confirmada, em apenas um sítio. CAISM: coorte retrospectiva de mulheres gestantes ou até 42 dias após parto ou aborto com infecção confirmada ou suspeita,

incluídas no protocolo de sepse do CAISM. Estas mulheres foram divididas em 3 grupos, de acordo com a gravidade em sepse, sepse grave e choque séptico.

Resultados: 1.456 mulheres foram incluídas na análise do GLOSS, enquanto no CAISM foram 356. Os focos de infecções mais comuns em ambas as populações foram os tratos urinário e genital. O patógeno mais comum foi *Escherichia coli* em ambos os estudos. Beta-lactâmicos, aminoglicosídeos e metronidazol foram os antibióticos mais comumente prescritos, principalmente em países de maior renda e no CAISM. Na perspectiva local, não houve mortalidade por infecção no período estudado, houve falhas na adesão à aferição de sinais vitais e o Índice de Choque apareceu em torno de 1.0 em todos os grupos de gravidade e o qSOFA mostrou-se alterado em apenas 25% das pacientes com choque séptico e em 17% nas mulheres com sepse grave.

Conclusões: Não houve diferenças entre os mais comuns focos de infecções, nem patógenos, nem uso de antimicrobianos entre CAISM e GLOSS, especialmente quanto ao uso de antibióticos dos países de maior renda.

Palavras-chave: Sepse; Sepse na gestação; Infecção; mortalidade materna.

ABSTRACT

Background: Infection is the third main cause of maternal death in the world, and the least studied of them. Maternal sepsis is sepsis that occurs during pregnancy or up to 42 days postpartum or post abortion. In the global perspective, the World Health Organization, in 2017, performed the Global Maternal Sepsis Study – GLOSS, to better understand how maternal infection occurs in different places. In the local perspective, the Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti – CAISM, UNICAMP, implemented in 2014 the surviving sepsis bundle, as part of a Brazilian Ministry of Health initiative to improve outcomes.

Objectives: To analyse maternal sepsis in global and local contexts. To describe the prevalence and clinical, antibiotic therapy, and microbiological characteristics of infections in women with only one source of confirmed pregnancy-related infection amongst GLOSS participants (2017). To describe the prevalence, clinical, laboratory and microbiological characteristics of maternal sepsis in CAISM population from March 2014 until February 2018. To evaluate, severity index scores Shock Index and q SOFA.

Methods: GLOSS: one week inception cohort in 54 low-, middle- and high-income countries, including hospitalised pregnant, or recently pregnant women, up to 42 days postpartum or post abortion, with confirmed single source of pregnancy-related infection. CAISM: retrospective cohort of pregnant, or recently pregnant women, up to 42 days postpartum or post abortion with suspected or confirmed infection included in CAISM sepsis protocol. These women were divided into three severity categories: sepsis, severe sepsis and septic shock.

Results: 1,456 women were included in GLOSS analysis, and 356 in CAISM. The most common sources in both populations were the urinary and the genital tracts. *Escherichia coli* was the most common pathogen in both analyses. Beta-lactams, aminoglycosides and metronidazole were the most prescribed antibiotics, mostly in higher income countries and at CAISM. In the local perspective, there were no infection related deaths in the CAISM during the study period, there was missing assessment of vital signs and Shock Index was around 1.0 in all three groups and qSOFA was altered in only 25% of septic shock and 17% of severe sepsis patients.

Conclusions: There were no difference in the most common sources of infection, pathogens or antibiotic treatments between CAISM and GLOSS, especially in antibiotic use in higher income countries.

Keywords: Sepsis; Sepsis in pregnancy; Infection.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AMR	—	<i>Antimicrobial Resistance</i>
ANOVA	—	<i>Analysis of Variance</i>
ARUI	—	<i>Abortion Related Uterine Infection</i>
AST	—	<i>Antibiotic Susceptibility Test</i>
CAISM	—	Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher
CCIH	—	Célula de Controle de Infecção Hospitalar
CEP	—	Comitê de Ética em Pesquisa
CI	—	<i>Confidence interval</i>
CRE	—	Carbapenem- Resistant Enterobacteriaceae
ECG	—	<i>Escore de Coma de Glasgow</i>
ESBL	—	Extended Spectrum Beta-Lactamase
EUA	—	Estados Unidos da América
GLASS	—	<i>Global Antimicrobial Resistance Surveillance System</i>
GLOSS	—	<i>Global Maternal Sepsis Study</i>
HIC	—	<i>High Income Countries</i>
ICF	—	<i>Informed Consent Form</i>
ICU	—	<i>Intensive Care Unit</i>
ILAS	—	Instituto Latino Americano de Sepsis
INR	—	<i>International Normalized Ratio</i>
IRB	—	<i>Institutional Review Board</i>
LMIC	—	<i>Low- and Middle-Income Countries</i>
MNM	—	<i>Maternal Near Miss</i>
NV	—	Nascido Vivo
OMS	—	Organização Mundial da Saúde
qSOFA	—	<i>quick Sequential Organ Failure Assessment</i>
RNI	—	Razão Normalizada Internacional
SDG	—	<i>Sustainable Development Goals</i>
SI	—	<i>Shock Index</i>
SMO	—	<i>Severe Maternal Outcomes</i>
SOFA	—	<i>Sequential Organ Failure Assessment</i>
SSTI	—	<i>Skin and Soft Tissue Infection</i>
TCLE	—	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UMIC	—	<i>Upper Middle Income Countries</i>
UNICAMP	—	Universidade Estadual de Campinas
UTI	—	<i>Urinary Tract Infection</i>
UTI	—	Unidade de Terapia Intensiva
USA	—	<i>United States of America</i>
WHO	—	<i>World Health Organization</i>

Sumário

Ficha catalográfica	3
Agradecimentos	5
ABSTRACT	8
Introdução	12
A sepse materna no contexto global.....	12
A sepse no Hospital da Mulher Professor– CAISM – UNICAMP.....	18
Por que estudar a sepse materna?	22
Objetivos.....	24
Geral:.....	24
Específicos:.....	24
Métodos	25
1. Estudo GLOSS	25
Casuística e métodos.....	25
Análise estatística:.....	25
Aspectos éticos.....	27
2. Análise da Campanha ‘Pense sepse, salve vidas’ no Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti – CAISM - UNICAMP.....	29
Casuística e métodos.....	29
Variáveis e conceitos	31
Aspectos éticos.....	36
Resultados	37
1. Do Estudo GLOSS.....	37
References	62
2. Do estudo sobre a campanha “Pense sepse, salve vidas” no CAISM.....	75
Discussão Geral	97
Conclusões	102
Referências:	104
Anexo I.....	111
Anexo II.....	112
Anexo III.....	114
Anexo IV	118
Anexo V	126
Anexo VI	135
Anexo VIII.....	136

Introdução

A sepse materna no contexto global

Estimativas atuais sugerem que sepse seja a terceira maior causa de mortalidade materna no mundo sendo responsável por cerca de 11% dos casos (1). Sua incidência vem crescendo; um estudo populacional conduzido no Texas (Estados Unidos da América) mostrou um aumento de 2,5 vezes no período entre 2000 e 2010 (2).

Na literatura disponível até o momento, há diferentes definições de sepse materna, com critérios heterogêneos que incluíram bacteremia confirmada, como em Knowles(3), critérios clínicos e laboratoriais heterogêneos em tantos outros (4–8). Em 2016, por entenderem que os critérios de Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS) somados à infecção eram insuficientemente sensíveis e específicos(9), além de não representarem adequadamente a fisiopatologia, Singer e colaboradores publicaram os novos conceitos, que ficaram conhecidos como SEPSIS-3(10). A partir de então, a definição de sepse passou a ser “presença de disfunção orgânica ameaçadora à vida secundária à resposta desregulada do organismo à infecção”. Os critérios passam, assim, a ser o aumento de 2 pontos no escore SOFA (*Sepsis-related Organ Failure Assessment*) (11) ou, de forma mais simplificada, pontuação maior ou igual a dois no quick-SOFA (qSOFA)(12). Esta definição de sepse é a utilizada em todo o mundo.

Em 2017, a Organização Mundial da Saúde (OMS) e a Jhpiego, instituição sem fins lucrativos afiliada à Universidade Johns Hopkins, lançaram a *Global Maternal and Neonatal Sepsis Initiative* (13), como parte dos esforços para alcançar os Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (*Sustainable Development Goals* - SDG) das Nações

Unidas e as estratégias para reduzir a mortalidade materna (14). No mesmo ano, Bonet e colegas desenvolveram uma nova definição consensual para sepse materna como a “condição ameaçadora da vida, definida como disfunção orgânica resultante de infecção durante a gestação, o parto, pós aborto ou puerpério” (15).

A sepse materna tem sido estudada até o momento, majoritariamente, em países de alta renda (7,8,16–30). A mesma equipe da OMS que lançou a definição consensual em 2017 (15), também desenhou e pôs em prática o estudo global de sepse materna (GLOSS) que incluiu países de baixa, média e alta renda e cujos resultados serão úteis para a compreensão da infecção na paciente obstétrica internada (31). Este estudo incluiu pacientes com todos os graus de gravidade, não apenas sepse.

O GLOSS (32) incluiu 2.850 mulheres em 52 países, entre os quais 6 de alta renda (*high-income countries* – HIC) e 46 de baixa ou média renda (*Low- and Middle-income countries* – LMIC) nas Américas Central e do Sul, Europa, África, Ásia e Oceania. Foi um estudo de coorte prospectiva em uma semana, incluindo mulheres gestantes, pós-parto ou pós-aborto, até 42 dias, hospitalizadas, com suspeita ou confirmação de infecção e todas as mortes maternas nos hospitais participantes. Bonet e colegas encontraram uma incidência de 70,4 casos de infecção em mulheres hospitalizadas por 1.000 nascidos vivos, que variou entre 106,4/1.000 nascidos vivos nos países de renda intermediária-alta (*Upper-Middle-income countries* - UMIC) a 38,6/1.000 em HIC.

Sítios primários de infecção

No norte dos EUA, um estudo mostrou que as causas mais comuns de sepse materna eram corioamnionite, endometrite e pneumonia (33). Na Irlanda, eram o trato genital, seguido do trato urinário (34). Em todo o Reino Unido, pneumonia ou trato respiratório

foram as causas mais comuns, com o trato genital em segundo lugar (24). No mesmo estudo em que Oud (2) e colegas, no Texas, mostraram o aumento da incidência da sepse materna, estudando casos graves, encontraram mais uma vez o trato genital como a principal fonte de infecção, seguido pelo trato urinário. Em Ruanda, num estudo sobre *near miss* materno e mortalidade por infecção pós-parto, Rwabizi e colegas (35) encontraram peritonite pélvica, infecção do sítio cirúrgico profundo com peritonite e endometrite, como as principais fontes de infecção materna. Numa revisão sistemática e meta-análise(36) que incluiu 47 países das mais variadas rendas, as seguintes incidências de acordo com o sítio de infecção e gravidade (por mil mulheres parindo) foram encontradas: 39 mulheres com corioamnionite, 16 com endometrite, 12 com infecção de ferida operatória (cesárea ou episiotomia) e 0,5 sepse. Este é, até o momento, o único que usou a definição de sepse de Dellinger e colegas (9) (SEPSIS-2). No GLOSS, Bonet e colaboradores(37) encontraram os tratos urinário (27,9%) e genital, incluindo endometrite pós-parto (15,1%), corioamnionite (14,9%) e endometrite pós-aborto (8,5%), como os mais comuns. Mas infecções de pele e partes moles (14,8%) tiveram uma maior incidência do que o trato respiratório (9,0%).

Diagnóstico etiológico e microbiológico

Num estudo nacional conduzido no Reino Unido, em que o foco era sepse materna grave, 63,8% dos casos tiveram confirmação microbiológica, e o sítio primário de infecção foi identificado em 74% dos casos; já em 16,4% dos casos, nem o sítio, nem o patógeno foram identificados (38). Oud (2), no Texas, encontrou resultados microbiológicos relatados em 35,3% dos casos, sendo que 51,8% dos patógenos eram bactérias Gram negativas. Na Tanzânia, (39) encontraram, em sepse puerperal, *E. coli* (72,1%) como o patógeno mais comum, seguida de *Klebsiella spp* (17,4%), em swab de endométrio e *Klebsiella spp* (31,8%), seguida de *E. coli* (27,3%) e *S. aureus*

(22,7%) em hemoculturas. *Escherichia coli* foi o principal patógeno na maioria dos estudos que relataram resultados microbiológicos (2,38–40).

Quanto ao método usado para confirmação da infecção, no GLOSS encontraram: exame clínico somente em 40,1% com exames laboratoriais, 39,2%, com exame de imagem, 8,8% e 11,7% com exames laboratoriais e de imagem.

Manejo clínico

Existem recomendações bastante conhecidas quanto ao manejo clínico da sepse, globalmente disseminadas, gratuitas, muitas vezes com tradução, como para a língua Portuguesa, e que são atualizadas com frequência (10,41,42). A triagem inicial tanto no SEPSIS-2 (41), quanto no SEPSIS-3 (10) é simples e a maioria dos parâmetros é clínica (sinais vitais: frequência cardíaca e respiratória, temperatura e pressão arterial, e exame físico: nível de consciência), sendo que a avaliação laboratorial inicial mínima é simples, com hemograma e/ou gasometria arterial.

Com relação às recomendações de manejo na população adulta (43), as principais são reconhecer a sepse como uma urgência e iniciar o tratamento imediatamente, ressuscitação volêmica com cristalóides, quando de hipoperfusão induzida pela sepse. Quanto ao diagnóstico e tratamento antibiótico, coleta de hemoculturas antes do início da antibioticoterapia, sem atrasá-la substancialmente, o início da antibioticoterapia empírica tão logo quanto possível, com espectro suficientemente amplo, dose ajustada e com ajuste posterior mediante resultados de culturas. Além disso, o tempo de tratamento deve ser o menor possível, ajustado para o tipo de infecção e reposta do paciente. Além disso o diagnóstico anatômico de focos de possível controle cirúrgico deve ser determinado, e em caso afirmativo, a intervenção deve ocorrer tão logo quanto possível.

Sabe-se, também, que uma das recomendações, o início em menos de uma hora da infusão de antibióticos para o tratamento da sepse (44,45), é fundamental para o sucesso do manejo.

Todavia, por diversas razões, desde indisponibilidade de recursos no local de suspeita, até por desconhecimento das equipes, esta simples medida não é tomada. Pacagnella e colaboradores(46) encontraram 53,8% de atrasos no tratamento de condições potencialmente ameaçadoras da vida, mortes maternas e near miss materno em 27 centros de referência obstétrica no Brasil entre 2009 e 2010. Estes atrasos incorreram em aumento de desfecho materno grave: 52% em condições potencialmente ameaçadoras de vida, 68,4% em near miss materno e 84,1% em mortes maternas. No GLOSS (37), apenas 70,2% das mulheres receberam antibióticos no mesmo dia em que foi feita a suspeita da infecção.

Outra medida recomendada pela Campanha de sobrevivência à sepse (41) é a coleta de hemoculturas antes da administração de antibióticos, contanto que a coleta não atrase em mais de 15 minutos a infusão. Esta é uma medida mais complexa, que exige pessoal treinado para a adequada coleta com técnica asséptica e recursos laboratoriais bastante mais complexos, com necessidade de laboratório de microbiologia de referência, com acesso fácil. Bonet e colaboradores (37) encontraram culturas (de qualquer material) coletadas antes da infusão de antibióticos em 64,6% dos casos. Menor ainda foi o percentual de culturas reportadamente positivas, 25,6%.

Tratamento antibiótico

Em 2015, a OMS publicou recomendações quanto à prevenção e tratamento de infecções pós parto (47). Essas recomendações têm como intenção guiar o uso racional de antimicrobianos (Antimicrobial stewardship – MAS(48)), além de estabelecer com a melhor evidencia científica disponível as melhores práticas para infecção. Em 2019 a OMS publicou a classificação de antibióticos AWaRe (49) (Access, Watch, Reserve). Nesta classificação, o grupo Access refere-se a antibiótico de escolha para cada uma das 25 infecções mais comuns e que deveriam estar disponíveis a qualquer momento, com preços acessíveis e com garantia de

qualidade, como penicilinas com e sem inibidor da beta-lactamase, aminoglicosídeos, entre outros. O grupo *Watch* inclui a maioria dos “antimicrobianos criticamente importantes de maior prioridade” para medicina humana e veterinária. O grupo *Reserve* são os antibióticos que deveriam ser usados somente como última opção, quando todos os anteriores falharam. A ideia é que sejam usados majoritariamente antibióticos do grupo Access, enquanto os dos grupos *Watch* e *Reserve* devem ter seu uso reduzido.

As recomendações da OMS(50) para o tratamento de corioamnionite são ampicilina com gentamicina, para endometrite, clindamicina com gentamicina. Para casos graves de pielonefrite, ceftriaxona, enquanto para o tratamento de pele e partes moles, cefalosporinas de primeira geração e amoxicilina com clavulanato (51). Pneumonias, a depender da gravidade, amoxicilina com clavulanato ou ceftriaxona (51).

Um aspecto fundamental do tratamento antibiótico é o uso racional desta classe de medicamentos, conhecida, em inglês, como *antimicrobial stewardship* (AMS)(48,52). Para isso, o programa de uso racional de antimicrobianos (48,52) é essencial, baseado em pilares como acesso a laboratório de microbiologia, desenvolvimento e implementação de orientações específicas adaptadas à realidade institucional, educação, auditoria e *feedback*, com a revisão de prescrição de antimicrobianos, garantindo a suspensão de tratamentos desnecessários e a disponibilidade, sempre que possível, de um infectologista para avaliação. Este tema, em obstetrícia, ainda é pouco explorado, os dados disponíveis mostram o uso de antibióticos dos grupos *Watch* e *Reserve*.

As alterações fisiológicas da gestação

As adaptações fisiológicas que permitem a manutenção da gestação permanecem após o parto ou o aborto e tornam a biologia desta mulher diferente (53). Ocorrem queda da resistência vascular sistêmica e pulmonar, aumento do volume sanguíneo, queda de PA até 20 semanas, com posterior aumento até o termo, aumento da frequência cardíaca, aumento do débito cardíaco, hipertrofia cardíaca fisiológica, aumento da filtração renal, composição da urina, com aumento da proteinúria, do pH, queda da pCO_2 arterial, aumento do fluxo urinário, imunomodulação, entre outras, que mudam a resposta a patógenos e os sinais vitais basais.

Essas alterações, que são fundamentais para o sucesso da gestação, além de potencialmente confundirem com sinais de SIRS, podem, também, aumentar o risco de infecção. O trato urinário é um exemplo, pois além da mudança da composição urinária, o fluxo é lentificado e acontece a dilatação pielocalicial, sobretudo à direita, pela posição do útero.

A sepse no Hospital da Mulher Professor– CAISM – UNICAMP

Em 2013, o Ministério da Saúde do Brasil lançou uma estratégia chamada “Controlando a infecção, sobrevivendo à sepse”, com o apoio do Instituto Latino-Americano de Sepse (ILAS). Seu objetivo era melhorar o reconhecimento e o manejo de sepse em adultos nos hospitais públicos brasileiros. Dentre estes hospitais, encontrava-se o Hospital da Mulher Professor Dr. José Aristodemo Pinotti – CAISM – UNICAMP, em que, no dia 3 de março de 2014 foi implementado um protocolo de reconhecimento e manejo da sepse no Pronto Atendimento, nas Unidades de Internação e no Bloco Operatório.

Na época, a definição (41) de sepse em adultos era “a presença (provável ou documentada) de infecção junto com manifestações sistêmicas de infecção”, do SESPE-2. O que, na prática queria dizer que eram necessários dois critérios (leucocitose ou leucopenia ou >10% de formas imaturas de leucócitos, hipotermia ou hipertermia, taquipneia e/ou taquicardia) somados à suspeita ou confirmação de infecção. A sepse grave era definida como “sepse mais disfunção de órgãos ou hipoperfusão de tecido induzida por sepse”. Por sua vez, o choque séptico era definido como “hipotensão induzida por sepse persistente apesar da ressuscitação fluida adequada”. A hipoperfusão de tecido induzida por sepse era definida como “hipotensão induzida por infecção, aumento de lactato ou Oligúria”. Dessa forma, era necessário que apresentasse algum dos critérios acima definidos para que a paciente fosse elegível para ser incluída no protocolo institucional.

Caracterização da Campanha

Com o intuito de maximizar a efetividade do reconhecimento e adequar o manejo, a despeito do reconhecimento de gravidade, era recomendado que todas as pacientes tivessem 2 amostras de hemocultura coletadas antes do início da infusão de terapia antimicrobiana, com menos de 60 minutos da suspeita. Era também recomendado que amostras de sangue para análise laboratorial fossem coletadas no mesmo prazo. Esses exames incluíam o hemograma, coagulograma, gasometria arterial, dosagem sérica de lactato, ureia, creatinina, aspartato transaminase, alanina transaminase, bilirrubinas totais e frações, e eletrólitos (Sódio, Potássio, Cálcio, Cloro). Oportunamente, na instituição as contagens de células do sangue e a gasometria arterial, que inclui as dosagens de eletrólitos, são realizadas imediatamente, nas primeiras vinte e quatro

horas, o que permitia a rápida disponibilidade do resultado para a melhor avaliação de gravidade de cada caso.

Na época, foi instituído um impresso que fornecia orientações sobre a coleta de exames, a prescrição de antimicrobianos, conforme o protocolo institucional de uso racional de antimicrobianos, em que, para cada sítio de infecção primária, continha a recomendação sobre a droga de escolha e a posologia. Neste impresso, também figuravam os critérios de gravidade e quando entrar em contato com a equipe da Unidade de Terapia Intensiva. Estes dados eram coletados para controle e manutenção da adequação da adesão às recomendações.

Foi realizado, antes da implementação do protocolo, o treinamento de toda a equipe de enfermagem, para os três turnos de trabalhos (matutino, vespertino e noturno), médicos residentes e médicos assistentes. Os médicos que atuavam na instituição receberam um documento com um resumo informativo da iniciativa (Anexo I) e a Campanha de sobrevivência à sepse: Diretrizes internacionais para tratamento de sepse grave e choque séptico: 2012 (41), traduzida para a língua portuguesa. Diariamente, a médica infectologista da Célula de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) passava em todas as unidades do hospital e presencialmente discutia os casos, reforçava a importância do reconhecimento precoce da sepse e a importância do tratamento rápido, além de esclarecer dúvidas da equipe.

Com o intuito de tornar fácil a realização das medidas, foram feitos e distribuídos cartazes (Figura1), que mostravam o fluxograma de tratamento e uma versão diminuta, que foi distribuída a todos os alunos e funcionários, para usar junto ao crachá.

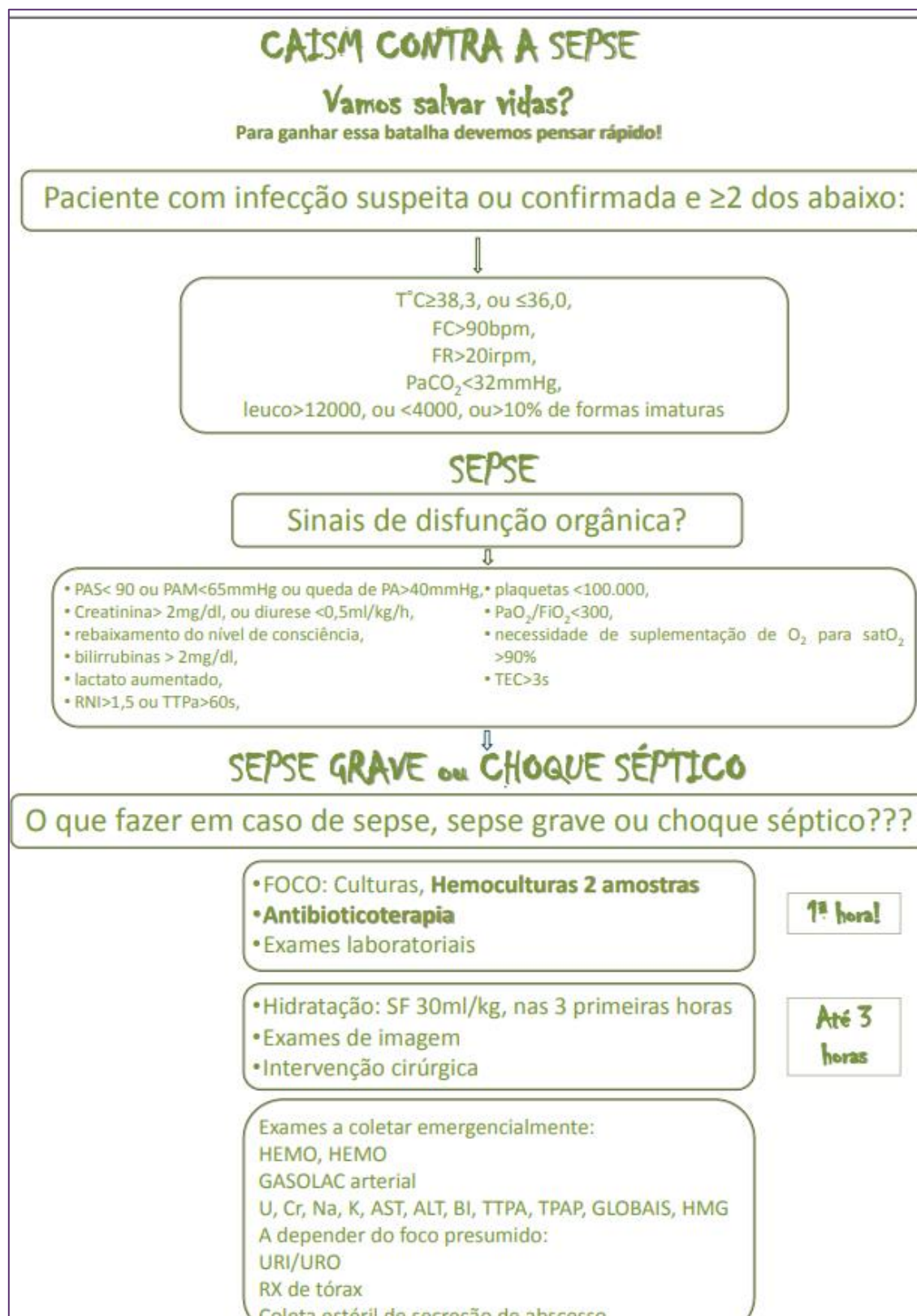


Figura 1: material distribuído para aumento de adesão à campanha.

Foi elaborada uma lista de verificação dos passos, em que havia os dados de hora de suspeita, chamada do médico, avaliação, solicitação e coleta de exames. Além de orientar a conduta, também orientava a antibioticoterapia empírica, conforme protocolo institucional, conforme Anexo II.

Para controle da adequação ao protocolo, as informações coletadas na lista de verificação, bem como o resultado dos exames eram coletadas pela equipe da CCIH e mantidas em planilhas do MS Excel®, numa combinação de fontes de dado, a própria lista, o sistema de exames laboratoriais, o prontuário físico e o prontuário eletrônico. Os dados também alimentavam o banco de dados do ILAS.

Por que estudar a sepse materna?

A sepse materna está entre as maiores causas de mortalidade e morbidade materna e, até o momento, não há dados que a descrevam de forma detalhada na população brasileira. Essa é a menos estudada e conhecida dentre as maiores causas de morbidade e mortalidade materna no mundo. Para garantir o melhor tratamento para população obstétrica acometida por sepse, é necessário conhecer melhor as características clínicas, laboratoriais e microbiológicas no contexto brasileiro, assim como no contexto global, para justificar e argumentar a tomada de decisões e a formulação de políticas públicas direcionadas à identificação precoce e tratamento imediato dos casos de sepse materna, como uma forma eficiente de se reduzir a carga de doença que esta condição representa.

