

ALTERAÇÕES CONGÊNITAS ENCEFÁLICAS E OCULARES APÓS GRAVIDEZ COMPLICADA POR SEPTICEMIA: RELATO DE CASO

Relato de Caso

Maria Cecília Santos Cavalcanti Melo¹
 Antônio Henriques de França Neto²
 Diego Nery Benevides Gadelha³
 Luiz Augusto Costa da Silva⁴

Resumo

A sepse é definida como uma síndrome letal, onde um processo infeccioso grave associa-se com disfunção de órgãos. Em estados gravídicos, essa condição pode ser ainda mais grave pelas dificuldades em seu reconhecimento precoce. Em casos de sobrevivência, as sequelas materno-fetais são relativamente frequentes e com expressão variada. O objetivo deste estudo é relatar as alterações congênitas de criança, decorrente de septicemia materna e chamar atenção para necessidade do diagnóstico e conduta efetiva precoce durante a gravidez. O RN nasceu prematuro, filho de mãe que desenvolveu apendicite aguda perfurada e septicemia na 25ª semana de gestação e apresentou alterações congênitas advindas da infecção sistêmica grave. Ressalta-se que o diagnóstico da doença e a conduta terapêutica na gestante, com peritonite secundária grave, foram tardios, evoluindo para choque séptico. O tempo de exposição às toxinas circulantes, aliado ao agravamento do quadro clínico materno, pode estar associado ao maior risco de malformações em órgãos nobres do concepto.

Palavras-chave: Sepse. Gravidez. Anomalia congênita.

4

OCULAR AND ENCEPHALIC CONGENITAL DISORDERS AFTER COMPLICATED PREGNANCY BY SEPTICEMIA: CASE REPORT

Abstract

Sepsis is defined as a lethal syndrome, where a severe infectious process is associated with organ dysfunction. In pregnancy states, this condition can be even more serious by the difficulties in its early recognition. In cases of survival, maternal and fetal consequences are relatively frequent and varied expression. The objective of this study

¹ Doutoranda do Programa de Pós-graduação em Cirurgia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Professora assistente do Departamento de Oftalmologia e de Metodologia Científica e Bioestatística da Faculdade de Ciências Médicas de Campina Grande (FCM). E-mail: melo.cecilia@terra.com.br.

² Doutorando do Programa de Pós-graduação em Saúde Materno Infantil do Instituto Materno Infantil de Pernambuco. Professor assistente do Departamento de Cirurgia Abdominal da Faculdade de Ciências Médicas de Campina Grande (FCM). E-mail: antoniomed1@gmail.com.

³ Professor Doutor dos Departamentos de Oftalmologia e de Metodologia Científica e Bioestatística da Faculdade de Ciências Médicas de Campina Grande (FCM). E-mail: diegogadelha@hotmail.com.

⁴ Docente da Residência Médica em Oftalmologia da Faculdade de Ciências Médicas de Campina Grande (FCM). E-mail: lulaugusto@gmail.com.

is to report the congenital abnormalities child, due to maternal septicemia and call attention to the need of early diagnosis and effective conduct during pregnancy. The newborn was premature, son of a pregnant woman who had perforated acute appendicitis and septicemia in the 25th week of pregnancy and had congenital alterations caused by severe systemic infection. It is emphasized that the diagnosis of the disease and the therapeutic approach in this pregnant woman with severe secondary peritonitis were later, evolving to septic shock. The exposure time to the circulating toxins, combined with the worsening of maternal clinical condition may be associated with increased risk of malformations in the fetuses.

Keywords: Septicemia. Pregnancy. Congenital anomaly.

1 INTRODUÇÃO

A sepse é definida como uma síndrome letal, onde um processo infeccioso grave associa-se com disfunção de órgãos (VINCENT et al., 2013). Na população geral, é comumente decorrente de infecção secundária à perfuração do trato digestivo (FARTHMAN; SCHOFFEL, 1998), que acarreta, como consequência, a falência dos mecanismos locais de defesa do organismo. No entanto, alguns fatores de risco podem favorecer este curso, tais como, idade, atraso no diagnóstico, intervenções adequadas, admissões em Unidades de Terapia Intensiva (UTI), comorbidades renais ou pulmonares, e estados de imunossupressão (SARTELLI et al., 2014; RAUSEI, 2014).

