

Artigo de revisão

Sepse neonatal, avaliação do impacto: uma revisão integrativa

Neonatal sepsis, the impact assessment: a systematic review

Resumo

Zondonaidy Matheus Alves dos Santos¹

 orcid.org/0000-0002-7373-9872

Ana Paula Fernandes de Oliveira¹

 orcid.org/0000-0002-6972-3923

Tallisson Matheus Oliveira Sales²

 orcid.org/0000-0003-4150-921X

Objetivo: analisar, a partir da literatura, os principais fatores de risco de sepse neonatal, as principais manifestações clínicas e a antibioticoterapia mais prevalente. **Materiais e Métodos:** a metodologia da revisão integrativa foi seguida por critérios, foram incluídos prematuros que tinham sepse. Dos revisores independentes foram realizadas extração e síntese dos dados obtidos através da base de dados escolhida. A presente revisão integrativa teve como amostra final onze artigos científicos, que atenderam aos critérios de inclusão previamente estabelecidos. Os artigos foram selecionados e analisados na base de dados PubMed. **Resultados:** a partir dos artigos selecionados, foram construídas categorias de acordo com a problemática levantada para este estudo, que são: Fatores de risco para a sepse neonatal em uma UTI; Manifestações clínicas mais comuns; Processo de tratamento da sepse: medicamentos utilizados (antibióticos). **Conclusão:** portanto, conclui-se que a identificação dos fatores de riscos, as manifestações clínicas e o processo de tratamento e diagnóstico precoce de sepse poderão contribuir mais efetivamente para a diminuição dos casos de sepse que evoluem ao óbito. A partir dessa análise, poder-se-ão realizar as intervenções necessárias com isso, a ampliação de dados sobre esta temática se faz necessária.

Palavras-chave: Sepse. Neonatologia. Prematuro. Neonato.

¹ Faculdade Unidas do Norte de Minas (FUNORTE), Montes Claros, MG, Brasil.

² Faculdade de Saúde e Humanidades Ibituruna (FASI), Montes Claros, MG, Brasil.

Autor para correspondência: Zondonaidy Matheus Alves dos Santos, Rua Santo Expedito, 38, Bairro Roxo Verde. E-mail: zondonaidymatheus7@gmail.com

Como citar este artigo

ABNT

SANTOS, Z. M. A.; OLIVEIRA, A. P. F.; SALES, T. M. O. Sepse neonatal, avaliação do impacto: uma revisão integrativa. *Bionorte*, Montes Claros, v. 9, n. 1, p. 47-58, jan./jun. 2020.

Vancouver

Santos ZMA, Oliveira APF, Sales TMO. Sepse neonatal, avaliação do impacto: uma revisão integrativa. *Bionorte*. 2020 jan-jun;9(1):47-58.

Abstract

The objective is to analyze from the literature the main risk factors for neonatal sepsis, the main clinical manifestations and the most prevalent antibiotic therapy. The integrative review methodology was followed by criteria, including preterm infants who had sepsis. The independent reviewers performed an extraction and synthesis of the data obtained through the chosen database. The present integrative review had as a final sample eleven scientific articles, which met the inclusion criteria previously established. The articles were selected and analyzed in the PubMed database. From the selected articles, categories were constructed according to the problem raised for this study, the following categories are: Risk factors for neonatal sepsis in an ICU; Most common clinical manifestations; Sepsis treatment process: medications used (antibiotics). Therefore, it is concluded that the identification of risk factors, clinical manifestations and the process of treatment and early diagnosis of sepsis, may contribute more effectively to the reduction of cases of sepsis that evolve to death, from this analysis you can perform the necessary interventions, with that, the expansion of data on this theme is necessary.

Keywords: Sepsis. Neonatology. Premature. Neonate.

