



## **SEPSE NEONATAL: DESAFIOS NO DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO**

Humberto Novais da Conceição<sup>1</sup>, Marina Pezzetti Sanchez Diogo<sup>2</sup>, Patrícia Jacques da Silva<sup>3</sup>, Luiz Eduardo Rangel de Araújo<sup>4</sup>, Isabella Alves Barbosa Dorneles<sup>5</sup>, Juarez Soares Dorneles Neto<sup>6</sup>, Luciano Hirt<sup>7</sup>, Fabiana de Castro Machado<sup>8</sup>, Davi Rebello Misukami<sup>9</sup>, Gabriella Mariane Freire Ramos<sup>10</sup>, Bruno Gonzaga Feitoza<sup>11</sup>, Cristiano Rafael Huff<sup>12</sup>

### REVISÃO SISTEMÁTICA

#### **RESUMO**

A sepse neonatal (SN) é uma síndrome clínica na qual o paciente apresenta sinais sistêmicos de infecção, associados à presença de bactérias, fungos ou vírus em líquidos estéreis (sangue ou licor) no primeiro mês de vida. A SN é uma das principais causas de morte neonatal no mundo, sendo os prematuros e recém-nascidos (RN) com baixo peso ao nascer, os mais suscetíveis a desenvolvê-la. Realizou-se um levantamento de artigos publicados entre 2011-2022, utilizando PubMed, Scielo e Google Scholar. Utilizou-se como termos de busca “Neonatal Sepsis” e “Sepse Neonatal”. Foram selecionados artigos publicados em português ou inglês. Com isso, foi obtido que a sepse neonatal é classificada quanto ao tempo de vida decorrido para o início dos sinais e sintomas, sendo denominada precoce quando ocorre nas primeiras 72 horas de vida e, tardia quando após essas 72 horas. Nesse sentido, a primeira está ligada às condições do parto/mãe e do RN ao nascimento, enquanto a segunda se relaciona ao uso de medicamentos, procedimentos invasivos e internação em Unidades de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN). As manifestações clínicas dessa patologia são inespecíficas e constantemente são confundidas com condições da idade/prematuridade, sendo compostas por dificuldade respiratória, taquicardia, letargia, febre, icterícia sem outra causa determinante, vômitos, diarreia e outras alterações. O diagnóstico da SN é um desafio, uma vez que falta ferramentas com ótima sensibilidade para tal, necessitando, por vezes, de diversos exames para a confirmação. Ainda assim, em alguns momentos, é feito o diagnóstico de sepse clínica para início imediato da antibioticoterapia, que constitui a base do tratamento da sepse neonatal.

**Palavras-chave:** Sepse Neonatal; Prematuridade; Antibioticoterapia.

# NEONATAL SEPSIS: CHALLENGES IN DIAGNOSIS AND TREATMENT

## ABSTRACT

Neonatal sepsis (NS) is a clinical syndrome in which the patient shows systemic signs of infection, associated with the presence of bacteria, fungi or viruses in sterile fluids (blood or liquor) in the first month of life. NS is one of the main causes of neonatal death worldwide, and premature and low birth weight newborns (NB) are the most susceptible to developing it. A survey of articles published between 2011-2022 was carried out using PubMed, Scielo and Google Scholar. The search terms used were "Neonatal Sepsis" and "Neonatal Sepsis". Articles published in Portuguese or English were selected. As a result, it was found that neonatal sepsis is classified according to the time elapsed before the onset of signs and symptoms, being called early when it occurs in the first 72 hours of life and late when it occurs after these 72 hours. In this sense, the former is linked to the conditions of the delivery/mother and the NB at birth, while the latter is related to the use of medication, invasive procedures and hospitalization in Neonatal Intensive Care Units (NICUs). The clinical manifestations of this pathology are non-specific and are constantly confused with conditions of age/prematurity, consisting of difficulty breathing, tachycardia, lethargy, fever, jaundice with no other determining cause, vomiting, diarrhea and other alterations. Diagnosing NS is a challenge, since there is a lack of tools with optimum sensitivity for this, sometimes requiring several tests for confirmation. Even so, sometimes a diagnosis of clinical sepsis is made in order to immediately start antibiotic therapy, which is the basis of treatment for neonatal sepsis.

**Keywords:** Neonatal Sepsis; Prematurity; Antibiotic Therapy.

**Instituição afiliada** – 1, 2, 3 - Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos; 4 - Escola Superior de Ciências da Saúde; 5 - Hospital Metropolitano de Maceió; 6 - Prefeitura Municipal de Arapiraca; 7 – Universidade do Sul de Santa Catarina, Pedra Branca; 8, 9 - Universidade Federal de Mato Grosso - campus Sinop; 10 - Hospital Santa Lúcia Asa Norte, 11 - Hospital Geral e Maternidade Santo Antônio; 12 - Hospital São José, Dois irmãos.