A septicemia na gestação é relativamente rara, no entanto, dados demonstram uma tendência crescente da doença na atualidade e em todo o mundo. De acordo com Torres et al (2015), estima-se que anualmente sejam diagnosticados cinco milhões de novos casos, dos quais setenta e cinco mil resultam em morte materna. Mundialmente, a síndrome apresenta uma taxa de mortalidade de 39% e em alguns países os índices têm evoluído significativamente, a exemplos da Austrália e Malásia, que atingem 22% e 57%, respectivamente (THE SÃO PAULO TIMES, 2015). Em Portugal, as infecções maternas decorrentes de sepse são responsáveis por 30% das internações em unidades de cuidados intensivos e representa a terceira causa de morte no país (TORRES et al., 2015).

No Brasil, a frequência de morte por septicemia vem aumentando, tendo sido de 9,77% em 2002 e de 16,46% em 2010 (LEANDRO et al., 2014). Atualmente, a sepse é responsável por 25% da ocupação de leitos em Unidades de Tratamento Intensivo (UTI) e constitui-se na principal causa de morte nessas unidades (O DIÁRIO, 2015). No entanto, não existe um tratamento específico antiseptico, todavia, o adequado manuseio e

rapidez na instituição de antimicrobianos, controle de fluidos e drogas vasoativas são reconhecidos como procedimentos importantes para abordagem terapêutica da síndrome na gravidez e no puerpério (COHEN et al., 2015).

Embora esteja havendo uma redução global da mortalidade materna por causas como o tromboembolismo pulmonar, a doença hipertensiva ou a hemorragia pós-parto, a mortalidade por sepse vêm aumentando, paradoxalmente, em países desenvolvidos, e creditam-se a fatores, tais como, a expansão do número de mulheres grávidas com idade acima de 40 anos, o aumento das taxas de comorbidades, principalmente obesidade, diabetes tipo II e hipertensão arterial sistêmica (TORRES et al., 2015). Além disso, a adoção de novas tecnologias de medicina fetal e de inseminação assistida tem concorrido cada vez mais para o desenvolvimento de gravidez de alto risco (CORDIOLI et al., 2013).

As principais causas de sepse na gravidez, de origem abdominal, decorrem de apendicite aguda perfurada, úlcera duodenal perfurada, diverticulite, endometriose apendicular perfurada e volvo (GOEL et al., 2014; GIORGAKIS, KARYDAKIS, FARGHALY, 2012; ABBASI; PATENAUDE; ABENHAIM, 2014). Essas doenças são geralmente acompanhadas de translocação bacteriana que, por sua vez conduzem ao desencadeamento de endotoxemia e septicemia, em razão do aumento de polissacarídeos circulantes (WANG et al., 2014). Desse modo, a depender do tamanho molecular dessas toxinas, pode haver ultrapassagem pela barreira útero-placentária provocando danos nos conceptos, particularmente nos tecidos do sistema nervoso central (BRANDT et al., 2014).

Através de vias bioquímicas e moleculares, a infecção leva à ativação imune materna (AIM) com produção de anticorpos, indução do sistema imune inato com liberação de citocinas pró-inflamatórias (Interleucina6, Fator de necrose tumoral), aumento de glicocorticóides maternos, redução do fluxo sanguíneo placentário com hipóxia e estresse oxidativo (BOPKSA, 2010; ROMERO et al., 2010; CANNETA; BROWN, 2012).

É difícil a interpretação do estado de sepse na gravidez, dadas as modificações dos parâmetros hemodinâmicos, onde os sinais e sintomas podem ser confundidos pelas adaptações fisiológicas da gravidez. Em grande parte dos casos, o quadro clínico manifesta-se rapidamente, e requer uma acurada vigilância. Ciente disto, o Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) estipulou, em 2012, a utilização de tabelas MEOWS (Modified Early Obstetric Warning Score) em todos os casos de

infecção materna, no intuito de facilitar o reconhecimento e oferecer parâmetros evolutivos, classificados como satisfatórios ou não, e também visando à uniformização de um protocolo de conduta terapêutica; tais recomendações foram destinadas à grávida e puérpera com sepse (TORRES et al., 2015).

As repercussões fetais advindas de gestantes que desenvolveram infecção generalizada, principalmente no curso do primeiro trimestre, requerem maiores investigações; todavia, estudos realizados por Boksa (2010), Romero et al (2010) e Canneta e Brown (2012) exibem relatos de associações da sepse com doenças neurológicas e psiquiátricas, com consequências desastrosas para os conceptos. A proposta dos autores foi descrever um caso de sepse na gravidez, sem êxito letal e as repercussões fetais.

