FUNDAMENTOS E PRÁTICAS

PEDIÁTRICAS E NEONATAIS

Edição XXIX

Capítulo 8

SEPSE NEONATAL: PERSPECTIVAS ATUAIS NO DIAGNÓSTICO PRECOCE E NAS ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS

LUCAS DE MORAIS FRANCO[1]
DÊNISSON DAVID GOMES DO NASCIMENTO[1]
GABRIELA MACEDO DOS SANTOS[2]
GABRIELLE VITÓRIA DE SOUZA LEITE[3]
MARIA EDUARDA QUEIROZ DE BRITO[4]
PEDRO BATISTA DA ROCHA[5]
LÍVIA DORÉ BOSCATTO[6]
LEANDRA ALVES PEREIRA JENIER[7]
KAMILLE VITÓRIA REIS DE SOUSA OLIVEIRA[7]
RAFAELA D'AMBROSIO BADDINI DE PAULA[8]
GABRIELLA MENDONÇA ANGELINO[9]
BIANCA SABBAG FERREIRA[1]
PATRICIA FERREIRA ALVES CASIMIRO[1]
MARIANA MAGALDI NOGUEIRA REYES VASSALLO[10]

[1]Discente – Medicina na Universidade Nove de Julho.
[2]Discente – Medicina no Centro Universitário de Pinhais.
[3]Discente – Medicina na Universidade de Pernambuco.
[4]Discente – Medicina na Universidade Municipal de São Caetano do Sul.
[5]Discente – Medicina na Universidade Federal de Santa Catarina.
[6]Discente – Medicina na Universidade do Oeste de Santa Catarina.
[7]Discente – Medicina na Faculdade Pitágoras de Medicina de Eunápolis.
[8]Discente – Medicina na Universidade Metropolitana de Santos.
[9]Discente – Medicina na Universidade Santo Amaro.
[10]Discente – Medicina na Universidade Federal de São Carlos.

Palavras-chave: *Sepse Neonatal; Diagnóstico Precoce; Terapêutica Antimicrobiana*

DOI 10.59290/2020202523

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

A sepse neonatal permanece como uma das principais causas de morbimortalidade no período neonatal, especialmente entre recém-nascidos prematuros e de muito baixo peso ao nascer. Trata-se de uma síndrome clínica complexa, resultante de resposta inflamatória sistêmica desencadeada por infecção, cuja apresentação clínica é frequentemente inespecífica, dificultando o reconhecimento precoce e atrasando o início da terapêutica adequada (WHO, 2023; SHANE; SÁNCHEZ; STOLL, 2024).

Nas últimas décadas, avanços relevantes têm sido observados no entendimento da fisiopatologia da sepse neonatal, bem como no desenvolvimento de estratégias para diagnóstico precoce. Biomarcadores inflamatórios, como proteína C-reativa, procalcitonina e interleucinas, aliados a métodos moleculares de identificação rápida de patógenos, têm demonstrado potencial para aumentar a acurácia diagnóstica e reduzir o uso empírico prolongado de antimicrobianos (GIANNONI *et al*., 2024; LEE *et al*., 2025). Paralelamente, ferramentas baseadas em inteligência artificial e análise preditiva vêm sendo exploradas como suporte à decisão clínica em unidades neonatais, com resultados promissores na identificação precoce de risco séptico (LEE *et al*., 2025).

No âmbito terapêutico, o manejo da sepse neonatal enfrenta desafios crescentes relacionados à resistência antimicrobiana, à imaturidade imunológica do recém-nascido e à necessidade de individualização do tratamento. Estratégias contemporâneas enfatizam a antibioticoterapia guiada por evidências microbiológicas, o uso racional de antimicrobianos e a incorporação de abordagens inovadoras, como novas formulações farmacológicas e sistemas avançados de liberação de fármacos (SONI *et al.*, 2025). Dessa forma, compreender as perspectivas atuais no diagnóstico precoce e nas estratégias terapêuticas é essencial para aprimorar o cuidado neonatal e reduzir os desfechos adversos associados à sepse.

MÉTODO

Esta revisão teve sua estrutura fundamentada em dados coletados de artigos publicados nas principais bases científicas no período compreendido entre os anos de 2021 e 2026, sendo elas PubMed, SciELO, *Cochrane Library*, BVS/LILACS e *Science Direct*, através das seguintes combinações de descritores: ("*Neonatal Sepsis") AND ("Early Diagnosis"); ("Neonatal Sepsis") AND ("Therapy"); ("Neonatal Sepsis") AND ("Therapy").* Na pesquisa feita, 6.083 artigos em português, inglês e espanhol foram encontrados, das quais X foram selecionados para uma avaliação mais detalhada mediante a aplicação de rigorosos critérios de inclusão e exclusão. Visto a importância da influência de especificadores locais para o diagnóstico e tratamento da sepse neonatal, foram consideradas, também, as diretrizes sugeridas pela Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP).

Os critérios de inclusão utilizados envolveram aspectos como o tempo para o diagnóstico da patologia (<= 3 dias do nascimento), o surgimento de novos biomarcadores para a sua detecção e a comparação entre as eficácias e aplicabilidades de novas terapêuticas no atual cenário brasileiro de saúde. Foram ponderados, ainda, estudos que demonstraram novas perspectivas sobre a resistência de antimicrobianos às terapias atuais.

Os critérios de exclusão compreenderam trabalhos que não demonstraram claramente a coesão de seus dados, que não apresentaram significância estatística (p >0,05) e cujos termos pesquisados não fossem os objetos principais de estudo.