**Dados da publicação:** Artigo recebido em 04 de Janeiro e publicado em 14 de Fevereiro de 2024.

**DOI:** <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n2p1243-1251>

**Autor correspondente:** HUMBERTO NOVAIS DA CONCEIÇÃO [humbertonovais181@gmail.com](mailto:humbertonovais181@gmail.com)

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



## INTRODUÇÃO

A sepse neonatal (SN) é uma síndrome clínica onde o paciente apresenta sinais sistêmicos de infecção associados à presença de bactérias, fungos ou vírus em líquidos estéreis (sangue ou licor), no primeiro mês de vida (SILVEIRA & PROCIANOY, 2012; DORTAS *et al.*, 2019; SILVEIRA & PROCIANOY, 2020). Essa doença é uma das principais causas de morte neonatal no mundo (CELIK *et al.*, 2022), sendo que os recém-nascidos que a desenvolvem, têm três vezes mais chances de morrer do que aqueles que não desenvolvem (SANTOS *et al.*, 2020). Além disso, ela é mais prevalente em países em desenvolvimento, sendo responsável por 30-40% dos óbitos neonatais (MEIRELES *et al.*, 2011). Já no Brasil, segundo o Sistema de Informação de Mortalidade (SIM), estima-se que 60% das mortes infantis ocorrem no período neonatal, sendo a sepse uma das principais causas (ANVISA, 2017; OLIVEIRA *et al.*, 2020).

A população mais suscetível ao desenvolvimento da sepse neonatal, são os prematuros e com peso menor que 1500 gramas. Nesse sentido, recém-nascidos pré-termos têm até 1.000 vezes mais chance de desenvolver sepse do que em a termos (WYNN, 2016).

Essa patologia é classificada quanto ao tempo de vida decorrido para o início dos sinais e sintomas, sendo denominada precoce quando ocorre nas primeiras 72 horas de vida e, tardia quando após essas 72 horas (WATTAL *et al.*, 2020). Cada fase apresenta fatores de risco distintos, sendo que a primeira está mais ligada às condições do parto/mãe e do recém-nascido (RN) ao nascimento, enquanto a segunda se relaciona ao uso de medicamentos, procedimentos invasivos e internação em Unidades de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) (SILVEIRA & PROCIANOY, 2020). Neste sentido, a incidência da SN em neonatos internados em UTIN é de 36,3 por 1000 pacientes/dia, tendo taxa de mortalidade média de 55,7%, a qual varia entre instituições públicas (58,5%) e privadas (34,5%) (SANTOS *et al.*, 2020).

Dessa forma, o diagnóstico da sepse neonatal deve ser realizado de forma rápida, bem como o manejo inicial. Este é efetuado com antibioticoterapia empírica precoce, monitoramento e manejo de outros sinais e sintomas. Esse artigo tem como objetivo compreender e divulgar informações acerca da sepse neonatal, uma vez que é

uma condição que possui grande morbimortalidade no mundo. Além de trazer morbidade importantes àqueles que sobrevivem a essa patologia.

## **METODOLOGIA**

Trata-se de uma revisão sistemática realizada por meio de pesquisas nas bases de dados: PubMed, Scielo e Google Scholar. Foram utilizados os descritores: “Neonatal Sepsis” e “Sepse Neonatal”. Desta busca foram encontrados 7326 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas portugueses ou inglês; publicados no período de 2011 a 2024 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, disponibilizados na íntegra. 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 15 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados em tabelas, quadros ou, de forma descritiva.

## **RESULTADOS**

A SN é mais prevalente em RN de baixo peso e com parto prematuro, sendo esses os fatores de risco mais importantes, independente se ela for precoce ou tardia. Isso ocorre devido à diminuição da integridade da pele e da função imunológica nesses grupos, bem como a frequente existência de graus de instabilidade respiratória e/ou sistêmica (EBSERH, 2019; SANTOS *et al.*, 2020; MOLLOY & BEARER, 2022).