Com base nestas afirmações, o presente estudo teve como objetivo relatar as alterações congênitas decorrentes de septicemia materna e chamar a atenção para a necessidade do diagnóstico e de conduta efetiva precoce durante o período gestacional.

2 RELATO DO CASO

Gestante, no curso de 25 semanas, Gesta II para I (GIPI), apresentou constipação, dor abdominal, vômitos e cefaleia durante a semana prévia ao atendimento hospitalar de urgência. Foram detectados sinais físicos de distensão abdominal e indicado tratamento com antibióticos e manutenção volêmica. O quadro clínico agravou-se e a paciente foi submetida à paracentese diagnóstica da cavidade abdominal com secreção purulenta. Realizou-se uma laparotomia exploradora (LE), cujo achado foi um apêndice perfurado, com sinais macroscópicos de necrose, e realizou-se a apendicectomia.

Após a cirurgia, a paciente foi encaminhada à Unidade de Terapia Intensiva (UTI), evoluiu insatisfatoriamente com distúrbios hidroeletrólíticos variados, apresentando sinais de choque séptico, sendo atualizados os esquemas de antibióticos.

No pós-operatório, foi observada drenagem de secreção purulenta pelo sítio cirúrgico, a cavidade abdominal foi reexplorada e colocada tela de proteção abdominal. Na evolução clínica, a paciente desenvolveu um quadro de pré-eclâmpsia grave, parada cardiorrespiratória, que foi revertida com manobras de ressuscitação e estabilização do quadro hemodinâmico.

Exames ecográficos com dopplerfluxometria mostraram feto com boa vitalidade, retardo no crescimento intrauterino (RCIU) e líquido amniótico normal. Após 29 semanas e quatro dias de gestação, a paciente evoluiu para parturição espontânea de recém-nascido (RN) vivo no ambiente de UTI. Depois do 4º dia pós-parto (DPP), realizou-se a síntese cirúrgica da cavidade abdominal, mantendo-se a pele aberta. Com a melhora clínica da paciente, as condutas que se seguiram foram: a retirada da ventilação mecânica, prescrição de alta da UTI para enfermaria, síntese da pele por terceira intenção, e, por fim, alta hospitalar no 37º DPP para o alojamento conjunto.

Na ocasião do parto, o recém-nascido apresentou Apgar de quatro e pesou 870 gramas. Foram observados: micrognatia, hipertelorismo ocular e baixa implantação das orelhas. Em decorrência do quadro apresentado, foi mantido em incubadora, sob cuidados neonatais, por dois meses, recebendo alta hospitalar. Aos seis meses, apresentou vômitos incoercíveis, tendo sido diagnosticada hipertensão intracraniana por hidrocefalia e realizada a introdução de válvula ventrículo-peritoneal, com controle pressórico intracraniano. A partir dessas observações, a criança vem sendo acompanhada por neurologista e apresenta sinais de retardo no desenvolvimento neuropsicomotor.

Ao completar um ano de idade, a genitora verificou que o menor não fixava o olhar e “tremia muito” os olhos; ao detectar tais sinais, esta conduziu a criança a um serviço de saúde, que a encaminhou para avaliação oftalmológica. A criança compareceu ao departamento de oftalmologia geral de uma clínica-escola universitária de Campina Grande.

Foram evidenciados, na inspeção de anexos e globos oculares, os seguintes achados: pálpebras normais, epicanto e presença de nistagmo horizontal. Os reflexos fotomotores direto e consensual estavam presentes. Para a adequada realização destes exames, a genitora auxiliou na fixação da cabeça, dada a ausência da aquisição dessa habilidade.

Quanto à avaliação de estrabismo, o reflexo de Hishberg demonstrou ortoforia e os movimentos extraoculares com versões normais. A acuidade visual, aferida por estímulo luminoso persecutório, foi classificada como boa, não mantida e centrada (BnMC). Os sinais biomicroscópicos, investigados por lâmpada de fenda, revelaram ausência de anormalidades do segmento anterior do globo ocular. A pressão ocular, aferida por compressão bidigital, foi de globo ocular normotenso em ambos os olhos. Os achados refracionais obtidos por retinoscopia, sob ciclopegia e midríase, foram em

olho direito (OD): +2.00 dioptrias esféricas (DE) \downarrow -0.75 dioptrias cilíndricas (DC) a 180° e em olho esquerdo (OE): +2.25 DE \downarrow -0.75 DC a 180°.