A avaliação e síntese dos artigos foi realizada com a finalidade de encontrar padrões que pudessem colaborar com o presente estudo, contribuindo, assim, para uma atualização optimizada de profissionais de saúde acerca da neonatologia vigente.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A sepse constitui uma causa importante de mortalidade neonatal e infantil, principalmente em países de média e baixa renda (NAGOBA *et al*., 2025). Ao longo da história, a exposição e suscetibilidade levaram a muitas mortes de causa infecciosa na população pediátrica, determinando a relevância do assunto para os indicadores de saúde. Assim, a sepse neonatal pode ser classificada como sepse precoce e sepse tardia. A de início precoce ocorre nas primeiras 72h logo após o parto, e normalmente tem como causa patógenos adquiridos no período perinatal, já a de início tardio ocorre após esse período e costuma envolver infecções adquiridas no hospital (WONDIFRAW *et al*., 2025). Os resultados a seguir visam discutir as principais estratégias de rastreamento, a importância do diagnóstico precoce e os protocolos terapêuticos atuais para otimizar o desfecho clínico do neonato.

Definição e Classificação da Sepse Neonatal

A sepse neonatal é caracterizada como uma condição clínica sistêmica resultante de infecções em recém-nascidos durante os primeiros 28 dias de vida. Ela se manifesta com uma resposta inflamatória que pode levar à falência de órgãos. Essa condição é uma das principais causas de complicações e óbitos neonatais globalmente, especialmente em países com renda média e baixa (YADAV & KUMAR, 2022). Diferentemente do que acontece com a sepse em adultos, ainda não existe uma definição padrão universal para a sepse neonatal, levando a divergências nos critérios utilizados em diferentes pesquisas e serviços de saúde (HAYES *et al*., 2023). O diagnóstico, normalmente, é feito com base numa combinação de sinais clínicos abrangentes, alterações em testes laboratoriais, biomarcadores inflamatórios e confirmação microbiológica (CELIK *et al*., 2022). Nesse cenário, a literatura faz uma distinção entre a sepse neonatal comprovada, na qual patógenos são isolados em hemoculturas ou no líquor, e a sepse clínica ou presumida, que se caracteriza por um quadro clínico compatível e a necessidade de tratamento com antibióticos, mesmo na ausência de culturas positivas, o que ocorre com frequência devido à sensibilidade limitada dos métodos de diagnóstico em neonatos (CELIK *et al*., 2022).

A categorização da sepse neonatal é majoritariamente baseada no tempo de início dos sintomas, uma vez que essa variável está estreitamente ligada à forma de transmissão, fatores de risco, agentes causadores e à abordagem de tratamento (KARINIOTAKI *et al*., 2024). A sepse de início precoce, ou sepse de início precoce (EOS), ocorre nos primeiros dias de vida, sendo geralmente definida como aquela que aparece até 72 horas após o nascimento, embora alguns estudiosos considerem um limite de até sete dias de vida (DE ROSE *et al*., 2024). Essa modalidade está frequentemente ligada à transmissão vertical de microrganismos da mãe, que pode acontecer durante a gestação ou no parto, geralmente se manifestando nas primeiras 24 a 48 horas de vida (YADAV & KUMAR, 2022). Por outro lado, a sepse de início tardio, que é conhecida como sepse de início tardio (LOS), aparece após o período inicial e está associada à exposição a ambientes externos, sendo frequentemente ligada ao ambiente hospitalar, especialmente em unidades de terapia intensiva

neonatal, sendo mais comum em recém-nascidos prematuros que passam por procedimentos invasivos (KARINIOTAKI *et al*., 2024).

A diferenciação entre sepse de início precoce e tardio é clinicamente significativa, pois os microrganismos envolvidos, as formas de transmissão, os fatores de risco e as abordagens terapêuticas variam entre esses grupos, o que influencia a seleção do tratamento antibiótico empírico e as estratégias de prevenção (DE ROSE *et al*., 2024). Todavia, revisões recentes apontam que essa classificação tradicional pode ser inadequada para capturar a complexidade epidemiológica da sepse neonatal contemporânea, principalmente devido às variações globais nos perfis microbiológicos e nas práticas assistenciais (RUSSELL *et al*., 2024). Além da categorização temporal, estudos recentes introduzemSubclassificações adicionais, como a sepse relacionada à assistência à saúde e a sepse tardia de origem comunitária, e ressaltam a maior vulnerabilidade e gravidade das infecções em recém-nascidos prematuros extremos (KARINIOTAKI *et al*., 2024).

A variação nas definições e nos critérios diagnósticos presentes na literatura torna desafiadora a comparação entre diferentes estudos e a criação de protocolos padronizados. Por isso, a uniformização dos conceitos e diagnósticos de sepse neonatal é considerada fundamental para melhorar a vigilância epidemiológica e os resultados clínicos nesse grupo vulnerável (HAYES *et al*., 2023).

Epidemiologia e Fatores de Risco Neonatais

A sepse neonatal representa um dos maiores desafios para a pediatria em todo o mundo, e embora sua prevalência varie significativamente entre diferentes territórios e cenários socioeconômicos, ainda mantém taxas de mortalidade inquietantes, mesmo na década marcada pelos avanços na medicina. Estima-se que, anualmente, ocorram entre 1,3 e 3,9 milhões de casos no mundo, o que caracteriza uma incidência aproximada de 2.824 ocorrências para cada 100 mil nascidos vivos (FLEISCHMANN *et al*., 2021). Sua expressão em termos de mortalidade global de neonatos é de cerca de 17,6%, sendo que, mesmo em centros de excelência tecnológica em locais desenvolvidos, a sepse ainda acomete aproximadamente 14,5 a cada mil admissões (FLEISCHMANN *et al*., 2021; MACKAY *et al*., 2024).

A epidemiologia e o índice de letalidade da sepse neonatal são extremamente sensíveis ao perfil microbiológico do patógeno envolvido. Klebsiella pneumoniae e Acinetobacter, por exemplo, responsáveis por surtos hospitalares, sendo bactérias multirresistentes, fazem com que o risco de morte aumente para quase 20% quando presentes na hemocultura, comparado aos 11,3% de risco basal em qualquer infecção.