Deste modo, propusemos duas abordagens ao problema, uma, global, com uma análise complementar do GLOSS, com enfoque em focos e etiologia das infecções maternas.

Simultaneamente, desenvolvemos uma avaliação retrospectiva da campanha de implementação da abordagem protocolar para os casos de sepse materna, no CAISM. A comparação com resultados de populações semelhantes, o que poderá contribuir para criar um corpo mais forte de evidência a favor desta abordagem.

Objetivos

Geral:

Descrever a prevalência e as características clínicas, microbiológicas, e de tratamento antibiótico das infecções relacionadas à gestação em mulheres com apenas uma fonte de infecção entre as participantes do estudo multicêntrico internacional GLOSS da OMS e descrever a prevalência e as características clínicas, laboratoriais, e microbiológicas da sepse materna na população de mulheres gestantes e puérperas (até 42 dias após o parto ou aborto) atendidas no Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti – CAISM, Unicamp, no período compreendido entre março de 2014 e fevereiro de 2018.

Específicos:

Para ambos os estudos:

- Descrever os **focos primárias de infecção** nos casos de infecção e sepse materna;
- Descrever os **patógenos envolvidos** nos quadros de sepse materna de acordo com a fonte primária de infecção;
- Descrever o **perfil de susceptibilidade** a antimicrobianos dos patógenos;
- Descrever o **tratamento antimicrobiano** prescrito nos quadros de sepse materna segundo fontes primárias de infecção e perfil de susceptibilidade.

Para o estudo local:

- Comparar os critérios diagnósticos da classificação do SEPSIS-2 e do SEPSIS-3 para diagnóstico de sepse e gravidade da condição;
- Avaliar a adesão ao bundle de sepse adequação do uso do antimicrobiano empírico quanto à fonte e perfil de susceptibilidade e percentual de coleta de hemocultura.

Métodos

1. Estudo GLOSS

Casuística e métodos

A população inicial foi a incluída no GLOSS (31,37). O GLOSS (32) incluiu 2.850 mulheres em 52 países, entre os quais 6 de alta renda (*high-income countries* – HIC) e 46 de baixa ou média renda (*Low- and Middle-income countries* – LMIC) nas Américas Central e do Sul, Europa, África, Ásia e Oceania. Foi um estudo de coorte prospectiva em uma semana, incluindo mulheres gestantes, pós-parto ou pós-aborto, até 42 dias, hospitalizadas, com suspeita ou confirmação de infecção e todas as mortes maternas nos hospitais participantes. Dentro desta população foi analisada uma subpopulação:

Critérios de inclusão:

- Infecção confirmada por qualquer método
- Infecção relacionada à gestação (trato genital, urinário, mamas ou infecções relacionadas ao parto ou aborto)

Critérios de exclusão:

- Ter mais de um foco de infecção
- Mastite (pelo pequeno número)

Análise estatística:

Definimos o método de confirmação da infecção como clínica, se baseada no exame clínico, resultados de exames laboratoriais, exames radiológicos, urinálise, sem achados microbiológicos. Microbiologicamente confirmadas são definidas como as infecções em que houve a confirmação etiológica por bacterioscopia, ou outro exame de microscopia, achado em teste antigênico, sorológico, ou de biologia molecular e/ou culturas positivas de amostras compatíveis com a fonte da infecção. Amostras coletadas de materiais compatíveis com a fonte de infecção são:

- Corioamnionite: sangue, amostra vaginal, amostra endometrial, placenta e outros além dos especificados no formulário do estudo;
- Endometrite: sangue, amostra vaginal, amostra endometrial, placenta e outros além dos especificados no formulário do estudo;
- Endometrite pós-aborto: sangue, amostra vaginal, amostra endometrial, placenta e outros além dos especificados no formulário do estudo;
- Infecção de pele e partes moles: sangue, amostra da ferida operatória, tecidos moles, e cateter;
- Trato urinário: sangue e urina.

Bactérias e fungos foram descritos em gênero e espécie, de acordo com o reportado no formulário do estudo. O uso de antibióticos refere-se ao prescrito no dia da suspeita da infecção. Incluímos na análise antibióticos usados individualmente ou em combinação. Analisamos, também, se estavam em acordo com as recomendações da Organização Mundial da Saúde para o tratamento de infecções pós-parto e pós aborto (54),

ampicilina com gentamicina para corioamnionite e clindamicina com gentamicina para endometrites.

Definimos resistência a antimicrobianos como recomendado pelo *Global Antimicrobial Resistance Surveillance System* (GLASS) (55). Usamos as mesmas definições de gravidade usadas por Bonet e colaboradores (37)., em menos grave, infecção com complicação e desfecho materno grave (*near miss* materno (56) ou morte materna) relacionado a infecção.

Fizemos uma análise de sensibilidade, comparando características demográficas, obstétricas e clínicas das mulheres incluídas nesta análise com as excluídas por apresentar mais de uma fonte de infecção (relacionada ou não à gestação). Não encontramos diferenças significativas entre características demográficas ou obstétricas, entretanto, mulheres com uma fonte de infecção relacionada à gestação, apresentaram-se com infecção menos grave, tiveram menos desfechos graves relacionados à infecção, foram menos admitidas à Unidade de Terapia Intensiva (UTI), onde estiveram internadas por menos tempo, do que as mulheres que tiveram mais de uma fonte de infecção.

Os dados são apresentados como percentagens quando da descrição de frequências e mediana e variação interquartis quando da descrição de variáveis contínuas. Significância estatística foi definida como $p < 0,05$. As análises foram feitas usando STATA statistical software, version 16 (StataCorp. 2019. Stata Statistical Software: Release 16. College Station, TX: StataCorp LLC).

Aspectos éticos

Este estudo foi avaliado eticamente em vários níveis, tanto no nível central, pelo *Ethical Review Committee* (ERC) da Organização Mundial da Saúde, conforme Anexo III, *protocol ID A65787*, em 28 de maio de 2017, permitindo a coleta de dados mediante avaliação ética do centro de pesquisa coordenador em cada país. No Brasil, a avaliação com liberação para coleta de dados de prontuários, sem identificação da paciente e do neonato, sem a necessidade de consentimento livre e esclarecido, conforme parecer consubstanciado CAAE: 80131817.8.0000.5404, Anexo IV.

2. Análise da Campanha ‘Pense sepse, salve vidas’ no Hospital da Mulher Prof.

Dr. José Aristodemo Pinotti – CAISM - UNICAMP

Casuística e métodos

Desenho

Estudo descritivo de coorte retrospectivo, com base a um sistema de vigilância e manejo precoce já implementados na prática clínica.

Tamanho amostral

Como se trata de um estudo de vigilância sobre a ocorrência de sepse materna, sem dados similares previamente coletados, não é possível se fazer uma estimativa precisa do tamanho amostral. Em estudo realizado com base populacional na Escócia (22) a incidência anual, entre 1987 e 2008, de sepse materna variou entre 0,31 e 2,11 casos de sepse materna por 1000 partos e a de sepse grave 0 a 0,3 com populações semelhantes. Como o período de vigilância abrange um total de 4 anos e considerando uma ocorrência média de 4000 partos por ano, estimam-se que pelo menos cerca de 64 casos de sepse materna serão identificados para fazer parte do estudo e prover informações sobre causas, características clínicas e laboratoriais da sepse materna nessa população específica. Entretanto, faz-se importante ressaltar que a real carga da sepse materna em países de baixa e média renda é desconhecida, tema abordado por Bonet e colaboradores (31) no estudo mundial de sepse materna, conduzido pela OMS, não demonstrou incidência de sepse (37), mas de infecção materna, as definições de infecção com complicação incluem manejo, o que não corresponde com as definições de sepse.

Seleção de participantes

Foram incluídas nesse estudo fichas de todas as mulheres que foram atendidas como gestantes, puérperas (até 42 dias após o parto ou aborto) no Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti – CAISM, Unicamp, no período compreendido entre março de 2014 e fevereiro de 2018.

Critérios de inclusão:

Gestantes ou puérperas que apresentaram critérios de inclusão do protocolo institucional de sepse do Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti – CAISM, Unicamp e terem sido incluídas neste protocolo, no período compreendido entre março de 2014 e fevereiro de 2018.

Deveriam apresentar:

- Infecção suspeita ou conhecida
- E mais, pelo menos, 2 dos critérios abaixo:
 - Contagem de leucócitos abaixo de 4000 células/mm³, acima de 12000 células/mm³, ou percentual de formas imaturas maior ou igual a 10%.
 - Frequência respiratória superior a 20 movimentos respiratórios por minuto.
 - Frequência cardíaca superior a 90 batimentos por minuto.
 - Temperatura axilar inferior a 36°C ou superior a 38,3°C.

Critérios de exclusão:

- Ter tido a hipótese diagnóstica de sepse ou de infecção descartada.

Variáveis e conceitos

Variáveis independentes:

Idade em anos

Raça/cor da pele: branca, preta, parda ou outra

Número de gestações anteriores

Número de partos anteriores

Idade gestacional no momento da suspeita de sepse

Período da gestação: Gestante, puérpera, pós-aborto no momento do diagnóstico

Local da instituição onde houve o reconhecimento da sepse: Pronto-atendimento, áreas de internação, Centro Obstétrico.

Sinais vitais no momento do diagnóstico

- Frequência cardíaca em batimentos por minuto
- Frequência respiratória em movimentos respiratórios por minuto
- Pressão arterial sistólica em mmHg
- Pressão arterial diastólica em mmHg
- Temperatura em graus Celsius

Exames laboratoriais no momento do diagnóstico:

- Hemoglobina em g/dL
- Hematócrito em porcentagem
- Leucócitos em células por mm³
- Leucócitos imaturos em células por mm³ e porcentagem do total de leucócitos

- Plaquetas por mm³
- Lactato em mEq/L
- Pressão arterial de oxigênio em mmHg
- Pressão arterial de dióxido de carbono em mmHg
- Bicarbonato em mEq/L
- Ureia em mg/dL
- Creatinina em mg/dL
- Bilirrubina em mg/dL
- AST (Aspartato Aminotransferase) em U/L
- ALT (Alanina Aminotransferase) em U/L
- RNI (Razão normalizada internacional) do tempo de protrombina
- Hemocultura gênero, espécie e teste de susceptibilidade a antimicrobianos

Foco de infecção: órgão primariamente acometido

Antibiótico prescrito

Adequação do antibiótico prescrito ao resultado microbiológico

Tempo de internação

Internação em UTI

Tempo de internação em UTI

Necessidade de uso de vasopressores

Necessidade de ventilação mecânica

SOFA (57) das primeiras 24 horas, quando disponíveis os parâmetros necessários

(relação entre pressão arterial ou saturação de oxigênio e fração inspirada de oxigênio,

contagem de plaquetas, dosagem de Bilirrubinas, pressão arterial e necessidade de vasopressores, Escore de Coma de Glasgow (ECG) e dosagem de creatinina.

Resultado das hemoculturas (negativas, positivas – qual microrganismo isolado)

Resultado de outras culturas pertinentes ao foco:

- Urocultura gênero, espécie e teste de susceptibilidade a antimicrobianos
- Cultura de líquido gênero, espécie e teste de susceptibilidade a antimicrobianos
- Cultura de material de abscesso gênero, espécie e teste de susceptibilidade a antimicrobianos
- Outras culturas gênero, espécie e teste de susceptibilidade a antimicrobianos

Modo de parto

Variáveis dependentes

Classificação da gravidade da sepse, de acordo com os critérios do SEPSIS-2 (sepse, conforme os critérios descritos acima, sepse grave: sepse com com disfunção orgânica, quadro 1, ou choque séptico).

Quadro 1: critérios de gravidade da sepse

Infecção, documentada ou suspeita, e alguns dos seguintes:
Variáveis gerais
Febre (> 38,3°C) Hipotermia (temperatura basal < 36°C) Frequência cardíaca > 90/min Taquipneia

Estado mental alterado

Edema significativo ou balanço fluido positivo (> 20mL/kg acima de 24hr)

Hiperglicemia (glicose no plasma > 140mg/dL) na ausência de diabetes

Variáveis inflamatórias

Leucocitose (contagem de glóbulos brancos > 12.000/ μ L)

Leucopenia (contagem de glóbulos brancos < 4000 μ L)

Contagem de glóbulos brancos normal com mais do que 10% de formas imaturas

Variáveis hemodinâmicas

Hipotensão arterial (PAS < 90mm Hg, PAM < 70mm Hg ou redução de PAS > 40mm Hg em adultos ou menos de dois sd

abaixo do normal para a idade)

Variáveis de disfunção de órgãos

Hipoxemia arterial (Pao₂/FIO₂ < 300)

Oligúria aguda (diurese < 0,5mL/kg/h por pelo menos 2 h apesar de ressuscitação fluida adequada)

Aumento de creatinina > 0,5mg/dL

Anormalidades de coagulação (RNI > 1,5 ou TTPA > 60 s)

Íleo (ausência de sons intestinais)

Trombocitopenia (contagem de plaquetas < 100.000/ μ L)

Hiperbilirubinemia (bilirubina total no plasma > 4mg/dL)

Variáveis de perfusão tissular

Hiperlactatemia (> 1 mmol/L)

Diminuição do enchimento capilar ou mosqueamento

CGB = contagem de glóbulos brancos; PAS = pressão arterial sistólica; PAM = pressão arterial média; RNI = razão normalizada internacional; TTPA = tempo de tromboplastina parcial ativada.

Adaptado de Dellinger e colaboradores(9).

Instrumentos para coletas de dados

Os dados fazem parte de um protocolo institucional já implementado e com coleta sistemática, mantido em planilha do MS Excel®, pela Célula de Controle de Infecção Hospitalar, que o gerencia. Caso seja necessária a complementação dos dados, estes foram buscados preferencialmente nos prontuários eletrônicos destas mulheres, em necessitando de mais detalhes, estes serão coletados dos prontuários físicos.

Processamento e análise de dados

Os dados coletados em formulário especialmente desenhado para este projeto foram tabulados em MS Excel® e analisados no programa estatístico STATA 16™.

As análises feitas foram descritivas e expressas em percentuais quando variáveis dicotômicas e em média e desvio-padrão, quando contínuas, ou em mediana e intervalo interquartil, quando contínuas e a distribuição não foi normal. As variáveis independentes foram analisadas em testes de associação uni e multivariada, tendo seus

resultados expressos em intervalo de confiança de 95% e foram consideradas significativas se o valor de p foi menor que 0,05.

Aspectos éticos

Este estudo é completamente retrospectivo, limitando-se à coleta de dados em prontuários, sem contato ou consequência para as mulheres incluídas. Dado o fato de que estas mulheres já receberam alta do Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti – CAISM/UNICAMP e que não estão mais em seguimento, o contato com as mesmas torna-se quase impossível. Reforçamos que a participação de forma retrospectiva nesse estudo não representa nenhum potencial risco que não seja o da revelação da identidade, cuja garantia de confidencialidade que já foi previamente comprometida. Existem os potenciais benefícios da demonstração de que essa política de identificação e manejo precoce da sepse materna possa representar uma melhoria na qualidade do atendimento destes casos, diminuindo a ocorrência das consequências negativas desta condição, o que poderá ser útil para a implementação de novos manejos padronizados que beneficiarão mulheres em situações semelhantes no futuro. De modo que solicitamos e obtivemos a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), nos termos da Resolução 466/2012, do Ministério da Saúde do Brasil. Os pesquisadores se comprometem a manter o sigilo sobre a fonte de informações, sem nenhuma identificação dos sujeitos ou dos profissionais que foram responsáveis por seus atendimentos. Recebemos permissão para a coleta de dados, segundo o parecer consubstanciado do CEP número 3.606.820, em 28 de setembro de 2019, Anexo V.

Resultados

1. Do Estudo GLOSS

Artigo 1

ORIGINAL RESEARCH

Aetiology and use of antibiotics in pregnancy-related infections: Results of the WHO Global Maternal Sepsis Study (GLOSS), one-week inception cohort

Carolina C. Ribeiro-do-Valle*, MD, Mercedes Bonet, PhD, Vanessa Brizuela, DrPH, Edgardo Abalos, MD, Adama Baguiya, MD, Fernando Bellissimo-Rodrigues, PhD, Mihaela Budianu, MD, Lucian Puscasiu, PhD, Marian Knight, Doc Phil, David Lissauer, PhD, Catherine Dunlop, MSc, Shevin T. Jacob, MD, Sadia Shakoor, MBBS, Luis Gadama, MMED, Bouchra Assarag, PhD, João Paulo Souza, PhD, Jose G. Cecatti, PhD, on behalf of the WHO GLOSS research group.

Affiliations and addresses:

Carolina C Ribeiro-do-Valle: Department of Gynaecology and Obstetrics, Faculty of Medical Sciences, University of Campinas, Campinas, Brazil

Mercedes Bonet: UNDP/UNFPA/UNICEF/WHO/World Bank Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction (HRP),

Department of Sexual and Reproductive Health and Research, WHO, Geneva,
Switzerland

Vanessa Brizuela: UNDP/UNFPA/UNICEF/WHO/World Bank Special Programme of
Research, Development and Research Training in Human Reproduction (HRP),
Department of Sexual and Reproductive Health and Research, WHO, 1211 Geneva 27,
Switzerland.

Edgardo Abalos: Centro Rosarino de Estudios Perinatales (CREP), Rosario, Argentina.

Adama Baguiya: Kaya Health and Demographic Surveillance System (Kaya-HDSS),
Research Institute of Health Sciences (IRSS), Ouagadougou, Burkina Faso.

Fernando Bellissimo-Rodrigues: Ribeirão Preto Medical School, Ribeirão Preto, Brazil

Mihaela Budianu: George Emil Palade University of Medicine, Pharmacy, Science, and
Technology of Târgu Mureș, Romania.

Lucian Puscasiu: George Emil Palade University of Medicine, Pharmacy, Science, and
Technology of Târgu Mureș, Romania.

Marian Knight: National Perinatal Epidemiology Unit, Nuffield Department of
Population Health, University of Oxford, Oxford OX3 7LF, UK

David Lissauer: Malawi-Liverpool-Wellcome Trust, Blantyre, Malawi. Institute of Life
Course and Medical Sciences, University of Liverpool, Liverpool, UK

Catherine Dunlop: University of Birmingham, Birmingham, UK

Shevin T. Jacob: Walimu, Mbarara, Uganda, Department of Clinical Services, Liverpool
School of Tropical Medicine, Liverpool, UK

Sadia Shakoor: Department of Pathology and Laboratory Medicine, Aga Khan
University, Karachi, Pakistan. Department of Microbiology, Aga Khan University,
Karachi, Pakistan

Luis Gadama: Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Malawi

Bouchra Assarag: National School of Public Health, Rabat, Morocco.

João Paulo Souza: Department of Social Medicine, Ribeirão Preto Medical School,
Ribeirão Preto, Brazil

Jose G. Cecatti: Department of Gynaecology and Obstetrics, Faculty of Medical
Sciences, University of Campinas, Campinas, Brazil

***Corresponding Author**

Correspondence to:

Tel.: +5519992585654, R. Alexander Fleming, 101, CEP 13083-888, Campinas, São
Paulo, Brazil

e-mail: ccrvalle@unicamp.br

Summary

Background: Pregnancy-related infections are important contributors to maternal sepsis and mortality. We aimed to describe clinical, microbiological characteristics and use of antibiotics by source of infection and country income, among hospitalized women with suspected or confirmed pregnancy-related infections.

Methods: We used data from GLOSS to describe the frequencies and medians of maternal demographic, obstetric, and clinical characteristics and outcomes, methods of infection diagnosis and causative pathogens, of single source pregnancy-related infection, other than breast, and initial use of therapeutic antibiotics. We included 1456 hospitalized women.

Findings: We found infections of the urinary (UTI) and the genital tracts to be the most frequent. UTI and post-caesarean skin and soft tissue infections (SSTI) were the sources with more culture samples taken and microbiological confirmations. *Escherichia coli* was the major uropathogen and *Staphylococcus aureus* was the commonest pathogen in SSTI. For 13.2% of women, antibiotics were not prescribed on the same day of infection suspicion. Cephalosporins were the commonest antibiotic class prescribed for UTI, while metronidazole was the most prescribed for all other sources. Ceftriaxone with metronidazole were the commonest combination for genital tract and SSTI. Metronidazole was the most prescribed antibiotic in low-income countries while cephalosporins and co-amoxiclav were more commonly prescribed in high-income countries.

Interpretations: Differences in antibiotics used across countries could be due to availability, local guidelines, prescribing culture, cost, and access to microbiology laboratory, despite having found the similar sources and pathogens as previous studies. Better dissemination of recommendations in-line with antimicrobial stewardship programmes might improve antibiotic prescription.

Funding: UNDP–UNFPA–UNICEF–WHO–World Bank Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction, WHO, Merck for Mothers, and United States Agency for International Development.

Research in context

Evidence before this study

We identified systematic reviews and primary studies on pregnancy-related infections and maternal sepsis in PubMed with no date or language restrictions until May 2021. We also identified WHO publications on the topics of maternal sepsis and pregnancy-related infection prevention and management. Pregnancy-related infections are, globally, the third cause of maternal mortality, amounting 10·7% of all maternal deaths. Globally, pregnancy related infections and maternal sepsis were estimated to be 39 per 1000 births for chorioamnionitis, 16 for endometritis, 12 for wound infection and 0·5 for sepsis. The Global Maternal Sepsis Study (GLOSS) found pregnancy-related infections to be the most common sources of infection among hospitalized pregnant or recently pregnant women.

Added value of this study

To the best of our knowledge, this study is the first to describe aetiology and antibiotic treatment for pregnancy-related infections in hospitalized women across 52 low-, middle- and high-income countries. We found that 13·2% of women did not receive antibiotics on the day of infection suspicion, low adherence to WHO available recommendations and differences in antibiotic prescription across country-income. The major pathogens found were the same as previously described

Implications of all the available evidence

Pregnancy-related infections are the most common sources of infections across the continuum of pregnancy and post-pregnancy periods. Antimicrobial resistance is a

global health challenge and a major roadblock to the Sustainable Development Goals. Knowledge of the aetiology and prescription trends can help guide adequate antibiotic stewardship strategies to ensure safe and appropriate prescribing. To warrant wider access to timely and adequate antibiotic treatment in obstetrics and guidelines should be more easily accessed and widely available especially in low- and middle-income countries where these recommendations are seldom followed.

Background:

Infection can cause or contribute to maternal deaths and severe maternal morbidity.^{1,2} Pregnancy-related infections (direct obstetric complications)³, such as chorioamnionitis, endometritis, urinary tract, obstetric surgical wound, and breast, are responsible for 10.7% of maternal deaths according to the World Health Organization (WHO)'s latest estimates.⁴ The Global Burden of Disease study estimated that more than 12 million cases of maternal sepsis and other pregnancy-related infections occurred in 2017.⁵ A systematic review and meta-analysis on pregnancy-related infections and maternal sepsis estimated 39 chorioamnionitis, 16 endometritis, 12 wound infection, and 0.5 sepsis cases per 1,000 women giving birth.⁶ However, the contribution of infections to maternal mortality and morbidity could be even higher, as these estimates do not include deaths and morbidity due to abortion-related infections or non-pregnancy related infections that could be exacerbated by pregnancy (indirect obstetric complications), such as pneumonia, flu, COVID-19, malaria, vector-borne and other neglected diseases.

Results from the multi-country Global Maternal Sepsis Study (GLOSS)⁷ suggested that 70.4 pregnant or recently pregnant women per 1,000 livebirths admitted or already hospitalized present with maternal infection (direct or indirect complication), with large variations between regions: from 38.6 in high income countries (HIC) to 106.4 in upper-middle-income countries (U-MIC). GLOSS also showed that the most common sources of maternal infections were those of the urinary tract (27.9%), genital tract (endometritis (15.1%), chorioamnionitis (14.9%)) and abortion-related uterine infection (8.5%), skin or soft tissues (14.8%) and respiratory tract (9%).⁷ Other studies reporting

on the source of infection causing maternal sepsis conducted in HIC also show that genitourinary and respiratory tract are the most common infection sources among pregnant or recently pregnant women.^{2,8–11}

Published data on causative pathogens of maternal infections have been scarce, particularly from low- and middle-income countries (LMIC). Studies in the UK and the USA have shown that more than half of women with maternal infection do not get a microbiological confirmation or identification of a causative pathogen.^{9,11–13} when identified, causative agents were mostly Gram negative,¹³ including mainly *Escherichia coli*.^{9,11,12}

Adequate use of antimicrobials for prevention and treatment of infections are key towards achieving Sustainable Development Goals (SDG) targets, for reduction of infection-related maternal and newborn deaths and tackling antimicrobial resistance (AMR). For this, early initiation of appropriate antimicrobial drugs, based on accurate diagnosis of the source of infection and probable causative agent is needed, and can improve survival.^{14,15} WHO has published recommendations on prevention and treatment of postpartum infection¹⁶ and the AWaRe (Access, Watch, Reserve) tool to guide antibiotic prescription and prevent the promotion of antimicrobial resistance.¹⁷ This is particularly important in LMIC where antimicrobial resistance (AMR) rates are high,^{18,19} data on maternal infections sources and pathogens are scarce and antibiotic availability may vary.¹⁹ Insights on antimicrobial prescription patterns to treat maternal infections in health facilities would help understand the compliance to these recommendations.

How pregnancy-related infections are diagnosed and treated is still not completely known in different settings, especially in LMIC. Therefore, we used data from GLOSS to describe maternal demographic, obstetric, and clinical characteristics and outcomes, methods of infection diagnosis and causative pathogens, by source of pregnancy-related infection, as well as initial use of therapeutic antibiotics by source and country income level.

Methods:

Study design and participants

GLOSS was a facility-based, prospective, one-week inception cohort study implemented in 713 health care facilities in selected geographical areas in 52 low- (LIC), lower-middle- (L-MIC), upper-middle (U-MIC) and high-income countries (HIC), (supplementary figure 1). The full protocol²⁰ and main results of the study⁷ are fully described elsewhere. Briefly, during a seven-day period, from November 28th, until December 4th, 2017, 2850 pregnant or recently pregnant women admitted to or already hospitalized in participating facilities with suspected or confirmed infection were included in the study (Figure 1). The fact that the study was conducted in fall in the Northern hemisphere and in spring in the Southern hemisphere was supposed to help to counterbalance the effect of seasonality that is always a concern for infectious diseases. Women were followed during their stay in health facilities until discharge, death or transfer to another health facility outside the study area. All data were collected through standardized paper forms from medical charts by local teams, without interaction with the women, and then fed into an online electronic platform especially built for the purpose of the study. The forms

allowed reporting of multiple sources of infection, pathogens identified, and use of therapeutic antibiotics.

All identification data were confidentially stored by study coordinators. Written informed consent or a waiver of written consent was obtained as required by local or national committees. Opting-out was possible whenever decided by the participant. The protocol was approved by the WHO Ethics Review Committee (protocol ID: A65787, approved on 08/06/2017) and respective national and/or institutional ethics committees.

Out of the 2850 women included in the study, we excluded from this analysis 570 women for whom the primary source of the current infection was not confirmed, 591 with non-pregnancy-related infections, and 196 with more than one source of infection for whom it was difficult to investigate microbiological results and antibiotic use (Figure 1). In addition, 37 women who had breast infections were excluded, due to the small numbers. Therefore, we analysed 1456 pregnant or recently pregnant women who had a confirmed single source of pregnancy-related infection, including urinary tract infection (UTI), chorioamnionitis, endometritis, a skin and soft tissue infection (SSTI) after caesarean section and abortion-related uterine infection (ARUI).