INTRODUÇÃO

O avanço tecnológico evidenciado nos últimos anos vem propiciando o aumento da sobrevivência dos recém-nascidos (RN) com o peso e a idade gestacional cada vez menores, atingindo taxas de até 70% naqueles com mais que 25 semanas de gestação¹.

A sepse tem sido identificada como um problema de saúde pública, é um grande desafio para as instituições de saúde por ser uma das principais causas de morte de pacientes hospitalizados².

A sepse é definida como uma disfunção orgânica causada por uma resposta sistêmica desregulada do indivíduo à infecção, com grande potencial desfecho de óbito. Com relação aos critérios diagnósticos para a sepse em recém-nascidos, principalmente em prematuros, muito se tem discutido, no entanto, não há um consenso globalmente aceito, o que tem dificultado a implementação de critérios nas instituições de saúde e seus possíveis tratamentos³.

Pode-se dizer que a sepse neonatal é uma síndrome clínica grave que acomete, principalmente, os RNs pré-termo de peso inferior a 1.500 g e está associada à meningite, pneumonia, pielonefrite (infecção renal) ou gastroenterite. Essa modalidade infecciosa é a mais forte causa de óbito neonatal nos países em desenvolvimento⁴. A sepse é uma das principais causas de morbimortalidade no período neonatal. Acomete recém-nascidos a termo e prematuros, sendo o último grupo o mais vulnerável e também é responsável por, aproximadamente, metade dos óbitos ocorridos no período neonatal nos países desenvolvidos⁵.

Testes de isolamento e auxiliares de microrganismos, como hematologia e imunologia, foram utilizados para o diagnóstico de sepse, bem como sinais clínicos, incluindo os seguintes sintomas: instabilidade ao calor, dificuldade em respirar,

hipotonia, convulsões, irritabilidade, letargia, sintomas gastrointestinais, icterícia idiopática, pele pálida, sinais de sangramento, febre, hipotermia, falta de alcalose respiratória ou acidose respiratória e edema de balanço hídrico positivo. Apresenta também leucocitose ou leucopenia, marcadores inflamatórios (PCR, pró-calcitonina, IL-6), hipotensão, taquicardia inexplicada, aumento do débito cardíaco, baixa resistência vascular sistêmica, redução do débito urinário, hipoxemia (lesão pulmonar aguda)^{6,9}. Contudo, os sinais clínicos são inespecíficos, têm início silencioso e muitas vezes são confundidos com condições próprias da idade, assim como decorrentes da prematuridade, levando muitos casos de sepse a serem tratados por suspeita clínica e infecção não confirmada.

A Sepse é subdividida na Precoce e Tardia. A Precoce é evidenciada diretamente da mãe, cujo diagnóstico ocorreu dentro das primeiras 48 horas de vida com fatores de riscos maternos para infecção, também pode aparecer até o 7º dia de vida, normalmente nas primeiras 24 horas de vida¹⁰. A Tardia é de âmbito hospitalar, que reconhece sua certeza do diagnóstico de infecção ocorrida logo após as 48 horas de vida e pode ser causada por microrganismos do trato genital materno de origem hospitalar e outros fatores de risco ambiental^{6,11,12}. Os RN podem ser contaminados por microrganismos de forma horizontal em que a probabilidade de se desenvolver a Sepse Tardia é pelo contato indireto em ambientes contaminados¹². Entretanto, o RN também pode adquirir a infecção pelo parto normal ou vaginal. O local por onde o neonato passa é contaminado por bactérias ou bacilos com polaridade positiva, cuja transmissão pode se iniciar no período intra-útero ou no puerpério, através da ligação da mãe e da manipulação por profissionais no ambiente hospitalar¹³.