Existem, na literatura, poucos trabalhos que avaliam os fatores de risco ligados à sepse, o que dificulta ainda mais o desenvolvimento de protocolos de tratamento e prevenção. Entretanto, os textos existentes mostram que a vulnerabilidade do neonato tem início muito antes do nascimento. A sepse de início precoce, ou seja, aquela que ocorre nas primeiras 72h de vida, está firmemente vinculada a variáveis maternas e perinatais. A colonização bacteriana materna por Estreptococo do Grupo B é o maior preditor estabelecido. A mãe colonizada representa um ambiente de risco que pode ser agravado por intercorrências como a ruptura prematura de membranas por mais de 18 horas, que aumenta o risco de infecção ascendente, a corioamnionite clínica e a febre materna durante o trabalho de parto (GUO *et al*., 2023). Além disso, características do próprio recém nascido, como a prematuridade (menos de 37 semanas) e o baixo peso ao nascer (menos de 2.500g), são fatores

de risco universais, pois nestes, a barreira física é frágil e o sistema imunológico ainda está em formação para enfrentar a transmissão vertical (GUO *et al*., 2023; FLEISCHMANN *et al*., 2021; MACKAY *et al*., 2024).

Passadas as primeiras 72h pós parto, agora caracterizando a epidemiologia da sepse neonatal tardia, os fatores de risco, que eram em sua maioria vindos da mãe, se deslocam para o ambiente de cuidados intensivos. Nesse cenário, o suporte de vida essencial para a sobrevivência de recém-nascidos prematuros, como a ventilação mecânica e o uso de cateteres venosos centrais, passa a ser o fator alarmante, pois representam a porta de entrada para todos patógenos hospitalares (MACKAY *et al*., 2024). Seja qualquer a causa e o cenário em que ocorre, sepse neonatal é o resultado final de uma complexa rede que depende da saúde da gestante, as condições do parto e a segurança das intervenções médicas, tanto pré como pós parto (RUSSELL *et al*., 2023; MACKAY *et al*., 2024).

Fisiopatologia e Resposta Inflamatória Sistêmica

A sepse neonatal resulta da interação complexa entre um agente infeccioso e um sistema imunológico imaturo, culminando em resposta inflamatória sistêmica desregulada, disfunção endotelial e comprometimento multissistêmico. Diferentemente do adulto, no qual a definição Sepsis-3 enfatiza disfunção orgânica associada à resposta imune desregulada, no neonato a fisiopatologia é profundamente modulada pela imaturidade imunológica inata e adaptativa, pela permeabilidade aumentada de barreiras epiteliais e pela limitada reserva funcional orgânica (HAYES *et al*., 2023; MOLLOY & BEARER, 2022).

No período neonatal, especialmente em prematuros, há redução quantitativa e funcional de neutrófilos, deficiência na quimiotaxia, menor capacidade de explosão respiratória e fagocitose, além de produção reduzida de citocinas regulatórias. A resposta imune inata depende fundamentalmente do reconhecimento de padrões moleculares associados a patógenos, os chamados PAMPs, por receptores como os *Toll-like receptors* (TLRs). A ativação desses receptores desencadeia vias intracelulares, como a via do fator nuclear kappa B (NF-κB), promovendo liberação de citocinas pró-inflamatórias, incluindo interleucina-1 beta, interleucina-6, interleucina-8 e fator de necrose tumoral alfa (TNF-α) (LEE *et al*., 2025; MOLLOY & BEARER, 2022).

Essa cascata inflamatória, embora essencial para contenção da infecção, pode tornar-se desregulada. A produção exacerbada de mediadores inflamatórios promove ativação endotelial difusa, aumento da expressão de moléculas de adesão e disfunção da barreira vascular, resultando em extravasamento capilar, edema intersticial e hipoperfusão tecidual. No neonato, essa disfunção é agravada pela imaturidade da autorregulação microvascular, favorecendo instabilidade hemodinâmica precoce (KARINIOTAKI *et al*., 2024).

O endotélio desempenha papel central na progressão para disfunção orgânica. A ativação endotelial leva à produção de óxido nítrico em excesso, contribuindo para vasodilatação sistêmica e hipotensão. Simultaneamente, ocorre ativação da cascata da coagulação, com redução de mecanismos anticoagulantes fisiológicos, como proteína C e antitrombina, favorecendo microtrombose e risco de coagulação intravascular disseminada. A combinação de vasoplegia e microtrombose compromete a perfusão de órgãos nobres, incluindo cérebro, pulmões e rins (FONTES *et al*., 2024; SURVIVING SEPSIS CAMPAIGN – PEDIATRIC GUIDELINES, 2020).

A resposta inflamatória sistêmica na sepse neonatal caracteriza-se por um desequilíbrio entre mediadores pró-inflamatórios e anti-inflamatórios. Inicialmente, predomina um estado hiperinflamatório, mas pode evoluir para fase de imunossupressão relativa, com exaustão funcional de células imunes e maior suscetibilidade a infecções secundárias, particularmente em recém-nascidos internados em unidades de terapia intensiva (KHARRAT *et al.*, 2025).

No sistema nervoso central, a tempestade inflamatória sistêmica repercute por meio da liberação de citocinas que atravessam ou alteram a permeabilidade da barreira hematoencefálica. Em prematuros, essa condição associa-se a lesão da substância branca e leucomalácia periventricular, contribuindo para desfechos neurodesenvolvimentais adversos (MOLLOY & BEARER, 2022). A hipoperfusão cerebral decorrente de choque séptico potencializa tais lesões.

No pulmão, a ativação inflamatória pode culminar em síndrome do desconforto respiratório agudo neonatal, caracterizada por aumento da permeabilidade alveolocapilar, infiltrado inflamatório e comprometimento das trocas gasosas. Nos rins, a hipoperfusão e a inflamação direta favorecem lesão renal aguda. No miocárdio, mediadores inflamatórios exercem efeito depressor direto, contribuindo para disfunção miocárdica transitória (SURVIVING SEPSIS CAMPAIGN – PEDIATRIC GUIDELINES, 2020).

Outro componente relevante é a interação entre microbioma e sistema imune. Alterações na colonização intestinal precoce, especialmente em prematuros expostos a antibióticos de amplo espectro, podem modificar a resposta imunológica e favorecer translocação bacteriana, perpetuando a inflamação sistêmica (LEE *et al*., 2025).