For this analysis, we used data on maternal demographic, clinical, and obstetric characteristics; source of infection, methods used to determine source of infection, use of antibiotic therapy (class and date of initiation), whether samples for culture were

taken and their results, surgical management of the source of infection, length of stay in the facility, and admission and length of stay in intensive care unit (ICU).

We defined SSTI as post-caesarean surgical site infection occurring at least one calendar day after the procedure until 30 days post-surgery. We used the same definitions of infection severity as in a previous GLOSS⁷ publication: less severe infections, infection with complications (invasive procedure to treat the source of infection (vacuum aspiration, dilatation and curettage, wound debridement, incision and drainage, percutaneous, culdotomy, laparotomy and lavage, other surgery, admission to intensive care or high dependency unit or transfer to another facility)), and infection-related severe maternal outcome (SMO: maternal near miss or death).

We defined method of confirmation of infection as only clinical if based on clinical examination, general laboratory, radiologic findings or urinalysis alone without microbiological findings, or if the sample from which the pathogen was recovered did not match the source of infection. Microbiologically confirmed was defined as an infection confirmed with either Gram staining or other type of microscopy finding, any specific antigenic, serologic or molecular, and/or matching positive cultures of any body fluid, which comprised blood- and organ-related cultures (Supplementary table S1). A match to the source of infection was identified when the specimen for the source of the positive culture sample (taken at any time) was considered adequate for the diagnosis of that infection (e.g., urine for UTI). A non-match was a case where the specimen was inadequate for the source of infection (e.g., urine for SSTI). The bacterial and fungal pathogens were reported on the genus or species level.

To report on the use of antibiotics, we considered the treatment prescribed on the same day of infection suspicion or diagnosis (at eligibility for entry into the study). We included in our analysis whether it was a single drug or a drug combination and if the treatment choice was aligned with WHO recommendations¹⁵ (ampicillin with gentamicin for chorioamnionitis and clindamycin with gentamicin for endometritis and ARUI20). We defined AMR according to local protocols and reported pathogens as non-susceptible to specific antimicrobial agents, as recommended by the Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS).²²

Statistical analysis

First, we described the distribution of maternal demographics, obstetric, and clinical characteristics, methods of infection diagnosis and causative pathogens, with respect to source of pregnancy-related infection. Then, we described the use of therapeutic antibiotics with respect to source of infection and country income level, using the 2018 World Bank classification.²³ Finally, we reported AMR for monomicrobial infections to avoid misclassification.

We performed sensitivity analyses by comparing demographic, obstetric, and clinical characteristics of women included in this analysis with those who were excluded because of presenting with multiple sources of infection. We found no significant differences between the two groups according to demographic or obstetric characteristics. However, women with one source of pregnancy-related infection who

presented with less severe infection-related outcomes were less likely to require admission to ICU ($p\text{-value}<0.001$) and had shorter ICU length of stay ($p\text{-value}<0.001$) than those reported to have multiple sources of infection, with significant p -values. They had also less cultures samples taken at any time ($p\text{-value}=0.02$) but of those who did have cultures drawn they were more likely to be before the administration of antibiotic ($p\text{-value}=0.01$). A single source of pregnancy-related infection was more common than multiple sources of infection in HIC ($p\text{-value}<0.001$) (Supplementary table S2).

Data are presented as percentages when describing frequencies and median and interquartile range when describing continuous variables. Data explorations were performed to check distributions before choosing the appropriate tests to be used. The statistical significance was set at $p<0.05$. The analyses were performed using STATA (StataCorp. 2019. Stata Statistical Software: Release 16. College Station, TX: StataCorp LLC).

Role of the funding source

The funders of the study had no role in data collection, data analysis, data interpretation or writing of the report. The corresponding author had full access to all the data in the study and had final responsibility for the decision to submit for publication.

Results

Among the 1456 women with one source of pregnancy-related infection included in this analysis, the most common pregnancy-related infection was UTI (531/1456; 36.5%), followed by chorioamnionitis (314/1456; 21.6%), endometritis (256/1456; 17.6%), SSTI (180/1456; 12.3%) and ARUI (175/1456; 12.0%).

A greater proportion of women, across the different sources of infections, lived with a partner, was between 19 and 35 years of age, was either nulliparous or had only one previous birth and, except for women with ARUI, had a high education level (Table 1). The majority of women were from L-MIC or LIC, except for women with UTI who mainly were from U-MIC. Amongst women with SSTI, we had data on both pre-operative skin preparation and antibiotic prophylaxis from 165 patients. Of those, 14 (8.5%) women received the first and 13 (7.9%) the latter. Most of the women with UTI (84.2%), chorioamnionitis (71.6%) and endometritis (57.8%) had less severe infections, whereas women with SSTI (68.3%) and ARUI (81.1%) presented mainly with complicated infections or infection-related SMO. SMO was found to happen mainly associated with endometritis (18%) and ARUI (21%).

The majority of women in our sample had infections confirmed using only clinical methods, with low percentages of culture samples taken at any time, especially for the genital tract, mainly for ARUI (32.0%). Women had more culture samples taken at any time when UTI was the infection source (63.8%) and prior to antibiotic use (45.6%). Blood culture samples were taken prior to antibiotic initiation in around 30% of the cases, less so for ARUI (15.4%) (Table 2). Causative pathogens were more frequently identified in women with UTI (23.2%) and SSTI (24.4%), while all cases of endometritis were only clinically confirmed. Although 41.4% of women with endometritis had any

sample collected for culture, most of them (71·7%) reported collection of samples not related to the specific source of infection, e.g urine, and were classified as non-matching samples. Amongst microbiologically confirmed infections, bacterium was the predominant pathogen. *E. coli* was the most common uropathogen (80·5%), and *S. aureus* (11·7%) and *E. coli* (6·7%) were the most common pathogens in SSTI.

For 13·2% of the women, no empiric antibiotic treatment was prescribed on the day of infection suspicion, ranging from 6·7% among those with chorioamnionitis to almost one fourth of the women with SSTI (Table 2). Women with UTI received mainly single drug therapy (62·0%), whilst over two-thirds of women with other sources of infections received mainly antibiotic combinations. The most prescribed antibiotic was metronidazole, except for UTI, where cephalosporins of third or fourth generations were more commonly used. The most frequent combination of antibiotics prescribed was ceftriaxone and metronidazole for all the genital tract infections and SSTI (Figure 2). Only 3·2% of the women with chorioamnionitis and 5·5% and 4·0% of the women with endometritis and ARUI, respectively, were treated in accordance with the WHO recommendations on antibiotic treatment. Figure 3 presents the most commonly prescribed antibiotics on the day of infection suspicion/diagnosis, by source of pregnancy-related infection and country income. While metronidazole was the most prescribed drug in LIC, for both the genital tract (endometritis (76%), ARUI (76%) and chorioamnionitis (75%)) and SSTI (40%), in HIC practitioners preferred co-amoxiclav for chorioamnionitis (31%) and SSTI (39%) and first and second generation cephalosporins (50%) for UTI. In HIC, co-amoxiclav for chorioamnionitis (31%) and SSTI (39%) and first

and second generations cephalosporins (50%) for UTI were the most commonly prescribed.

Antibiotic susceptibility tests (AST) were seldom reported. *Staphylococcus aureus* reported non-susceptibility to methicillin in 8 out of the 13 with reported AST results. Out of the 63 reported AST for *E. coli* isolates, ten (16%) were non-susceptible to aminoglycosides, 41 (65%) to ampicillin/amoxicillin, 17 (27%) to 3rd generation cephalosporins, three (5%) to carbapenems, ten (16%) to cotrimoxazole and 16 (25%) to fluoroquinolones (results not shown).

Discussion

We found infections of the urinary and genital tract to be the most common pregnancy-related infections among pregnant or recently pregnant women admitted for or already hospitalized with single-source infection. UTI and SSTI were the sources with more culture samples taken and with more microbiological confirmations. *E. coli* was the commonest uropathogen and *S. aureus* was the most frequent pathogen isolated in SSTI. On the day of infection suspicion, antibiotics were not prescribed for almost 15% of women. Cephalosporins were the commonest antibiotic class prescribed for UTI, and metronidazole was for all other sources. Ceftriaxone with metronidazole was the most frequently used combination for genital tract and SSTI. Although AST data were infrequently available, we found that more than one quarter of *E. coli* isolates from any source showed resistance to 3rd generation cephalosporins.

Our findings are similar to previous reports where genital^{6,11,13,24–26} and urinary tract²⁷ were the commonest sources of maternal infection during and after pregnancy. Most

women with genital tract infections were from L-MIC or LIC, and women diagnosed with UTI mainly were from L-MIC and U-MIC. The fact that we found UTI to be the commonest source of pregnancy-related infection could be due to potential differences in hospital admission criteria. The smallest proportion of the sample was from HIC, nonetheless, almost a third of the women had a UTI (similar to L-MIC). Only in U-MIC, more than 60% had a UTI. Women from middle-income countries (where 71.3% of our samples were collected) might have been admitted for treatment of a UTI, whereas women from LIC would have been treated as out-patients, either due to lack of resources or less diagnoses.

Though UTI was quite common, it was seldom complicated, whereas ARUI and SSTI had higher percentages of complications. This finding could be explained by the definition used for infections with complications that included having any intervention for treating the infection (e.g., curettage, drainage, and debridement). Endometritis and ARUI greater proportion of infected related SMO is a warning that uterus infections are of concern in this population. However, it could be also explained by poor adherence to infection prevention recommendations,¹⁶ such as antibiotic prophylaxis and limited access to safe abortion practices.²¹

We found that blood culture samples were taken prior to antibiotic initiation in around only 30% of the cases, even less in ARUI (15.4%). Although there are scarce data on pathogens, our findings are similar to others from LIC²⁶ and HIC^{9,13} in which *E. coli* was the major pathogen found. While Gram negative bacilli, streptococci and *S. aureus* appear in varying numbers across obstetric populations, along with anaerobes, they are major causes of concern because of their contribution to potentially severe outcomes.

In addition, it is more difficult to culture anaerobic bacteria, which require complex laboratory support. Even in HIC, in studies that included only septic patients, less than two-thirds of women had a causative pathogen identified.^{9,13} Results from a HIC setting showed that in pregnancy-associated severe sepsis, as defined by authors in that study, microbiological results were reported in 35.3% and Gram-negative bacteria were the most frequently isolated pathogens.¹⁴ Both severity of the infection and access to a microbiology laboratory could explain these differences between settings. Blood cultures prior to initiating therapeutic antibiotics are recommended whenever assessing a patient with possible sepsis.²⁸ Lack of resources (that limits access to antibiotic treatments and laboratory services) and limited knowledge on what are the best and most effective ways to diagnose and treat infections may contribute to the high proportion of women who did not have culture samples taken.

We also found that culture samples were rarely obtained from the appropriate source given the suspected source of infection (e.g., obtaining a urine sample to investigate a genital tract infection). Considering that taking and processing a urine sample is much easier and cheaper, as compared to the uterus, amniotic fluid, and surgical wound, it is understandable that UTI has higher number of collected samples with microbiological confirmation.

Almost 15% of women did not receive antibiotic treatment on the day of infection suspicion. Although availability of similar information is limited from other studies, we must stress the importance of the recommendation for immediate antibiotic treatment, whenever faced with the possibility of sepsis.^{9,28}

As was also found in a study in Tanzania¹⁹ where ceftriaxone plus metronidazole was the commonest combination used to treat puerperal sepsis, we found the most prescribed antibiotic to be metronidazole with or without ceftriaxone for infections of the genital tract and SSTI. We also found very low adherence to WHO recommendations for antimicrobial treatment of peripartum infections¹⁶. WHO recommends the minimum indispensable and cheapest antibiotic, and therefore if there are more expensive antibiotics available which have less toxicity or easier administration (e.g., compared to gentamicin) and still appropriate microbiological specificity they might also be understood as correctly used.

We also found differences in prescription practices across country income (data not shown in tables). Perhaps the most important result of this study was that we found that the most prescribed drugs in HIC are in the Access group, according to AWARe antibiotics categories, defined as drugs that should be used as first or second choice of empiric therapy due to spectrum of activity and lower resistance induction potential.¹⁷ In contrast, 3rd generation cephalosporins, one of the most prescribed antibiotics in LMIC, are in the Watch group which includes antibiotics with higher resistance potential that should be highly prioritized as key targets for antimicrobial stewardship. These recommendations are intended to guide and warrant best practices, and we urge them to be disseminated. Moreover, without routine use of culture and AST data to guide prescriptions, while the risk of overuse of these antibiotics is present, it is difficult to determine the appropriateness of empiric decisions. AMR data can be used to guide regional empiric choices, and diagnostic stewardship measures at facility level can support appropriate antibiotic use.

These above-mentioned differences can also be due to limited access to different classes of antibiotics,²⁹ prompting the physician to prescribe wider spectrum of antibiotics to be on the safe side, or to lack of knowledge of spectrum and tissue penetration, or a combination of these factors. Nevertheless, this antibiotic use is a threat to limited resource settings in which microbiology access is restricted and AMR rates may be higher.^{13,19}

To the best of our knowledge, this study is the first to assess sources of pregnancy-related infections, their causative agents and antibiotic treatment provided to hospitalised women in a wide range of low-, middle-, and high-income countries. Prior to this study, most of the data regarding the sources of infections and their causative pathogens came from HIC and among sepsis cases. In the present analysis, pregnancy-related infections were considered, and the severity was described. However, our study has limitations. As it was an observational study, the different infection source proportion throughout country income might be due to variability in local hospital admission criteria. In addition, limitations in the completeness of laboratory result reports, as well as lack of access to laboratories at all, might have led to fewer microbiological data. We also did not collect information on the duration of each antibiotic therapy or changes in therapeutic regimens during hospital stay; therefore, we were not able to describe treatment length or antibiotic adjustments. The fact that we had to exclude women with more than one source of infection lead us to analyse a group with lower severity, as shown in the sensitivity analysis (Supplementary table S2). Even though there are widely available WHO guidelines on prevention and treatment of postpartum infections, these were seldom followed, leading to either inadequate

antibiotic treatment and potential increases in AMR. Changes in practice are needed, from raising awareness on the need of better tailored antibiotic treatment, AMR emergence and the safety of following WHO's recommendations. Other studies focusing on aetiological aspects of pregnancy-related infections and AMR could generate evidence on therapeutic decision-making and on tailoring setting-specific recommendations and policies for the proper management of infections.

Contributors

CRV, MBo, VB and JGC conceptualized the analysis with inputs from the research group. CRV did statistical analysis. MBo, JGC, and VB contributed to statistical analysis, interpretation of findings, and provided substantial input to the manuscript. CRV drafted the first version of the manuscript, MBo, VB, EA, AB, FB, MBu, LP, MK, DL, CD, SJ, SS, LG, BA, JPS and JGC contributed to interpretation of findings, commented on previous versions of the manuscript, and revised it critically for intellectual content. The study group members led acquisition of data. All the authors have full access to the data. All members of the research group approved the final manuscript.

WHO Global Maternal Sepsis Study Research Group: Afghanistan: Mohammad Iqbal Aman, Bashir Noormal. Argentina: Virginia Díaz, Marisa Espinoza, Julia Pasquale. Belgium: Charlotte Leroy, Kristien Roelens, Griet Vandenberghe. Benin: M Christian Urlyss Agossou, Sourou Goufodji Keke, Christiane Tshabu Aguemon. Bolivia: Patricia Soledad Apaza Peralta, Víctor Conde Altamirano, Rosalinda Hernández Muñoz. Brazil: José Guilherme Cecatti, Carolina C Ribeiro-Do-Valle. Burkina Faso: Vincent Batiene, Kadari Cisse, Henri Gautier Ouedraogo. Cambodia: Cheang Kannitha, Lam Phirun, Tung Rathavy. Cameroon: Elie Simo, Pierre-Marie Tebeu, Emah Irene Yakana. Colombia: Javier

Carvajal, María Fernanda Escobar, Paula Fernández. Denmark: Lotte Berdiin Colmorn, Jens Langhoff-Roos. Ecuador: Wilson Mereci, Paola Vélez. Egypt: Yasser Salah Eldin, Alaa Sultan. Ethiopia: Abdulfetah Abdulkadir Abdosh, Alula M Teklu, Dawit Worku Kassa. Ghana: Richard Adanu, Philip Govule, Charles Noora Lwanga. Guatemala: William Enrique Arriaga Romero, María Guadalupe Flores Aceituno. Honduras: Carolina Bustillo, Rigoberto Castro, Bredy Lara. India: Vijay Kumar, Vanita Suri, Sonia Trikha. Italy: Irene Cetin, Serena Donati, Carlo Personeni. Kazakhstan: Guldana Baimussanova, Saule Kabylova, Balgyn Sagyndykova. Kenya: George Gwako, Alfred Osoti, Zahida Qureshi. Kyrgyzstan: Raisa Asylbasheva, Aigul Boobekova, Damira Seksenbaeva. Lebanon: Faysal El Kak, Saad Eddine Itani, Sabina Abou Malham. Lithuania: Meilė Minkauskienė, Diana Ramašauskaitė. Malawi: Owen Chikhwaza, Luis Gadama, Eddie Malunga. Mali: Haoua Dembele, Hamadoun Sangho, Fanta Eliane Zerbo. Mexico: Filiberto Dávila Serapio, Nazarea Herrera Maldonado, Juan Ismael Islas Castañeda. Moldova: Tatiana Caraus, Ala Curteanu, Victor Petrov. Mongolia: Yadamsuren Buyanjargal, Seded Khishgee, Bat-Erdene Lkhagvasuren. Morocco: Bouchra Assarag, Amina Essolbi, Rachid Moulki. Mozambique: Nafissa Bique Osman, Zara Jaze, Arlete Mariano. Myanmar: Hla Mya Thway Einda, Thae Maung Maung, Khaing Nwe Tin. Nepal: Tara Gurung, Amir Babu Shrestha, Sangeeta Shrestha. Netherlands: Kitty Bloemenkamp, Marcus J Rijken, Thomas Van Den Akker. Nicaragua: María Esther Estrada, Néstor J Pavón Gómez. Nigeria: Olubukola Adesina, Chris Aimakhu, Bukola Fawole. Pakistan: Rizwana Chaudhri, Saima Hamid, M Adnan Khan. Peru: María del Pilar Huatuco Hernández, Nelly M Zavaleta Pimentel. Philippines: Maria Lu Andal, Carolina Paula Martin, Zenaida Dy Recidoro. Romania: Mihaela-Alexandra Budianu, Lucian Pușcașiu. Senegal: Léopold Diouf, Dembo Guirassy, Philippe Marc Moreira. Slovakia: Miroslav Borovsky, Ladislav Kovac, Alexandra

Kristufkova. South Africa: Sylvia Cebekhulu, Laura Cornelissen, Priya Soma-Pillay. Spain: Vicenç Cararach, Marta López, María José Vidal Benedé. Sri Lanka: Hemali Jayakody, Kapila Jayaratne, Dhammica Rowel. Sudan: Mohamed Elsheikh, Wisal Nabag, Sara Omer. Tajikistan: Victoria Tsoy, Urunbish Uzakova, Dilrabo Yunusova. Thailand: Thitiporn Siriwachirachai, Thumwadee Tangsiriwatthana. UK: Catherine Dunlop, Marian Knight, David Lissauer. Uruguay: Aquilino M Pérez, Jhon Roman, Gerardo Viturera. Viet Nam: Dinh Anh Tuan, Luong Ngoc Truong, Nghiem Thi Xuan Hanh. Zimbabwe: Mugove Madziyire, Thulani Magwali, Stephen Munjanja. Regional Coordinators: Edgardo Abalos, Adama Baguiya, Mónica Chamillard, Bukola Fawole, Marian Knight, Seni Kouanda, Pisake Lumbiganon, Ashraf Nabhan, Ruta Nadisauskiene. Technical Advisory Group: Linda Bartlett, Fernando Bellissimo-Rodrigues, Shevin T Jacob, Sadia Shakoor, Khalid Yunis. Data management and analysis: Liana Campodónico, Cristina Cuesta, Hugo Gamero, Daniel Giordano. WHO coordinating Unit: Fernando Althabe, Mercedes Bonet, Vanessa Brizuela, A Metin Gülmezoglu, João Paulo Souza.

Declaration of interests

We declare no competing interests. The collaboration between The Human Reproduction Programme, Department of Sexual and Reproductive Health and Research and Merck for Mothers is governed by a bilateral agreement. The authors alone are responsible for the views expressed in this article and they do not necessarily represent the views, decisions or policies of the institutions with which they are affiliated.

Data sharing

The data used for this analysis can be made available upon reasonable request, in accordance with the GLOSS research group data sharing policy and WHO policy of data use and data sharing. For further information, contact the corresponding author.

Acknowledgments

We sincerely thank the women who participated in this study. WHO is grateful to the extensive network of institutions and individuals who contributed to the project design and implementation, including researchers, study coordinators, data collectors, data clerks, and other partners including the staff from the Ministries of Health and WHO officers. This study was financially supported by the UNDP–UNFPA–UNICEF–WHO–World Bank Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction (HRP), a cosponsored programme executed by the World Health Organization (WHO) (project A65787), Merck Sharp & Dohme, a wholly owned subsidiary of Merck (Kenilworth, NJ, USA), through its Merck for Mothers programme, and the United States Agency for International Development (grant GHA-G-00-09-00003). The views of the funding bodies have not influenced the content of this manuscript. CRV received scholarship from CAPES (PDSE-20187876856). The views of the funding bodies have not influenced the content of this manuscript

Keywords: maternal sepsis; maternal infection; pathogens; antibiotic.

References

- 1 WHO. **The WHO application of ICD-10 to deaths during pregnancy, childbirth and puerperium: ICD MM.** World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2012.
https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/70929/9789241548458_eng.jsessionid=141094E2EBE05E4C9EBFEDD5EF7E506B?sequence=1 Date accessed: September, 2, 2021
- 2 Say L Chou D Gemmill A et al. **Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis.** *Lancet Glob Health.* 2014; **2**: e323-e333
- 3 Roth GA, Abate D, Abate KH, et al. **Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017.** *The Lancet* 2018; **392**: 1736–88
- 4 Woodd SL, Montoya A, Barreix M, et al. **Incidence of maternal peripartum infection: A systematic review and meta-analysis.** *PLoS Medicine.* 2019; **16**.
DOI:10.1371/journal.pmed.1002984.
- 5 Bonet M, Brizuela V, Abalos E, et al. **Frequency and management of maternal infection in health facilities in 52 countries (GLOSS): a 1-week inception cohort study.** *The Lancet Global Health* 2020; **8**: e661–71. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30109-1.
- 6 Acosta CD, Bhattacharya S, Tuffnell D, et al. **Maternal sepsis: A Scottish population-based case-control study.** *BJOG.* 2012; **119**: 474–83.

- 7 Bauer ME, Housey M, Bauer ST, et al. **Risk Factors, Etiologies, and Screening Tools for Sepsis in Pregnant Women: A Multicenter Case-Control Study.** *Anesthesia and Analgesia*. 2019; 129: 1613–20.
- 8 Edwards S, Fox R, Draycott T. **Maternal sepsis incidence, aetiology and outcome for mother and fetus: A prospective study.** *BJOG*. 2014; **121**: 1754–5.
- 9 Acosta CD, Kurinczuk JJ, Lucas DN, et al. **Severe Maternal Sepsis in the UK, 2011-2012: A National Case-Control Study.** *PLoS Medicine* 2014; **11**.
DOI:10.1371/journal.pmed.1001672.
- 10 Mohamed-Ahmed O, Nair M, et al. **Progression from severe sepsis in pregnancy to death: A UK population-based case-control analysis.** *BJOG*. 2015; 122: 1506–15.
- 11 Abir G, Akdagli S, Butwick A, Carvalho B. **Clinical and microbiological features of maternal sepsis: a retrospective study.** *International Journal of Obstetric Anesthesia* 2017; **29**: 26–33.
- 12 Knowles SJ, O’Sullivan NP, Meenan AM, et al. **Maternal sepsis incidence, aetiology and outcome for mother and fetus: A prospective study.** *BJOG*. 2015; **122**: 663–71.
- 13 Oud L. **Mortality associated with severe sepsis among age-similar women with and without pregnancy-associated hospitalization in Texas: A population-based study.** *Medical Science Monitor* 2016; **22**: 1976–86.
- 14 Paul M, Shani V, Kariv G et al. **Systematic review and meta-analysis of the efficacy of appropriate empiric antibiotic therapy for sepsis.** *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2010; **54**: 4851–63.

- 15 WHO. **WHO recommendations for prevention and treatment of maternal peripartum infections.** World Health Organization, Geneva, Switzerland. 2015.
https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/186171/9789241549363_eng.pdf?sequence=1 Date accessed: September, 2, 2021.
- 16 WHO. **WHO releases the 2019 AWaRe Classification Antibiotics.** World Health Organization, Geneva, Switzerland. 2015.
https://www.who.int/medicines/news/2019/WHO_releases2019AWaRe_classification_antibiotics/en/ Date accessed: September, 2, 2021.
- 17 Ramblière L, Guillemot D, Delarocque-Astagneau E, Huynh BT. **Impact of mass and systematic antibiotic administration on antibiotic resistance in low- and middle-income countries? A systematic review.** *Int J Antimicrob Agents* 2021 Jul;**58**(1):106364.
- 18 Kiponza R, Balandya B, Majigo M v., Matee M. **Laboratory confirmed puerperal sepsis in a national referral hospital in Tanzania: Etiological agents and their susceptibility to commonly prescribed antibiotics.** *BMC Infect Dis.* 2019 Aug 5;**19**(1):690.
- 19 Bonet M, Souza JP, Abalos E, *et al.* **The global maternal sepsis study and awareness campaign (GLOSS): Study protocol.** *Reproductive Health* 2018 Jan 30;**15**(1):16. doi: [10.1186/s12978-017-0437-8](https://doi.org/10.1186/s12978-017-0437-8).
- 20 WHO. **Safe abortion: technical and policy guidance for health systems Second edition technical and policy guidance for health systems.** World Health Organization, Geneva, Switzerland. 2012.

https://www.who.int/reproductivehealth/publications/unsafe_abortion/9789241548434/en/ Date accessed: August, 22, 2021.

21 WHO. **Global antimicrobial resistance surveillance system (GLASS) report: early implementation 2020**. World Health Organization, Geneva, Switzerland. 2020.

<https://www.who.int/publications/i/item/9789240005587>. Date accessed: September, 2, 2021

22 World Bank Country and Lending Groups – World Bank Data Help Desk.

<https://datahelpdesk.worldbank.org/knowledgebase/articles/906519-world-bank-country-and-lending-groups>. Date accessed: August 22, 2021.

23 Bauer ME, Housey M, Bauer ST, *et al*. **Risk Factors, Etiologies, and Screening Tools for Sepsis in Pregnant Women: A Multicenter Case-Control Study**. *Anesthesia and Analgesia* 2019; **129**: 1613–20.

24 Oud L, Watkins P. **Evolving trends in the epidemiology, resource utilization, and outcomes of pregnancy-associated severe sepsis: a population-based cohort study**. *Journal of clinical medicine research* 2015; **7**: 400–16.

25 Rwabizi D, Rulisa S, Aidan F, Small M. **Maternal near miss and mortality due to postpartum infection: A cross-sectional analysis from Rwanda**. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2016 Jul 20;**16**(1):177.

26 Abir G, Akdagli S, Butwick A, Carvalho B. **Clinical and microbiological features of maternal sepsis: a retrospective study**. *International Journal of Obstetric Anesthesia* 2017; **29**: 26–33.

27 Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, *et al.* **Surviving Sepsis Campaign.** *Critical Care Medicine* 2017; **45**: 486–552.