Alguns estudos executados confirmaram que os RN com peso abaixo de 1.500g tiveram desenvolvimento de episódios na fase tardia, e apresentando uma hemocultura positiva. Ainda definiram os fatores de risco associados ao maior risco de desenvolvimento de sepse neonatal tardia: muito baixo peso ao nascer, prematuridade extrema, escore de Apgar do 5º minuto menor ou igual a três^{4,14}. O diagnóstico da sepse tem que acontecer no início dos seus sintomas, do contrário o RN tende a ter uma probabilidade maior de evoluir para um choque séptico, uma coagulação disseminada intravascular e, conseqüentemente, levar ao óbito. O choque séptico pode ser considerado uma das causas mais elevadas da mortalidade infantil precoce¹⁵.

No mundo, cerca de metade das mortes entre crianças menores de cinco anos são RNs, evidenciando a sepse como uma das principais causas. A incidência de sepse neonatal acomete cinco milhões de óbitos em recém-nascidos, a maioria sendo diagnosticada em países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento, variando suas taxas de 7,1 a 38 por 1000 nascidos vivos na Ásia, de 6,5 a 23 por 1000 nascidos vivos na África e de 3,5 a 8,9 por 1000 nascidos vivos na América do Sul e Caribe. Nos Estados Unidos e Austrália, tem-se 6,0 a 9,0 por 1000 nascidos vivos^{16,17}. No Brasil, de acordo com dados nacionais disponibilizados no Sistema de Informação de Mortalidade (SIM), desenvolvido pelo Ministério da Saúde, estima-se que 60% da mortalidade infantil ocorre no período neonatal, sendo a SN uma das principais causas¹⁸. Dados internacionais demonstram que a morte no período neonatal correspondeu a 40% dos 7,6 milhões de óbitos que ocorreram entre menores de 5 anos, no ano de 2010. Esse número subiu para 43% em 2013³. Recentemente foi encontrada incidência de sepse neonatal em UTI de 36,3 por 1000 pacientes/dia e a taxa de mortalidade de 55,7%⁹. Além disso, observa-

se uma taxa de letalidade com diferença significativa entre instituições públicas (58,5%), e privadas (34,5%)⁸.

A prematuridade no Brasil é estimada em cerca de 9% dos RN. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que nascem anualmente um número de 15 milhões de prematuros no mundo inteiro, cujo um milhão desse montante logo após o nascimento evoluem para óbito. Muitos deles desenvolvem comorbidades, como: deficiência física, neurológica ou educacional ao longo da vida, gerando grande custo para as famílias e a sociedade⁶. A prematuridade é um dos riscos de maior relevância para o neonato, o pré-termo é de 8 a 11 vezes superior do que o recém-nascido a termo¹⁹.

Recém-nascidos de baixo peso submetidos a procedimentos invasivos durante o período de permanência na UTIN representam o grupo mais atingido por essa condição¹⁷. Nas UTIN, a mortalidade pela doença difere conforme o quadro clínico à admissão, e entre aqueles pacientes que evoluem com choque séptico. Além de que o agente etiológico encontrado e a presença de comorbidades influenciam no prognóstico²⁰.

É nesse contexto que a sepse neonatal surge como uma das grandes responsáveis pelo aumento da morbimortalidade, prolongando o momento de internação, elevando os custos sociais e econômicos e comprometendo o prognóstico dos RN. Destaca-se ainda que a sepse é uma das principais causas de óbito neonatal na segunda semana de vida do RN. RN sépticos apresentam três vezes mais chances de morrer do que aqueles que não desenvolvem sepse, mesmo após ajustes para fatores, como idade gestacional, sexo e outras doenças. Os que sobrevivem são de risco elevado para desenvolver outras morbidades, como displasia bronco pulmonar, por permanecerem mais tempo internados e são também de risco elevado para alterações de desenvolvimento²¹. A incidência da sepse

é variável e depende de características dos RN, como o nascimento e o peso, idade gestacional e pós-natal, bem como dos procedimentos assistenciais, dos métodos e de toda avaliação dos protocolos de vigilância de cada unidade¹¹.