Portanto, a fisiopatologia da sepse neonatal não se limita à presença do agente infeccioso, mas reflete um processo dinâmico de ativação imune desregulada, disfunção endotelial, alterações microcirculatórias e comprometimento orgânico progressivo. A compreensão desses mecanismos é essencial para fundamentar estratégias terapêuticas que não apenas combatam o patógeno, mas também modularem a resposta inflamatória do hospedeiro de forma segura e individualizada.

Diagnóstico Precoce e Biomarcadores

O diagnóstico da sepse neonatal permanece como um desafio clínico significativo, visto que nenhum biomarcador "ideal" isolado possui, atualmente, precisão diagnóstica suficiente. Diferente das definições para adultos (Sepsis-3) e para a pediatria, a sepse neonatal carece de uma definição consensual baseada em disfunções orgânicas, permanecendo excessivamente dependente de critérios microbiológicos (MOLLOY & BEARER, 2022).

Quanto às manifestações clínicas, recém-nascidos sépticos podem apresentar-se assintomáticos ou com sintomas inespecíficos, tais como: recusa alimentar, retrações subcostais e intercostais, bradicardia, taquicardia, hipotensão, vômitos, cianose, choro agudo, febre, hipotonicidade, icterícia, petéquias, convulsões, letargia, reflexo de sucção diminuído e gemência (ADI RATURI & CHANDRAN, 2024). Destes, a dificuldade respiratória é a mais comum, especialmente em recém-nascidos (RN) prétermo ou termo, sendo essencial distinguir entre sinais de infecção e sinais de instabilidade da transição cardiorrespiratória.

A hemocultura permanece como o padrão-ouro para o diagnóstico definitivo. Contudo, sua utilidade clínica é limitada pela demora nos resultados e pela suscetibilidade a resultados falso-negativos, especialmente em casos de antibioticoterapia materna ou neonatal prévia à coleta. Além disso, Celik *et al*. (2021) referem

controvérsias quanto ao volume de sangue coletado em recém-nascidos, principalmente quando há baixo nível de bacteremia - o que ocorre em dois terços dos casos de sepse neonatal. Os autores ressaltam que o momento e o número de amostras coletadas também interferem na análise, considerando que a flebotomia repetida pode ser danosa ao neonato.

Desta forma, recomenda-se a associação da avaliação clínica aos resultados obtidos nas culturas. A Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) recomenda a coleta de duas amostras de sítios diferentes (1 mL cada), sendo, no mínimo, uma delas por punção periférica. Adicionalmente, deve-se solicitar o teste de sensibilidade aos antimicrobianos. O agente etiológico é definido por aquele que apresenta crescimento em cultura nas primeiras 48 horas de incubação.

Complementarmente, a literatura recomenda a utilização de biomarcadores de fase aguda, como a Proteína C-Reativa (PCR), a Procalcitonina (PCT) e citocinas pró-inflamatórias (IL-6, IL-8 e TNF-α). A despeito de sua elevação na sepse, a PCR apresenta baixa sensibilidade e especificidade diagnóstica quando utilizada de forma isolada. Entretanto, níveis persistentemente normais possuem elevado valor preditivo negativo para exclusão de sepse neonatal. Ademais, este biomarcador é uma ferramenta adjuvante na monitorização da evolução clínica e na duração do curso terapêutico (YADAV *et al*., 2022). Sua elevação ocorre 24 horas após o início da infecção, retornando à normalidade após 5 a 10 dias de tratamento adequado.

Já a PCT é sintetizada em resposta a infecções bacterianas sistêmicas, sendo considerada por Celik *et al*. (2021) superior em termos de sensibilidade e especificidade quando comparada à PCR, visto que seus níveis se elevam entre 2 a 4 horas após a exposição bacteriana. No entanto, este marcador é alvo de debates devido às flutuações fisiológicas nos primeiros três dias de vida (YADAV *et al*., 2022). Vale mencionar que níveis elevados correlacionam-se com a gravidade da falência orgânica e com a mortalidade. No diagnóstico precoce, as citocinas pró-inflamatórias (IL-6, IL-8 e TNF-α) elevam-se rapidamente. Segundo Adi Raturi e Chandran (2024), a IL-6 precede a elevação da PCR, embora sua utilidade seja limitada pela meia-vida curta, característica reiterada por Celik *et al*. (2021), que observa sua detecção em apenas duas horas e sugere o CD64 como uma alternativa potencial mais estável. O TNF-α apresenta, junto à PCT, desempenho diagnóstico superior à PCR em termos de valores preditivos.

Índices hematológicos são tradicionalmente utilizados de forma adjuvante. Espera-se leucopenia (<5.000/mm3, conforme diretriz da SBP), bem como a relação entre neutrófilos imaturos e totais (I:T) >0,27 em bebês a termo ou >0,22 em prematuros (ou >0,3 conforme a SBP). Fatores como idade gestacional, sexo, tipo de parto e estressores interferem na contagem de glóbulos brancos (CELIK *et al*., 2021). Adi Raturi e Chandran (2024) retomam a temática expondo haver alto valor preditivo negativo na ausência de aumento na proporção de neutrófilos imaturos (I:T <0,27). O número absoluto de neutrófilos <2.000/mm3 também é um dado valorizado.

No contexto da trombocitopenia, a elevação do Volume Plaquetário Médio (VPM) reflete maior atividade plaquetária em resposta a mediadores inflamatórios. Uma metanálise com 932 pacientes confirmou o VPM como marcador de sepse neonatal, estabelecendo um *cut-off* diagnóstico entre 8,6 e 11,4 fL (CELIK *et al*., 2021). Sobre o perfil plaquetário, Yadav & Kumar Yadav (2022) apontam associação leve de trombocitopenia em organismos gram-positivos em comparação a organismos fúngicos ou gram-negativos, onde a incidência é mais alta.

