

FUNDAMENTOS E PRÁTICAS

PEDIÁTRICAS E NEONATAIS

Edição XXV

Capítulo 6

SEPSE NEONATAL: O QUE HÁ DE MAIS RECENTE NO DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

FLÁVIA VASCONCELLOS PEIXOTO¹
ANNA CAROLINA SANTOS DA SILVEIRA¹
ANDRESSA PRICILA PORTELA¹
ALICE FERNANDEZ DE ALMEIDA PREVITALI¹
YASMIN SOARES GOTTEMS¹
ELOIZE FELINE GUARNIERI¹
NEIMAH MARUF AHMAD MARUF MAHMUD¹
VITÓRIA DE AZEVEDO¹
ADRIANA D'AZEVEDO PANAZZOLO¹
AMANDA WAGNER FIORE¹
ANA CAROLINA DA COSTA MIRANDA¹
IZABEL CRISTINA LEMES SCHNEIDER¹
VICTÓRIA THONES RAFO¹
VITTÓRIA MASCARELLO¹
MARIANNE SCHRADER DE OLIVEIRA¹

¹Discente – Medicina na Universidade Luterana do Brasil

Palavras-chave: Sepsis Neonatal; Sepsis de Início Precoce; Sepsis

DOI

10.59290/2005200422

EP EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

A sepse neonatal (SN) constitui uma das principais emergências infecciosas no período neonatal e representa causa significativa de morbimortalidade, especialmente em prematuros e recém-nascidos de muito baixo peso ao nascer (SHANE *et al.*, 2017). Define-se como uma síndrome clínica caracterizada por sinais sistêmicos de infecção, com ou sem isolamento de microrganismos no sangue ou em outros sítios estéreis, e que pode ocorrer de forma precoce (até o 7º dia de vida) ou tardia (após o 7º dia de vida) (SIMONSEN *et al.*, 2014).

A sepse de início precoce, geralmente adquirida por via vertical, está associada a fatores maternos e obstétricos, como ruptura prematura de membranas, corioamnionite, trabalho de parto prematuro e colonização materna por *Streptococcus* do grupo B, a forma tardia é, em geral, nosocomial, relacionada a dispositivos invasivos, como cateteres e ventilação mecânica, e à permanência prolongada em unidades de terapia intensiva neonatal (UTIN) (BRASIL, 2021).

No contexto brasileiro, a SN continua sendo uma causa significativa de mortalidade infantil, especialmente nas regiões com menor acesso a recursos de saúde. Dados do estudo multicêntrico realizado por Rugolo *et al.* (2019), envolvendo diversas UTIN no país, revelaram que a sepse foi responsável por aproximadamente 20% das mortes neonatais nas primeiras semanas de vida, sendo ainda mais prevalente entre recém-nascidos prematuros extremos. O estudo também destaca a influência de fatores como ausência de pré-natal adequado, práticas assistenciais inadequadas no parto e dificuldades no diagnóstico precoce como elementos críticos que contribuem para a alta incidência da doença no Brasil (RUGOLO *et al.*, 2019).

O diagnóstico da SN continua sendo um desafio para os profissionais de saúde devido à apresentação clínica inespecífica, que pode incluir letargia, dificuldade alimentar, instabilidade térmica e desconforto respiratório (SIMONSEN *et al.*, 2014). Além disso, os exames laboratoriais tradicionais, como hemograma e proteína C reativa, apresentam sensibilidade e especificidade limitadas. Nesse contexto, diversos estudos vêm investigando o papel de biomarcadores mais sensíveis, como a procalcitonina, interleucinas e técnicas moleculares como o PCR, no intuito de acelerar o diagnóstico e reduzir o uso empírico e prolongado de antibióticos (CERNADA *et al.*, 2014).

No Brasil, o Ministério da Saúde (2021) também recomenda medidas integradas de prevenção, diagnóstico e tratamento precoce da SN, incluindo o fortalecimento do pré-natal e do cuidado perinatal.

Diante desse cenário, este trabalho tem como objetivo revisar métodos diagnósticos e terapêuticos utilizados na sepse neonatal, com ênfase nos avanços recentes, como o uso de biomarcadores mais sensíveis, estratégias para o uso racional de antibióticos e otimização do suporte hemodinâmico. Busca-se, ainda, destacar os principais desafios enfrentados na prática clínica atual e discutir as recomendações mais recentes propostas por diretrizes internacionais, como a Surviving Sepsis Campaign de 2020, que orienta o manejo da sepse em pacientes neonatais (WEISS *et al.*, 2020).