28 Knowles R, Sharland M, Hsia Y, *et al.* **Measuring antibiotic availability and use in 20 low-and middle-income countries.** *Bull of the World Health Organ* 2020 Mar 1;98(3):177-187C.

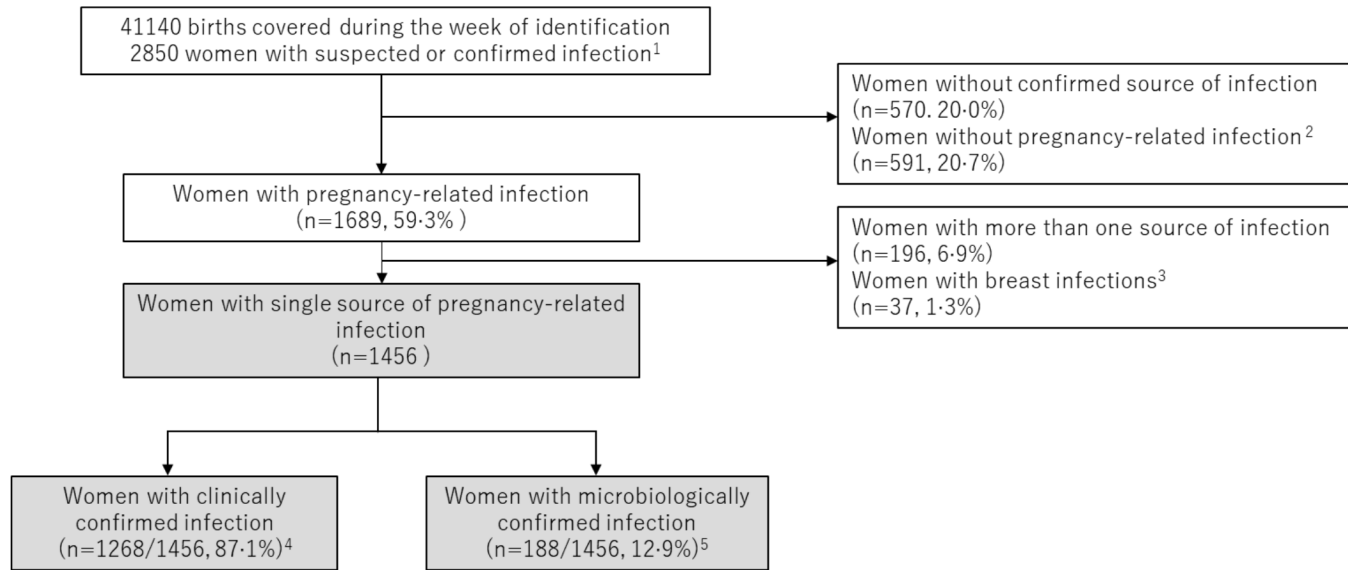


Figure 1. Study population flowchart.

Percentages are shown as n of total sample.. 1. GLOSS study population; 2. Women with other infections (respiratory, bloodstream, peritonitis or abdominal cavity, central nervous systems, unspecified); 3. Breast infections were excluded due to small numbers; 4. Clinically confirmed refers to infections confirmed only by clinical examination, imaging or laboratory; 5. Microbiologically confirmed refers to infections with identified pathogen with either by Gram staining or other type of microscopy finding, any matching positive cultures of any body fluid. A match to the source of infection was a case where the specimen for the source of the positive culture sample (taken at any time) was considered adequate for the diagnosis of that infection

Table 1: Demographic, obstetric and clinical characteristics of women with single source of pregnancy-related infection, by source of infection (n=1,456)

Characteristics	Urinary tract infection (n=531)	Chorioamnionitis (n=314)	Endometritis (n=256)	Skin and soft tissue infection after caesarean section (n=180)	Abortion related uterine infection (n=175)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Age (years) (n=1,455)					
<19	64 (12.0%)	27 (8.6%)	26 (10.2%)	8 (4.4%)	15 (8.6%)
19-35	414 (78.0%)	249 (79.3%)	190 (74.2%)	145 (80.6%)	125 (71.4%)
>35	53 (10.0%)	38 (12.1%)	40 (15.6%)	27 (15.0%)	35 (20.0%)
Living with partner (yes -n=1,456)					
	430 (81.0%)	268 (85.4%)	222 (86.7%)	154 (85.6%)	117 (66.9%)
Schooling (years) (n=1,094)					
≤11	195 (45.7%)	109 (44.5%)	67 (36.0%)	52 (40.6%)	65 (60.2%)
> 11	232 (54.3%)	136 (55.5%)	119 (64.0%)	76 (59.4%)	43 (39.8%)
Country income level (n=1,456)					
Low-Income	32 (6.0%)	44 (14.0%)	62 (24.2%)	57 (31.7%)	37 (21.1%)
Lower-Middle-Income	197 (37.1%)	159 (50.6%)	110 (43.0%)	80 (44.4%)	99 (56.6%)
Upper-Middle-Income	242 (45.6%)	60 (19.1%)	37 (14.4%)	25 (13.9%)	29 (16.6%)
High-Income	60 (11.3%)	51 (16.2%)	47 (18.4%)	18 (10.0%)	10 (5.7%)
Number of previous births (n=1,444)					
0-1	376 (71.4%)	231 (74.0%)	176 (69.8%)	131 (73.2%)	94 (54.0%)
>1	151 (28.6%)	81 (26.0%)	76 (30.2%)	48 (26.8%)	80 (46.0%)
Location at the time of infection suspected or confirmed (n=1,456)					
Arriving from home	314 (59.1%)	132 (42.2%)	103 (40.4%)	108 (60.3%)	104 (59.4%)
Transferred from another facility	55 (10.4%)	54 (17.2%)	36 (14.1%)	11 (6.2%)	32 (18.3%)
Already hospitalised	162 (30.5%)	127 (40.6%)	116 (45.5%)	60 (33.5%)	39 (22.3%)
Severity of infection (n=1,456)					
Less severe	447 (84.2%)	225 (71.6%)	148 (57.8%)	57 (31.7%)	33 (18.9%)
Infection with complication ¹	51 (9.6)	62 (19.8)	62 (24.2)	109 (60.6)	105 (60.0)
Infection-related severe maternal outcome ²	33 (6.2)	27 (8.6)	46 (18)	14 (7.8)	37 (21.1)
Admission to intensive or high dependency care (yes, n=1,336)					
Admission to intensive or high dependency care (yes, n=1,336)	56 (11.3%)	34 (12.4%)	31 (13.8%)	16 (9.6%)	14 (8.1%)
Median length of stay in intensive care unit, days (IQR)	3 (2-6)	2 (1-5)	2 (1-10)	3 (1-5)	2 (2-5)
Median length of stay in health facility, days (IQR)	5 (3-7)	4 (3-7)	7 (5-11)	11 (6-17)	4 (3-7)

Data are n (%) or median (IQR: inter-quartile range); Country income according to 2018 World Bank classification; 1. Includes women who had an invasive procedure to treat the source of infection (vacuum aspiration, dilatation and curettage, wound debridement, drainage [incision, percutaneous, culdotomy], laparotomy and lavage, other surgery), admission to intensive care or high dependency unit, or transfer to another facility. 2. Infection-related maternal death or near-miss. Geographical areas in six western European countries (Belgium, Denmark, Italy, Spain, the Netherlands, the UK) did not collect data for WHO near-miss criteria

Table 2: Methods of diagnosis, pathogens and therapeutic antibiotics use among women with single source pregnancy-related infection, by source of infection (N=1,456)

Diagnostics and management	Urinary tract infection (N=531)	Chorioamnionitis (N=314)	Endometritis (N=256)	Skin and soft tissue infection after caesarean section (N=180)	Abortion related uterine infection (N=175)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Method of confirmation of infection (n=1,456)					
Clinically confirmed only ¹	408 (76.8%)	298 (94.9%)	256 (100.0%)	136 (75.6%)	170 (97.1%)
Microbiologically confirmed	123 (23.2%)	16 (5.1%)	0 (0.0%)	44 (24.4%)	5 (2.9%)
Any sample for culture drawn at any time (yes, n=1,448)					
Sample for culture drawn before administration of antibiotics (yes, n=714)	339 (63.8%)	109 (34.7%)	106 (41.4%)	99 (55.0%)	56 (32.0%)
	242 (45.6%)	62 (19.7%)	74 (28.9%)	59 (32.8%)	27 (15.4%)
Non-matching culture samples to the source of infection² (yes, n=1,456)					
	27/339 (7.9%)	22/109 (20.2%)	76/106 (71.7%)	8/99 (8.1%)	6/56 (10.7%)
Pathogen identified in matching samples by any methods ³ (n=258)					
Bacteria	118 (22.2%)	16 (5.0%)	..	44 (24.4%)	5 (2.9%)
Monomicrobial	117 (22.0%)	13 (4.1%)	..	35 (19.4%)	4 (2.3%)
Polymicrobial	1 (0.2%)	3 (0.9%)	..	9 (5.0%)	1 (0.6%)
Fungi	8 (1.5%)	0 (0.0%)	..	1 (0.5%)	1 (0.6%)
Bacteria and fungi identified⁴ (n=258)					
<i>Escherichia coli</i>	103 (80.4%)	8 (44.5%)	..	12 (21.8%)	2 (16.7%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	8 (6.3%)	4 (22.2%)	..	9 (16.4%)	0 (0.0%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	3 (2.3%)	5 (37.8%)	..	21 (38.2%)	1 (8.3%)
Other gram-negative ⁵	2 (1.6%)	1 (5.5%)	..	7 (12.7%)	7 (58.4%)
Other gram-positive ⁶	4 (3.1%)	0 (0.0%)	..	5 (9.1%)	1 (8.3%)
<i>Candida spp</i>	8 (6.3%)	0 (0.0%)	..	1 (1.8%)	1 (8.3%)
Therapeutic antibiotics started the day of suspicion or diagnosis of infection⁷ (n=1,456)					
None	66 (12.4%)	21 (6.7%)	43 (16.8%)	41 (22.8)	20 (11.4%)
Single antibiotic	329 (62.0%)	74 (23.6%)	45 (17.6%)	44 (24.4)	36 (20.6%)
Antibiotic combination	136 (25.6%)	219 (69.7%)	168 (65.6%)	95 (52.8)	119 (68.8%)
Most commonly prescribed therapeutic antibiotics at day of suspicion/diagnosis of infection					
Metronidazole	45 (8.5%)	126 (40.1%)	131 (51.2%)	69 (38.3%)	97 (55.4%)
Cephalosporin 1 st /2 nd generation	126 (23.7%)	38 (12.1%)	36 (14.1%)	16 (8.9%)	17 (9.7%)
Cephalosporin 3 rd /4 th generation	157 (29.6%)	94 (29.9%)	87 (34.0%)	53 (29.4%)	54 (30.9%)
Aminoglycosides	58 (11.0%)	97 (30.9%)	81 (31.7%)	31 (17.3%)	47 (26.8%)
Penicillin	6 (1.1%)	11 (3.5%)	5 (2.0%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)
Clindamycin	43 (8.1%)	41 (13.1%)	38 (14.8%)	21 (11.7%)	23 (13.1%)
Co-amoxiclav	55 (10.0%)	67 (21.3%)	25 (9.8%)	20 (11.1%)	23 (13.1%)

1. Clinically confirmed refers to clinical examination, imaging, laboratory (without microbiological confirmation); 2. Pathogen was identified in any body fluid not related to the source of infection. 3. Pathogen was identified with either by Gram staining or other type of microscopy finding or positive cultures of any body fluid matching the identified source of infection. 4. Each woman could have more than one type of microorganism identified. 5. Other gram-negative includes: *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *Citrobacter spp*, *Enterobacter spp*, *Proteus spp*, *Ureaplasma spp*, *Bacteroides spp*, and Enterobacterales. 6. Other gram-positive includes: Coagulase-negative Staphylococci, *Enterococcus spp* and *S. agalactiae*. 7. Same calendar day.

Sources of infection¹

	Chorioamnionitis	Endometritis	Abortion-related uterine infections	Skin and soft tissue infection
Commonest antibiotic combinations prescribed	11.1%	14.5%	14.9%	11.1%
	6.4%	5.5%	4.6%	4.0%
	3.2%	3.1%	4.0%	2.0%
				2.0%

■ 3rd or 4th Cephalosporin generation combined with metronidazole	■ Clindamycin combined with aminoglycoside
■ Semi-synthetic penicillin combined with aminoglycoside and metronidazole	■ 1st or 2nd Cephalosporin generation combined with metronidazole
■ Semi-synthetic penicillin combined with aminoglycoside	

Figure 2. Most commonly antibiotic combinations prescribed among women with a single source of pregnancy-related infection, by source of infection. The first three most common combinations are shown. ¹. UTI was excluded, for which prescription of combination of antibiotics are not recommended.

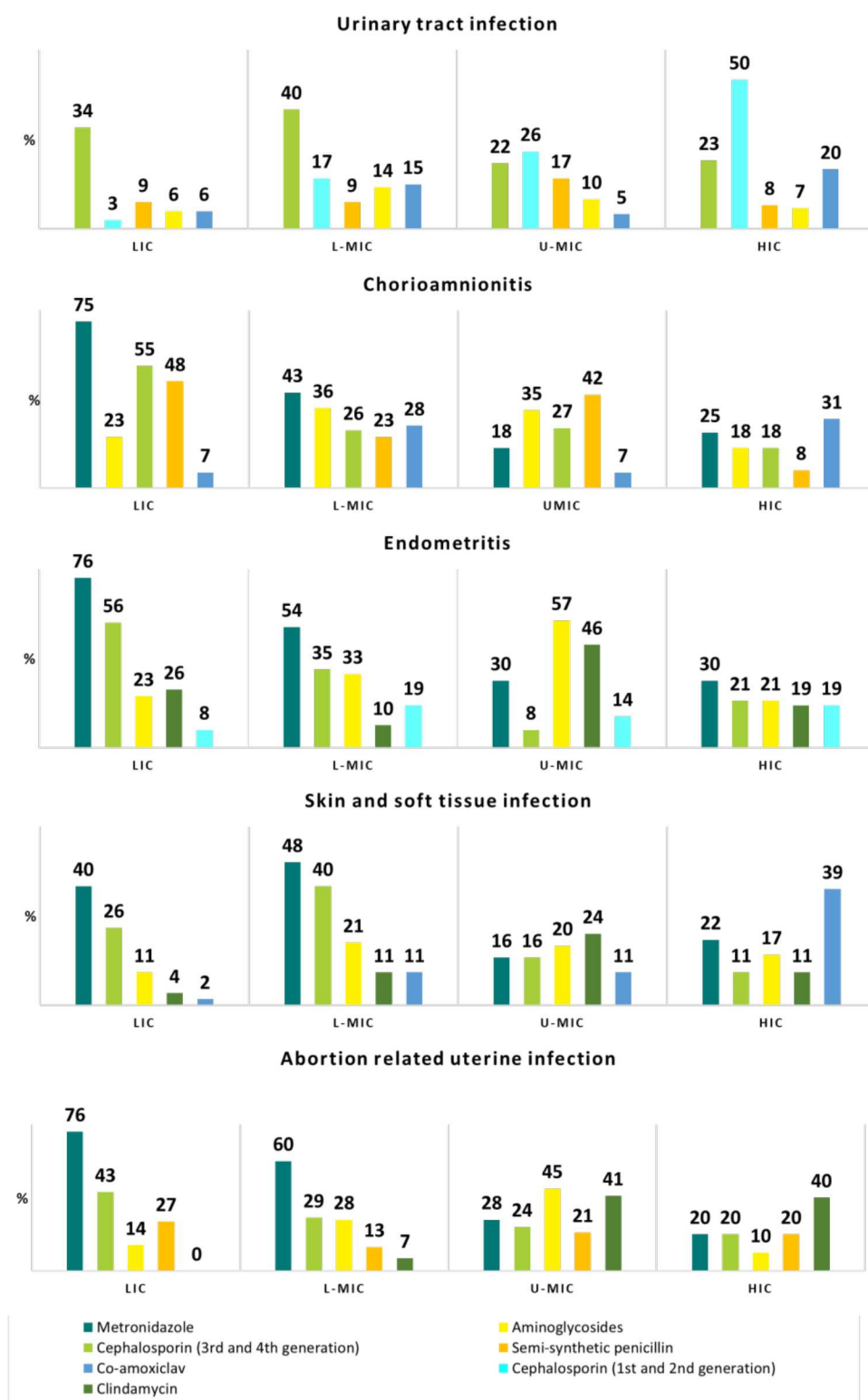


Figure 3. Most commonly prescribed antibiotics among women with one source of pregnancy-related infection, by source of infection and country income level. LIC: low-income countries, L-MIC: lower-middle-income countries, UMIC: upper-middle income countries, HIC: high-income countries (2018 World Bank classification) (N=1,456)

Supplementary table S1. Specimens considered to be adequate for diagnosis according to each source of infection

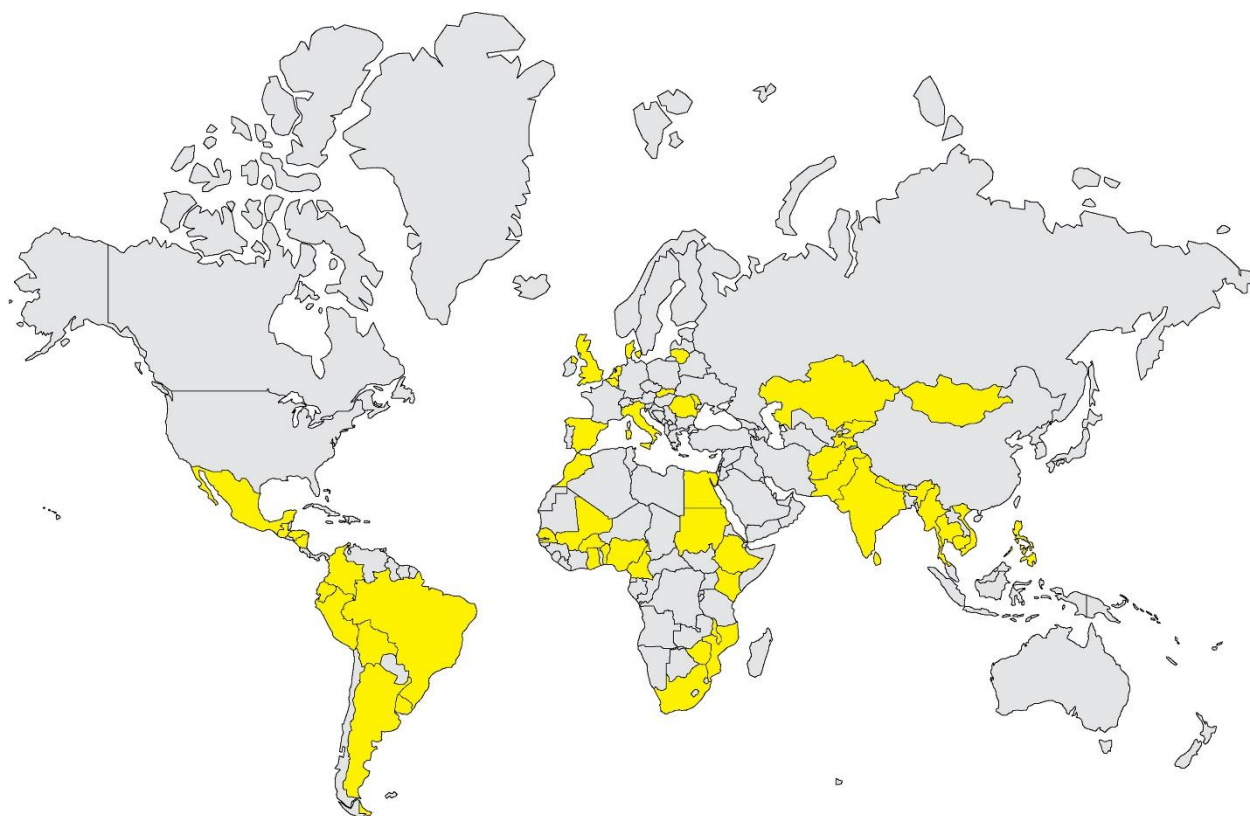
Source of infection	Adequate specimens
Chorioamnionitis	Blood, vaginal swab, endometrial swab, placenta and other than those specified in the form
Endometritis	Blood, vaginal swab, endometrial swab and other than those specified in the form
Abortion-related uterine infection	Blood, vaginal swab, endometrial swab, placenta and other than those specified in the form
Skin and soft tissue infection	Blood, wound swab, soft tissue and catheter
Urinary tract infection	Blood and urine

Supplementary Table S2. Baseline characteristics of the women with confirmed infection included in the study, according to the number of sources of infection reported

Baseline characteristics	Women with pregnancy-related infections		p-value
	One source of pregnancy-related infections (n=1,493)	More than one source of infection (n=196)	
Age (years) (n =1,689)			
<19	146 (9.8%)	20 (10.2%)	0.95
19-35	1,150 (77.0%)	149 (76.0%)	
>35	197 (13.2%)	27 (13.8%)	
Living with partner	1,223 (81.9%)	166 (84.7%)	0.52
Schooling (years) (n =1,275)			
≤11 years	498 (44.3%)	80 (52.6%)	0.05
> 11 years	625 (55.7%)	72 (47.4%)	
Country income level			
Low-Income	234 (15.7%)	46 (23.5%)	<0.001
Lower-Middle-Income	655 (43.9%)	97 (49.5%)	
Upper-Middle-Income	402 (26.9%)	52 (26.5%)	
High-Income	202 (13.5%)	1 (0.5%)	
Number of previous births (n=1,674)			
0-1	1,040 (70.2%)	129 (66.8%)	0.33
>1	441 (29.8%)	64 (33.2%)	
Location at the time of infection suspected/diagnosed			
Arriving from home	791 (53.1%)	96 (49.0%)	0.33
Transferred from another facility	191 (12.8%)	32 (16.3%)	
Already hospitalised	507 (34.1%)	68 (34.7%)	
Severity of infection			
Less severe	938 (62.8%)	81 (41.3%)	<0.001
Infection with complication ¹	396 (26.5%)	49 (25.0%)	
Infection-related severe maternal outcome ²	159 (10.7%)	66 (33.7%)	
Sample for culture drawn at any time	724 (48.8%)	113 (58.9%)	0.02
Sample for culture drawn before administration of antibiotics	474 (65.0%)	57 (50.4%)	0.01
Admission to intensive or high dependency care (n=1,556)	151 (11.1%)	57 (29.2%)	<0.001
Median length of stay in health facility, days (IQR)	7.5 (7.2-7.9)	13.5 (10.9-16)	<0.001
Median length of stay in intensive or high dependency unit, days (IQR)	4.4 (3.4-5.2)	12.9 (8.3-17.5)	<0.001

Data are n (%) or median (IQR); Country income according to 2018 World Bank classification; 1. Includes women who had an invasive procedure to treat the source of infection (vacuum aspiration, dilatation and curettage, wound debridement, drainage [incision, percutaneous, culdotomy], laparotomy and lavage, other surgery), admission to intensive care or high dependency unit, or transfer to another facility. 2. Infection-related maternal death or near-miss. Geographical areas in six western European countries (Belgium, Denmark, Italy, Spain, the Netherlands, the UK) did not collect data for WHO near-miss criteria

Supplementary figure 1: countries included in the WHO Global Maternal Sepsis Study.



Countries coloured in yellow were included.

2. Do estudo sobre a campanha “Pense sepse, salve vidas” no CAISM

RESEARCH ARTICLE

Surviving Maternal Sepsis Campaign: a retrospective cohort

Carolina C. Ribeiro-do-Valle,¹ Adriana G. Luz,¹ Rodolfo C. Pacagnella,¹ and José G. Cecatti,¹

Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Campinas, (UNICAMP),
Campinas, SP, Brazil

Corresponding author:

J G Cecatti, Dept Obstetrics and Gynaecology, University of Campinas, Brazil, Rua
Alexander Fleming, 101, Cidade Universitária Professor Zeferino Vaz, Campinas, São
Paulo, Brazil, CEP 13083-881, telephone number +551935219482, E-mail:

cecatti@unicamp.br

Running title: Surviving Maternal Sepsis Campaign

Abstract

Objective: to describe the process and results from the implementation of a sepsis protocol for an obstetrical population from a tertiary referral maternity in Brazil.

Design: single-centre, retrospective cohort study.

Setting: a Brazilian tertiary university hospital from March 2014, until February 2018.

Population: All women who were pregnant or recently pregnant up to 42 days, who presented with suspected sepsis were included. Exclusion criteria were discarded infection.

Methods: 356 women were included and split into 3 groups according to sepsis severity: sepsis, severe sepsis, and septic shock.

Main Outcome Measures: Clinical, laboratory, and management characteristics were described and compared.

Results: We found pregnancy-related and the respiratory tract to be the greater causes of maternal sepsis, and the urinary tract to be the major cause of septic shock. We found almost total compliance with blood culture sample collection, and that it was positive in 10.8% of the cases, and 41% of septic shock patients. *E. coli* was the commonest pathogen found and it was resistant to third-generation Cephalosporins in none of the blood cultures and 3.3% of urine cultures. Most women received Ceftriaxone to treat urinary tract infection (UTI), whereas to treat genital tract infections, ampicillin or clindamycin, in combination with gentamycin and metronidazole were the most common regimens. We did not find any fatal maternal outcomes.

Conclusions: Health professional's awareness of and institutional policies for maternal sepsis are crucial to its adequate treatment and better outcomes.

Funding: local institutional support.

Keywords: maternal sepsis; sepsis bundle; maternal morbidity; infection in pregnancy

Tweetable abstract: Urogenital tract is the commonest source of maternal sepsis. We had no mortality and low resistance using WHO recommended antibiotics.

Introduction

Current estimates suggest that maternal sepsis is the third main cause of maternal mortality worldwide and causes about 11% of all maternal deaths¹. In pregnancy, physiological, immunological and mechanical changes predispose women to infection, particularly to urogenital infections, as well as other non-reproductive infections². Until there was a definition of maternal sepsis, it was difficult to assess its epidemiology and to compare studies. In 2016, the Surviving Sepsis Campaign² updated sepsis definitions, due to imprecision of the previous criteria³, which were infection suspected or confirmed and systemic inflammatory response syndrome (SIRS), to “Sepsis is defined as life-threatening organ dysfunction caused by a dysregulated host response to infection”. In 2017, the first consensual definition of maternal sepsis⁴ was published: “Maternal sepsis is a life-threatening condition defined as organ dysfunction resulting from infection during pregnancy, childbirth, post-abortion, or postpartum period”.

Most studies were carried out in high-income countries (HIC), and the global maternal sepsis study (GLOSS)⁵ included all levels of income. These found the most common sources of infection to be the genital, urinary, and respiratory tracts, differing in prevalence according to the approach used^{7–12}. Microbiological diagnosis findings were also scarce, with the show predominance of *E. coli*^{5–8}.

Parallel to that, many associations try to tackle the treatment of sepsis in both specific and not specific populations. The Surviving Sepsis Campaign Guidelines⁹ recommends that antibiotics should be administered within one hour of sepsis diagnosis.¹⁷

WHO has published recommendations on prevention and treatment of postpartum infections ¹⁰ and, in 2019, a tool on antimicrobial stewardship AWaRe¹¹, to reduce antimicrobial resistance and ensure access. It categorizes antibiotics into 3 groups: Access (first choice for the most common infections), Watch (“highest-priority critically important antimicrobials”), and Reserve (last resort).

In 2013, the Brazilian Ministry of Health along with the Latin Americans Sepsis Institute (ILAS) launched the campaign “Controlling infection, surviving sepsis”, to improve sepsis management in Brazilian public hospitals. The University of Campinas Women’s Hospital (CAISM) embraced the initiative and in March 2014 implemented its sepsis protocol, which included early recognition of possible sepsis patients, a set of laboratory tests, and standardized prescription of antibiotic within 1 hour.