Pode-se notar, ainda, o aumento *do Red Cell Distribution Width* (RDW) em doenças inflamatórias; na septicemia, este índice está associado ao aumento da mortalidade (CELIK *et al*., 2021). Já o aumento do número de glóbulos vermelhos nucleados reflete a exposição direta à inflamação intrauterina (YADAV *et al*., 2022). Diretrizes como a do *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) e da SBP recomendam a realização de punção lombar na presença de sinais de disfunção do Sistema Nervoso Central (SNC), falta de resposta à antibioticoterapia ou resultados laboratoriais fortemente sugestivos.

Destacam-se novas técnicas moleculares para detecção rápida de patógenos (gram-positivos ou gram-negativos), como a Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) e a hibridização reversa do gene 16S rRNA, utilizadas de forma complementar à hemocultura.

Por fim, a SBP estabelece o diagnóstico com base na presença de ao menos um sinal clínico (instabilidade térmica, apneia, bradicardia, intolerância alimentar, piora do desconforto respiratório, intolerância à glicose, instabilidade hemodinâmica ou letargia) associado aos seguintes critérios: hemograma com três ou mais parâmetros alterados (Escore de Rodwell) e PCR quantitativa seriada elevada; hemocultura negativa ou não realizada; ausência de outro sítio infeccioso evidente e manutenção da terapia antimicrobiana pelo médico assistente.

Abordagem Microbiológica e Resistência Antimicrobiana

A sepse neonatal pode ser classificada em precoce e tardia. Quando precoce, o quadro clínico inicia-se nas primeiras 72 horas de vida, enquanto tardia, àquela em que os sintomas começam depois desse período de 3 dias. A sepse neonatal precoce pode ser causada por fatores de risco da mãe ou pela via de parto, como infecção urinária não tratada em 48 h, infecção do líquido amniótico (corioamnionite) ou ruptura prematura de membranas (RPM), (RPM), que acontece ≥18h antes do parto. Já a sepse tardia manifesta-se após os três primeiros dias de vida e está mais frequentemente associada a neonatos com internações prolongadas ou submetidos a procedimentos invasivos, tais como o uso de cateteres, intubação orotraqueal, punções venosas e nutrição parenteral (CONCEIÇÃO *et al*., 2024).

Os agentes etiológicos da sepse neonatal podem variar conforme o país e as condições socioeconômicas. A partir dos estudos de Barcellini *et al*., 2022, foi constatada a colonização bacteriana por Gram- como a principal causa de sepse neonatal precoce em países de baixa renda, sendo a E. coli, K. pneumoniae e Enterobacter as mais frequentes, seguidas por Acinetobacter e por Gram+, como o *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus* spp., além dos enterococos. Em contrapartida, em países de alta renda, os Streptococcus do grupo B e os estafilococos coagulase-negativos tendem a ser mais proeminentes em infecções neonatais precoces. Na sepse tardia, os principais agentes são os estafilococos coagulase-negativos (CONS), seguidos por *S. aureus, E. coli* e *Klebsiella spp*. e enterobactérias produtoras de carbapenemases. Essa variabilidade na presença de patógenos destaca como os fatores socioeconômicos influenciam a dominância dos microrganismos e reforça a importância de adaptar a terapia empírica conforme a epidemiologia local.

O manejo da sepse neonatal enfrenta desafios, como a resistência microbiana, causada principalmente pelo uso desmesurado e experimental de antibióticos, além de dificuldades no controle de infecções hospitalares e falta de conhecimento acerca dos fatores de virulência específicos dos microrganismos e demora na realização de antibiogramas, o que faz com que a morbimortalidade do quadro séptico aumente

exponencialmente. Dentre os microrganismos multirresistentes, há o *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA) e Acinetobacter baumannii resistente a carbapenem (PALACIOS *et al*., 2023).

A abordagem da sepse precoce, ainda na gestação, ocorre entre a 34ª e a 37ª semana de gestação por meio de triagem universal e antibioticoprofilaxia, caso o microrganismo seja identificado por meio do uso de ampicilina, cefazolina ou penicilina, os quais atravessam a barreira placentária (FLEISS *et al*., 2022). O regime antimicrobiano adotado para a profilaxia intraparto é o uso de dose de ataque e de endovenosa no pós-parto. Após o nascimento, é utilizada uma combinação de ampicilina e gentamicina, visto que o Streptococcus do grupo B são os principais agentes causadores (OLIVEIRA *et al*., 2024)

Para o tratamento de sepse neonatal tardia, utiliza-se penicilina semissintética, em combinação com um aminoglicosídeo, podendo esta combinação ser substituída por piperacilina + tazobactam para bactérias Gram-negativas. Além disso, como manejo empírico, podem-se utilizar carbapenêmicos, benzilpenicilina ou ainda gentamicina em recém-nascidos (RAFI *et al*., 2020).

Estratégias Terapêuticas Atuais e Suporte Intensivo

As estratégias terapêuticas no contexto da sepse neonatal concentram-se essencialmente em uma abordagem multidisciplinar que articula a antibioticoterapia empírica inicial, o suporte hemodinâmico controlado e intervenções específicas baseadas em evidências para reduzir mortalidade e morbidade em Unidades de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN). A literatura recente reforça que, apesar dos avanços diagnósticos, a sepse neonatal continua sendo uma das principais causas de óbito entre recém-nascidos, exigindo intervenções terapêuticas precisas e individualizadas (KARINIOTAKI *et al*., 2024).

A antibioticoterapia empírica continua sendo o pilar do tratamento inicial e deve ser iniciada com rapidez sempre que houver suspeita clínica de sepse, mesmo antes da confirmação laboratorial, para reduzir a progressão para choque séptico e disfunção orgânica. Regimes que combinam ampicilina com um aminoglicosídeo (como gentamicina) são tradicionalmente recomendados para cobrir Streptococcus do grupo B e Escherichia coli em sepse de início precoce, ao passo que coberturas mais amplas podem ser necessárias em sepse tardia ou nosocomial (BOSCARINO *et al*., 2024). Contudo, esse modelo enfrenta desafios significativos frente ao aumento global de resistência bacteriana, com taxas de resistência de 20 a 45% para aminoglicosídeos e de 15 a 35% para cefalosporinas de terceira geração em isolados associados à sepse neonatal, o que impõe a necessidade de revisão contínua dos esquemas terapêuticos e de programas de uso racional de antimicrobianos (SONI *et al*., 2025).