MÉTODO

Trata-se de uma revisão sistemática realizada no mês de abril de 2025, por meio de pesquisas nas bases de dados reconhecidas internacionalmente, utilizando a ferramenta de descoberta científica *Research Rabbit*. Foram utiliza-

dos os descritores: “neonatal sepsis”, “*biomarkers*”, “*treatments*” e “*antibiotics*”. Desta busca foram encontrados mais de 100 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas em inglês; publicados no período de 2024 a 2025 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo revisão sistemática com metanálise, com disponibilidade do texto completo. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção restaram cinco artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: biomarcadores no diagnóstico da sepse neonatal, como procalcitonina, interleucina-6 (IL-6), proteína C reativa (PCR), presepsina e microRNAs; duração da antibioticoterapia em casos de sepse de cultura negativa; perfil microbiológico e padrões de suscetibilidade antimicrobiana. Essas categorias foram analisadas com base em evidências atualizadas e de alta relevância clínica, oferecendo subsídios para práticas diagnósticas e terapêuticas mais precisas e seguras na abordagem da sepse neonatal.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Uma meta-análise conduzida por Annisah e Anggorowati (2024) avaliou a precisão, para o diagnóstico de SN, dos biomarcadores procalcitonina (PCT), interleucina-6 (IL-6) e proteína C reativa (PCR) a partir de 6 estudos envolvendo 1245 recém-nascidos. O estudo concluiu que a PCT (85% sensível e 82% específica) é um biomarcador promissor para tal, seguido do

IL-6 (78% sensível e 75% específico), em menor grau, enquanto a PCR (70% sensível e 68% específica) foi menos precisa.

De acordo com Hahn *et al.* (2015), o rápido aumento da PCT na presença de sepse bacteriana o torna um bom marcador para o diagnóstico precoce de sepse neonatal, em comparação com o PCR. Além disso, o mesmo estudo mostrou que a elevação da PCT não é afetada pela idade gestacional do neonato, diferentemente do PCR. Wacker *et al.* (2013) concluiu que PCT é um biomarcador adequado para o diagnóstico precoce de SN em pacientes críticos, enquanto Hahn *et al.* (2017) demonstrou superioridade do PCR na detecção de sepse em pacientes controle sadios, em comparação com a PCT. Estes dados corroboram com os achados do estudo de Annisah e Anggorowati (2024) ao demonstrar que o PCT pode, em diversos contextos, ser um biomarcador mais preciso para o diagnóstico da SN que o PCR, apesar de não o ser predominantemente, considerando-se que em recém-nascidos sadios o PCR apresentou detecção superior.

Demais estudos mostraram superioridade da procalcitonina em comparação a demais marcadores (tumor necrosis factor alpha e IL-6) como uma preditora de severidade do quadro e resposta ao tratamento, por manter suas concentrações séricas elevadas por mais tempo (WHITCHER *et al.*, 2001). O IL-6, de acordo com Kuster *et al.* (1998), é um biomarcador vantajoso por ter rápido aumento a partir da instauração da bacteremia, inclusive em comparação a PCR. No entanto, o mesmo estudo mostrou que a meia-vida do IL-6 é curta, com seus níveis normalizando dentro de 24h após o início do tratamento, o que reduz a janela de oportunidade. Estas análises reforçam um potencial mais amplo de uso da procalcitonina, que apresenta tanto benefícios para o diagnóstico precoce quanto para o acompanhamento da SN.

Outra meta-análise por Sahu *et al.* (2025) comparou a precisão diagnóstica da presepsina

e da IL-6 no diagnóstico da SN a partir de 4 estudos. Nesse estudo, a presepsina (sensibilidade de 0,859, especificidade de 0,902 e área sob a curva de 0,93) mostrou-se um biomarcador mais confiável que a IL-6 (sensibilidade de 0,893, especificidade de 0,852 e área sob a curva de 0,919) para o diagnóstico precoce de sepse neonatal, apresentando especificidade, desempenho global, razões de verossimilhança e odds ratio superiores, apesar da sensibilidade quase semelhante à do outro biomarcador.