A sepse neonatal precoce é aquela em que os sintomas aparecem em até 72 horas após o parto. Os fatores de risco para seu desenvolvimento são maternos e do intraparto, sendo compostos por colonização pelo *Streptococcus* do grupo B, corioamnionite, infecção do trato urinário materno, febre intraparto, APGAR menor que 7 no 5º minuto de vida, não chorar no momento imediato do parto e ruptura prematura ou prolongada de membranas (DORTAS *et al.*, 2019). Com a ruptura prolongada, o risco de infecção aumenta em oito a dez vezes caso o RN seja pré-termo (SANTOS *et al.*, 2020). Dessa forma, os agentes etiológicos são provenientes do canal do parto, sendo 62% dos

agentes etiológicos gram positivos e 37% gram negativos, considerando que os mais comuns são *Streptococcus agalactiae*, *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes* e enterococos (SILVEIRA & PROCIANOY, 2020; EBSERH, 2019). Já a sepse tardia é aquela que ocorre após 72 horas do nascimento e ocorre com mais frequência nos RN com hospitalizações por longos períodos (mais de uma semana) ou que passam por procedimentos invasivos como introdução de cateteres, tubo endotraqueal/ventilação mecânica, punções venosas e nutrição parenteral. Além disso, o uso prolongado de antibióticos, bloqueadores de receptores histamínicos H2 e inibidores da bomba de prótons também influenciam na ocorrência da sepse (DORTAS *et al.*, 2019; SANTOS *et al.*, 2020). Os microrganismos hospitalares são principais agentes desencadeantes da SN tardia, sendo *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus coagulase negativa* e fungos os mais comuns (SILVEIRA & PROCIANOY, 2012).

As manifestações clínicas em RN acometidos são inespecíficas e constantemente são confundidas com condições da idade/prematuridade. Dessa forma, o quadro clínico é composto por dificuldade respiratória, taquicardia, letargia, febre, icterícia sem outra causa determinante, vômitos, diarreia e outras manifestações. A **Tabela 1** faz a relação dos sinais e sintomas, bem como a frequência em que ocorrem na sepse neonatal (SILVEIRA & PROCIANOY, 2012; EBSERH, 2019; SILVEIRA & PROCIANOY, 2020).

As alterações clínicas são sinais com baixo valor diagnóstico para sepse neonatal, sendo a confirmação realizada com a análise em conjunto dos fatores de risco presentes, dados clínicos do RN e resultados de exame laboratoriais. Nesse sentido, os exames indicados para diagnóstico são hemocultura, rotina e cultura de licor, hemograma completo com leucometria, PCR e radiografia de tórax (EBSERH, 2019; MEIRELES *et al.*, 2011).

A associação entre meningite neonatal e SN é muito frequente, principalmente quando a sepse é tardia. Nesse sentido, a punção lombar é um método rápido e preciso para o diagnóstico de meningite, sendo obrigatório sua realização em todos os lactentes jovens febris, que possuam suspeita de sepse e apresentem condições que permitam o procedimento (SILVEIRA & PROCIANOY, 2012; DONG *et al.*, 2020).

O leucograma é um exame limitado para o diagnóstico da SN, isso porque a leucocitose é normal no primeiro dia de vida, assim como em casos de asfixia perinatal, febre materna e estresse na hora do parto. Da mesma forma, a leucopenia também é

esperada quando ocorre asfixia, hipertensão materna e hemólise, porém, ela acaba sendo mais preditiva para sepse do que a leucocitose. Nesse sentido, a neutropenia, bem como a relação neutrófilos imaturos/totais, tem maior sensibilidade para a SN, além de ser um bom preditor de gravidade (CELIK *et al.*, 2022; SILVEIRA & PROCIANOY, 2012; SILVEIRA & PROCIANOY, 2020).

O uso da Proteína C-reativa (PCR), é importante na hora de descartar a sepse neonatal, uma vez que ela possui grande valor preditivo negativo. Ademais, ela é muito utilizada de forma seriada para acompanhamento da evolução do paciente e para medir a efetividade do tratamento, sendo que quando ocorre uma rápida diminuição de seus níveis em 24 horas pode ser analisada a possibilidade de suspensão da antibioticoterapia (CELIK *et al.*, 2022; SILVEIRA & PROCIANOY, 2012).

A hemocultura é considerada padrão ouro para o diagnóstico da sepse neonatal devido sua alta especificidade, uma vez que ela permite a observação direta do agente etiológico da doença. No entanto, ela tem baixa sensibilidade (65%), sendo necessário a combinação dos outros métodos diagnósticos citados (MEIRELES *et al.*, 2011).

Como dito, há a possibilidade de um paciente sintomático não possuir critérios de cultura para fechar o diagnóstico, fazendo-se o diagnóstico de sepse clínica (WYNN, 2016). Para que a enfermidade apresentada pelo RN seja considerada uma sepse neonatal clínica é necessário que ele tenha pelo menos um dos critérios menores e todos os critérios maiores apresentados no **Quadro 1**. No entanto, o que é feito para o controle de uma doença não confirmada acaba elevando a resistência antimicrobiana e a seleção de bactérias multirresistentes (WATTAL *et al.*, 2020).

