

Capítulo 14

MANEJO DA SEPSE NEONATAL E SEUS DESAFIOS

DIOGO QUINTIO DE SOUZA¹
IVAN LUCAS BONIZIOLI BARCELLOS²
MICHELE HELENA DA SILVA²
SAMUEL SOUSA VIANA¹

1. Discente – Medicina pela Universidade Federal de Juiz de Fora campus Governador Valadares.
2. Discente – Medicina pela Universidade do Vale do Rio Doce.

Palavras Chave: Sepsis neonatal; Recém-nascido prematuro; Mortalidade.

INTRODUÇÃO

A sepse neonatal é caracterizada como uma síndrome clínica marcada por manifestações sistêmicas associadas a alterações hemodinâmicas decorrentes da presença de um agente patogênico no sangue ou líquido, nos primeiros meses de vida, sendo causa importante de morte nessa faixa etária ou de sequelas neurocognitivas. Pode ocorrer nas primeiras 72 horas de vida, sendo denominada como sepse precoce. Já a denominação de sepse tardia possui divergência na literatura, sendo aceitas definições temporais de infecções iniciadas após 72h de vida ou após 7 dias de vida (CELIK *et al.*, 2022; ODABASI & BULBUL, 2020).

A incidência da sepse neonatal é variável de acordo com o padrão de desenvolvimento do país de origem, sendo de aproximadamente 0,4% dos nascidos vivos em países desenvolvidos e podendo chegar a valores de 17% em países em desenvolvimento. Possui letalidade muito alta, cerca de 1 em cada 4, levando ainda a muitas sequelas na parcela sobrevivente, como perda visual e auditiva, atrasos na cognição e paralisia cerebral (CELIK *et al.*, 2022).

O quadro clínico da sepse neonatal pode incluir várias manifestações, dentre elas destacam-se a instabilidade térmica (principalmente a hipotermia), dificuldades respiratórias, manifestações do trato gastrointestinal, icterícia, sinais de sangramento, palidez e hipotonia, irritabilidade e convulsões. O diagnóstico clínico costuma ser complicado, sendo geralmente confirmado apenas pela hemocultura, exame obrigatório nesses casos (ODABASI & BULBUL, 2020; YADAV & YADAV, 2022).

O tratamento é feito à base de antibióticos e deve ser guiado de acordo com o resultado da hemocultura do paciente. Entretanto, a demora pelo resultado desses exames faz com que uma terapia empírica, baseada na experiência clínica

do médico e das condições hospitalares do local de origem, seja escolhida (YADAV & YADAV, 2022). Segundo a Sociedade Brasileira de Pediatria (2017), a terapia empírica de escolha em casos de sepse precoce é a combinação de ampicilina e aminoglicosídeo (geralmente gentamicina), sendo que em sepse neonatal tardia a escolha deve ser feita junto da CCIH do hospital.

O objetivo deste estudo foi dissertar acerca da etiologia, dos fatores de risco, do diagnóstico e do manejo da sepse neonatal.

MÉTODO

Revisão de literatura, pautada nas principais referências no âmbito da pediatria, como Nelson - Tratado de Pediatria e Tratado de Pediatria da Sociedade Brasileira de Pediatria, além de consulta a material científico na plataforma PubMed (Medline). Os critérios de inclusão foram materiais nos idiomas português e inglês, sobre os temas sepse neonatal, sepse neonatal precoce, sepse neonatal tardia, antibioticoterapia empírica e recém-nascido, datados dos últimos oito anos.

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura realizada no período de junho de 2023 a julho de 2023, por meio de pesquisas nas bases de dados PubMed, SciELO e Medline. Foram utilizados os descritores: sepse neonatal, recém-nascido prematuro e mortalidade. Desta busca foram encontrados 15 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas inglês e português, publicados no período de 2016 a 2023 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo revisão da literatura, disponibilizados na íntegra, além de clássicos da literatura no eixo da pediatria. 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 6 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados, além dos clássicos da literatura no eixo da pediatria. Os resultados foram apresentados em de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: fatores de risco, patogênese, etiologia, quadro clínico, diagnóstico e tratamento da sepse neonatal.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Fatores de risco

Os fatores de risco para a ocorrência de sepse neonatal podem ser divididos em intra-uterinos ou gestacionais, intrapartos e infecções pós-natais ou relacionados ao ambiente da UTI neonatal. Além disso, podem ser diferenciados em fatores maternos ou neonatais. Em casos de neonatos em que sejam identificados mais de um fator de risco, há potencialmente cerca de 15% a mais de chance de ocorrer sepse (OLIVEIRA *et al.*, 2016).