A evolução da resistência microbiana destaca a importância de abordagens que vão além da simples prescrição empírica de antibióticos. A implementação de programas de vigilância microbiana locais e de protocolos de ajuste de terapia com base em resultados de culturas e antibiogramas é crucial para otimizar a efetividade do tratamento e minimizar a seleção de patógenos resistentes (KHARRAT *et al*., 2025). Além disso, a literatura contemporânea aponta para uma extensão da antibioticoterapia guiada por biomarcadores e avaliações moleculares que possibilitam mais rapidamente a identificação de agentes etiológicos e seus perfis de suscetibilidade, reduzindo exposições desnecessárias a tratamentos de amplo espectro (LEE *et al*., 2025).

No suporte intensivo, princípios do manejo hemodinâmico e da estabilidade orgânica são igualmente determinantes para o desfecho clínico. A ressuscitação volêmica cuidadosa, manutenção de perfusão e pressão arterial adequadas, bem como o uso criterioso de agentes vasoativos em casos de choque séptico, constituem etapas cruciais para a reversão da hipoperfusão e prevenção de falência de múltiplos órgãos (FONTES *et al*., 2024). Em conjunto, essas medidas terapêuticas demandam protocolos bem definidos e integração entre neonatologistas, intensivistas, infectologistas e farmacologistas para adaptar estratégias ao perfil individual do recém-nascido e aos padrões epidemiológicos locais.

Além disso, estudos emergentes na interface entre biologia vascular, imunologia e terapia molecular indicam que a modulação da resposta inflamatória do hospedeiro pode vir a complementar as estratégias antimicrobianas convencionais, incorporando biomarcadores e terapias direcionadas que melhoram a especificidade da intervenção terapêutica (LEE *et al*., 2025). Estas abordagens promissoras, fundamentadas em análises multi-ômicas, oferecem perspectivas de terapias personalizadas que podem, no futuro, distinguir subgrupos de neonatos que se beneficiariam de regimes terapêuticos diferentes do padrão atual.

Em síntese, as estratégias terapêuticas contemporâneas na sepse neonatal exigem uma combinação de antibioticoterapia bem fundamentada, vigilância microbiana rigorosa, suporte hemodinâmico intensivo e incorporação gradual de métodos diagnósticos avançados que permitam intervenções cada vez mais personalizadas e eficazes.

Desfechos Clínicos e Perspectivas Futuras

No âmbito dos desfechos clínicos, a sepse neonatal permanece como uma das principais causas de mortalidade no período neonatal, especialmente em países de média e baixa renda, onde limitações estruturais impactam diretamente os desfechos clínicos. Estimativas globais indicam que a sepse seja responsável por parcela significativa dos óbitos neonatais, com taxas de letalidade que podem variar entre 11% e 20%, a depender do contexto epidemiológico e do agente etiológico envolvido (FLEISCHMANN *et al*., 2021; MACKAY *et al*., 2024). Em recém-nascidos prematuros extremos e naqueles com muito baixo peso ao nascer, a mortalidade é substancialmente superior quando comparada a neonatos a termo (UPTODATE, 2025). A infecção por bacilos Gram-negativos multirresistentes, incluindo enterobactérias produtoras de ESBL e microrganismos resistentes a carbapenêmicos, associa-se a maior risco de choque séptico, falência de múltiplos órgãos e óbito (MACKAY *et al*., 2024).

Além da mortalidade, a sepse neonatal está associada a elevada morbidade hospitalar. Neonatos sépticos podem evoluir com instabilidade hemodinâmica, necessidade de ventilação mecânica invasiva, uso de drogas vasoativas e disfunção miocárdica transitória (SURVIVING SEPSIS CAMPAIGN – PEDIATRIC GUIDELINES, 2020). Complicações como lesão renal aguda, coagulação intravascular disseminada e enterocolite necrosante são particularmente frequentes em prematuros (DYNAMED, 2025). Quando há meningite bacteriana associada, o risco de desfechos neurológicos adversos aumenta de forma significativa (UPTODATE, 2025). O tempo prolongado de internação em unidade de terapia intensiva neonatal também favorece colonização por microrganismos multirresistentes, o que perpetua maior complexidade terapêutica e risco de reinfecção (NICE, 2026).

Os desfechos em médio e longo prazo representam aspecto central nas discussões atuais. Evidências indicam associação entre sepse neonatal e prejuízo no neurodesenvolvimento, particularmente em recém-nascidos pré-termo (MOLLOY & BEARER, 2022). A resposta inflamatória sistêmica, caracterizada por liberação de citocinas pró-inflamatórias e disfunção endotelial, pode comprometer a perfusão cerebral e contribuir para lesões da substância branca, como a leucomalácia periventricular (MOLLOY & BEARER, 2022). Estudos de seguimento demonstram maior incidência de atraso global do desenvolvimento, déficits cognitivos e paralisia cerebral em crianças que apresentaram sepse neonatal, sobretudo quando associada a choque séptico ou meningite (FLEISCHMANN *et al*., 2021). Esses dados sustentam a recomendação de acompanhamento longitudinal estruturado após alta hospitalar (SBP, 2026).

A resistência antimicrobiana configura-se como determinante prognóstico relevante. A inadequação inicial da antibioticoterapia, seja por atraso no início, seja por resistência do patógeno ao esquema empírico, está associada a maior mortalidade (UPTODATE, 2025). Organismos como *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina e bacilos Gram-negativos produtores de carbapenemases demandam terapias de amplo espectro e, frequentemente, de maior toxicidade (NICE, 2026). Programas de *stewardship* antimicrobiano em unidades neonatais demonstraram reduzir exposição desnecessária a antibióticos e limitar a emergência de resistência, com impacto positivo em desfechos clínicos (DYNAMED, 2025).