Um dos grandes desafios da sepse neonatal é seu diagnóstico precoce. Devido a isso, citocinas como TNF-alfa, IL-1b e principalmente a IL-6 vem sendo estudadas com esse objetivo. A IL-6 é uma citocina pleiotrópica expressa de forma precoce em resposta a infecções e, tem especificidade de 88%, sensibilidade de 79% e taxa de erro de 12%. Porém, devido ao custo da citometria de fluxo, exame responsável por sua detecção, ela não é amplamente utilizada (QIU *et al.*, 2018; VILAÇA *et al.*, 2023).

O tratamento da sepse neonatal deve ser realizado em UTIN, para que ocorra intensa monitorização do RN e de seus sinais vitais. Além disso, há introdução de antibiótico terapia empírica de forma precoce, pensando se ela é precoce ou tardia, bem como nos principais agentes etiológicos presentes no serviço de saúde em questão.



Ademais, caso haja confirmação do organismo causador, o esquema de antibiótico deve ser alterado para aquele com maior sensibilidade (ANVISA, 2017; DE SILVEIRA & PROCIANOY, 2012; SANTOS *et al.*, 2020; SILVEIRA & PROCIANOY, 2020).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A sepse neonatal é uma síndrome clínica que acomete recém nascidos ainda no primeiro ano de vida deles. Ela é causa de muitas mortes nesse período, tornando-se um grande problema de saúde pública. Devido os sinais e sintomas muitas vezes serem confundidos com questões fisiológicas da idade, o diagnóstico dessa afecção é difícil, necessitando de diversos exames para tal, sendo que algumas vezes não é o suficiente. Sendo assim, é importante que a sepse neonatal seja estudada e os conhecimentos acerca dela sejam divulgados, a fim de mudar o atual cenário em relação a ela.

## REFERÊNCIAS

ANVISA - AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA. Critérios diagnósticos de infecção associada à assistência à saúde neonatologia. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2017.

CELIK, I. H. *et al.* Diagnosis of neonatal sepsis: the past, present and future. *Pediatric Research*, v. 91, n. 2, p. 337– 350, 2 Jan. 2022.

DONG, Y. *et al.* Neonatal sepsis: within and beyond China. *Chinese Medical Journal*, v. 133, n. 18, p. 2219– 2228, 20 set. 2020.

DORTAS, A.R.F. *et al.* Fatores de risco associados a sepse neonatal: Artigo de revisão. *Revista Eletrônica Acervo Científico*, v. 7, p. e1861, 18 dez. 2019.

EBSERH - EMPRESA BRASILEIRA DE SERVIÇOS HOSPITALARES. *Conduitas médicas na sepse neonatal precoce e tardia*. Uberaba: EBSERH, 2019.

MEIRELES, L.A. *et al.* Avaliação do diagnóstico da sepse neonatal: uso de parâmetros laboratoriais e clínicos como fatores diagnósticos. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*, v. 45, n. 1, p. 33–39, mar. 2011.

MOLLOY, E.J. & BEARER, C.F. Paediatric and neonatal sepsis and inflammation. *Pediatric Research*, v. 91, n.2, p. 267–269, 19 Jan. 2022.

OLIVEIRA, S. G. *et al.* Septicemia bacteriana do recém-nascido no brasil nos anos de 2013 a 2017. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 3, n. 2, p. 1404–1421, 2020.



QIU, X. *et al.* Interleukin-6 for early diagnosis of neonatal sepsis with premature rupture of the membranes. *Medicine*, v. 97, n. 47, p. e13146, 1 nov. 2018.

SANTOS, Z.M.A. *et al.* Sepsis neonatal, avaliação do impacto: uma revisão integrativa. *Bionorte*, v. 9, n. 1, p. 47–58, 19 Maio 2020.

SILVEIRA, R.C. & PROCIANOY, R. S. The challenges of neonatal sepsis management. *Jornal de Pediatria*, v. 96, p. 80–86, 1 mar. 2020.

SILVEIRA, R.C. & PROCIANOY, R. S. Uma revisão atual sobre sepse neonatal A recent review on neonatal sepsis. *Boletim Científico de Pediatria*, v. 1, n. 1, p. 29– 35, 2012.

VILAÇA, J. L. L. *et al.* Sepsis Neonatal. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 6, n. 2, p. 6391–6400, 28 mar. 2023.

WATTAL, C. *et al.* Neonatal Sepsis: Mortality and Morbidity in Neonatal Sepsis due to Multidrug Resistant (MDR) Organisms: Part 1. *The Indian Journal of Pediatrics*, v. 87, n. 2, p. 117–121, 11 fev. 2020.

WYNN, J.L. Defining neonatal sepsis. *Current Opinion in Pediatrics*, v. 28, n. 2, p. 135–140, 1 abr. 2016.