Ao mapeamento de retina, realizado sob midríase, observaram-se os seguintes achados no OD: transparência do humor vítreo, nervo óptico de coloração pálida ++/4+, bordas nítidas, relação escavação/disco óptico normal, vasos de curso e calibres sem anormalidades, mácula de aspecto normal e com reflexo foveal presente, equador e periferia retiniana sem anormalidades. No OE, transparência do humor vítreo, nervo óptico de coloração pálida +/4+, bordas nítidas, relação escavação/ disco óptico normal, vasos de curso e calibres sem anormalidades, mácula de aspecto normal e com reflexo foveal presente, equador e periferia retiniana sem anormalidade, conforme demonstram as figuras 1 e 2.

Figuras 1 e 2: Criança aos 18 meses, apresentando fácies síndrômica, epicanto, implantação baixa das orelhas.



Fonte: Arquivo pessoal do Dr. Luiz Augusto Costa da Silva.

Após a avaliação oftalmológica, a criança foi encaminhada ao departamento de oftalmologia pediátrica do serviço de oftalmologia da clínica-escola da instituição, para dar início aos procedimentos de estimulação visual. Na última avaliação oftalmológica, realizada seis meses depois da adoção de tais condutas, observou-se que o menor apresentou regressão do nistagmo ocular e a acuidade visual foi classificada como: boa, mantida e centrada (BMC). Por conseguinte, em virtude dos resultados alcançados, optou-se pela permanência das técnicas de

estimulação visuais e das avaliações multidisciplinares periódicas para acompanhamento do caso.

Para preservar os aspectos éticos do relato de caso, foi solicitada à responsável pelo menor a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

3 DISCUSSÃO

A sepse materna grave com disfunção aguda de órgãos associa-se a uma mortalidade de 20-40%, que aumenta para 60% nos casos em que se desenvolve choque séptico (TORRES et al., 2015), sendo uma das cinco principais causas de mortalidade materna (CASTRO, 2008). Com a sobrevivência da gestante, existem repercussões secundárias ao processo, onde se citam a doença inflamatória pélvica, oclusão tubária e infertilidade, além de aderências e obstruções abdominais, restrições respiratórias e cardiovasculares, a depender da fonte do quadro infeccioso (TORRES et al., 2015).

Quanto à fonte de disseminação dos patógenos, pode ser de origem obstétrica, onde a corioamnionite, a infecção perineal e a endometrite são reconhecidas como as causas mais importantes de choque séptico na gravidez. Estas, no entanto, são passíveis de intervenção cirúrgica menos agressiva, além dos principais microorganismos colonizadores da pelve serem mais sensíveis à antibioticoterapia, com melhor prognóstico se comparado com sepse materna de origem não obstétrica, tais como a infecção urinária, respiratória, apendicite, pancreatite, diverticulite, malária, síndrome da imunodeficiência humana (GAGLIARDI et al., 2014; TORRES et al., 2015).

No caso descrito, a infecção, de fonte não obstétrica, advinda de uma apendicite complicada com perfuração, é considerada rara em consonância com dados da literatura (CASTRO et al., 2008; TORRES et al., 2015). Considerando que a paciente não apresentava queixas ginecológicas e seu estado geral era bom, provavelmente tais condições podem ter contribuído para o retardo no diagnóstico da infecção abdominal, evoluindo com a perfuração intestinal, cujos microrganismos colonizadores são mais agressivos e mais resistentes ao tratamento.

Na gestação, algumas alterações provenientes dos quadros de infecção grave podem ser de difícil interpretação em decorrência das modificações fisiológicas, o que favorece a diagnósticos errôneos e ao atraso na abordagem adequada para tais situações (ABBASI; PATENAUDE; ABENHAIM, 2014). Neste relato, a paciente não apresentou sinais e sintomas mais comumente associados com infecção, como febre ou hipotermia, hipóxia, hipotensão, e foi conduzida a partir dos sinais inespecíficos, recebendo diagnóstico tardio, com a abordagem cirúrgica já em fase de complicação da apendicite com perfuração. Como descrito por vários autores, a translocação dos microrganismos para a corrente sanguínea é desastrosa, e a evolução para septicemia, a partir de uma infecção grave materna, é rapidamente progressiva (TORRES et al., 2015), o que pode ter contribuído para uma maior exposição do feto às toxinas circulantes.