Os procedimentos que influenciam o desenvolvimento da sepse são: Procedimentos invasivos sendo realizados na UTI; Uso de Ventilação Mecânica Prolongada (VM); Uso de tubo endotraqueal; Pronga nasal; Alimentação por via nasoentérica (SNE); Alimentação parenteral; Acesso venoso periférico (AVP); Cateter venoso central (CVC); Cateter arterial umbilical (CAU); Cateter venoso umbilical (CVU); Antibioticoterapia e longa permanência hospitalar^{6,22}. Dessa forma, intervenções preventivas tornam-se essenciais em uma UTI neonatal para minimizar e diminuir a exposição dos RN's a agentes patogênicos causadores de sepse²³.

Portanto, este artigo justifica-se pela necessidade em apresentar os seguintes aspectos referentes a essa temática: a incidência da Sepse Neonatal no âmbito hospitalar, que irá ocasionar fatores desencadeantes e respectivas consequências. Nessa perspectiva, o presente artigo contribuirá na assistência de Enfermagem no período Neonatal, diminuindo o índice de mortalidade evitável, contudo, visando a um impacto no baixo número de óbito de neonato pré-termo que desenvolve sepse. Esta revisão integrativa teve como objetivo analisar, a partir da literatura os principais fatores de risco de sepse neonatal, as principais manifestações clínicas e a antibioticoterapia mais prevalente.

MÉTODO DE REVISÃO INTEGRATIVA

Para a elaboração da presente revisão integrativa, as seguintes etapas foram percorridas: estabelecimento da hipótese, objetivos da revisão

integrativa, estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão de artigos (seleção da amostra); definição das informações a serem extraídas dos artigos selecionados; análise dos resultados; discussão e apresentação dos resultados e a última etapa consistiu na apresentação da revisão.

Para guiar a revisão integrativa, formulou-se a seguinte questão norteadora: Analisar os principais fatores de risco de sepse neonatal, as principais manifestações clínicas e a antibioticoterapia mais prevalente.

Para a seleção dos artigos, foi utilizada a base de dados: PUBMED (Us National Library of Medicine National Institutes of Health). Dessa forma, procurou-se ampliar o âmbito da pesquisa, minimizando possíveis erros nessa etapa do processo de elaboração da revisão integrativa. Os critérios de inclusão dos artigos definidos foram: artigos disponíveis na base de dados selecionados, no período compreendido entre 2014–2018; artigos publicados cuja metodologia adotada permitisse obter evidências fortes sobre sepse, artigos de pesquisa em seres humanos, análise de títulos e resumos que atendessem a temática proposta.

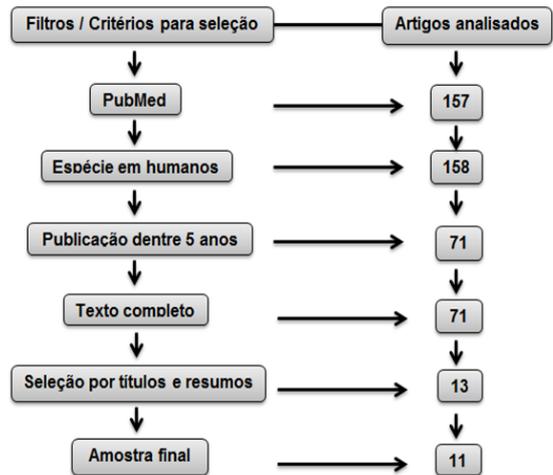
Em virtude das características específicas para o acesso à base de dados selecionada, as estratégias utilizadas para localizar os artigos tiveram como eixo norteador a pergunta e os critérios de inclusão da revisão integrativa, previamente estabelecidos para manter a coerência na busca dos artigos e evitar possíveis erros. As palavras-chave utilizadas foram sepse, prematuridade e neonatologia. A busca foi realizada pelo acesso on-line e, utilizando os quatro critérios de inclusão, a amostra final desta revisão integrativa foi constituída de 11 artigos.