Um estudo de Topcuoglu *et al.* (2016) concluiu que a presepsina pode ser usada como biomarcador confiável para diagnóstico de SN tardia e resposta ao tratamento em neonatos pré-termo, no entanto não foi demonstrada eficácia da presepsina quanto a detecção da severidade e prognóstico da doença. Já Yaegashi *et al.* (2005) demonstrou que este marcador é altamente específico para sepse, além de ter sua elevação sérica identificada em estágios iniciais da doença. No ano de 2011, o método de análise da presepsina foi otimizado, permitindo a medida deste biomarcador plasmático de forma mais rápida (SHOZUSHIMA *et al.*, 2011). Dessa forma, identifica-se na presepsina um marcador que pode trazer benefícios superiores aos do IL-6 se inserido na rotina diagnóstica de quadros sépticos, além da possibilidade de ser usado no controle do tratamento.

Uma meta-análise conduzida por Zhao *et al.* (2024) avaliou a capacidade diagnóstica dos microRNAs (miRNAs) circulantes na sepse neonatal (SN), a partir da análise de 16 registros extraídos de 11 estudos, totalizando 945 neonatos com sepse e 619 controles (neonatos saudáveis, com infecção respiratória ou SIRS). O estudo concluiu que os miRNAs apresentam uma sensibilidade de 87% e especificidade de 79%, com área sob a curva (AUC) de 0,90 e razão de chances diagnóstica (DOR) de 24, mostrando-se biomarcadores promissores para a detecção

precoce da SN. Comparativamente, a procalcitonina (PCT) demonstrou sensibilidade ligeiramente superior (92%), mas com menor especificidade (64%) e AUC de 0,74. A diferença entre os dois biomarcadores, contudo, não foi estatisticamente significativa ($p = 0,13$).

Estudos prévios, como o de Kingsley e Bhat (2017), já apontavam o envolvimento dos miRNAs na modulação da resposta inflamatória e na progressão da sepse, tanto em adultos quanto em neonatos. Além disso, pesquisas como a de Liu *et al.* (2020) destacam a regulação diferencial de miRNAs como o miR-181a e miR-129-5p em neonatos sépticos, reforçando sua utilidade potencial como biomarcadores. De maneira semelhante, Shen *et al.* (2020), em uma meta-análise sobre sepsis em adultos, identificaram AUC de 0,87 e DOR de 33 para miRNAs, corroborando os dados obtidos por Zhao *et al.* (2024) na população neonatal. Esses dados reforçam o potencial dos miRNAs como marcadores diagnósticos mais precisos na sepse neonatal, superando limitações dos exames tradicionais, especialmente nas primeiras 48 horas. Sua aplicação pode otimizar o diagnóstico precoce, reduzir a antibioticoterapia empírica e melhorar o desfecho clínico.

Devi *et al.* (2024) realizaram uma meta-análise que avaliou a eficácia e segurança de um curso curto de antibióticos (2 a 4 dias) comparado ao curso padrão (5 a 7 dias) no tratamento da sepse neonatal com cultura negativa, incluindo 7 ensaios clínicos randomizados com 729 neonatos com idade gestacional acima de 30 semanas. O estudo concluiu que a taxa de falha dos tratamentos foi semelhante, tendo o curso curto reduzido em aproximadamente 2 dias o tempo de internação hospitalar.

Os achados deste trabalho estão de acordo com Cantey *et al.* (2016), que demonstrou que cursos de antibióticos mais curtos não aumentam mortalidade ou reinternações. Além disso,

evidências indicam que o uso prolongado de antibióticos está associado a maior risco de enterocolite necrosante e morte (COTTON *et al.*, 2009). O uso racional e encurtado de antimicrobianos tem sido recomendado em diretrizes atuais, como *American Academy of Pediatrics* (2018) e *National Institute for Health and Care Excellence* (2021), que recomendam a interrupção do tratamento empírico em até 48 a 72 horas se a cultura for negativa e o quadro clínico for estável. O trabalho de Devi *et al.* (2024), dessa maneira, reforça a segurança e os benefícios clínicos e organizacionais do tratamento antimicrobiano mais curto, contribuindo para práticas mais seguras e sustentáveis no cuidado neonatal.

Uma meta-análise conduzida por Jihwprani *et al.* (2024) avaliou o perfil bacteriano e os padrões de susceptibilidade antimicrobiana em casos de sepse neonatal nos países do Conselho de Cooperação do Golfo (GCC). A análise incluiu 15 estudos publicados entre 2013 e 2023, totalizando 2.473 casos positivos. Entre os patógenos mais prevalentes estavam *Staphylococcus coagulase-negativo* (28,1%), *Staphylococcus spp.* (19,1%), *Streptococcus* do grupo B (16,2%), *Escherichia coli* (12,7%) e *Klebsiella spp.* (11,4%). Os microrganismos apresentaram alta suscetibilidade aos antibióticos empíricos padrão: ampicilina, gentamicina e ampicilina - com destaque para *E. coli* (97,6%) e *Klebsiella spp.* (94,6%) com elevada sensibilidade à ampicilina.