This analysis shows the maternal sepsis results for the first four years since the protocol implementation. We aimed to describe and compare the clinical, obstetric, and laboratory findings amongst women with sepsis, severe sepsis and septic shock, according to the SEPSIS-2 definitions³.

METHODS

This was a retrospective cohort study of all pregnant or recently pregnant women included in the CAISM sepsis protocol (a bundle strategy for sepsis management during pregnancy), from March 2014 until February 2018. This protocol included all women presenting with infection suspected or confirmed and at least two of the following clinical and laboratorial findings: heart rate greater than 90bpm, respiratory rate greater than 20rmm, leucocyte counts greater than 12,000/mm³, lesser than 4,000/mm³ or

more than 10% of immature forms, temperature greater than 38.3°C or lesser than 36°C, or paCO_2 lesser than 32mmHg. For the cases identified as sepsis, appropriate management procedures were then promptly initiated.

The protocol was implemented in February 2014 in a tertiary obstetric facility covering a 3 million population in the metropolitan region of the southeast of Brazil. Before the protocol implementation medical and nursing teams were trained and learning material was made available electronically. During all the study period, continuous audit and feedback were performed by the Infectious Diseases specialist in charge of the Infection Prevention and Control committee, to ensure compliance.

For the present analysis, we included all pregnant or recently pregnant (up to 42 days after childbirth or abortion). Women whose infection diagnosis was discarded, by clinical evaluation, were excluded from the analysis.

Data on physical examination, vital signs, obstetric characteristics, and laboratory results were systematically and prospectively collected whenever the bundled was triggered for internal review and tabulated. All the additional data were retrospectively retrieved from medical charts and filled into standardized forms.

The laboratory analyses were either performed at the maternity clinical laboratory (CAISM), as blood gas and complete blood counts without leucocyte differential analyses, or at the University of Campinas General Hospital (Hospital de Clínicas da UNICAMP – HC). The latter performed biochemical, haematological, and microbiological analyses. Microbiological assessment was performed using automated blood cultures BACTEC (BD™), Gram staining, agar plate growth media appropriate to the pathogen

(either blood agar, chocolate agar, or McConkey), automated bacterial identification and antimicrobial susceptibility testing (AST) using Phoenix (BD™), or antibiotic disks, according to Clinical & Laboratory Standards Institute: CLSI Guidelines.

Data on physical examination, vital signs, obstetric characteristics, and laboratory results were systematically collected for internal review and tabulated. All the additional data were retrieved from medical charts and filled into standardized forms.

Ethical approval was obtained before the initiation of the study by the Institutional Review Board from the University of Campinas (letter of approval number 3 606 820 from 28th September 2019) and the need for informed consent was waived.

The report of this analysis was written in accordance with STROBE¹²

Statistical analysis

The women were split into 3 groups, according to sepsis severity, as described in Sepsis-2¹³: sepsis, severe sepsis and septic shock. Clinical, obstetric, and laboratory tests results were described. Two other scores were used for assessment: qSOFA^{2,14} and shock index (SI)¹⁵

Descriptive analysis was performed using rates for discrete variables and means and standard deviations (SD) for continuous variables. Comparative analyses were performed using Chi-squared, Student's T-test, or ANOVA, as applicable. P-value was considered significant if smaller than 0.05, the confidence interval was 95%. All statistical analyses were performed using STATA statistical software, version 16 (StataCorp. 2019. Stata Statistical Software: Release 16. College Station, TX: StataCorp LLC).

RESULTS

Four hundred and eleven women were included in the CAISM protocol, 55 (13.4%) did not have an infection confirmed and were then excluded. The 356 women who had infection confirmed were included in this analysis. Most, 62.6% (n=223/356) were in the sepsis group, while 33.9% (n=121/356) were in the severe sepsis group and 3.4% (n=12/356) had septic shock. None of the women died, hence, the lethality was zero (Figure 1).

Epidemiological, clinical, and obstetric characteristics are shown in table 1, according to sepsis severity. Although there were little differences between the groups, ongoing pregnancy, admission to the ICU, location of the patient at the diagnosis, length of hospital stay, use of invasive mechanical ventilation, and vasopressors were significantly different among the groups. Regarding clinical signs, the respiratory rate was missing in medical charts of 101 (28.3%) patients. The shock index (SI) was altered in all sepsis groups but did not differ between groups, whilst qSOFA would have identified 15.7% of all cases and only 25% of septic shock.

The laboratory test results, taken at the time of trigger of the protocol, are shown in table 2 and we found significant differences in haemoglobin, platelets count, and lactate according to sepsis severity, though the highest lactate mean was found in severe sepsis. Renal function markers were also significantly different, for both urea and creatinine. Coagulation International Normalized Ratio was also significantly different between groups of severity. Four women did not have blood culture samples collected (1,1%), and blood culture positivity was significantly different amongst the groups ($p=0.001$), ranging from 7.3% (16/220) in sepsis to 41.7% (5/12) in septic shock.

The most common source of infection was the urinary tract in all the groups (138/356, 38.7% overall, 87/223, 39% in sepsis, 44/121, 36.4% in severe sepsis and, 7/12, 58.3% in septic shock), followed by the genital tract (endometritis and chorioamnionitis) and the respiratory tract, as shown in table 3.

In urinary tract infections (UTI), *E. coli* was found in 69% (58/89) of positive urine samples and 81% (17/21) of positive blood cultures. The results of positive blood cultures, by source, are shown in supplementary table 1. *K. pneumoniae* (8/89, 9.5%), *K. aerogenes* (5/89, 6%), *P. mirabilis* (4/89, 4.8%) and *E. faecalis* (2/89, 2.4%) were also found. Coagulase-negative Staphylococci (CoNS), *C. koseri*, *E. cloacae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *S. saprophyticus* and *S. agalactiae* were each found in one case (1.2% each). Blood culture resulted positive in 15.4% (21/136) of UTI, 21.3% (10/47) of endometritis, 11.1% (4/36) of chorioamnionitis, and none of the respiratory tract. Virtually all patients had blood culture samples taken, overall compliance was 98.9% (352/356). And its positivity was significantly higher in septic shock.

As for antibiotic treatment, 81.9% (113/138) of UTI were treated with Ceftriaxone. For the genital tract, mostly combinations of either ampicillin, gentamycin and metronidazole, or clindamycin and gentamycin and co-amoxiclav were used. For the respiratory tract, co-amoxiclav either alone or in combination with azithromycin and/or oseltamivir was used. These results are shown in supplementary table 2.

E. coli resistance in blood and urine samples, were respectively, to ampicillin 68.4% (13/17) and 45.9% (28/58), to first-generation cephalosporins 11.1% (2/17) and 10% (6/58), to third none and 3.3% (2/58), to fourth none and 3.3% (2/58), to Ciprofloxacin 10.5% (2/17) and 10% (6/58), to gentamycin 5.3% (1/17) and 6.6% (4/58), and to co-

trimoxazole 44.4% (8/17) and 31.7% (18/58). We did not find resistance to amikacin.

Data not shown in tables.

DISCUSSION

Main Findings

This was a single-center retrospective analysis of a prospective protocol implementation. Awareness was raised and the need for treating maternal sepsis as an emergency was introduced. We found pregnancy-related and the respiratory tract to be the greater causes of maternal sepsis, and the urinary tract to be the major cause of septic shock. We found almost total compliance with blood culture sample collection, and that it was positive in 10.8% of the cases, and 41% of septic shock patients. *E. coli* was the commonest pathogen found and it was resistant to third-generation Cephalosporins in none of the blood cultures and 3.3% of urine cultures. Most women received Ceftriaxone to treat UTI, whereas to treat the genital tract infections, ampicillin or clindamycin, in combination with gentamycin and metronidazole were the most common regimens. We did not find any fatal outcomes.

We found the same sources of infections as prior studies^{5,7,8,16–18}, urinary, genital, and respiratory tract. Although the proportion of urinary tract infection surpassed the genital tract, that came in second when considered together (chorioamnionitis plus endometritis). We found surgical site infections to be less common than in the GLOSS, possibly due to the heterogeneity found in their population and facilities, whereas in CAISM, postpartum infection prophylaxis¹⁰ protocols were already implemented.

We also found *E. coli* to be the most common aetiology of urinary tract infection, as

expected^{6,7,19}. In the GLOSS⁵, the urinary and genital tracts were also the main sources of maternal infection. And microorganisms were identified in 21.2% of the cases. This shows the difficulty in establishing the major pathogens involved in maternal sepsis. Our results show the importance of blood cultures in the aetiological diagnosis of genital tract infections both in chorioamnionitis and in endometritis, allowing for the possibility of anaerobes to be isolated. Our aetiological findings are similar to Knowles' ⁷ in the United Kingdom, which can be due to the strict protocol and adherence to blood culture samples collection. As well as not too different antimicrobial resistance profiles in *E. coli*, none of the populations presented extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) or carbapenem-resistant Enterobacterales (CRE), and were mostly susceptible to Access ¹¹ group antibiotics. We also found fewer Streptococci than Knowles ⁷.

Our results show a homogenous choice, over 80% of Ceftriaxone, of antibiotic use for UTI, according to the AWaRe tool¹¹, and lower strict adherence to WHO recommendations¹⁰ for the treatment of endometritis and chorioamnionitis, mostly because of metronidazole use. Despite that, Access¹¹ group was the most prescribed for the both the genital and respiratory tracts.

Before the protocol implementation, respiratory rate was seldom seen as an important vital sign, and even with training, there were 28.4% of women without this result available in medical charts. We found that qSOFA is seldom positive in this population and that further analyses in bigger populations should be performed to validate it in obstetric patients. Bauer¹⁶ found it to discriminate sepsis severity in labouring women. We understand that hospitals should not rush to implement this score as triage in emergency departments before further data is available. Shock index was greater than

1 in all groups, which leads to a possibility of a very simple and low-resource score to be further analysed, including the possibility of being a surrogate for hyperlactatemia or risk of death or to use its negative predictive value, in low resource settings before transfer¹⁵. Although sepsis is an emergency, this study shows that it is possible to survive maternal sepsis, since in four years there were no maternal deaths due to sepsis, in this population. It also shows that Access¹¹ group antibiotics can be actually effective in treating maternal sepsis.

We found zero deaths, whereas Bauer ¹⁶ found that women admitted for childbirth in sepsis who received antibiotics in the first hour of diagnosis died in 8% of the cases, whereas those who received it later, had a 20% mortality. It is crucial to initiate soon the appropriate antibiotic, based on accurate diagnostic suspicion ^{20,21}, but, probably, awareness is also quite important.

Strengths and Limitations

This study has limitations as it is a single centre retrospective study using data from medical charts. There was a high proportion of missing data on respiratory rate. This is, to our knowledge, the first study on maternal sepsis conducted in Brazil to have detailed laboratory tests results, including biochemical and microbiological analysis, as well as the evaluation of vital signs and SEPSIS-2³ and 3 criteria^{2,14} in an upper-middle income country, according to the World Bank, 2018²².

A tailored bundle for maternal sepsis as well as an adapted set of clinical criteria are still to be created. Further studies on maternal sepsis are needed to guide the adapted versions. Studies like the present contribute to the knowledge of clinical and laboratory specific characteristics of this population.

Interpretation

The urinary and genital tracts are the most common sources and *E. coli* the most common pathogen in maternal sepsis. Blood cultures can help with aetiological diagnosis. Standardized bundles of screening and treatment for maternal sepsis might interfere with the disease letality.

CONCLUSIONS

Further studies are needed to set the best score to define maternal sepsis. Our study showed that it is possible to have zero mortality using predominantly Access group antibiotics and following WHO's recommendations.

NOTES

Contribution to authorship: CRV, RCP and JGC participated in the conception and design of the study, CRV acquired the data, CRV, RCP, AGL and JGC participated in analysis and interpretation of data, and drafting and revision of the submitted article

Acknowledgements. We thank the members of the Infection Prevention and Control Team: Janice Franco, Vanessa Vilas-Boas, Vanessa Suzuki, Luciana Sales, Victoria Ribeiro who helped in data retrieval; Roseli Calil who helped viabilizing the implementation and Gisela Takeiti who helped training the teams.

Financial support: This work was not financially supported.

Potential conflict of interests: All the authors confirm that they have no conflict of interests at all.

References

1. Say L, Chou D, Gemmill A, Tunçalp Ö, Moller AB, Daniels J, et al. Global causes of maternal death: A WHO systematic analysis. *The Lancet Global Health*. 2014;2(6).
2. Singer M, Deutschman CS, Seymour C, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3) [Internet]. Vol. 315, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association; 2016 [cited 2021 Apr 24]. p. 801–10. Available from: <https://jamanetwork.com/>
3. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Critical care medicine*. 2013 Feb;41(2):580–637.
4. Bonet M, Nogueira Pileggi V, Rijken MJ, Coomarasamy A, Lissauer D, Souza JP, et al. Towards a consensus definition of maternal sepsis: results of a systematic review and expert consultation. Vol. 14, *Reproductive Health*. BioMed Central Ltd.; 2017.
5. Bonet M, Brizuela V, Abalos E, Cuesta C, Baguiya A, Chamillard M, et al. Frequency and management of maternal infection in health facilities in 52 countries (GLOSS): a 1-week inception cohort study. *The Lancet Global Health*. 2020 May 1;8(5):e661–71.
6. Oud L, Watkins P. Evolving Trends in the Epidemiology, Resource Utilization, and Outcomes of Pregnancy-Associated Severe Sepsis: A Population-Based Cohort Study. *Journal of Clinical Medicine Research* [Internet]. 2015 [cited 2020 Dec 6];7(6):400–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25883702/>
7. Knowles SJ, O’Sullivan NP, Meenan AM, Hanniffy R, Robson M. Maternal sepsis incidence, aetiology and outcome for mother and fetus: A prospective study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2015 Apr 1;122(5):663–71.
8. Acosta CD, Kurinczuk JJ, Lucas DN, Tuffnell DJ, Sellers S, Knight M. Severe Maternal Sepsis in the UK, 2011-2012: A National Case-Control Study. *PLoS Medicine*. 2014;11(7).
9. Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The surviving sepsis campaign bundle: 2018 update. *Critical Care Medicine*. 2018;46(6):997–1000.
10. WHO | WHO recommendations for prevention and treatment of maternal peripartum infections. WHO [Internet]. 2019 [cited 2020 Dec 6]; Available from: http://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/peripartum-infections-guidelines/en/
11. WHO | WHO releases the 2019 AWaRe Classification Antibiotics [Internet]. [cited 2020 Dec 7]. Available from: https://www.who.int/medicines/news/2019/WHO_releases2019AWaRe_classification_antibiotics/en/
12. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: Guidelines for reporting observational studies. *International Journal of Surgery* [Internet]. 2014 Dec 1 [cited 2021 Jun 2];12(12):1495–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25046131/>

13. Dellinger RP, Levy M, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Critical Care Medicine*. 2013;41(2):580–637.
14. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymour CW, Liu VX, Deutschman CS, et al. Developing a new definition and assessing new clinical criteria for Septic shock: For the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA - Journal of the American Medical Association* [Internet]. 2016 Feb 23 [cited 2021 Apr 23];315(8):775–87. Available from: <https://jamanetwork.com/>
15. Berger T, Green J, Horeczko T, Hagar Y, Garg N, Suarez A, et al. Shock Index and Early Recognition of Sepsis in the Emergency Department: Pilot Study. *Western Journal of Emergency Medicine* [Internet]. 2013 [cited 2021 Apr 23];168(2):168–74. Available from: http://escholarship.org/uc/uciem_westjem
16. Bauer ME, Housey M, Bauer ST, Behrmann S, Chau A, Clancy C, et al. Risk Factors, Etiologies, and Screening Tools for Sepsis in Pregnant Women: A Multicenter Case-Control Study. *Anesthesia and Analgesia* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2020 Dec 6];129(6):1613–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31743182/>
17. Acosta CD, Harrison DA, Rowan K, Lucas DN, Kurinczuk JJ, Knight M. Maternal morbidity and mortality from severe sepsis: a national cohort study. *BMJ open* [Internet]. 2016 Aug 23 [cited 2020 Dec 6];6(8):e012323. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27554107/>
18. Oud L. Pregnancy-Associated Severe Sepsis: Contemporary State and Future Challenges. *Infectious diseases and therapy* [Internet]. 2014 Dec 18 [cited 2020 Dec 6];3(2):175–89. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25199805>
19. Acosta CD, Bhattacharya S, Tuffnell D, Kurinczuk JJ, Knight M. Maternal sepsis: A Scottish population-based case-control study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2012 Mar;119(4):474–83.
20. Kumar A, Ellis P, Arabi Y, Roberts D, Light B, Parrillo JE, et al. Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. *Chest* [Internet]. 2009 Nov 1 [cited 2020 Dec 6];136(5):1237–48. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19696123/>
21. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Critical Care Medicine*. 2006 Jun;34(6):1589–96.
22. Data for Brazil, Upper middle income | Data [Internet]. [cited 2021 Jun 2]. Available from: <https://data.worldbank.org/?locations=BR-XT>

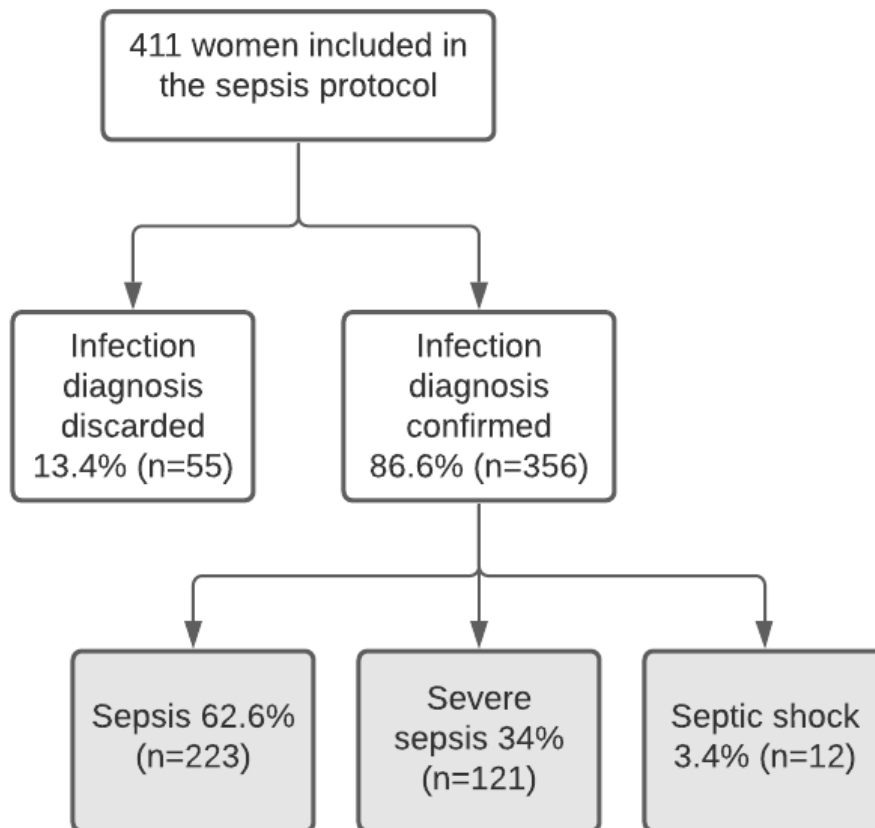


Figure 1: Study flowchart, the three groups are highlighted in pink.

Table 1: General characteristics by Sepsis severity classification, according to SEPSIS-2

Characteristics	Sepsis n (%)	Severe sepsis n (%)	Septic shock n (%)	Total n (%)	p
Total	223 (62.6)	121 (34.0)	12 (3.4)	356	
Age (min-max) med	24 (13-42)	25 (14-43)	23 (16-33)		0.432
Skin colour (as stated)					0.760
White	169 (75.8)	88 (72.7)	9 (75.0)	266 (74.7)	
Non-white	35 (15.7)	23 (19.0)	1 (8.3)	59 (16.6)	
Black	18 (8.1)	10 (8.3)	2 (16.7)	30 (8.4)	
Yellow	1 (0.4)	0	0	1 (0.3)	
Gestational age					0.429
postpartum / post-abortion	80 (35.9)	41 (33.9)	1 (8.3)	122 (34.2)	
1 st trimester	16 (7.1)	5 (4.1)	1 (8.3)	22 (6.2)	
2 nd trimester	51 (22.9)	29 (24.0)	5 (41.7)	85 (23.9)	
3 rd trimester	76 (34.1)	46 (38.0)	5 (41.7)	127 (35.7)	
Pregnancy outcome (n=382, missing: 27)					0.140
Foetal demise	21 (10.4)	9 (7.8)	3 (25.0)	33 (10.0)	
Livebirth	181 (89.6)	106 (98.2)	9 (75.0)	296 (90.0)	
End of pregnancy in relation to sepsis					0.003
Before	85 (38.1)	40 (33.1)	1 (8.3)	126 (35.4)	
During	24 (10.8)	27 (22.3)	5 (41.7)	56 (15.7)	
After	114 (50.1)	54 (44.6)	6 (50.0)	174 (48.9)	
Mode of end of pregnancy (n=379, missing: 29)					0.092
Abortion	14 (7.0)	5 (4.3)	2 (16.7)	21 (6.4)	
Vaginal	87 (43.5)	40 (34.8)	2 (16.7)	129 (39.5)	
Caesarean section	99 (49.5)	70 (60.9)	8 (66.6)	177 (54.1)	
Location of the patient at the diagnosis					0.010
Ward	39 (17.5)	27 (22.3)	1 (8.3)	67 (18.2)	
Obstetric Theatre	5 (2.2)	11 (9.1)	0	16 (4.5)	
Emergency Department	177 (79.4)	81 (66.9)	10 (83.4)	268 (75.3)	
ICU	2 (0.9)	2 (1.7)	1 (8.3)	5 (1.4)	
Vital signs Mean ($\pm$ SD)					
Heart rate per minute (n=351)	117.2 ($\pm$ 15.6)	117.3 ($\pm$ 18.6)	113.8 ($\pm$ 27.3)	117.1 ($\pm$ 17.1)	0.7874
Respiratory rate per minute (n=255)	22.2 ($\pm$ 6.8)	22.9 ($\pm$ 5.1)	25.8 ($\pm$ 7.4)	22.6 ($\pm$ 6.3)	0.2524
Systolic blood pressure (n=355)	116.5 ($\pm$ 18.4)	116.8 ($\pm$ 23)	107.3 ($\pm$ 25.4)	116.5 ($\pm$ 18.4)	0.2992
Temperature (n=345)	38.0 ($\pm$ 1.0)	37.9 ($\pm$ 0.9)	37.4 ($\pm$ 1.7)	38.0 ($\pm$ 1)	0.0849
Severity scores					
qSOFA (n=255) n (%)	22 (14)	16 (17.8)	2 (25)	40 (15.7)	0.064
Shock index (n=345) Mean ($\pm$ SD)	1.03 ($\pm$ 0.21)	1.05 ($\pm$ 0.27)	1.13 ($\pm$ 0.42)	1.04 ($\pm$ 0.24)	0.3700

ICU admission					<0.001
Yes	28 (12.6)	35 (28.9)	12 (100)	75 (21.1)	
No	195 (87.4)	86 (71.1)	0	281 (78.9)	
Length of stay (mean ±SD)					
Hospital	5.1 (±4.3)	6.4 (±7.5)	7.9 (±4.4)	5.6 (±5.6)	0.0378
ICU	2.9 (±2.2)	3.6 (±3.2)	4.4 (±3.3)	3.5 (±2.9)	0.8841
Advanced life support measures					
Invasive mechanical ventilation	1 (0.5)	2 (1.6)	5 (41.7)	8 (2.3)	<0.001
Vasopressors	0	0	12 (100)	12 (3.4)	
Hysterectomy to treat infection					
	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)	
Clinical outcome					
Discharged alive	217 (97.2)	120 (99.2)	12 (100)	349 (98.1)	0.772
Other	6 (2.8)	1 (0.8)	0	7 (1.9)	
Death	0	0	0	0	

Table 2: Laboratory characteristics, by Sepsis severity classification, according to SEPSIS-2

Laboratory characteristics	Sepsis (n=223)	Severe sepsis (n=121)	Septic shock (n=12)	Total (n=411)	p
Blood count					
Haemoglobin (g/dl) Mean (± SD)	10.9 (±1.7)	10.8 (±1.7)	9.3 (±1.1)	10.8 (±4.3)	0.0081
Leucocytes (x10 ³ /μl) Mean (± SD)	13.1 (±5.5)	14.6 (±6.6)	13.3 (±7.0)	13.3 (±6.0)	0.0962
>10% immature leucocytes n (%)	46 (21.3)	30 (25.6)	4 (36.4)	80 (23.4)	0.344
Platelets (x10 ³ /μl) Mean (± SD)	243.6 (±94)	218 (±78.5)	212.1 (±125)	234.1 (±90.8)	0.0351
Blood gas Mean (± SD)					
Oxygen partial arterial pressure (mmHg) (n=304) Mean (± SD)	97 (±23.3)	91.2 (±21.5)	94.3 (±17.6)	94.9 (±22.6)	0.1083
Haemoglobin Oxygen saturation (%) (n=148) n (%)	97.3 (±1.8)	96.7 (±2.6)	98 (±0.8)	97.1 (±2.2)	0.1997
CO ₂ partial arterial pressure (mmHg) (n= 306) Mean (± SD)	27.5 (±4.3)	27.1 (±4)	27.2 (±4.8)	27.3 (±4.8)	0.7416
HCO ₃ (mmol/L) (n=169) Mean (± SD)	19.1 (±1.8)	18.7 (±3.2)	17.9 (±4.5)	18.9 (±2.5)	0.4118
Base excess (mmol/L) (n=165) Mean (± SD)	-3.3 (±1.8)	-5.3 (±13.7)	-5.5 (±1.8)	-3.3 (±4.7)	0.3125
Lactate (mmol/L) (n=339) Mean (± SD)	1.1 (±0.3)	2 (±1)	1.4 (±0.3)	1.1 (±0.7)	<0.001
Liver enzymes					
AST (U/L) (n=346) Mean (± SD)	18.7 (±11.6)	21.5 (±22.7)	19.4 (±8.5)	19.7 (±16.2)	0.328
ALT (U/L) (n=348) Mean (± SD)	15.9 (±16.7)	15.5 (±11.6)	15.7 (±16)	12.6 (±7.4)	0.7839
Renal function markers					
Urea (mg/dL) (n=348) Mean (± SD)	18.1 (±7.8)	17.9 (±7.9)	24.1 (±13.2)	18.3 (±8.1)	0.0389
Creatinine (mg/dL) (n=348) Mean (± SD)	0.6 (±0.2)	0.6 (±0.3)	0.9 (±0.4)	0.6 (±0.3)	0.0016
Bilirubin					
Total Bilirubin (mg/dL) (n=343) Mean (± SD)	0.5 (±0.3)	0.6 (±0.6)	0.6 (±0.4)	0.6 (±0.4)	0.1380
Coagulation					
International normalized ratio	1.1 (±0.1)	1.1 (±0.2)	1.2 (±0.1)	1.1 (±0.2)	0.0012
Blood culture					
Collected	220 (98.7%)	120 (99.2%)	12 (100%)	352 (98.9%)	1.000
Positive	16 (7.3%)	17 (14.7%)	5 (41.7%)	28 (10.8%)	0.001

Table 3. Primary source of maternal infection according to the Sepsis severity classification by SEPSIS-2

Primary source of infection	Sepsis n (%)	Severe sepsis n (%)	Septic shock n (%)	Total n (%)
Urinary tract	87 (39.0)	44 (36.4)	7 (58.3)	138 (38.7)
Respiratory tract	40 (18.0)	20 (16.5)	1 (8.3)	61 (17.2)
Endometritis	34 (15.3)	11 (9.1)	3 (25.0)	48 (13.5)
Chorioamnionitis	18 (8.1)	18 (14.9)	1 (8.3)	37 (10.4)
Others	44	28	0	
Undetermined	13 (5.9)	9 (7.4)	0	22 (6.2)
Mastitis	8 (3.6)	3 (2.5)	0	11 (3.1)
Gastroenteritis	5 (2.3)	4 (3.3)	0	9 (2.5)
Skin and soft tissue, related to C-section or episiotomy	6 (2.7)	2 (1.7)	0	8 (2.3)
Abdominal organs	3 (1.4)	5 (4.1)	0	8 (2.3)
Dengue	4 (1.8)	2 (1.7)	0	6 (1.7)
Skin and soft tissue, unrelated to childbirth	2 (0.9)	2 (1.7)	0	2 (1.1)
Mumps	2 (0.9)	0	0	2 (0.6)
Bloodstream	1 (0.5)	1 (0.8)	0	2 (0.6)

Supplementary Table 1: Bacteria isolated in blood cultures, by primary source of infection.