Para a análise e posterior síntese dos artigos que atenderam aos critérios de inclusão, foi utilizado um quadro sinóptico especialmente construído para esse

fim, que contemplou os seguintes aspectos considerados pertinentes: títulos da pesquisa; nomes dos autores; ano; categorias, nome da revista; intervenção estudada; resultados; recomendações/conclusões.

A apresentação dos resultados e discussão dos dados obtidos foi feita de forma descritiva, possibilitando ao leitor a avaliação da aplicabilidade da revisão integrativa elaborada, de forma a atingir o objetivo desse método, ou seja, a avaliação do impacto da sepse neonatal em uma UTIN e determinar a prevalência da sepse na UTIN supracitada.

Figura 1 - Fluxograma dos critérios de seleção.



Quadro 1 - Apresentação da síntese dos artigos incluídos na revisão integrativa.

Cat.	Título do artigo / Revista	Autores / Ano	Intervenção estudada	Resultados	Recomendações/ Conclusão
1.	Serum bile acids in term and preterm neonates: A case-control study determining reference values and the influence of early-onset sepsis. -Medicine open.	Zöhrer, E Resch, B Scharnag, H Schlagenhauf, U Fauler, L Stojakovic, T - 2016	Determinar valores de referência sérum BA em recém-nascido a termo e prematuro.	Diante dos pesquisadores do estudo, o resultado da análise de regressão está associado à sepse precoce.	Determinar o peso e valores padrão de BA soro em recém-nascidos usando o HPLC. Em contraste com os estudos com septicemia, recém-nascidos sofrem a sepse precoce.
2.	Major determinants of survival and length of stay in the neonatal intensive care unit of newborns from women with premature preterm rupture of membranes. -The Journal Maternal	Kurek Eken, M Tüten, A Özkaya, E Karatekin, G Karateke, A - 2017	Avaliar os preditores de resultado em termos de tempo de permanência na Unidade Terapia Intensiva Neonatal (UTIN).	Em análise de regressão linear, peso ao nascer, pré-eclâmpsia foram confusão significativas para o estudo.	O estudo aponta que as complicações relacionados à prematuridade são os problemas mais importantes para que precauções devam ser tomadas.
3.	In the diagnosis of neonatal sepsis importance of gelsolin and relationship with mortality and morbidity. -Medical Hypotheses	Halis, H Gunes, T Korkut, S Saraymen, B - 2016	Determinar novos biomarcadores para o diagnóstico precoce da sepse neonatal, utilizando gelsolina.	Em frente aos casos estudados, a gelsolina plasmática diminuiu significativamente no paciente séptico.	Apesar dos avanços em cuidados neonatais e a nova geração de antibióticos, a sepse neonatal ainda é um das principais causas de morbidade e mortalidade.
4.	Late-onset sepsis due to Staphylococcus capitis 'neonatalis' in low-birthweight infants: a new entity? -Journal of Hospital Infection	Ben Said, M Hays, S Bonfils, M Jourdes, E - 2016	Avaliar a gravidade clínica da sepse relacionada ao Staphylococcus .	Das 10 crianças que apresentaram sepse, todas foram relacionadas à bactéria.	As manifestações clínicas e biológicas, de conclusões relacionadas a sepse e recém-nascidos de muito baixo peso.
5.	Comparison of early onset sepsis and community-acquired late onset sepsis in infants less than 3 months of age. -BMC Pediatrics	Bulkowstein, S Ben-Shimol, S Givon-Lavi, N Melamed, R Shany, E Greenberg, D - 2016	Comparar as características demográficas e clínicas de sepse precoce, tardia e adquirida na comunidade em lactantes.	Durante o período do estudo foram identificadas 558 hemoculturas positivos.	Ambos a sepse precoce foi baixas, em crianças judias em comparação com crianças beduínas. Este estudo foi caracterizado por taxas maiores e fatores de risco perinatal.