Estudos experimentais desenvolvidos por Wang et al (2014), Zhao et al. (2014), utilizando diversos modelos de indução de infecção bacteriana, revelaram que a disseminação bacteriana no estado gravídico ultrapassa a barreira uteroplacentária e, quando isto ocorre no período crítico da organogênese, existe a probabilidade de alterações morfofuncionais no concepto, principalmente em órgãos com alto metabolismo energético, tais como, coração, cérebro e olhos. No relato, a genitora apresentou quadro clínico infeccioso na vigésima quinta semana de gestação, período já de maturação morfológica do concepto, porém, não é incomum a infecção instalar-se de forma insidiosa e subclínica, favorecendo a disseminação infecciosa com respostas inflamatórias fetais e suas repercussões.

Numa gravidez complicada por infecção generalizada, a presença de um feto viável impõe considerações maternas e fetais decisivas. Neste caso, em todas as fases do tratamento, o feto foi avaliado quanto às suas condições vitais, e por não apresentar anormalidades aparentes, favoreceu a conduta da manutenção da gestação. No entanto, a infecção materna pode estimular a contratilidade uterina, induzir modificações cervicais e conduzir a um parto prematuro (TORRES et al., 2015), o que ocorreu com a paciente em questão.

Os quadros infecciosos na gravidez devem ser brevemente diagnosticados e tratados, pois o período gestacional no qual ocorre a infecção, e o tempo de exposição aos patógenos para o binômio mãe-feto, leva às morbidades maternas e alterações morfofuncionais fetais, que podem manifestar-se no nascimento ou na idade adulta. O risco de infecção fetal, os efeitos hemodinâmicos ou inflamatórios

fetais secundários à doença e ao tratamento materno, o risco de encefalopatia neonatal e de paralisia cerebral são passíveis de ocorrência (TORRES et al., 2015) e associam-se às malformações neurológicas, tais como, ventriculomalácias, perda das células de Purkinje cerebelares, alterações hipocampais ou desequilíbrios na fluídica cerebral, em dados de estudos experimentais e inéditos há mais de 30 décadas (ORNOY; ALTSHULER, 1976).

No caso descrito, a criança nasceu prematura, com escore de Apgar baixo, mas, por adequada assistência neonatal, sobreviveu e recebeu alta hospitalar. Anatomicamente, a fâcies e o crânio apresentaram-se alterados e, com o desenvolvimento da criança, foram detectados sinais de hipertensão intracraniana e retardo neuropsicomotor, refletindo comprometimento neurológico, além de deficiências visuais, com alteração da fixação do olhar.

As dificuldades visuais de origem cerebral podem ser de etiologia genética ou adquirida, sendo estas últimas as mais frequentes. As infecções graves maternas podem atingir indiretamente os olhos e a função visual a partir dos danos no sistema nervoso central (BOSCH et al., 2014). Em estudos de Shiet et al (2009), houve detecção de alterações como anoftalmia e microftalmia associadas à infecção gestacional. A associação de deficiência visual com infecções virais e parasitárias na gravidez, como a síndrome TORCH (toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus, herpes simples) ou a síndrome da rubéola congênita (SRC) estão bem descritas (ROBERTSON et al., 2003; DEWAN, GUPTA, 2012).

Na idade em que a criança fora examinada por oftalmologista, deveriam estar plenamente desenvolvidos a fixação do olhar, decorrente das funções maculares e dos complexos nervos óptico-lobos occipitais, e o controle involuntário dos movimentos oculares extrínsecos. No entanto, a observação do estrabismo e nistagmo com diminuição da acuidade visual corroboram um possível comprometimento das vias ópticas ou do próprio sistema nervoso central. Estes impedimentos da adequada função visual aliam-se aos achados de Brandt et al (2014), nos quais foram descritas malformações oculares, tais como, catarata congênita, causa de baixa acuidade visual importante em crianças. Neste relato, não houve a detecção de catarata congênita, porém, os nervos ópticos apresentaram coloração pálida, que sugerem ser decorrentes de alterações mecânicas e metabólicas, conseqüentes da hidrocefalia e toxemia, respectivamente.