Estudos em outras regiões apontam variações no perfil microbiológico. Em Guangzhou, China, por exemplo, uma análise retrospectiva identificou *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* e *Staphylococcus coagulase-negativo* como os principais patógenos, com *K. pneumoniae* associada principalmente à sepse de início tardio e adquirida em ambiente hospitalar (GUO *et al.*, 2019). Mostra-se, então, que apesar das altas taxas de suscetibilidade, é fundamental manter a

vigilância sobre a resistência antimicrobiana. Os achados desta meta-análise contribuem para orientar políticas e protocolos terapêuticos baseados em evidências regionais.

CONCLUSÃO

O presente trabalho possibilitou a análise dos achados mais recentes da literatura atual. Quanto aos biomarcadores para diagnóstico e acompanhamento da SN, a PCT destacou-se como um dos marcadores mais promissores, devido à sua elevada sensibilidade e especificidade, além de sua estabilidade em diferentes contextos clínicos. A presepsina também demonstrou desempenho diagnóstico superior, especialmente em neonatos pré-termo, com vantagens adicionais relacionadas à rapidez na detecção e ao acompanhamento terapêutico. Os micro-RNAs foram apresentados como marcadores inovadores, com desempenho comparável ou superior aos métodos tradicionais, especialmente nas fases iniciais da sepse, contribuindo para a redução do uso empírico de antibióticos.

Em relação ao tratamento de SN, o uso de cursos curtos de antibióticos em SN com cultura negativa mostrou-se o mais apropriado de forma geral, quando indicado, reduzindo o tempo de internação e minimizando os riscos associados à antibioticoterapia prolongada. Ademais, o conhecimento do perfil microbiológico regional e dos padrões de resistência é essencial para a escolha adequada do tratamento empírico e para a elaboração de protocolos terapêuticos eficazes.

Assim, o avanço no uso de biomarcadores e a racionalização do tratamento antibiótico configuram-se como estratégias fundamentais para o aprimoramento do diagnóstico e do manejo clínico da sepse neonatal, promovendo melhores desfechos para os pacientes e maior segurança na prática neonatal.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Committee on Fetus and Newborn; Committee on Infectious Diseases. Management of neonates at risk for early-onset sepsis. *Pediatrics*, v. 142, n. 6, 2018. DOI: 10.1542/peds.2018-2894

BRASIL. Ministério da Saúde. Diretrizes para o cuidado ao recém-nascido no período neonatal: guia para os profissionais de saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2021.

CANTEY, JB. *et al.* Antibiotic stewardship: improvement in metrics and patient outcomes in a neonatal intensive care unit. *Journal of Perinatology*, v. 36, n. 10, p. 791–795, 2016. DOI: 10.1038/jp.2016.98.

CERNADA, M. *et al.* Genome-wide expression profiles in very low birth weight infants with neonatal sepsis. *Pediatrics*, v. 133, n. 5, p. e1203–e1211, maio 2014. DOI: 10.1542/peds.2013-2552.

COTTON, CM. *et al.* Duration of initial empirical antibiotic treatment and outcomes in very low birth weight infants. *Pediatrics*, v. 123, n. 1, p. 58–64, 2009. DOI: 10.1542/peds.2007-3423.

DEVI, R. *et al.* Efficacy and safety of short- vs. standard-course antibiotics for culture-negative neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Tropical Pediatrics*, v. 70, n. 2, fmae002, 7 fev. 2024. DOI: 10.1093/tropej/fmae002.

GUO, J. *et al.* Clinical characteristic and pathogen spectrum of neonatal sepsis in Guangzhou City from June 2011 to June 2017. *Medical Science Monitor*, v. 25, p. 2296–2304, 2019. DOI: 10.12659/MSM.912375.

HAHN, WH. *et al.* Is procalcitonin to C-reactive protein ratio useful for the detection of late onset neonatal sepsis? *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, v. 0, p. 1–5, 2017. DOI: 10.1080/14767058.2017.1297410.