Fatores intrauterinos ou gestacionais: A relação entre a presença de fatores de risco durante a gestação e o aumento da chance de ocorrência de infecção no recém nascido é evidente. São inclusos nesses: histórico de abortos recorrentes, ruptura prematura de membranas amnióticas, falta de pré-natal ou pré-natal incompleto, colonização pelo microorganismo *Streptococcus* do grupo B (GBS) nas gestantes e a ocorrência de corioamnionite (OLIVEIRA *et al.*, 2016; SBP, 2017).

Fatores intrapartos: Parto prolongado, parto domiciliar, práticas insalubres no parto, líquido amniótico contaminado, ruptura prematura de membranas e infecção urinária materna. (SBP, 2017).

Fatores pós-natais ou relacionados ao ambiente da UTI neonatal: procedimentos invasivos, como coleta frequente de sangue, o uso de catéter central de inserção periférica, intubação, ventilação mecânica, a amamentação insuficiente, nutrição parenteral a longo prazo, baixo ácido estomacal, intervenções cirúrgicas e uso de incubadora (ODABASI & BULBUL, 2020; OLIVEIRA *et al.*, 2016).

Fatores neonatais: O fator de risco neonatal mais relevante para o desenvolvimento de sepse é o nascimento prematuro e o baixo peso ao nascer. Além desse, temos: sexo masculino, índice de apgar baixo, baixos níveis de IgG materna transplacentária em bebês prematuros, sofrimento fetal líquido amniótico com mecônio e recém nascido que teve necessidade de ressuscitação (ODABASI & BULBUL, 2020; OLIVEIRA *et al.*, 2016; SBP, 2017).

Patogênese

A sepse neonatal pode ser classificada como precoce, aquela que ocorre nas primeiras 48 horas de vida, ou tardia, quando acontece após as primeiras 48 horas do nascimento (SBP, 2017).

A sepse precoce é geralmente ocasionada devido à transmissão vertical de bactérias presente no líquido amniótico contaminado ou presentes no canal vaginal materno durante o parto. Além disso, a ocorrência de corioamnionite na gestação também é responsável por elevar a chance de sepse neonatal. Os patógenos mais comuns na sepse neonatal de início precoce são GBS e *Escherichia coli* (*E. coli*) quando os *estafilococos coagulase-negativos* (CONS) são excluídos (ODABASI & BULBUL, 2020; SBP, 2017).

Já a sepse de início tardio pode ser causada por meio de infecções transversais maternas, responsáveis por geral uma colonização neonatal e a manifestação clínica tardia da sepse.

Além disso, também pode ser resultado de transmissão horizontal pelo contato direto com profissionais da saúde, como médicos, enfermeiros, técnicos, entre outros, ou com materiais hospitalares nas unidades neonatais. Fatores metabólicos, como hipóxia, acidose, hipotermia e distúrbios metabólicos hereditários contribuem para o risco e a gravidade da sepse neonatal, uma vez que interrompem a resposta imune do hospedeiro. Em relação aos seus agentes causadores, os CONS ocupam o primeiro lugar (ODABASI & BULBUL, 2020).

Etiologia

Os agentes etiológicos da sepse neonatal precoce mais envolvidos são, os microrganismos presentes no trato genital da mãe, principalmente os classificados como Gram negativos, tendo como principais representantes o *Streptococcus agalactiae* (*Streptococcus* do Grupo B – SGB), *Escherichia coli* e *Listeria monocytogenes* (ODABASI & BULBUL, 2020; OLIVEIRA *et al.*, 2016; SBP, 2017).

Quando se trata dos microorganismo causadores da sepse neonatal tardia, aqueles associados a infecção hospitalar e aos procedimentos invasivos realizados em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN), como infecção cateter de longa permanência e de punções venosas. Assim, são mais comuns as bactérias classificadas como Gram positivas, principalmente o *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* e fungos, sendo o principal exemplar a *Candida sp.* (ODABASI & BULBUL, 2020).

Quadro clínico

Os sinais de septicemia neonatal frequentemente são inespecíficos, tornando o diagnóstico clínico um desafio, sendo ainda a hemocultura a única forma de se confirmar o diagnóstico de sepse neonatal. Os quadros podem variar de algo bem sutil a sinais graves de choque. Dentre

os achados iniciais, se destacam a instabilidade da temperatura (tendendo a hipotermia), taquipneia, apneia e estase gástrica. Podem estar presentes hipoatividade, hipotonia, queda da saturação de oxigênio, má perfusão e vômitos. Na sepse tardia pode ser citado ainda a presença de abaulamento de fontanela e convulsão (SBP, 2017; YADAV & YADAV, 2022).