No campo das perspectivas futuras, destaca-se a necessidade de padronização conceitual da sepse neonatal, uma vez que ainda não há definição universal baseada em critérios objetivos de disfunção orgânica, como ocorre na definição Sepsis-3 para adultos (HAYES *et al*., 2023). A heterogeneidade diagnóstica compromete comparações entre estudos e dificulta a construção de protocolos globais. Pesquisas recentes buscam validar escores específicos para o período neonatal que integrem biomarcadores inflamatórios, parâmetros hemodinâmicos e dados microbiológicos (HAYES *et al*., 2023).

A incorporação de biomarcadores combinados representa outra perspectiva promissora. A utilização integrada de procalcitonina, interleucina-6 e marcadores celulares como CD64 pode aumentar a acurácia diagnóstica quando comparada ao uso isolado de PCR (LEE *et al*., 2025). Técnicas moleculares, como PCR multiplex e sequenciamento do gene 16S rRNA, permitem identificação mais rápida de patógenos em comparação à hemocultura convencional, reduzindo o tempo para ajuste terapêutico (LEE *et al*., 2025). Embora ainda haja limitações relacionadas a custo e disponibilidade, esses métodos têm potencial para modificar significativamente o manejo clínico.

Estratégias imunomoduladoras também vêm sendo investigadas. Estudos envolvendo imunoglobulina intravenosa e terapias direcionadas à modulação da resposta inflamatória não demonstraram benefício consistente suficiente para alterar as recomendações atuais, que permanecem centradas na antibioticoterapia precoce e no suporte intensivo adequado (COCHRANE REVIEWS, 2022–2024). Assim, o tratamento padrão continua baseado na administração imediata de antibióticos de amplo espectro, com ajuste conforme culturas e antibiogramas (UPTODATE, 2025).

No âmbito preventivo, a triagem universal para Streptococcus do grupo B entre 35 e 37 semanas de gestação, associada à antibioticoprofilaxia intraparto, permanece estratégia fundamental na redução da sepse neonatal precoce

(NICE, 2026). Em unidades neonatais, protocolos rigorosos de controle de infecção, manejo adequado de cateteres venosos centrais e implementação de *bundles* de sepse estão associados à redução da incidência de sepse tardia (COCHRANE REVIEWS, 2022–2024).

Sumariamente, os desfechos clínicos da sepse neonatal dependem da interação entre vulnerabilidade do hospedeiro, perfil microbiológico, precocidade diagnóstica e adequação terapêutica. Embora haja redução progressiva da mortalidade em centros com alta complexidade assistencial, a morbidade imediata e as repercussões neurodesenvolvimentais permanecem significativas (FLEISCHMANN *et al*., 2021; UPTODATE, 2025). O avanço em direção ao diagnóstico molecular rápido, uso racional de antimicrobianos e estratégias personalizadas baseadas em biomarcadores representa o caminho mais consistente para melhoria dos resultados neonatais nas próximas décadas.

CONCLUSÃO

A sepse neonatal ainda representa um grande desafio na prática clínica, principalmente por continuar associada a taxas importantes de morbimortalidade no período neonatal. Mesmo com os avanços na neonatologia, trata-se de uma condição complexa, influenciada pela imaturidade imunológica do recém-nascido, pelas condições maternas e perinatais, além da diversidade de agentes etiológicos e do crescimento preocupante da resistência antimicrobiana.

Ao longo do capítulo, fica claro que o diagnóstico precoce é determinante para um melhor prognóstico. Como os sinais e sintomas costumam ser inespecíficos, especialmente nas primeiras horas de vida, a avaliação clínica cuidadosa deve sempre ser associada a exames laboratoriais, hemocultura e biomarcadores inflamatórios. Nenhum exame isolado é suficiente, o que reforça a importância de uma análise conjunta dos achados clínicos e laboratoriais para uma conduta mais segura.

No que diz respeito ao tratamento, a antibioticoterapia empírica iniciada de forma imediata diante da suspeita clínica continua sendo a principal estratégia, devendo ser posteriormente ajustada de acordo com os resultados das culturas e o perfil epidemiológico local. Além disso, o suporte intensivo adequado, com monitorização hemodinâmica e manejo das possíveis disfunções orgânicas, é essencial para reduzir complicações e melhorar os desfechos.

Por fim, medidas preventivas, como a profilaxia intraparto para Streptococcus do grupo B, o controle rigoroso de infecções hospitalares e o uso racional de antimicrobianos, são fundamentais para reduzir a incidência da doença. O avanço de técnicas diagnósticas mais rápidas e específicas também traz perspectivas promissoras, reforçando a necessidade de atualização constante e de uma abordagem cada vez mais individualizada no cuidado ao recém-nascido.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADI RATURI; CHANDRAN, S. Neonatal Sepsis: Aetiology, Pathophysiology, Diagnostic Advances and Management Strategies. Clinical Medicine Insights Pediatrics, v. 18, p. 1-15, 2024. DOI: 10.1177/11795565241281337.

BARCELLINI, L. *et al*. The Role of Virulence Factors in Neonatal Sepsis Caused by Enterobacterales: a systematic review. International Journal of Molecular Sciences, v. 23, n. 19, p. 11930, 2022. DOI: 10.3390/ijms231911930.

BOSCARINO, G. *et al*. An Overview of Antibiotic Therapy for Early- and Late-Onset Neonatal Sepsis: Current Strategies and Future Prospects. Antibiotics, v. 13, n. 3, p. 250, 2024. DOI: 10.3390/antibiotics13030250.

CELIK, I. H. *et al*. Diagnosis of neonatal sepsis: the past, present and future. Pediatric Research, v. 91, n. 2, p. 337-350, 2022. DOI: 10.1038/s41390-021-01696-z.

COCHRANE NEONATAL GROUP. Intravenous immunoglobulin for suspected or proven neonatal sepsis. Cochrane Database of Systematic Reviews, London, 2022–2024.

CONCEIÇÃO, H. N. *et al*. Sepse Neonatal: Desafios no Diagnóstico e Tratamento. Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences, v. 6, p. 1243-1251, 2024. DOI: 10.36557/2674-8169.2024v6n2p1243-1251.