HAHN, WH. *et al.* Reference intervals of serum procalcitonin are affected by postnatal age in very low birth weight infants during the first 60 days after birth. *Neonatology*, Basel, v. 108, p. 60–64, 2015. DOI: 10.1159/000381330.

JIHWAPRANI, MC. *et al.* Bacterial profile and antimicrobial susceptibility patterns of common neonatal sepsis pathogens in Gulf Cooperation Council countries: a systematic review and meta-analysis. *Qatar Medical Journal*, v. 2024, n. 4, p. 62, 2024. DOI: 10.5339/qmj.2024.62.

KINGSLEY, SMK.; BHAT, BV. Role of microRNAs in sepsis. *Inflammation Research*, v. 66, p. 553–569, 2017. DOI: 10.1007/s00011-017-1031-9.

KUSTER, H. *et al.* Interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-6 for early diagnosis of neonatal sepsis 2 days before clinical manifestation. *The Lancet (London, England)*, v. 352, p. 1271–1277, 1998. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)08148-3.

LI, M. *et al.* Clinical significance of miR-129-5p in patients with neonatal sepsis and its regulatory role in the LPS-induced inflammatory response. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*, v. 22, p. 185–190, 2021. DOI: 10.17305/bjbms2020.5184.

LIU, G. *et al.* Clinical significance of miR-181a in patients with neonatal sepsis and its regulatory role in the lipopolysaccharide-induced inflammatory response. *Experimental and Therapeutic Medicine*, v. 19, p. 1977–1983, 2020. DOI: 10.3892/etm.2020.8408.

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE). Neonatal infection: antibiotics for prevention and treatment. NICE guideline [NG195]. 2021.

RUGOLO, LMS S. *et al.* Sepsis neonatal: aspectos clínicos, microbiológicos e fatores associados à mortalidade em uma coorte multicêntrica nacional. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, São Paulo, v. 31, n. 3, p. 405–413, 2019. DOI: 10.5935/0103-507X.20190068.

SAHU, P. *et al.* Diagnostic test accuracy of presepsin and interleukin-6 in neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, v. 15, n. 2, p. 57–66, 2025. DOI: 10.7324/JAPS.2025.202978.

SHANE, AL. *et al.* Neonatal sepsis. *The Lancet*, [S.l.], v. 390, n. 10104, p. 1770–1780, 2017. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31002-4.

SHEN, X. *et al.* Accuracy of circulating microRNAs in diagnosis of sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Intensive Care*, v. 8, p. 84, 2020. DOI: 10.1186/s40560-020-00497-6.

SHOZUSHIMA, T. *et al.* Usefulness of presepsin (sCD14-ST) measurements as a marker for the diagnosis and severity of sepsis that satisfied diagnostic criteria of systemic inflammatory response syndrome. *Journal of Infection and Chemotherapy*, v. 17, n. 6, p. 764–769, dez. 2011. DOI: 10.1007/s10156-011-0254-x.

SIMONSEN, KA. *et al.* Early-onset neonatal sepsis. *Clinical Microbiology Reviews*, [S.l.], v. 27, n. 1, p. 21–47, 2014. DOI: 10.1128/CMR.00031-13.

TOPCUOGLU, S. *et al.* Role of presepsin in the diagnosis of late-onset neonatal sepsis in preterm infants. *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, v. 29, n. 11, p. 1834–1839, 2016. DOI: 10.3109/14767058.2015.1064885.

WACKER, C. *et al.* Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*, v. 13, p. 426–435, 2013. DOI: 10.1016/S1473-3099(12)70323-7.

WEISS, SL. *et al.* Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis-Associated Organ Dysfunction in Children. *Intensive Care Medicine*, [S.l.], v. 46, s. 1, p. 10–67, 2020. DOI: 10.1007/s00134-019-05878-6.

WHICHER, J. *et al.* Procalcitonin as an acute phase marker. *Annals of Clinical Biochemistry*, v. 38, p. 483–493, 2001. DOI: 10.1177/000456320103800505.

YAEGASHI, Y. *et al.* Evaluation of a newly identified soluble CD14 subtype as a marker for sepsis. *Journal of Infection and Chemotherapy*, v. 11, n. 5, p. 234–238, out. 2005. DOI: 10.1007/s10156-005-0400-4.

ZHAO, Y. *et al.* Diagnostic capacity of miRNAs in neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, v. 37, n. 1, p. 2345850, dez. 2024. DOI: 10.1080/14767058.2024.2345850.