Devido a inespecificidade dos sinais clínicos, uma boa coleta de informações sobre a evolução do parto e as condições do nascimento. Uma identificação precoce de algum problema na evolução de um recém-nascido com consecutiva propedêutica adequada é fundamental para redução da mortalidade e das sequelas de uma sepse neonatal (ODABASI & BULBUL, 2020; SBP, 2017).

Diagnóstico

A hemocultura ainda é o padrão-ouro para o diagnóstico da sepse neonatal. Porém, o resultado desse exame demora alguns dias para ficar pronto, sendo que 1 em cada 10 são falsos-negativos, tornando assim a análise clínica fundamental para um manejo adequado. O diagnóstico exclusivamente clínico é difícil por conta de não haver nenhum sintoma patognomônico que conduza ao diagnóstico, bem como quadros muito inespecíficos que se confundem com outros problemas clínicos, sendo dessa forma apoiado muitas vezes por exames complementares. Um diagnóstico presuntivo de sepse neonatal permite o início de terapia com antibióticos, baseando-se na presença de fatores de risco associados a sinais e sintomas sugestivos (SBP, 2017).

O hemograma deve ser coletado entre 6 a 12 horas após o parto, e a relação entre neutrófilos imaturos e neutrófilos totais (I/T) tem sido usada como ferramenta para o diagnóstico de sepse. O valor de referência para recém-nascidos é de $\geq 0,2$, sendo considerada significativa no diagnóstico. Apesar disso, pouco mais de

30% dos casos de sepse neonatal não possuem leucocitose no hemograma. Além disso, estudos demonstram que a trombocitopenia também pode ser um achado tardio da sepse com valores abaixo de 100.000 plaquetas em até metade dos casos (ODABASI & BULBUL, 2020; SBP, 2017).

A proteína C reativa (PCR) é uma proteína de fase aguda, amplamente disponível e muito utilizada no diagnóstico de sepse neonatal. Valores muito altos de PCR tem alta sensibilidade para sepse, mas pode aumentar em outras condições, não sendo específica. Sua alteração demora de 10 a 12 horas para ser mensurável, não sendo um bom marcador precoce. Além disso, está relacionada a diversas condições não infecciosas, como febre materna, parto difícil e sofrimento fetal (ODABASI & BULBUL, 2020).

A procalcitonina também é uma proteína de fase aguda assim como PCR e possui equivalência ou superioridade em relação a ele, aumentando rapidamente entre 2 a 4 horas após a exposição a endotoxinas das bactérias e atingindo picos entre 6 a 8 horas, sendo considerado um marcador melhor para detecção precoce da sepse (YADAV & YADAV, 2022).

Como já citado, a hemocultura é o exame mais importante para o diagnóstico de sepse neonatal, sendo que seu resultado positivo é padrão-ouro para se fechar um caso. O volume de sangue a ser utilizado ainda é assunto de debate na literatura, porém, a Sociedade Brasileira de Pediatria (2017) define como 2 mL o volume ideal. A urocultura e a cultura não está indicada de forma rotineira, principalmente nos primeiros 6 dias de vida. Entretanto, a punção lombar para cultura e análise de líquido está indicada para todos os pacientes com hemocultura positiva ou com fortes evidências de sepse bacteriana (CELIK *et al.*, 2022; ODABASI & BULBUL, 2020).

Por fim, a Sociedade Brasileira de Pediatria (2017) indica ainda outros exames que podem

ajudar no diagnóstico dessa condição clínica. A radiografia de tórax é citada como exame obrigatório em neonatos com desconforto respiratório, bem como um aspirado de traqueal realizado no momento da intubação do paciente. Citocinas como a IL- 2, 6, 4 e 10 também estão aumentadas nesse contexto (ODABASI & BULBUL, 2020).

Tratamento

A sepse neonatal frequentemente leva a quadros dramáticos nos pacientes, podendo evoluir com complicações e ao óbito muito rápido se as devidas medidas de suporte não forem tomadas a tempo. Dentre estas medidas, vale destacar o papel da expansão volêmica com cristaloídes (preferencialmente soro fisiológico a 0,9%), a qual deve ser entre 10 a 20 mL/kg, infundidos em meia hora. Drogas vasoativas podem ser necessárias, como a dopamina na dose de 5 a 7 mcg/kg/min, dobutamina na dose máxima entre 10 a 15 mcg/kg/min e adrenalina, em dose inicial de 0,1 mcg/kg/min (SBP, 2017).