DE ROSE, D. U. *et al*. Diagnosis and Management of Neonatal Bacterial Sepsis: Current Challenges and Future Perspectives. Tropical Medicine and Infectious Disease, v. 9, n. 9, p. 199, 2024. DOI: 10.3390/tropicalmed9090199.

DYNAMED. Neonatal sepsis. Ipswich, MA: EBSCO Information Services, 2025. Disponível em: https://www.dynamed.com. Acesso em: 16 fev. 2026.

FLEISCHMANN, C. *et al*. Global incidence and mortality of neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis. Archives of Disease in Childhood, v. 106, n. 8, p. 745-752, 2021. DOI: 10.1136/archdischild-2020-320217.

FLEISS, N. *et al*. What's New in the Management of Neonatal Early-Onset Sepsis? Archives of Disease in Childhood – Fetal and Neonatal Edition, v. 108, n. 1, 2022. DOI: 10.1136/archdischild-2021-323532.

FONTES, N. O. *et al*. Sepse Neonatal: Abordagens Diagnósticas e Estratégias de Tratamento. Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação, v. 10, n. 10, p. 1386-1395, 2024. DOI: 10.51891/rease.v10i10.16036.

GIANNONI, E. *et al*. Early detection of neonatal sepsis and reduction of overall antibiotic exposure: towards precision medicine. Archives de Pédiatrie, v. 31, n. 8, p. 480-483, 2024. DOI: 10.1016/j.arcped.2024.10.003.

GUO, L. *et al*. Perinatal Risk Factors For Neonatal Early-Onset Sepsis: A Meta-analysis of Observational Studies. Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, v. 36, n. 2, 2023. DOI: 10.1080/14767058.2023.2259049.

HAYES, R. *et al*. Neonatal sepsis definitions from randomised clinical trials. Pediatric Research, v. 93, n. 5, p. 1141–1148, 2023. DOI: 10.1038/s41390-021-01749-3

KARINIOTAKI, C. *et al*. Neonatal sepsis: a comprehensive review. Antibiotics, v. 14, n. 1, p. 6, 2024. DOI: 10.3390/antibiotics14010006.

KHARRAT, A.; TABBARA, N.; SHAH, P. S. Antibiotic stewardship in the neonatal intensive care unit and prevention of antimicrobial resistance. Seminars in Fetal and Neonatal Medicine, 2025. DOI: 10.1016/j.siny.2025.101666.

LEE, C. Y. *et al*. Using molecular methods to diagnose, classify, and treat neonatal sepsis: a scoping review. Frontiers in Pediatrics, v. 13, 2025. DOI: 10.3389/fped.2025.1625449.

LEE, J. *et al*. Multi-omics approaches and precision medicine in neonatal sepsis. Frontiers in Immunology, v. 16, 2025. DOI: 10.3389/fped.2025.1625449.

MACKAY, C. A. *et al*. Epidemiology and outcomes of neonatal sepsis. Neonatology, v. 121, n. 6, p. 703–714, 2024. DOI: 10.1159/000539174.

MOLLOY, E. J. & BEARER, C. F. Neonatal sepsis and neuroinflammation: mechanisms and long-term outcomes. Seminars in Fetal and Neonatal Medicine, v. 27, n. 4, 2022. DOI: 10.1038/s41390-021-01918-4.

NAGOBA, B. S. *et al*. Neonatal and pediatric sepsis: microbiological insights, diagnostic innovations, and antimicrobial challenges. World Journal of Clinical Pediatrics, v. 14, n. 4, 2025. DOI: 10.5409/wjcp.v14.i4.107974.

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE). Neonatal infection: antibiotics for prevention and treatment (NG195). London, 2026.

OLIVEIRA, M. X. C. *et al*. Sepse neonatal causada por bactérias multirresistentes. Brazilian Journal of Health Review, v. 7, n. 5, 2024. DOI: 10.34119/bjhrv7n5-413.

PALACIOS, P. P. *et al*. Multi-resistant Enterobacterales responsible for septicemia in a neonatal intensive care unit. Journal of Global Antimicrobial Resistance, v. 33, p. 208-217, 2023. DOI: 10.1016/j.jgar.2023.02.011.

RAFI, A. *et al*. Risk factors and etiology of neonatal sepsis after hospital delivery. PLOS One, v. 15, n. 11, e0242275, 2020. DOI: 10.1371/journal.pone.0242275

RUSSELL, N. J. *et al*. Patterns of antibiotic use, pathogens, and prediction of mortality in hospitalized neonates with sepsis (NeoOBS). PLOS Medicine, v. 20, n. 6, 2023. DOI: 10.1371/journal.pmed.1004179.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. Sepse neonatal precoce e a abordagem do recém-nascido de risco. Documento Científico nº 11, 2022.

SOCIETY OF CRITICAL CARE MEDICINE. Surviving Sepsis Campaign: guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. Intensive Care Medicine, v. 46, p. 10-67, 2020. DOI: 10.1007/s00134-019-05878-6.

SONI, P.; MATORIA, R.; NAGALLI, M. M. Antibiotic strategies for neonatal sepsis: navigating efficacy and emerging resistance patterns. European Journal of Pediatrics, v. 184, n. 7, 2025. DOI: 10.1007/s00431-025-06271-w.

UPTODATE. Neonatal sepsis: management and prognosis. Waltham, MA, 2025.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Improving the prevention, diagnosis and clinical management of sepsis in neonates and children. Geneva, 2023.

WONDIFRAW, E. B. *et al*. The burden of neonatal sepsis and its risk factors in Africa: a systematic review and meta-analysis. BMC Public Health, v. 25, n. 1, p. 847, 2025. DOI: 10.1186/s12889-025-22076-w.

YADAV, P. & KUMAR YADAV, S. Progress in diagnosis and treatment of neonatal sepsis. Journal of Nepal Medical Association, v. 60, n. 247, p. 318-324, 2022. DOI: 10.31729/jnma.7324.