Urinary tract (n=21)	
<i>Citrobacter koseri</i>	1 (4.7%)
<i>Enterococcus faecalis</i>	1 (4.7%)
<i>Escherichia coli</i>	17 (81%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 (4.7%)
Non-fermenting	1 (4.7%)
Endometritis (n=10)	
Anaerobes	4 (40%)
CoNS	2 (20%)
<i>Enterobacter cloacae</i>	2 (20%)
<i>Escherichia coli</i>	1 (10%)
<i>Listeria monocytogenes</i>	1 (10%)
Chorioamnionitis (n=4)	
Anaerobes	2 (50%)

<i>Enterococcus faecalis</i>	1 (25%)
<i>Escherichia coli</i>	1 (25%)
Gastroenteritis (n=1)	
<i>Shigella sonnei</i>	1 (100%)
Undetermined (n=1)	
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1 (100%)
Bloodstream (n=1)	
Coagulase-Negative Staphylococci	1 (100%)

Supplementary Table 2: Antibiotic treatment, by source of infection

UTI	n	%
Ceftriaxone	113	81,9%
Cefazolin	5	3,6%
Clindamycin with gentamycin	3	2,2%
Co-amoxiclav	3	2,2%
Cefepime	3	2,2%
Gentamycin	3	2,2%
Ampicillin with gentamycin and metronidazole	2	1,4%
Ciprofloxacin	2	1,4%
Imipenem	2	1,4%
Ampicillin sulbactam	1	0,7%
Meropenem	1	0,7%
Endometritis	n	%
Ampicillin with gentamycin and metronidazole	18	38,3%
Clindamycin with gentamycin	9	19,1%
Co-amoxiclav	9	19,1%
Ampicillin with Clindamycin and gentamycin	3	6,4%
Ceftriaxone	3	6,4%
Gentamycin with metronidazole	1	2,1%
Penicillin with gentamycin and metronidazole	1	2,1%
Clindamycin with gentamycin and metronidazole	1	2,1%
Clindamycin with Cefazolin	1	2,1%
Imipenem with Vancomycin	1	2,1%
Chorioamnionitis	n	%
Ampicillin with gentamycin and metronidazole	12	32,4%
Co-amoxiclav	8	21,6%
Clindamycin with gentamycin	6	16,2%
Penicillin with gentamycin and metronidazole	3	8,1%
Gentamycin with metronidazole	2	5,4%
Clindamycin with gentamycin and metronidazole	2	5,4%
Co-amoxiclav with Azithromycin	1	2,7%
Ampicillin sulbactam	1	2,7%
Cefazolin	1	2,7%
Ceftriaxone	1	2,7%
Respiratory tract	n	%
Co-amoxiclav with Azithromycin and Oseltamivir	21	34,4%
Co-amoxiclav with Azithromycin	16	26,2%
Ceftriaxone	6	9,8%
Co-amoxiclav	5	8,2%
Ampicillin with gentamycin and metronidazole	2	3,3%
Ceftriaxone with Oseltamivir	2	3,3%
Ceftriaxone with Azithromycin and Oseltamivir	2	3,3%
Cefepime	2	3,3%
Clindamycin with gentamycin	1	1,6%
Co-amoxiclav with Oseltamivir	1	1,6%
Co-amoxiclav with Amikacin	1	1,6%

Azithromycin with Clindamycin	1	1,6%
Cephalexin	1	1,6%

Discussão Geral

Analizamos populações diferentes, do ponto de vista de geoeconômico: no GLOSS, mulheres de todo o mundo, dos mais diferentes contextos e em variados níveis de disponibilidade de recursos, enquanto na análise da campanha e implementação do protocolo de sepse, todas tiveram acesso ao mesmo nível de recursos e vinham de contextos ainda que díspares, muito mais homogêneos. Estas populações são diferentes do ponto de vista de gravidade; no GLOSS, eram infecções em todo o espectro de gravidade, enquanto no CAISM, partia-se do princípio de que elas mostravam algum sinal de gravidade, com repercussões sistêmicas da infecção.

Por outro lado, há semelhanças entre estas populações: são mulheres gestantes, ou que há menos de 6 semanas estavam gestantes, que apresentaram infecção. Isso é absolutamente diferente de uma população de adultos jovens, mesmo de mulheres em idade fértil. As adaptações fisiológicas que permitem a manutenção da gestação permanecem após o parto ou o aborto e tornam a biologia desta mulher diferente (53). Ocorrem alterações de débito cardíaco, permeabilidade vascular, filtração renal, composição da urina, fluxo urinário, imunomodulação, entre outras, que mudam a resposta a patógenos.

Desta forma, encontramos respostas semelhantes às de outros autores a perguntas semelhantes. As infecções mais comuns são dos tratos urinários, genital e respiratório (2,5,8,18,37,40,73,76,77), variando em ordem a depender do desenho do estudo e, eventualmente, a fatores climáticos e sazonais. Não houve grande variação, a despeito da diferença de renda dos países estudados

Quando nos debruçamos sobre a gravidade dos casos, podemos encontrar diferenças entre o GLOSS e o CAISM. No CAISM, encontramos mais ITU com gravidade objetiva, choque séptico e sepse grave, e o foco respiratório foi mais comum. Enquanto no GLOSS, em que foram estudadas mulheres com todos os tipos de infecção, ainda que em ambos estivessem todas internadas, encontramos maior gravidade em infecções pós gestacionais: pós aborto e pós cesárea. Faz-se mais relevante a diferença na definição, em que, no GLOSS foi baseada no manejo, enquanto no CAISM, em gravidade clínica e laboratorial objetivas, baseadas em definições reproduzidas em outros estudos, como Woodd (36) and Bauer (18) que usaram as definições de SIRS. É preciso ressaltar que a diferença de disponibilidade de recursos pode enviesar a indicação de internação dentro de cada contexto, desde a dificuldade de transporte e retorno para reavaliação, a disponibilidade de medicamentos orais, a capacidade de comunicação efetiva entre profissional e paciente, até a disponibilidade de leitos.

É interessante ressaltar a particularidade de Bauer (18) que estudou uma população bastante menor, de 82 mulheres, com sepse peri-parto, e testou sensibilidade e especificidade de escores de gravidade e os comparou. O que encontraram foi sensibilidade de 93% e especificidade de 63% para os critérios do SEPSIS-2 (41), 50% e 95% para SEPSIS-3 (10,12), e 82% e 87%. De maneira diferente do CAISM, encontraram

em países de alta renda (EUA e Israel) em hospitais acadêmicos, entre 1995 e 2012, mortalidade em 8,3% das mulheres que receberam antibiótico na primeira hora, enquanto em mulheres que o receberam em mais tempo de 20%. No CAISM não encontramos associação significativa entre sepse grave e qSOFA alterado, enquanto encontramos índice de choque ao redor de 1 em todos os casos. São necessários mais estudos para determinar se o qSOFA de fato é um mau preditor de gravidade em pacientes obstétricas e se o índice de choque teria um bom valor preditivo negativo (72).

Especificamente em relação à análise feita no Brasil, é importante ressaltar a ausência de mortes maternas por sepse, o que provavelmente mostra que quando aumentamos a atenção para o diagnóstico, fazemos um atendimento protocolado, com medidas e metas, além de segundas reavaliações e auditoria contínua, podemos ter resultados favoráveis. Encontramos também, tanto no Brasil quanto no GLOSS, dificuldade na aferição, ou pelo menos do registro, dos sinais vitais, principalmente da frequência respiratória, o que inviabiliza a avaliação pelo qSOFA. Mas, mais que isso, mostra a fragilidade da qualidade de atendimento que independe de recursos, pois demanda apenas um relógio e um profissional treinado para a aferição.

Encontramos, ao comparar as duas análises, diferentes acessos a recursos, sobretudo laboratoriais, o que deve ter influenciado a capacidade de diagnóstico de gravidade e etiologia, com lactato e hemoculturas coletados na quase totalidade das pacientes do CAISM, enquanto no GLOSS, houve menor disponibilidade desses resultados (37). Enquanto não houve diagnóstico microbiológico em nenhuma das endometrites e em poucas corioamnionites no GLOSS, no CAISM pudemos recuperar agentes, incluindo anaeróbios, através das coletas de hemoculturas. Estes achados, embora não exclusivos,

são mais compatíveis com os resultados de países de alta renda (18,40); estudo da Tanzânia também mostrou dados similares sobre acesso a recursos (39).

As infecções urinárias, como esperado, tiveram predomínio de *E. coli* em ambos os estudos. Encontramos resistência bacteriana semelhante à do Reino Unido (40), mesmo com períodos diferentes de coletas de dados, sendo na Irlanda de 2005 a 2012 e no Brasil de 2014 a 2018. Encontramos resistência bacteriana a antibióticos menor que na Tanzânia(39). Foi o único estudo que encontramos em país de baixa renda.

O uso de antimicrobianos variou entre os dois estudos, o que pode se dever ao acesso, disponibilidade, custo, ou cultura de prescrição. As recomendações da OMS para os tratamentos de endometrite e corioamnionite (47) foram seguidas em cerca de um quarto dos casos no CAISM e em menos de 5% no GLOSS.

Por outro lado, quase a totalidade das sepses maternas foram tratadas no CAISM com antibióticos da classe de **acesso** (que indica o antibiótico de escolha para cada uma das 25 infecções mais comuns e que deveriam estar disponíveis a qualquer momento, com preços acessíveis e com garantia de qualidade) da AWaRe (49). O que, nesse caso, inclui a ceftriaxona para o tratamento de pielonefrite grave.

O perfil de prescrição de países de baixa e média-baixa renda assemelham-se mais, com a predominância de uso de metronidazol em qualquer situação, como na Tanzânia (39), o que pode não ser adequado nem para o foco, nem para o patógeno. Os países de menor renda usaram, também, mais antibióticos de maior espectro e maior indução de resistência, grupo observação do AWaRe, o que pode se dever a menos acesso a resultados microbiológicos, por um lado, e maiores indução e seleção de resistência, por

outro. Enquanto isso, os países de renda média-alta, alta e o CAISM usaram mais drogas da classe de acesso de AWaRe (49), o que está associado a menores indução e seleção de resistência bacteriana, mantendo bons resultados.

Ambos os estudos foram, até onde conhecemos, pioneiros em fazer descrições detalhadas de infecções maternas em países de média e baixa renda, mostrando resultados semelhantes aos estudos previamente conduzidos em países de alta renda.

Conclusões

Nestas análises encontramos que as causas mais comuns de infecção relacionada à gestação são aquelas do trato geniturinário, mas que, quando da análise de sepse, o trato respiratório é mais comum. No CAISM, as ITU foram a maior causa de choque séptico. Encontramos, no CAISM a ausência de mortalidade, o que provavelmente se deve ao atendimento estruturado e protocolado.

Encontramos que, independente da renda, o microrganismo mais comum é *E. coli*. A hemocultura pode beneficiar o diagnóstico microbiológico das sepses maternas de trato geniturinário. A resistência bacteriana no CAISM é semelhante à de países de alta renda. Virtualmente todas as pacientes do CAISM tiveram coleta de hemocultura.

Os tratamentos antimicrobianos variam de acordo com a renda do país, sendo mais aderentes às recomendações da OMS em países de renda média-alta e alta, o que também foi encontrado no CAISM. No CAISM, houve maior adesão aos protocolos local de da OMS de tratamento de corioamnionite e endometrite;

Apesar de todo o treinamento, a obrigatoriedade de aferição dos sinais vitais, a da frequência respiratória continua sendo um desafio. É preciso um programa de educação continuada com muita ênfase na sua importância, para que os escores que contam com essa variável possam ser estudados em maior escala.

A avaliação laboratorial com gasometria arterial com lactato, análises bioquímicas e hematemias pode ajudar a perceber gravidade não clinicamente aferível, devendo, portanto, sempre que possível, ser feita.

Sepse materna é uma emergência e deve ser tratada como tal. Protocolos estruturados podem fazer diferença no tratamento e, principalmente, no desfecho tanto da gestante quanto do feto. Ainda não temos um conjunto de critérios de definição adequado à sepsse materna, que possa discriminar casos potencialmente graves com pior evolução. O índice de choque parece promissor e deve ser avaliado com maior detalhe.

Deste modo, reforçamos a importância do exame físico, da avaliação dos sinais vitais e do alto grau de suspeição para possíveis complicações infecciosas em mulheres gestantes, no pós-parto, ou no pós-aborto.

Referências:

1. Say L, Chou D, Gemmill A, Tunçalp Ö, Moller AB, Daniels J, et al. Global causes of maternal death: A WHO systematic analysis. *The Lancet Global Health*. 2014;2(6).
2. Oud L, Watkins P. Evolving trends in the epidemiology, resource utilization, and outcomes of pregnancy-associated severe sepsis: a population-based cohort study. *Journal of clinical medicine research* [Internet]. 2015 Jun [cited 2020 Dec 6];7(6):400–16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25883702>
3. Knowles SJ, O'Sullivan NP, Meenan AM, Hanniffy R, Robson M. Maternal sepsis incidence, aetiology and outcome for mother and fetus: A prospective study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2015 Apr 1;122(5):663–71.
4. Oud L. Mortality associated with severe sepsis among age-similar women with and without pregnancy-associated hospitalization in Texas: A population-based study. *Medical Science Monitor*. 2016 Jun 10;22:1976–86.
5. Oud L. Pregnancy-associated severe sepsis. Vol. 28, *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2016. p. 73–8.
6. Oud L. Contemporary Trends of Reported Sepsis Among Maternal Decedents in Texas: A Population-Based Study. *Infectious diseases and therapy*. 2015 Sep 26;4(3):321–35.
7. Acosta CD, Kurinczuk JJ, Lucas DN, Tuffnell DJ, Sellers S, Knight M. Severe Maternal Sepsis in the UK, 2011-2012: A National Case-Control Study. *PLoS Medicine*. 2014;11(7).
8. Acosta CD, Knight M, Lee HC, Kurinczuk JJ, Gould JB, Lyndon A. The Continuum of Maternal Sepsis Severity: Incidence and Risk Factors in a Population-Based Cohort Study. *PLoS ONE*. 2013 Jul 2;8(7).
9. Dellinger RP, Levy M, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Critical Care Medicine*. 2013;41(2):580–637.
10. Singer M, Deutschman CS, Seymour C, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3) [Internet]. Vol. 315, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association; 2016 [cited 2021 Apr 24]. p. 801–10. Available from: <https://jamanetwork.com/>
11. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Medicine*. 1996;22(7):707–10.
12. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymour CW, Liu VX, Deutschman CS, et al. Developing a new definition and assessing new clinical criteria for Septic shock: For the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA - Journal of the American Medical Association* [Internet]. 2016 Feb 23 [cited 2021 Apr 23];315(8):775–87. Available from: <https://jamanetwork.com/>
13. The Global Maternal and Neonatal Sepsis Initiative: a call for collaboration and action by 2030. Vol. 5, *The Lancet Global Health*. Elsevier Ltd; 2017. p. e390–1.

14. Chou D, Daelmans B, Jolivet RR, Kinney M, Say L. Ending preventable maternal and newborn mortality and stillbirths. *BMJ (Online)*. 2015 Sep 14;351:19–22.
15. Bonet M, Nogueira Pileggi V, Rijken MJ, Coomarasamy A, Lissauer D, Souza JP, et al. Towards a consensus definition of maternal sepsis: results of a systematic review and expert consultation. Vol. 14, *Reproductive Health*. BioMed Central Ltd.; 2017.
16. Bauer ME, Bateman BT, Bauer ST, Shanks AM, Mhyre JM. Maternal sepsis mortality and morbidity during hospitalization for delivery: Temporal trends and independent associations for severe sepsis. In: *Anesthesia and Analgesia*. 2013. p. 944–50.
17. Hensley MK, Bauer ME, Admon LK, Prescott HC. Incidence of Maternal Sepsis and Sepsis-Related Maternal Deaths in the United States. Vol. 322, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association; 2019. p. 890–2.
18. Bauer ME, Housey M, Bauer ST, Behrmann S, Chau A, Clancy C, et al. Risk Factors, Etiologies, and Screening Tools for Sepsis in Pregnant Women: A Multicenter Case-Control Study. *Anesthesia and Analgesia* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2020 Dec 6];129(6):1613–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31743182/>
19. Bauer ME, Housey M, Bauer ST, Behrmann S, Chau A, Clancy C, et al. Risk Factors, Etiologies, and Screening Tools for Sepsis in Pregnant Women: A Multicenter Case-Control Study. *Anesthesia and Analgesia*. 2019 Dec 1;129(6):1613–20.
20. Knowles SJ, O’Sullivan NP, Meenan AM, Hanniffy R, Robson M. Maternal sepsis incidence, aetiology and outcome for mother and fetus: A prospective study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2015 Apr 1;122(5):663–71.
21. Kalin A, Acosta C, Kurinczuk JJ, Brocklehurst P, Knight M. Severe sepsis in women with group B *Streptococcus* in pregnancy: An exploratory UK national case-control study. *BMJ Open*. 2015;5(10).
22. Acosta CD, Bhattacharya S, Tuffnell D, Kurinczuk JJ, Knight M. Maternal sepsis: A Scottish population-based case-control study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2012 Mar;119(4):474–83.
23. Mohamed-Ahmed O, Nair M, Acosta C, Kurinczuk JJ, Knight M. Progression from severe sepsis in pregnancy to death: A UK population-based case-control analysis. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology* [Internet]. 2015 Oct 1 [cited 2020 Dec 6];122(11):1506–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26213333/>
24. Acosta CD, Harrison DA, Rowan K, Lucas DN, Kurinczuk JJ, Knight M. Maternal morbidity and mortality from severe sepsis: a national cohort study. *BMJ open* [Internet]. 2016 Aug 23 [cited 2020 Dec 6];6(8):e012323. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27554107/>
25. Abir G, Akdagli S, Butwick A, Carvalho B. Clinical and microbiological features of maternal sepsis: a retrospective study. *International Journal of Obstetric Anesthesia* [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2020 Dec 6];29:26–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27793427/>

26. Oud L. Mortality associated with severe sepsis among age-similar women with and without pregnancy-associated hospitalization in Texas: A population-based study. *Medical Science Monitor*. 2016 Jun 10;22:1976–86.
27. Oud L. Pregnancy-associated severe sepsis. Vol. 28, *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2016. p. 73–8.
28. Oud L. Epidemiology of Pregnancy-Associated ICU Utilization in Texas: 2001 - 2010. *Journal of clinical medicine research* [Internet]. 2017 Feb [cited 2020 Dec 6];9(2):143–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28090230>
29. Oud L. Mortality associated with severe sepsis among age-similar women with and without pregnancy-associated hospitalization in Texas: A population-based study. *Medical Science Monitor* [Internet]. 2016 Jun 10 [cited 2020 Dec 6];22:1976–86. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27286326/>
30. Oud L, Watkins P. Evolving Trends in the Epidemiology, Resource Utilization, and Outcomes of Pregnancy-Associated Severe Sepsis: A Population-Based Cohort Study. *Journal of Clinical Medicine Research* [Internet]. 2015 [cited 2020 Dec 6];7(6):400–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25883702/>
31. Bonet M, Souza JP, Abalos E, Fawole B, Knight M, Kouanda S, et al. The global maternal sepsis study and awareness campaign (GLOSS): Study protocol. *Reproductive Health*. 2018 Jan 30;15(1).
32. Bonet M, Brizuela V, Abalos E, Cuesta C, Baguiya A, Chamillard M, et al. Frequency and management of maternal infection in health facilities in 52 countries (GLOSS): a 1-week inception cohort study. *The Lancet Global Health*. 2020 May 1;8(5):e661–71.
33. Bauer ME, Housey M, Bauer ST, Behrmann S, Chau A, Clancy C, et al. Risk Factors, Etiologies, and Screening Tools for Sepsis in Pregnant Women: A Multicenter Case-Control Study. *Anesthesia and Analgesia*. 2019 Dec 1;129(6):1613–20.
34. Edwards S, Fox R, Draycott T. Maternal sepsis incidence, aetiology and outcome for mother and fetus: A prospective study. Vol. 121, *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. Blackwell Publishing Ltd; 2014. p. 1754–5.
35. Rwabizi D, Rulisa S, Aidan F, Small M. Maternal near miss and mortality due to postpartum infection: A cross-sectional analysis from Rwanda. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2016 Jul 20;16(1).
36. Woodd SL, Montoya A, Barreix M, Pi L, Calvert C, Rehman AM, et al. Incidence of maternal peripartum infection: A systematic review and meta-analysis. Vol. 16, *PLoS Medicine*. Public Library of Science; 2019.
37. Bonet M, Brizuela V, Abalos E, Cuesta C, Baguiya A, Chamillard M, et al. Frequency and management of maternal infection in health facilities in 52 countries (GLOSS): a 1-week inception cohort study. *The Lancet Global Health*. 2020 May 1;8(5):e661–71.
38. Acosta CD, Kurinczuk JJ, Lucas DN, Tuffnell DJ, Sellers S, Knight M. Severe Maternal Sepsis in the UK, 2011-2012: A National Case-Control Study. *PLoS Medicine*. 2014;11(7).

39. Kiponza R, Balandya B, Majigo M v., Matee M. Laboratory confirmed puerperal sepsis in a national referral hospital in Tanzania: Etiological agents and their susceptibility to commonly prescribed antibiotics. *BMC Infectious Diseases*. 2019 Aug 5;19(1).
40. Knowles SJ, O'Sullivan NP, Meenan AM, Hanniffy R, Robson M. Maternal sepsis incidence, aetiology and outcome for mother and fetus: A prospective study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2015 Apr 1;122(5):663–71.
41. Dellinger RP, Levy M, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Critical Care Medicine*. 2013;41(2):580–637.
42. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign. *Critical Care Medicine* [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2020 Dec 6];45(3):486–552. Available from: <http://journals.lww.com/00003246-201703000-00015>
43. Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The surviving sepsis campaign bundle: 2018 update. *Critical Care Medicine*. 2018;46(6):997–1000.
44. Kodan LR, Verschueren KJC, Kanhai HHH, Van Roosmalen JJM, Bloemenkamp KWM, Rijken MJ. The golden hour of sepsis: An in-depth analysis of sepsis-related maternal mortality in middle-income country Suriname. *PLoS ONE*. 2018 Jul 1;13(7).
45. Kumar A, Ellis P, Arabi Y, Roberts D, Light B, Parrillo JE, et al. Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. *Chest* [Internet]. 2009 Nov 1 [cited 2020 Dec 6];136(5):1237–48. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19696123/>
46. Pacagnella RC, Cecatti JG, Parpinelli MA, Sousa MH, Haddad SM, Costa ML, et al. Delays in receiving obstetric care and poor maternal outcomes: results from a national multicentre cross-sectional study. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2014 14:1 [Internet]. 2014 May 5 [cited 2021 Sep 11];14(1):1–15. Available from: <https://bmcpregnancychildbirth.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2393-14-159>
47. WHO | WHO recommendations for prevention and treatment of maternal peripartum infections. WHO. 2019;
48. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, Macdougall C, Schuetz AN, Septimus EJ, et al. Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. 2016 [cited 2020 Dec 7]; Available from: <https://academic.oup.com/cid/article-abstract/62/10/e51/2462846>
49. WHO | WHO releases the 2019 AWaRe Classification Antibiotics [Internet]. [cited 2020 Dec 7]. Available from: https://www.who.int/medicines/news/2019/WHO_releases2019AWaRe_classification_antibiotics/en/
50. WHO | WHO recommendations for prevention and treatment of maternal peripartum infections [Internet]. [cited 2020 Dec 6]. Available from:

- https://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/peripartum-infections-guidelines/en/
51. Home AWaRe [Internet]. [cited 2021 May 3]. Available from: <https://adoptaware.org/>
 52. World Health Organization. Antimicrobial stewardship programmes in health-care facilities in low- and middle-income countries: a WHO practical toolkit. Geneva: World Health Organization; 2019.
 53. Chang J, Streitman D. Physiologic Adaptations to Pregnancy [Internet]. Vol. 30, Neurologic Clinics. Neurol Clin; 2012 [cited 2021 Apr 25]. p. 781–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22840789/>
 54. WHO | WHO recommendations for prevention and treatment of maternal peripartum infections. WHO [Internet]. 2019 [cited 2020 Dec 6]; Available from: http://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/peripartum-infections-guidelines/en/
 55. World Health Organization. Global antimicrobial resistance surveillance system (GLASS) report: early implementation 2020. Geneva: World Health Organization; 2020. p. vii, 132 p.
 56. Souza JP, Gülmezoglu AM, Carroli G, Lumbiganon P, Qureshi Z. The world health organization multicountry survey on maternal and newborn health: Study protocol. BMC Health Services Research. 2011;11.
 57. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. [Internet]. [cited 2021 Apr 25]. Available from: <https://reference.medscape.com/medline/abstract/8844239>
 58. Organisation WH. The WHO application of ICD-10 to deaths during pregnancy, childbirth and puerperium: ICD MM [Internet]. The WHO application of ICD-10 to deaths during pregnancy, childbirth and puerperium: ICD MM. [cited 2020 Dec 6]. Available from: <https://www.who.int/reproductivehealth/publications/monitoring/9789241548458/en/>
 59. Say L, Chou D, Gemmill A, Tunçalp Ö, Moller AB, Daniels J, et al. Global causes of maternal death: A WHO systematic analysis. The Lancet Global Health. 2014;2(6).
 60. Roth GA, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. The Lancet. 2018 Nov 10;392(10159):1736–88.
 61. Bonet M, Brizuela V, Abalos E, Cuesta C, Baguiya A, Chamillard M, et al. Frequency and management of maternal infection in health facilities in 52 countries (GLOSS): a 1-week inception cohort study. The Lancet Global Health. 2020 May 1;8(5):e661–71.
 62. Paul M, Shani V, Muchtar E, Kariv G, Robenshtok E, Leibovici L. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of appropriate empiric antibiotic therapy for sepsis. Vol.