Do ponto de vista do tratamento antimicrobiano, a combinação de drogas varia se a sepse é precoce ou tardia. A droga de escolha sempre será guiada pela hemocultura e pelo seus padrões de resistência. Entretanto, sabe-se que o resultado da cultura demoram alguns dias, sendo necessário quase sempre o início do antibiótico de forma empírica. Na sepse neonatal precoce, a combinação de drogas recomendada é Ampicilina + aminoglicosídeo (gentamicina normalmente), com o intuito de cobrir os principais patógenos associados a infecção precoce (SGB, *E. coli* e *Listeria monocytogenes*) (SBP, 2017; YADAV & YADAV, 2022).

Já em casos de sepse neonatal tardia, a combinação de drogas varia de acordo com o hospital no qual o caso está inserido, tendo em vista que a maioria dos casos de infecção tardia está associada à flora hospitalar. Considerando que o *Staphylococcus aureus* é um dos agentes mais

comuns nesse tipo de infecção, a substituição da ampicilina por vancomicina ou oxacilina está recomendada, preferencialmente a segunda com o intuito de não gerar resistência microbiana pela vancomicina. Em pacientes com suspeita de meningite, a cefotaxima (cefalosporina de terceira geração) deve ser acrescentada (O-DABASI & BULBUL, 2020; SBP, 2017; YADAV & YADAV, 2022).

Prevenção

Segundo a Sociedade Brasileira de Pediatria (2017), a prevenção da sepse neonatal precoce está indicado em mulheres com corioamnionite, SGB, ou um filho anterior que teve sepse causado por uma bactéria. O Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas (ACOG) cita ainda febre intraparto isoladamente como indicação de prevenção de SGB. Além disso, o isolamento de neonatos com suspeita de sepse e medidas profiláticas de infecção dentro da unidade de terapia intensiva neonatal (UTIN) são fundamentais para a prevenção de casos de sepse neonatal tardia (MUKHOPADHYAY *et al.*, 2019; SBP, 2017).

CONCLUSÃO

A sepse neonatal é causa importante de morte em todo mundo, sendo um desafio até

para os pediatras mais experientes o seu diagnóstico preciso em tempo hábil para o início mais precoce possível da antibioticoterapia. Sua prevalência pode chegar a valores próximos do 20% em países em desenvolvimento com uma letalidade muito alta – cerca de 25% dos casos – ou com sequelas importantes.

O diagnóstico precoce está diretamente ligado a uma sobrevida maior desses pacientes, entretanto, a hemocultura – considerada padrão-ouro – demora por volta de 2 a 3 dias para ficar pronta, sendo que sua clínica é bastante inespecífica logo no início do quadro. Desta forma, exames laboratoriais são fundamentais para o diagnóstico, mas ainda faltam métodos com alta sensibilidade e especificidade disponíveis no mercado, sendo muitas crianças tratadas inapropriadamente ou com o quadro infeccioso subestimado.

Além disso, a resistência antimicrobiana tem sido um grande problema dos serviços de saúde, dificultando também a escolha de uma combinação antimicrobiana adequada que cubra os principais agente etiológicos relacionados a sepse neonatal que possuem resistência a terapia convencional. Por conta disso, estudos mais aprofundados sobre o desenvolvimento de novas terapias são fundamentais para impacto na morbidade e mortalidade de neonatos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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

MUKHOPADHYAY, S. *et al.* Drugs for the Prevention and Treatment of Sepsis in the Newborn. Philadelphia: *Clinics in perinatology*, v. 46, n. 2, p. 327, 2019. doi:10.1016/j.clp.2019.02.012.

ODABASI, I.O. & BULBUL, A. Neonatal Sepsis. *Şişli Etfal Hastanesi tıp bülteni*. v. 54, n. 2, p. 142, 2020. doi:10.14744/SEMB.2020.00236.

OLIVEIRA, C.O.P. *et al.* Fatores de risco para sepse neonatal em unidade de terapia: estudo de evidência. Curitiba: *Cogitare Enfermagem*, v. 21, n. 2, p. 01, 2016.

SBP – SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. *Tratado de Pediatria: Sociedade Brasileira de Pediatria*, 4ª edição, Barueri, SP: Manole, 2017.

YADAV, P. & YADAV, S.K. Progress in Diagnosis and Treatment of Neonatal Sepsis: A Review Article. Katmandu: *JNMA; journal of the Nepal Medical Association*, v. 60, n. 247, p. 318, 2022. doi:10.31729/jnma.7324.