A severidade da disfunção visual cerebral é relacionada ao grau e local do dano cerebral, onde a análise por ressonância nuclear magnética demonstra essa relação (MERCURI et al., 2004). Segundo Mercuriet al (2004), no acompanhamento de crianças resultantes de gestação de risco e com danos cerebrais, fazem-se necessárias reavaliações de controle como fator preditivo aos possíveis danos visuais futuros. Ademais, a medida de acuidade visual realizada no primeiro ano de vida pode ser um bom indicador dessas alterações.

A conduta expectante aliada ao tratamento de estimulação visual, ao qual a criança submeteu-se, pode ter sido responsável pela reversão do nistagmo ocular e da melhora da acuidade visual obtida na última avaliação oftalmológica, demonstrando a importância do encaminhamento precoce desses pacientes a serviços especializados, conforme evidencia a literatura (RAINEY et al., 2014; ALIMOVIC et al., 2014).

O baixo peso ao nascimento associado à tenra idade gestacional são fatores de risco para o desenvolvimento de retinopatia da prematuridade (ALMEIDA et al., 2012). Nesse sentido, na assistência neonatal, os adequados cuidados intensivistas voltados para a oferta controlada de oxigenioterapia, vinculada ao exame oftalmológico inicial e seriado, reduz as chances do desenvolvimento de riscos em seus diversos níveis (HOLMSTRÖM; LARSSON, 2013). No caso em estudo, o menor não apresentou nenhum dos graus da classificação oftalmológica adotadas para retinopatias em RN prematuros.

Como limitação, os autores acreditam que, em virtude das informações sobre o processo infeccioso materno e a abordagem terapêutica terem sido coletadas a partir de prontuários e informações médicas assistencialistas, onde não havia o objetivo de produção de um manuscrito científico, é possível que os leitores reconheçam a necessidade de obtenção de outros dados pertinentes, capazes de propiciar um maior detalhamento do relato e aprimoramento das análises descritivas, possíveis associações.

Por fim, é imperiosa a necessidade de estar-se atento aos quadros clínicos infecciosos gestacionais, principalmente em serviços com profissionais não especialistas e com escassos recursos diagnósticos complementares, em decorrência das consequências precoces ou tardias nesses conceitos. Os estímulos imunológicos, decorrentes da septicemia gestacional, trazem alto risco de morbimortalidade materna e a possível associação com doenças neurológicas e

oculares fetais, as quais requerem precocidade no atendimento, assim como adequadas intervenções multidisciplinares.

REFERÊNCIAS

ABBASI, N.; PATENAUDE, V.; ABENHAIM, H. A. Evaluation of obstetrical and fetal outcomes in pregnancies complicated by acute appendicitis. **Archives of gynecology and obstetrics**, v. 290, n. 4, p. 661-7, 2014.

ALIMOVIC, S et al. Functional vision in children with perinatal brain damage. **The journal of maternal-fetal & neonatal medicine**, v. 27, n.14, p. 1491-4, 2014.

ALMEIDA, T. S. P. et al. Incidência de Retinopatia da Prematuridade no Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina entre 2010 e 2011. **Arquivo Catarinense de Medicina**, v. 41, n. 3, 2012.

BOPKSA, P. Effects of prenatal infection on brain development and behavior: a review of findings from animal models. **Brain, behavior, and immunity**, v. 24, n. 6, p. 881-97, 2010.

BOSCH, D.G. et al. Low vision due to cerebral visual impairment: differentiating between acquired and genetic causes. **BMC Ophthalmology**, v. 14, n. 1, p. 59, 2014.

BRANDT, C.T. et al. Brain damage and congenital cataract due to autogenously fecal peritonitis in pregnant Wistar rats. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v.29, n. 10, p. 681-7, 2014.

CANNETA, S. E.; BROWN, A. S. Prenatal infection, maternal immune activation and risk for schizophrenia. **Translational neuroscience**, v. 3, n.4, p. 320–27, 2012.

CASTRO, E. O. et al. Sepsis e choque séptico na gestação: manejo clínico. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 30, n. 12, p. 631-8, 2008.

CORDIOLI, R. L. et al. Sepsis e gravidez: sabemos tratar? **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v.25, n. 4, p. 334-44, 2013.

DEWAN, P.; GUPTA, P. Burden of Congenital Rubella Syndrome (CRS) in India: a systematic review. **Indian pediatrics**, v. 49, n. 5, p.:377-99, 2012.