- 54, Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Antimicrob Agents Chemother; 2010. p. 4851–63.
63. L R, D G, E D-A, BT H. Impact of mass and systematic antibiotic administration on antibiotic resistance in low- and middle-income countries? A systematic review. International journal of antimicrobial agents [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2021 Aug 16];58(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34044108/>
 64. Safe abortion: technical and policy guidance for health systems Second edition technical and policy guidance for health systems. [cited 2021 Aug 22]; Available from: www.who.int/reproductivehealth
 65. World Bank Country and Lending Groups – World Bank Data Help Desk [Internet]. [cited 2021 Aug 22]. Available from: <https://datahelpdesk.worldbank.org/knowledgebase/articles/906519-world-bank-country-and-lending-groups>
 66. Rwabizi D, Rulisa S, Aidan F, Small M. Maternal near miss and mortality due to postpartum infection: A cross-sectional analysis from Rwanda. BMC Pregnancy and Childbirth [Internet]. 2016 Jul 20 [cited 2021 Apr 24];16(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27439909/>
 67. Abir G, Akdagli S, Butwick A, Carvalho B. Clinical and microbiological features of maternal sepsis: a retrospective study. International Journal of Obstetric Anesthesia. 2017 Feb 1;29:26–33.
 68. Knowles R, Sharland M, Hsia Y, Magrini N, Moja L, Siyam A, et al. Measuring antibiotic availability and use in 20 low-and middle-income countries. Bulletin of the World Health Organization [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2021 May 3];98(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32132752/>
 69. Say L, Chou D, Gemmill A, Tunçalp Ö, Moller AB, Daniels J, et al. Global causes of maternal death: A WHO systematic analysis. The Lancet Global Health. 2014;2(6).
 70. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. Critical care medicine. 2013 Feb;41(2):580–637.
 71. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: Guidelines for reporting observational studies. International Journal of Surgery [Internet]. 2014 Dec 1 [cited 2021 Jun 2];12(12):1495–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25046131/>
 72. Berger T, Green J, Horeczko T, Hagar Y, Garg N, Suarez A, et al. Shock Index and Early Recognition of Sepsis in the Emergency Department: Pilot Study. Western Journal of Emergency Medicine [Internet]. 2013 [cited 2021 Apr 23];168(2):168–74. Available from: http://escholarship.org/uc/uciem_westjem
 73. Oud L. Pregnancy-Associated Severe Sepsis: Contemporary State and Future Challenges. Infectious diseases and therapy [Internet]. 2014 Dec 18 [cited 2020 Dec 6];3(2):175–89. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25199805>

74. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Critical Care Medicine*. 2006 Jun;34(6):1589–96.
75. Data for Brazil, Upper middle income | Data [Internet]. [cited 2021 Jun 2]. Available from: <https://data.worldbank.org/?locations=BR-XT>
76. Acosta CD, Kurinczuk JJ, Lucas DN, Tuffnell DJ, Sellers S, Knight M. Severe Maternal Sepsis in the UK, 2011-2012: A National Case-Control Study. *PLoS Medicine*. 2014;11(7).
77. Acosta CD, Bhattacharya S, Tuffnell D, Kurinczuk JJ, Knight M. Maternal sepsis: A Scottish population-based case-control study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2012 Mar;119(4):474–83.

APÊNDICES

Anexo I



Protocolo de Sepses CAISM - 2014

Protocolo Institucional de Sepses – CAISM – UNICAMP

Com o intuito de melhorar a assistência às pacientes, o CAISM uniu-se ao Instituto Latino Americano da Sepses e ao Ministério da Saúde, no Projeto: **Controlando a Infecção Sobrevivendo à Sepses**.

As equipes de Enfermagem estão sendo treinadas para perceber as alterações de sinais vitais que caracterizam a **SIRS** e avisar os médicos imediatamente. Os sinais são: FC >90 bpm, FR > 20 mrm, PaCO₂ < 32mmHg, T°C<36,0, T°C>38,3, leucócito > 12000cels/mm³ ou <4000cels/mm³, ou desvio à esquerda.

Para agilizar o atendimento, os pedidos de exames – gasometria arterial e contagens globais - do Protocolo de Sepses poderão ser feitos pelos enfermeiros da Unidade, enquanto o médico chega para fazer a avaliação. Os pedidos já estarão preenchidos junto com o *checklist* do Protocolo de Sepses. A coleta do restante dos exames, o que inclui as hemoculturas, e as outras culturas pertinentes, será feita após avaliação médica. A coleta de hemoculturas deve preceder o início da antibioticoterapia, independentemente da temperatura da paciente no momento. O início da antibioticoterapia deve acontecer em uma hora a contar do momento em que foram percebidos os sinais alterados. É fundamental que a paciente seja avaliada tão logo sejam percebidos os sinais de sepsis.

Para facilitar, no *checklist* do Protocolo de Sepses, o médico seleciona o foco e a antibioticoterapia empírica orientada pela CCIH, com dose, já está descrita, sendo possível a dispensação da primeira dose apenas com esse impresso. Enquanto a equipe de Enfermagem providencia a primeira dose do antibiótico, o médico tem tempo de prescrever no computador, para que haja a possibilidade de realizar a rastreabilidade.

A hidratação deverá ser feita de acordo com a avaliação médica e é fundamental que se inicie rapidamente.

Com a ajuda do *e-learning* do ILAS: <http://www.sepsisnet.org/educacao-continuada-curso-e-learning.php> e do "Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012":

<http://www.sccm.org/Documents/SSC-Guidelines.pdf>, dos guidelines da RCOG *Bacterial Sepsis following Pregnancy* e *Bacterial Sepsis in Pregnancy*, anexos no e-mail, você pode ficar atualizado no tratamento da sepsis e ajudar a salvar vidas!

Anexo II

CAISM		
Nome _____ HC _____ Idade _____ Data: _____		
() Gestante IG: ____s____d Patologia associada: _____		
() Puérpera ____d Patologia associada: _____		
() Ginecológica HD: _____		
() Oncológica HD: _____		
Em caso de paciente oncológica em cuidados paliativos NÃO preencher esta ficha		
1) Paciente com suspeita ou diagnóstico de infecção? () Sim () Não – excluída		
☐ Pneumonia/Empiema pleural ☐ Pele/Partes moles ☐ Infec. ovular ☐ Infec. corrente sanguínea associada a cateter	☐ Infec. Urinária ☐ Meningite ☐ Infec. Ósteo-articular ☐ Outra _____	☐ Infec. Intra-abdominal ☐ Infec. Ferida operatória ☐ Infec. Tubo-ovariana
2) Paciente apresenta pelo menos 2 das alterações abaixo:		
☐ Temperatura > 38,3°C ou < 36°C ☐ Freq. Cardíaca > 90 bpm	☐ Freq. Respiratória > 20ipm ou PaCO ₂ < 32mmHg	☐ Leucócitos > 12.000 ou < 4.000 ou > 10% de formas imaturas

SEPS

Nome do responsável: _____

Data: _____ Hora: _____ Médico avisado: _____ Hora: _____

3) Solicitar: Hora da solicitação: _____

- gasometria arterial completa – GASOLAC, Globais, HMG, U, Cr, AST, ALT, BI, TTPATPAP, Na, K
- Hora: _____
- HEMO, HEMO (2 amostras) Hora: _____
- URI/URO, CRD a depender do foco suspeito Hora: _____
- RX de tórax Hora: _____
- CT de crânio se suspeita de meningite, puncionar LCR, se possível, e isolamento por gotículas

4) Iniciar antibioticoterapia em até 1 hora do atendimento inicial:

Hora: _____

☐ Neutropenia febril: Cefepime 2g EV 8/8h

☐ Pneumonia bacteriana:

- ☐ Comunitária: Amoxicilina/Clavulanato 1g EV 8/8h e Azitromicina 500mg EV 1x/d,
- ☐ Maior que 5 dias de internação, com procedimentos invasivos: Cefepime 2g EV 12/12h

☐ Pielonefrite:

- ☐ Ciprofloxacina 400mg EV 12/12h
- ☐ Ceftriaxona 2g EV 1x/d, se for gestante

☐ Meningite purulenta: Ceftriaxona 2g EV 12/12h, precaução por gotículas

☐ Infecção ginecológica ascendente: Ampicilina 2g 6/6h + Metronidazol 500mg 8/8h + Gentamicina 5mg/kg/d, ou Ampicilina/Sulbactam 3g EV 6/6h, se insuficiência renal

☐ Infecção grave intra-abdominal: Ampicilina 2g 6/6h + Metronidazol 500mg 8/8h + Gentamicina 5mg/kg, ou Ampicilina/Sulbactam 3g EV 6/6h, se insuficiência renal

☐ Se foco inicial de infecção em cateter de longa permanência: Oxacilina 2g 4/4h com Amicacina 15mg/kg/d, se Ins. Renal Cefepime 2g EV 12/12h

☐ Infecção de ferida cirúrgica, superficial ou pele e partes moles: Cefazolina 2g EV 8/8h



CAISM

5) Iniciar ressuscitação volêmica, 30 ml/kg de cristalóide, infusão rápida

6) Há sinais de disfunção orgânica? Hipotensão arterial?

☐ PAS < 90 ou PAM < 65 mmHg	☐ Bilirrubina > 2 mg/dL	☐ Infiltrado pulmonar bilateral com PaO ₂ /FiO ₂ < 300
☐ Queda de PA > 40 mmHg	☐ Lactato > 1,5x valor referência	☐ Infiltrado pulmonar bilateral com recente ou aumentada necessidade de oxigênio para manter SpO ₂ > 90
☐ Creatinina > 2 mg/dL ou diurese < 0,5 ml/kg/hora	☐ Coagulopatia (RNI > 1,5 ou TTPa > 60s)	
☐ Rebaixamento do nível de consciência	☐ Plaquetas < 100.000	

SEPSE GRAVE OU CHOQUE SÉPTICO

7) Entrar em contato com equipe da UTI

Nome: _____ Data: _____ Hora: _____

8) Fatores de risco:

☐ CVC Data: _____	☐ Imunossupressão	☐ DPOC
☐ SVD Data: _____	☐ HIV/Aids	☐ Drogadição
☐ VM Data: _____	☐ DM	☐ Etilismo
☐ Imunossupressão farmacológica	☐ Obesidade	☐ Tabagismo
☐ Neoplasia	☐ Quimioterapia	☐ Radioterapia
☐ IRC	Data: _____	Data: _____
☐ Ins. Hepática	☐ Transplante	



Anexo III

 World Health Organization	Research Ethics Review Committee (WHO ERC)	
20, Avenue Appia – CH-1201 Geneva 27 – Switzerland – tlf +41 (0)22 794 6044 – mlf +41 (0)22 794 6044 – ftf +41 (0)22 794 6044 – e erc@who.int		
WHO ERC Review Summary		
Protocol ID: A65787 Country: Multi country Protocol Title: Global Maternal Sepsis Study (GLOSS) Version: v2 Dated: 22/03/2017 WHO Responsible Staff Member: Mercedes BONET SEMENAS Responsible Unit: WHO HQ/EWC RIR Meeting Date: Dear Dr. Mercedes BONET SEMENAS, Please find the review summary of the Protocol "Global Maternal Sepsis Study (GLOSS)", which was submitted to the Secretariat on 23/03/2017. This proposal underwent expedited review. The outcome of the review is provided below. When responding, please submit the following: 1. A cover memorandum that addresses your responses, POINT BY POINT, to each of the queries (a sections A and B). <i>Section C contains suggestions to improve the proposal but there is no obligation to follow them.</i> 2. An Amended protocol including the responses in bold, highlighted or in track changes. Please ensure the tracking formatting changes is switched off or that all formatting changes have been accepted and that all comments which may remain may be changed during the editing and included in the track/changes version. The protocol should include all relevant documentation (ICF, study instruments, peer review, etc.) even if already submitted. Please note that comments in the introductory paragraph are meant for the WHO Responsible Staff Member, though you may decide to share them with the PI. PLEASE RESPOND TO THIS REVIEW SUMMARY WITHIN A 3 MONTH PERIOD, OR PROVIDE THE ERC SECRETARIAT A VALID JUSTIFICATION FOR THE DELAY. According to the ERC, this is an important proposal to analyse clinical records concerning pregnancy-related infections, that nevertheless raises some significant ethical issues. The protocol states a preference for an informed opt out process to be put in place for the use of women's hospital records in this context, but notes that the relevant authorities are likely to have differing requirements in relation to accessing these records. Whilst the ethical issues have been well outlined, the approach to be taken to providing meaningful information about the study to all women involved should be further developed in this Master protocol. It is understood that the researchers propose not to put in place a full informed consent process in all sites, and may not be considered practicable in all cases. However, the researchers must carefully consider whether and how a modified process such as an informed opt out could still enable participants to understand the general nature of the study and to make a meaningfully informed decision whether or not to participate.¹ The protocol must address this, and set out a consistent approach to the principles guiding how women will be informed and treated across the different sites. Furthermore, the overall process whereby this will be done must be explained. Differences in details of the process can then be set out in the site specific protocols. ¹ CIOMS guideline 10: http://cioms.ch/Ethical-guidelines-2016-WEB-CIOMS-EthicalGuidelines.pdf		
Protocol ID: A65787 ERC Secretariat	Page 1 of 4	Date: 16/03/2017



A. Amendments (Response and change required)

This section includes queries and comments on your protocol, study instruments or the informed consent form for which the ERC requires your response and where relevant, appropriate amendments to the protocol, study instruments or the informed consent

1. Protocol

- 1.1. Please provide an amended proposal specifying the version number and/or date on each page.
- 1.2. Please address the key ethical issue of how **all women** involved in the study will be informed about it and have a meaningful opportunity to make a decision whether or not to participate. Consideration should be given to potential participants who are illiterate.
- 1.3. In the sites where an informed opt-out process will be used:
 - 1.3.1. As per the protocol, in the sites where an informed opt-out process will be used in relation to the use of their health data, women attending hospital during the study week who are identified as being at risk of maternal sepsis will have their records included in the study unless they actively opt out. 'Posters will be placed at participating sites...' (p.28) The ERC advises that displaying posters would not be sufficient to achieve the standard of informing women that is required. Please develop the process for informing women further and explain how relevant staff will disseminate this information to the women who may be involved without compromising autonomy of potential participants (i.e. treating physicians, nurses, etc. should not be involved). This should include a consideration of how minors and their parent/guardian will be informed.
 - 1.3.2. Section 12 (Ethical and equity issues) states "Data will not be used after the withdrawal of consent". However, the information sheet (under "What if I do not want to take part and/or do not want to carry on with the study once I have started?") states that "Information collected up to your withdrawal will be kept". Please note that given this is an opt-out process, as per CIOMS guidelines, the withdrawal of consent should be formalized by written documentation signed by the donor and data should be either destroyed or returned to the donor. Please clearly state the process that will be followed for such purposes and modify the information sheet accordingly.
- 1.4. In the sites where an informed consent process will be used:
 - 1.4.1. Please explain when a woman will be informed of the study - assuming that there are not extenuating circumstances such as advanced stage of labour - defined by measurable parameters, clinical urgency, mental incapacity, etc.
 - 1.4.2. For minors, please describe the mechanisms that will be put in place to ensure that their assent- as well as consent of a parent or guardian- is obtained.
- 1.5. Please submit CVs for the PI and for the regional coordinators named in Annex 5 of the protocol.

2. Study Instruments NIL

3. Informed Consent Forms and informed opt-out information

CIOMS guidelines-which are acknowledged in the proposal- suggest that routine health records may be used without informed consent in appropriate circumstances, subject to the participants having a meaningful opportunity to opt-out if they wish to do so.

- 3.1. Please include a named person/s with contact details in the information provided for all women. This would better enable them to raise questions or exercise their right to opt-out if they wish to do so.
- 3.2. All women involved in the study should receive the same essential message about what participation entails and the fact that they can opt out. Even though the information sheet will be shorter, the tone should be similar to that in the informed consent form. For example, the ERC suggests that the phrase 'your participation is essential to the quality of the study' in the information sheet (p.1) should be modified - to avoid giving the impression that the study cannot be done without them. A similar phrase to that used in the participant information/ consent document 'the study may benefit women in the future...' (p.3) could be used instead. Please revise the information sheet taking account of the principles discussed above.
- 3.3. Please submit the documents for informed assent and for the parent's/guardian's informed consent.



World Health
Organization

Research Ethics Review Committee
(WHO ERC)

20, AVENUE APPIA – CH-1211 GENEVA 27 – SWITZERLAND – [HTTP://WWW.WHO.INT/ETHICS/REVIEW-COMMITTEE/EN/](http://www.who.int/ethics/review-committee/en/) – [HTTPS://EXTRANET.WHO.INT/ERCWEB/LOGIN.PHP](https://extranet.who.int/ercweb/login.php)

B. Clarifications (Response required but change may not be required)

NIL

C. Suggestions

NIL



World Health
Organization

Research Ethics Review Committee
(WHO ERC)

20 AVENUE APPA - CH-1211 GENEVA 27 - SWITZERLAND - HTTP://WWW.WHO.INT/ERC/GENEVA/COMMITTEES - HTTP://EXTNAT.WHO.INT/ERC/BLOG/PHP

Protocol ID: A65787

Based on the above comments, the Committee has the following recommendation(s) for this proposal:

- ☐ The proposal is *Approved as submitted*. No modifications are required.
- ☒ The proposal is *Conditionally Approved, requires amendments and/or clarifications*. Final approval is contingent upon an adequate response by the Principal Investigator, to the satisfaction of the reviewers or the Chair on behalf of the ERC.
- ☐ The proposal is *Not approved; requires additional information and/or rewriting*. A revised version of the proposal should be re-submitted by the WHO responsible staff member as a new submission to the ERC for re-review by Committee.
- ☐ The proposal is *Rejected*. The proposal is ethically unacceptable, for the reasons stated above. The Principal Investigator may submit a new proposal that takes into consideration the ethical issues raised by the Committee. If you do not agree with the Committee's assessment, please feel free to submit an appeal to the Chair of the ERC, through the Secretariat.

NOTE: Final Approval of the Proposal is contingent upon submission of the following:

- ☐ Local ethics approval(s) ☐ Other relevant documents

The ERC would like to receive a copy of the recommendations of the local ethics committee when available.

IMPORTANT

- Any changes to the proposal or to the attachments (informed consent study instruments etc.) should be approved by ERC before being implemented.
- The approval for this proposal is valid for a period of one year only.
- Please resubmit this proposal for a Continuing Review at least 2 months before the next re-approval period.

Chairperson *Katya Fernandez*

Date *21/5/2017*

Name: Katya Fernandez

FINAL APPROVAL

Amendments and Clarifications to the proposal have been reviewed.
The protocol (Version: *4* Date: *June 14*) and informed consent
Forms (Dated: *June 14, 2017*) submitted on: *06.06.2017*
are approved by the ERC.

Site specific protocols to be submitted

Chairperson *Katya Fernandez*

Name *Katya Fernandez*

Date *21/06/2017*

FOR THE SECRETARIAT

Amendments and Clarifications to be reviewed:

- ☐ Electronically by ERC
☐ by Primary reviewers
☒ by Secretariat

Amendments approved
Clarifications accepted on
Local ERC approval(s) obtained on
N/A

Relevant Documents submitted on
N/A

Comments:

Signature *my*

Date *06.06.2017*

Protocol ID: A65787
ERC Secretariat

Page 4 of 4

Date: 16.05.2017

Anexo IV



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Estudo global de sepse materna

Pesquisador: Jose Guilherme Cecatti

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 80131817.8.0000.5404

Instituição Proponente: Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti - CAISM

Patrocinador Principal: CEMICAMP - CENTRO DE PESQUISAS EM SAUDE REPRODUTIVA DE CAMPINAS

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.392.105

Apresentação do Projeto:

Adequada. Nos últimos 15 anos, houve uma redução significativa da mortalidade materna e neonatal. Continuar reduzindo os óbitos maternos e neonatais é uma prioridade para atingir os Objetivos de Desenvolvimento Sustentável. É também um dos principais objetivos da Estratégia Global para a Saúde das Mulheres, Crianças e Adolescentes da ONU e de dois planos estratégicos associados; o Every newborn: an action plan to end preventable deaths (ENAP) e o Strategies toward ending preventable maternal mortality (EPMM). Uma redução maior, no entanto, demandará uma abordagem abrangente que enfoque todas as causas do óbito materno e neonatal. Assim, torna-se impossível negligenciar a importância da infecção como uma causa subjacente e contribuinte para a mortalidade materna e neonatal. A prevenção eficaz, a identificação e o manejo precoces da infecção e sepse materna e neonatal podem contribuir para reduzir a carga da infecção como causa subjacente e contribuinte para a morbidade e a mortalidade. Mundialmente, infecções associadas à gravidez são a terceira causa direta mais comum dos óbitos maternos, representando cerca de 11% de todos os óbitos maternos e contribuindo de forma significativa para muitos óbitos atribuídos a outras condições. A carga de óbitos maternos diretamente associados à infecção é maior nos países em desenvolvimento (10,7%) — sendo maior no Sul da Ásia (13,7%) e na África Subsaariana (10,3%) — que nos países desenvolvidos (4,7%). Embora seja menos frequente nos países desenvolvidos, a infecção materna continua sendo uma causa importante de mortalidade materna em alguns desses países. A infecção é, também, uma causa

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



UNICAMP - CAMPUS
CAMPINAS



Continuação do Parecer: 2.392.105

importante de óbitos maternos indiretos, entre eles: malária, dengue, HIV, pielonefrite e doenças semelhantes à gripe (influenza). A sepse é uma disfunção orgânica potencialmente fatal provocada por uma resposta desmedida do hospedeiro à infecção. Observa-se, nos dados disponíveis sobre a sepse associada à gravidez em países com renda alta, que a incidência varia de 9 a 49 a cada 100.000 partos/ano, dependendo da definição usada e da população estudada. A falta de dados sobre países com baixa renda dificulta a determinação da incidência nestes. Nesse contexto, a sepse é um caminho final que comumente leva ao óbito. Em comparação com outras complicações da gestação, a taxa de letalidade da sepse materna é muito alta. Estima-se que a mortalidade seja de 20% a 40% na população geral dos países com alta renda. Em estudos prévios conduzidos em países com renda baixa e média, são relatadas taxas de mortalidade de 4% a 50%. Também foram observadas importantes desigualdades sociodemográficas entre os desfechos maternos graves relacionados à infecção nos países desenvolvidos — especialmente entre minorias étnicas — e em países em desenvolvimento. Deve-se ressaltar que alterações fisiológicas, imunológicas e mecânicas na gravidez predispõem a mulher à infecção. O quadro clínico da infecção na gravidez e no pós-parto pode tomar várias formas, como: corioamnionite, infecção do trato urinário (ITU), infecções do trato genital, endometrite pós-parto, mastite, infecção de ferida operatória, além de outras infecções não relacionadas ao trato reprodutor (p. ex., pneumonia). Certas infecções sistêmicas também são mais frequentes ou graves durante a gravidez (p. ex.: malária, tuberculose (TB), gripe (influenza) e herpes). A colonização materna por agentes infecciosos (p. ex.: colonização por estreptococos do grupo B (EGB)) ou as morbidades infecciosas durante a gravidez (p. ex. corioamnionite), assim como outros fatores de risco para infecção no período intraparto (p. ex.: ruptura prolongada das membranas ou febre materna intraparto), estão associadas à transmissão vertical de infecções para neonatos durante o parto e à sepse neonatal precoce (EOS, early onset sepsis). A prevalência de infecções precoces, confirmadas por exames laboratoriais, em neonatos nascidos de mães com fatores de risco para infecção, ou infecções confirmadas, é de cerca de 15% com uma ampla variação dependendo do estudo e situação. A incidência da EOS é de aproximadamente 1 a 2 a cada 1000 neonatos vivos, com taxa de mortalidade de 3% em neonatos a termo, sendo 5 vezes maior em neonatos de alto risco. Os óbitos provocados por sepse materna e neonatal precoce expõem determinantes de saúde mais amplos e outras questões subjacentes relativas a um baixo padrão na qualidade da assistência de saúde, como desafios de infraestrutura, acesso limitado a água e saneamento, restrições para a realização de partos seguros por profissionais qualificados, uso ausente ou inconsistente de medidas para prevenção e controle da infecção, diagnóstico errado ou tardio e manejo ineficaz ou tardio da infecção e das complicações,

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
UF: SP Município: CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 2.392.105

entre outros. As mudanças recentes nas práticas de assistência intraparto em todo o mundo — especialmente o aumento dos partos institucionalizados e um índice cada vez maior de partos cesáreos — podem sobretudo afetar a carga da sepse materna e neonatal. Estas podem aumentar o risco de infecções contraídas nas instituições, caso não sejam acompanhadas por melhorias na qualidade da assistência de saúde e nas medidas para prevenção e controle da infecção. Além disso, a alta precoce do hospital após o parto é outro fator que contribui para a demora do diagnóstico e do tratamento oportuno da sepse, tanto materna quanto neonatal precoce. Por fim, um melhor manejo das emergências obstétricas e dos lactentes de alto risco (p. ex.: lactentes pré-termo) tem aumentado a quantidade de casos de near miss materno e neonatal. Esses casos são especialmente suscetíveis a intervenções clínicas invasivas, permanência hospitalar prolongada, internação na unidade de terapia intensiva e, portanto, são de alto risco para infecções associadas à assistência de saúde. Os critérios definidores e identificadores mais amplamente empregados na sepse são fundamentados no consenso estabelecido para pacientes adultos. O artigo recentemente publicado *Third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3)* propõe uma definição padronizada e um conjunto de critérios identificadores para adultos com sepse, baseados em grandes bancos de dados, embora exclua gestantes. Portanto, as definições existentes no consenso têm limitações em relação à identificação da sepse relacionada à gravidez e ao parto, pois houve sub-representação sistemática ou exclusão dos dados de gestantes e neonatos nesse consenso. Ademais, as alterações fisiológicas normais da gravidez (circulação hiperdinâmica, taquicardia, menor reserva de oxigênio, hipercoagulabilidade) são concomitantes com a resposta desregulada do hospedeiro à infecção e representam um desafio ainda maior na identificação de infecções durante a gravidez e o puerpério precoce. Observou-se, em uma revisão recente da literatura, um uso heterogêneo de definições e critérios de identificação da sepse materna. Para suprir essa lacuna, a OMS convocou uma consulta técnica para analisar, desenvolver e propor uma definição internacional atualizada da sepse materna. Embasada pela revisão de literatura supracitada e pela consulta técnica, a nova definição da sepse materna reflete os conceitos que constam na definição do Sepsis -3 para adultos. A nova definição proposta para a sepse materna é: quadro clínico com risco de vida, definido como disfunção orgânica resultante de infecção durante a gravidez, o parto, os períodos pós-aborto ou pós-parto. Essa definição é útil para documentar casos confirmados de sepse e viabilizar comparações de frequência da sepse em situações diferentes. O não reconhecimento da gravidade de uma infecção por parte da gestante (esteja ela no início ou não da gestação), dos familiares e dos profissionais da saúde é sabidamente uma grande barreira para reduzir o óbito associado à sepse, em países tanto de alta

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 2.392.105

quanto baixa renda. Para auxiliar o profissional da saúde, foram desenvolvidas várias ferramentas para identificar mulheres em risco de evoluir com complicações, que empregam indicadores clínicos, laboratoriais e de manejo (p. ex.: sistemas de alerta precoce). Tais ferramentas empregam variáveis e limites diferentes para prever a necessidade de assistência especializada ou a mortalidade. No entanto, elas não têm um bom desempenho na predição do risco de evoluir para a sepse materna ou na identificação de mulheres que possam precisar de tratamento precoce ou cuidados intensivos em decorrência da infecção. Além disso, a dependência dos exames laboratoriais e a escassez dos dados sobre validação e padronização entre gestantes (no início ou não da gravidez) também restringe a aplicabilidade dessas ferramentas, especialmente em ambientes com poucos recursos. Portanto, necessita-se urgentemente de critérios disponíveis para identificar uma "possível infecção materna grave" (ou seja, sepse materna presumida) logo no início da evolução clínica, de modo a viabilizar um manejo oportuno e melhores desfechos. Também são necessários critérios clínicos para confirmar a sepse materna (ou seja, infecção com disfunção orgânica).