FARTHMAN, E. H.; SCHOFFEL, U. Epidemiology and pathophysiology of intra-abdominal infections (IAI). **Infection**, v. 26, n. 5, p. 329-34, 1998.

GAGLIARDI, L. et al. Italian Neonatal Network Association of maternal hypertension and chorioamnionitis with preterm outcomes. **Pediatrics**, v. 134, n. 1, p. e154-61, 2014.

GIORGAKIS, E.; KARYDAKIS, V.; FARGHALY, A. Perforated endometrial appendicitis in pregnancy. **Hippokratia**, v. 16, n. 2, p. 181-83, 2012.

GOEL, B. et al. Perforated Duodenal Ulcer –A Rare Cause of Acute Abdomen in Pregnancy. **Journall of Clinical and Diagnostic Research**, v. 8, n. 9, p. OD03-OD04, 20014.

HOLMSTRÖM, G.; LARSSON, E. Outcome of retinopathy of prematurity. **Clinics in perinatology**, v. 40, n. 2, p. 311-21, 2013.

LEANDRO, U.T. et al. Sepsis-related deaths in Brazil: an analysis of the national mortality registry from 2002 to 2010. **Critical Care**, v. 18, n. 6, p. 608, 2014.

MERCURI, E. et al. Visual function at school age in children with neonatal encephalopathy and low Apgar scores. **Archives of disease in childhood**. Fetal and neonatal edition, v. 89, n. 3, p. F258-62, 2004.

ORNOY, A.; ALTSHULER, G. Maternal endotoxemia, fetal anomalies, and central nervous system damage: a rat model of a human problem. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 124, n. 2, p. 196-204, 1976.

RAINEY, L.; VAN NISPEN, R.; VAN RENS, G. Evaluating rehabilitation goals of visually impaired children in multidisciplinary care according to ICF-CY guidelines. **Acta Ophthalmologica**, v. 92, n. 7, p.689-96, 2014.

RAUSEI, S. et al. Open Abdomen Management of Intra-Abdominal Infections: Analysis of a Twenty-Year Experience. **Surgical infections(Larchmt)**, v. 15, n. 3, p. 200-6, 2014.

ROBERTSON, S. E. et al. Rubella and congenital rubella syndrome: Global update. **Revista panamericana de salud pública**, v. 14, n. 5, p. 306-15, 2003.

ROMERO, E. et al. Ontogeny of sensorimotor gating and immune impairment induced by prenatal immune challenge in rats: implications for the etiopathology of schizophrenia. **Molecular Psychiatry**, v. 15, n. 4, p. 372–83, 2010.

SARTELLI, M. et al. Complicated intra-abdominal infections worldwide: the definitive data of the CIAOW Study. **World journal of emergency surgery - WJES**, v. 9, n.1, p. 37, 2014.

SHI, L. et al. Activation of the Maternal Immune System Alters Cerebellar Development in the Offspring. **Brain, behavior, and immunity**, v.23, n. 1, p. 116–23, 2009.

SEPSE mata 56% dos infectados. **O Diário**. Disponível em: <<http://www.odiariodemogi.com.br/nacional/28209-sepse-mata-56-dos-infectados.html>>. Acesso em: 26 maio 2015.

SEPSE tem um dos mais altos índices de mortalidade no Brasil e no mundo. **The São Paulo Times**. Disponível em: <<http://www.saopaulotimes.com.br/sp/sepse-tem-um-dos-mais-altos-indices-de-mortalidade-no-brasil-e-no-mundo/>>. Acesso em: 26/05/2015.

TORRES, T. et al. Sepsis materna. **Acta Obstétrica e Ginecológica Portuguesa**, v. 9, n. 1, p. 65-72, 2015.

VINCENT, J.L. et al. Sepsis definitions: time for change. **Lancet**, v. 381, p. 774–75,

2013.

WANG, H. et al. Maternal LPS Exposure during Pregnancy Impairs Testicular Development, Steroidogenesis and Spermatogenesis in Male Offspring. **PLoSOne**, v.9, n. 9, p. e106786, sept. 2014.

ZHAO, S. et al. Lipopolysaccharide exposure during pregnancy leads to aortic dysfunction in offspring rats. **PLoSOne**, v. 9, n. 7, p.e102273, jul. 2014.