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

1. Desenvolver e validar um conjunto de critérios para identificar uma possível infecção materna grave (sepse materna presumida).
2. Desenvolver e validar um conjunto de critérios para identificar a sepse materna (sepse confirmada).
3. Avaliar a frequência e os desfechos da sepse materna em países desenvolvidos e em desenvolvimento.
4. Avaliar a frequência de uso de um conjunto principal de práticas recomendadas para prevenção, identificação precoce e manejo da sepse materna.

Objetivo Secundário:

5. Contribuir para a compreensão da transmissão vertical da infecção bacteriana, avaliando os desfechos e o manejo dos neonatos nascidos de mulheres com suspeita de, ou infecção periparto confirmada.
6. Conscientizar os profissionais da saúde, os responsáveis pela criação de políticas e o público em geral sobre a sepse materna e neonatal — inclusive gestantes, mães e seus familiares.
7. Criar uma rede de instituições de saúde para implantar estratégias de melhoria na qualidade para melhor identificação e manejo da sepse materna e neonatal precoce.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 2.392.105

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

As participantes não correrão nenhum risco além do mínimo e não se beneficiarão direta e/ou imediatamente da participação no estudo. Os principais riscos estão associados à violação da privacidade da mulher participante no estudo.

Benefícios:

As mulheres e seus neonatos incluídos no estudo receberão o padrão de cuidados das instituições participantes. Indiretamente, espera-se que a campanha de conscientização afete positivamente os cuidados oferecidos às mulheres e seus filhos nos hospitais participantes. Os profissionais da saúde, administradores do hospital, mulheres e suas famílias serão informados sobre prevenção e quadro clínico de infecções e sepse materna e neonatal. Os profissionais da saúde e administradores do hospital também serão sensibilizados sobre um diagnóstico e estratégias de manejo eficazes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O protocolo está bem escrito, detalhado e claro. A metodologia é adequada e factível. Trata-se de um estudo institucional, prospectivo, de coorte transversal e com duração de uma semana. No decorrer de um período de 7 dias, serão incluídas no estudo todas as mulheres que sejam internadas, ou já internadas nas instituições participantes com suspeita de infecção ou infecção confirmada, durante qualquer estágio da gravidez até o 42º dia após o aborto ou parto. Este estudo será implantado em instituições localizadas nas áreas geográficas pré-especificadas dos países participantes, nas seguintes regiões da OMS: África, Américas, Mediterrâneo Oriental, Europa, Sudeste Asiático e Pacífico Ocidental. Serão coletados dados de características clínicas, desfechos de saúde e práticas clínicas. As participantes do estudo serão acompanhadas no decorrer da permanência na instituição. O acompanhamento terminará com a alta do hospital, a transferência para instituição fora das áreas geográficas participantes ou o óbito. Os neonatos nascidos de mães incluídas no estudo serão acompanhados até a alta do hospital ou 7 dias após o nascimento, se ainda estiverem no hospital (o que ocorrer primeiro). As gestantes internadas antes do trabalho de parto serão acompanhadas por um período máximo de 6 semanas (42 dias), independentemente do desfecho da gravidez no fim do período de acompanhamento. Não haverá acompanhamento após a alta do hospital.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Além do relatório de pesquisa, foi encaminhada a folha de rosto da CONEP assinada pelo

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 2.392.105

pesquisador e complementada por autorização do Diretor Executivo/Superintendente do CAISM/Unicamp. É solicitada a dispensa do TCLE, com a justificativa de que "Trata-se de um estudo observacional, em que não será necessário nenhum desvio da prática clínica de rotina e em que dados da rotina existente serão derivados anônima e retrospectivamente dos registros clínicos. O estudo não envolve entrevistas, observações diretas ou nenhuma intervenção clínica ou de outro tipo na assistência à paciente. Não será usada nenhuma amostra biológica nem registramos informações genéticas. Todas as gestantes (no início ou não da gravidez) correm o risco de manifestar infecções, de forma que não antecipamos nenhum risco adicional (p. ex.: estigmatização) relativo à análise dos registros clínicos de um subgrupo de mulheres que contraírem de fato a infecção. Além disso, não será coletada nenhuma informação que possa pôr em jogo a integridade psicológica (p. ex.: informações psiquiátricas). Este estudo será realizado seguindo todas as estipulações do protocolo e observando as Diretrizes Éticas Internacionais para Pesquisas Biomédicas Envolvendo Seres Humanos de 2016, concernentes ao uso de dados da assistência clínica de rotina. Todas as aprovações éticas dos comitês de ética nacionais e/ou locais serão obtidas antes da implantação do protocolo do estudo, conforme o disposto na legislação nacional. O Comitê de Revisão de Ética da OMS avaliou e já deu a aprovação ética ao protocolo mestre. Haverá adesão aos requisitos dos comitês de ética relevantes a todos os momentos. Os investigadores observarão requisitos rigorosos sobre a proteção das participantes e a retenção da documentação do estudo."

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado, com dispensa do TCLE.

Considerações Finais a critério do CEP:

- O participante da pesquisa deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (quando aplicável).
- O participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (quando aplicável).
- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Se o pesquisador considerar a descontinuação do estudo, esta deve ser justificada e somente ser realizada após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou. O pesquisador deve aguardar o parecer do CEP quanto à descontinuação, exceto quando perceber risco ou dano não

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 2.392.105

previsto ao participante ou quando constatar a superioridade de uma estratégia diagnóstica ou terapêutica oferecida a um dos grupos da pesquisa, isto é, somente em caso de necessidade de ação imediata com intuito de proteger os participantes.

- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas e aguardando a aprovação do CEP para continuidade da pesquisa. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial.

- Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente seis meses após a data deste parecer de aprovação e ao término do estudo.

- Lembramos que segundo a Resolução 466/2012, item XI.2 letra e, "cabe ao pesquisador apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento".

- O pesquisador deve manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_993542.pdf	13/11/2017 11:53:15		Aceito
Outros	CartaoCEP.pdf	13/11/2017 11:45:29	Jose Guilherme Cecatti	Aceito
Folha de Rosto	FolhaderostoGLOSS.pdf	13/11/2017 11:26:39	Jose Guilherme Cecatti	Aceito

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 2.392.105

Projeto Detalhado / Brochura Investigador	SepsisprotocolPortugueseFinal.pdf	12/11/2017 23:19:53	Jose Guilherme Cecatti	Aceito
Outros	IdentidadeFuncionalJGC.pdf	12/11/2017 07:49:54	Jose Guilherme Cecatti	Aceito
Outros	ParecerCircunstanciado.pdf	06/09/2017 16:40:19	Jose Guilherme Cecatti	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CAMPINAS, 22 de Novembro de 2017

Assinado por:
Renata Maria dos Santos Celeghini
(Coordenador)

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
UF: SP Município: CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br

Anexo V

 CEPUNICAMP COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	UNICAMP - CAMPUS CAMPINAS													
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP														
DADOS DO PROJETO DE PESQUISA														
Título da Pesquisa: Características clínicas, laboratoriais e microbiológicas da sepse materna após a implementação da campanha <i>‘Pense sepse, salve vidas’</i> em uma maternidade terciária no Brasil														
Pesquisador: Carolina Carvalho Ribeiro do Valle														
Área Temática:														
Versão: 3														
CAAE: 17328719.0.0000.5404														
Instituição Proponente: Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti - CAISM														
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio														
DADOS DO PARECER														
Número do Parecer: 3.806.820														
Apresentação do Projeto:														
Resumo:														
Objetivos: Descrever a prevalência e as características clínicas, laboratoriais e microbiológicas da sepse materna na população de mulheres gestantes e puérperas (até 42 dias após o parto ou aborto) atendidas no Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti – CAISM, Unicamp, no período compreendido entre março de 2014 e fevereiro de 2018. Casuística e métodos: estudo descritivo de coorte transversal, retrospectivo, com base a um sistema de vigilância e manejo precoce já implementados na prática clínica. Tamanho amostral: Como se trata de um estudo de vigilância sobre a ocorrência de sepse materna, sem dados similares previamente coletados, não é possível se fazer uma estimativa precisa do tamanho amostral. Em estudo realizado com base populacional na Escócia, a incidência anual, entre 1987 e 2008, de sepse materna variou entre 0,31 e 2,11 casos de sepse materna por 1000 partos e a de sepse grave 0 a 0,3 com populações semelhantes. Como o período de vigilância abrange um total de 4 anos e considerando uma ocorrência média de 4000 partos por ano, estimam-se que pelo menos cerca de 64 casos de sepse materna serão identificados para fazer parte do estudo e prover informações sobre causas, características clínicas e laboratoriais da sepse materna nessa população específica. Plano de análise dos dados: a partir do banco de dados em Excel, será construído um banco de dados que será submetido a análise descritiva usando o programa STATA 15®. As análises serão descritivas e														
<table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td colspan="2">Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126</td> <td>CEP: 13.083-887</td> </tr> <tr> <td>Bairro: Barão Geraldo</td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td>UF: SP</td> <td colspan="2">Município: CAMPINAS</td> </tr> <tr> <td>Telefone: (19)3521-8936</td> <td>Fax: (19)3521-7187</td> <td>E-mail: cep@fcm.unicamp.br</td> </tr> </table>			Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126		CEP: 13.083-887	Bairro: Barão Geraldo			UF: SP	Município: CAMPINAS		Telefone: (19)3521-8936	Fax: (19)3521-7187	E-mail: cep@fcm.unicamp.br
Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126		CEP: 13.083-887												
Bairro: Barão Geraldo														
UF: SP	Município: CAMPINAS													
Telefone: (19)3521-8936	Fax: (19)3521-7187	E-mail: cep@fcm.unicamp.br												



Continuação do Parecer: 3.606.820

expressas em percentuais quando variáveis dicotômicas e em média e desvio-padrão, quando contínuas, ou em mediana e intervalo interquartil, quando contínuas e a distribuição não for normal. As variáveis independentes serão analisadas em testes de associação uni e multivariada, tendo seus resultados expressos em intervalo de confiança de 95% e serão consideradas significativas se o valor de p for menor que 0,05. As variáveis dependentes serão gestação/puerpério e classificação de gravidade da sepse: sepse, sepse grave ou choque séptico. Dentre as variáveis independentes, estarão características clínicas e laboratoriais. Critério de Inclusão: Gestantes ou puérperas que apresentaram critérios de inclusão do protocolo institucional de sepse do Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti – CAISM, Unicamp e terem sido incluídas neste protocolo, no período compreendido entre março de 2014 e fevereiro de 2018. Deverão apresentar: *

- Infecção suspeita ou conhecida

- E mais, pelo menos, 2 dos critérios abaixo:

Contagem de leucócitos abaixo de 4000/mm³, acima de 12000/mm³, ou percentual de formas imaturas maior ou igual a 10%.

Frequência respiratória superior a 20 movimentos respiratórios por minuto.

Frequência cardíaca superior a 90 batimentos por minuto.

Temperatura axilar inferior a 36°C ou superior a 38,3°C.

Critério de Exclusão:

- Ter tido a hipótese diagnóstica de sepse ou de infecção descartada.

Metodologia de Análise de Dados: Instrumentos para coletas de dados Os dados fazem parte de um protocolo institucional já implementado e com coleta sistemática, mantido em planilha do MS Excel®, pela Célula de Controle de Infecção Hospitalar, que o gerencia. Caso seja necessária a complementação dos dados, estes serão buscados preferencialmente nos prontuários eletrônicos destas mulheres, em necessitando de mais detalhes, estes serão coletados dos prontuários físicos. Processamento e análise de dados.

Os dados coletados em formulário especialmente desenhado para este projeto serão tabulados em MS Excel® e analisados no programa estatístico STATA 15™. As análises serão descritivas e expressas em percentuais quando variáveis dicotômicas e em média e desvio-padrão, quando contínuas, ou em mediana e intervalo interquartil, quando contínuas e a distribuição não for normal. As variáveis independentes serão analisadas em testes de associação uni e multivariada, tendo seus resultados expressos em intervalo de confiança de 95% e serão consideradas significativas se o valor de p for menor que 0,05. Controle de qualidade. A inserção do dados será duplamente verificada, no momento da inserção. A limpeza do banco de dados será realizada pela

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



UNICAMP - CAMPUS
CAMPINAS



Continuação do Parecer: 3.606.820

aluna, com supervisão de seu orientador.

Variáveis:

Idade em anos Raça/cor da pele: branca, preta, parda ou outra.

Número de gestações anteriores.

Número de partos anteriores.

Idade gestacional no momento da suspeita de sepse Período da gestação: Gestante, puérpera, pós-aborto

no momento do diagnóstico Local da instituição onde houve o reconhecimento da sepse.

Sinais vitais no momento do diagnóstico

- Frequência cardíaca em batimentos por minuto
- Frequência respiratória em movimentos respiratórios por minuto
- Pressão arterial sistólica em mmHg
- Pressão arterial diastólica em mmHg
- Temperatura em graus Celsius Exames laboratoriais no momento do diagnóstico: • Hemoglobina em g/dL
- Hematócrito em porcentagem
- Leucócitos em células por mm³
- Leucócitos imaturos em células por mm³ e porcentagem do total de leucócitos
- Plaquetas por mm³ • Lactato em mEq/L • Pressão arterial de oxigênio em mmHg
- Pressão arterial de dióxido de carbono em mmHg
- Bicarbonato em mEq/L
- Ureia em mg/dL • Creatinina em mg/dL
- Bilirrubina em mg/dL
- AST em U/L • ALT em U/L
- RNI (Razão normalizada internacional) do tempo de protrombina
- R tempo de tromboplastina parcial ativado
- Hemocultura gênero, espécie e teste de susceptibilidade a antimicrobianos Foco de infecção: órgão primariamente acometido.

Tempo entre diagnóstico e coleta de hemocultura Tempo entre diagnóstico e primeira dose de antibiótico
Antibiótico prescrito Adequação do antibiótico prescrito ao resultado microbiológico. Tempo de internação
em dias Internação em UTI: sim ou não Tempo de internação em UTI em dias Necessidade de uso de
vasopressores: sim ou não Necessidade de ventilação mecânica: sim ou não Critérios de Maternal Near
Miss: Disfunção cardiovascular – Choque, parada cardíaca (falta de

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
UF: SP Município: CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8938 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.606.820

pulso/ batimento cardíaco e perda de consciência), uso contínuo de drogas vasoativas, reanimação cardiopulmonar, hipoperfusão grave (lactato >5 mmol/l), acidose grave ($\text{pH} < 7,1$). Disfunção respiratória: cianose aguda, respiração tipo gasping, taquipneia grave (frequência respiratória >40 respirações por minuto), bradipneia grave (frequência respiratória <6 respirações por minuto) intubação e ventilação não relacionadas a anestesia, hipoxemia grave (saturação de oxigênio $<90\%$ por tempo 60 minutos, ou $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$). Disfunção renal - oligúria não responsiva à administração de fluidos ou diuréticos, diálise para insuficiência renal aguda, azotemia aguda grave (creatinina $3,5$ mg/dl). Disfunção hematológica/ da coagulação – Falência da coagulação, grande transfusão de sangue ou de hemácias (5 unidades), trombocitopenia aguda grave (<50.000 plaquetas/ml). Disfunção hepática – icterícia na presença de pré-eclâmpsia, hiperbilirrubinemia (bilirrubina $>6,0$ mg/dl) . Disfunção neurológica – Perda de consciência prolongada (com duração de 12 horas)/coma (incluindo coma metabólico), acidente vascular cerebral, convulsões incontroláveis/status epilético, paralisia total. Disfunção uterina – hemorragia ou infecção uterina que levem à histerectomia SOFA [15] das primeiras 24 horas, quando disponíveis os parâmetros necessários (relação entre pressão arterial ou saturação de oxigênio e fração inspirada de oxigênio, contagem de plaquetas, dosagem de Bilirrubinas, pressão arterial e necessidade de vasopressores, Escore de Coma de Glasgow (ECG) e dosagem de creatinina. • Resultado das hemoculturas: negativas, positivas: gênero, espécie e teste de susceptibilidade a antimicrobianos Resultado de outras culturas pertinentes ao foco: • Urocultura: negativas, positivas: gênero, espécie e teste de susceptibilidade a antimicrobianos • Cultura de líquido: negativas, positivas gênero, espécie e teste de susceptibilidade a antimicrobianos • Cultura de material de abscesso: negativas, positivas: gênero, espécie e teste de susceptibilidade a antimicrobianos • Outras culturas: negativas, positivas: gênero, espécie e teste de susceptibilidade a antimicrobianos Modo de parto: vaginal, instrumental ou cesárea. Justificativa A sepse materna está entre as maiores causas de mortalidade e morbidade materna e, até o momento, não há dados que a descrevam de forma detalhada na população brasileira. Para garantir o melhor tratamento para população obstétrica acometida por sepse, é necessário conhecer melhor as características clínicas, laboratoriais e microbiológicas no contexto brasileiro, para justificar e argumentar a tomada de decisões e a formulação de políticas públicas direcionadas à identificação precoce e tratamento imediato dos casos de sepse materna, como uma forma eficiente de se reduzir a carga de doença que esta condição representa. Além disso, a avaliação retrospectiva de uma campanha de implementação desta abordagem para os casos de sepse associados à gestação, em comparação com resultados de populações semelhantes, poderá criar um corpo mais forte de evidência a favor.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8938 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.606.820

desta abordagem. Instrumentos para coletas de dados: Os dados fazem parte de um protocolo institucional já implementado e com coleta sistemática, mantido em planilha do MS Excel®, pela Célula de Controle de Infecção Hospitalar, que o gerencia. Caso seja necessária a complementação dos dados, estes serão buscados preferencialmente nos prontuários eletrônicos destas mulheres, em necessitando de mais detalhes, estes serão coletados dos prontuários físicos.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Geral: Descrever a prevalência e as características clínicas, laboratoriais, e microbiológicas da sepse materna na população de mulheres gestantes e puérperas (até 42 dias após o parto ou aborto) atendidas no Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti – CAISM, Unicamp, no período compreendido entre março de 2014 e fevereiro de 2018.

Objetivo Secundário: Específicos: Descrever o tempo entre identificação do caso e coleta de hemoculturas e outros exames laboratoriais, início de antibiótico e adequação do tratamento.

Descrever as características da sepse de acordo com a classificação de Dellinger e colaboradores.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Este estudo é completamente retrospectivo, limitando-se à coleta de dados em prontuários, sem contato ou consequência para as mulheres incluídas. Dado o fato de que estas mulheres já receberam alta do Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti – CAISM/UNICAMP e que não estão mais em seguimento, o contato com as mesmas torna-se quase impossível. Reforçamos que a participação de forma retrospectiva nesse estudo não representa nenhum potencial risco que não seja o da revelação da identidade, cuja garantia de confidencialidade que já está previamente comprometida.

Benefícios: Haverá os potenciais benefícios da demonstração de que essa política de identificação e manejo precoce da sepse materna possa representar uma melhoria na qualidade do atendimento destes casos, diminuindo a ocorrência das consequências negativas desta condição, o que poderá ser útil para a implementação de novos manejos padronizados que beneficiarão mulheres em situações semelhantes no futuro.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8938 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.606.820

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Aluna: Carolina Carvalho Ribeiro do Valle.

Orientador: José Guilherme Cecatti.

Projeto de pesquisa a ser desenvolvido no Hospital da Mulher "Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti" – CAISM Área de Obstetrícia, Departamento de Tocoginecologia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas. Estudo retrospectivo, incluindo dados de 2014 a 2018; com consulta a base de dados, prontuário eletrônico e prontuário físico.

Tamanho da Amostra no Brasil: 300.

Aproximado. Desenho Estudo descritivo de coorte transversal, retrospectivo, com base a um sistema de vigilância e manejo precoce já implementados na prática clínica.

Solicita dispensa do TCLE.

JUSTIFICATIVA: Este estudo é completamente retrospectivo, limitando-se à coleta de dados em prontuários, sem contato ou consequência para as mulheres incluídas. Dado o fato de que estas mulheres já receberam alta do Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti – CAISM/UNICAMP e que não estão mais em seguimento, o contato com as mesmas torna-se quase impossível. Reforçamos que a participação de forma retrospectiva nesse estudo não representa nenhum potencial risco que não seja o da revelação da identidade, cuja garantia de confidencialidade que já está previamente comprometida.

- Adequa orçamento : Total geral: R\$ 10.350,00 . Financiamento Próprio.

- Adequa garantia de sigilo das participantes para a solicitação de dispensa do TCLE.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

-- AtestadoMatricula.pdf 12/07/2019 : Doutorado em Tocoginecologia - Prazo para Integralização 02/2021.

- Parecer_consultado.pdf 10/07/2019 : aprovação do comitê de pesquisa do CAISM em julho de 2019.

- folha_de_rosto.pdf 10/07/2019 : tamanho amostral de 300, patrocinador não se aplica. .

-Apresenta instrumento de coleta de dados.

-- Projeto_sepse_revisado.pdf 30/08/2019: com destaque nas alterações e folha de rosto:

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

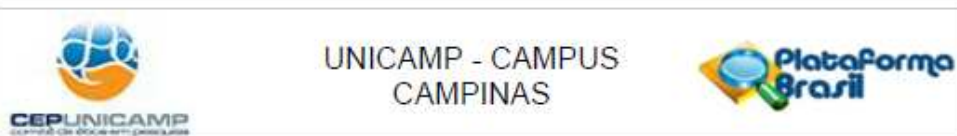
UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.606.820

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Em consideração ao parecer de pendência anterior Número do Parecer: 3.577.326 de 16 de Setembro de 2019:

- Carta_resposta_2.pdf 21/09/2019

* Adequado no sistema: não há separação em grupos, foram corrigidas Projeto_Sepse_revisado_2, página 12, as variáveis dependentes.

* o tamanho amostral será 300 pacientes. Não havendo separação em grupos, apenas 1, em que estarão pacientes com classificação como sepse, sepse grave e choque séptico.

* garante anonimato dos participantes.

CONCLUSÃO: projeto aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

- O participante da pesquisa deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (quando aplicável).

- O participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (quando aplicável).

- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Se o pesquisador considerar a descontinuação do estudo, esta deve ser justificada e somente ser realizada após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou. O pesquisador deve aguardar o parecer do CEP quanto à descontinuação, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao participante ou quando constatar a superioridade de uma estratégia diagnóstica ou terapêutica oferecida a um dos grupos da pesquisa, isto é, somente em caso de necessidade de ação imediata com intuito de proteger os participantes.

- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas e aguardando a aprovação do CEP para continuidade da pesquisa.

- Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.606.820

serem juntadas ao protocolo inicial.

- Relatórios parciais semestrais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente seis meses após a data deste parecer de aprovação e ao término do estudo.

- Lembramos que segundo a Resolução 466/2012, item XI.2 letra e, "cabe ao pesquisador apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento".

- O pesquisador deve manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1393726.pdf	21/09/2019 23:49:37		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Sepse_revisado_2.pdf	21/09/2019 23:49:20	Carolina Carvalho Ribeiro do Valle	Aceito
Outros	Carta_resposta_2.pdf	21/09/2019 23:48:40	Carolina Carvalho Ribeiro do Valle	Aceito
Outros	Carta_Resposta.pdf	30/08/2019 16:14:22	Carolina Carvalho Ribeiro do Valle	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_sepse_revisado.pdf	30/08/2019 12:07:33	Carolina Carvalho Ribeiro do Valle	Aceito
Outros	AtestadoMatricula.pdf	12/07/2019 07:47:26	Carolina Carvalho Ribeiro do Valle	Aceito
Outros	Parecer_consultado.pdf	10/07/2019 14:42:30	Carolina Carvalho Ribeiro do Valle	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto.pdf	10/07/2019 10:24:27	Carolina Carvalho Ribeiro do Valle	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Sepse_materna.pdf	06/07/2019 13:34:28	Carolina Carvalho Ribeiro do Valle	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Avaliação da CONEP:

Não

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8938 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.606.820

CAMPINAS, 28 de Setembro de 2019

Assinado por:
Maria Fernanda Ribeiro Bittar
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
UF: SP Município: CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8938 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br

Anexo VI

Comprovante de submissão artigo GLOSS:



Carolina C. Ribeiro do Valle <ccrvalle@unicamp.br>

Submission Confirmation - EClinicalMedicine

2 mensagens

EClinicalMedicine Team <em@editorialmanager.com>
 Responder a: EClinicalMedicine Team <eclinm@lancet.com>
 Para: Carolina Ribeiro do Valle <ccrvalle@unicamp.br>

17 de setembro de 2021 16:48

Dear Dr. Carolina Ribeiro do Valle,

We have received your article "Aetiology and use of antibiotics in pregnancy-related infections: Results of the WHO Global Maternal Sepsis Study (GLOSS), one-week inception cohort" for consideration for publication in EClinicalMedicine.

Your manuscript will be given a reference number once an Editor has been assigned.

To track the status of your paper, please do the following:

1. Go to this URL: <https://www.editorialmanager.com/eclinm/>
3. Click [Login]
2. Enter your login details. If you need to retrieve username and password details, please go to: <https://www.editorialmanager.com/eclinm/login.asp?i=353720&l=WDURCBUB>
4. Click [Submissions Being Processed]

Thank you for submitting your work to this journal.

Kind regards,

Editorial Manager
 EClinicalMedicine

Please note that the editorial process varies considerably from journal to journal. For more information about what you can expect in the editorial process, please click here: http://help.elsevier.com/app/answers/detail/p/7923/a_id/160

For further assistance, please visit our customer support site at <http://help.elsevier.com/app/answers/list/p/7923>. Here you can search for solutions on a range of topics, find answers to frequently asked questions and learn more about EM via interactive tutorials. You will also find our 24/7 support contact details should you need any further assistance from one of our customer support representatives.

In compliance with data protection regulations, you may request that we remove your personal registration details at any time. (Use the following URL: <https://www.editorialmanager.com/eclinm/login.asp?a=r>). Please contact the publication office if you have any questions.

Anexo VIII

Comprovante de submissão artigo CAISM:

12/09/2021 17:55

E-mail de Unicamp - BJOG: Submission confirmation - Manuscript ID BJOG-21-1176



Carolina C. Ribeiro do Valle <ccrvalle@unicamp.br>

BJOG: Submission confirmation - Manuscript ID BJOG-21-1176

3 mensagens

BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology

12 de julho de 2021

<onbehalf@manuscriptcentral.com>

23:58

Responder a: bjog.office@wiley.com

Para: cecatti@unicamp.br

Cc: ccrvalle@unicamp.br, adriluz@unicamp.br, rodolfo@unicamp.br, rodolfopacagnella@gmail.com, cecatti@unicamp.br

12-Jul-2021

Dear Dr. Jose Cecatti,

Thank you for submitting your manuscript to BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. It is presently being given full consideration for publication.

Title: "Surviving Maternal Sepsis Campaign: a retrospective cohort"

Author(s): Ribeiro do Valle, Carolina; Luz, Adriana; Pacagnella, Rodolfo; Cecatti, Jose

Manuscript ID: BJOG-21-1176

Please mention this manuscript ID in all future correspondence.

You can view the status of your manuscript at any time by checking your Author Center after logging in to <https://mc.manuscriptcentral.com/bjog>.

This journal offers a number of license options for published papers; information about this is available here: <https://authorservices.wiley.com/author-resources/Journal-Authors/licensing/index.html>. The submitting author has confirmed that all co-authors have the necessary rights to grant in the submission, including in light of each co-author's funder policies. If any author's funder has a policy that restricts which kinds of license they can sign, for example if the funder is a member of Coalition S, please make sure the submitting author is aware.

Co-authors: Please contact the editorial office as soon as possible if you disagree with being listed as a co-author for this manuscript.

Sincerely,
BJOG Editorial Office