6.	Maternal age and outcome of preterm infants at discharge from the neonatal intensive care unit. -International Journal of Gynecology & Obstetrics	Eventov-Friedman, S Zisk-Rony, RY Nosko, S Bar-Oz, B - 2016	Avaliar o efeito da idade materna na sobrevivência e mobilidade dos recém-nascidos prematuros.	Neste estudo com neonatos, foram avaliadas as maiores morbidades.	A idade materna não foi associada como o maior risco de morbidade de prematuros neonatais.
7.	Elevated plasma and cerebrospinal fluid interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha concentration and combined outcome of death or abnormal neuroimaging in preterm neonates with early-onset clinical sepsis. -Journal of Perinatalogia	Basu, S Agarwal, P Anupurba, S Shukla, R Kumar, A - 2015	Determinar os principais contribuintes de mortalidade neonatal e suas sequelas no desenvolvimento neurológico de prematuros relacionadas à sepse.	Diante deste estudo, pesquisadores mostraram que neonatos têm uma alta significativa de elevação de escala de plasma.	A elevação do plasma está associada com o aumento no resultado combinado de morte ou neuroimagens anormais, em recém-nascidos prematuros na ausência de evidência clínica/microbiológica de meningite com elevada pressão preditiva.
8.	Pentoxifylline for treatment of sepsis and necrotizing enterocolitis in neonates. -Cochrane Library	Pammi, M Haque, KN - 2015	Avaliar o efeito de pentoxifilina intravenosa com um conjunto para a terapia em recém-nascidos.	Pentoxifilina utilizada como um adjunto para antibióticos em recém-nascidos com sepse.	Evidências de baixa qualidade em seus pequenos estudos sugerem que a pentoxifilina é mais eficaz.
9.	Neonatal outcome of extremely preterm Asian infants 28 weeks over a decade in the new millennium. -Journal of Perinatalogia	Agarwa, P Sriram, B Rajadurai, VS - 2015	Avaliar a mortalidade pré-descarga e morbidade neonatal, fatores de risco associados em prematuros externos asiáticos < 28 semanas.	A sobrevivência global teve um índice significativo elevado do aumento da idade gestacional.	Embora a tendência de sobrevivência em escala não tenha sentido, com o aumento da idade, a taxa de sobrevivência e a taxa de incidência aumentaram.
10.	Predictors of mortality and major morbidities in extremely low birth weight neonates. -Indian Pediatrics	Mukhopadhyay, K Louis, D Mahajan, R Kumar, P - 2013	Determinar os fatores de mortalidade em recém-nascidos, peso extremamente baixos.	Dos 68 recém-nascidos que morreram, 9 morreram nas primeiras 24 horas, 35 morreram entre 2 a 7 dias, 18 entre 8 e 28 dias e 6.	Descobrimos que peso ao nascer, choque, hipotensão e ventilação mecânica, tiveram um índice de mortalidade em recém-nascidos e de extremo baixo peso.
11.	Duration of vancomycin treatment for coagulase-negative Staphylococcus sepsis in very low birth weight infants. -British Journal of Clinical Pharmacology	Linder, N Lubin, D Hernandez, A Amit, L Ashkenazi, S - 2013	Investigar a associação entre a duração da vancomicina terapia e desfecho clínico em recém-nascidos de muito baixo peso decorrente da sepse.	A coorte do estudo incluiu 126 lactantes, 48 tratados durante 5 dias a 32 durante 7 dias. Cinco crianças foram diagnosticadas com endocardite infecciosa ou trombos aórtico e foram tratados durante > 10 dias.	O estudo aponta que o tratamento com vancomicina por 5 dias após a última hemocultura positiva não está associado a um resultado pior do que um tratamento mais prolongado, exceto na presença de complicação, como trombos e problema cardíaca.

Fonte: Dados retirados dos artigos selecionados para pesquisa.

RESULTADO E DISCUSSÃO

Esta revisão integrativa teve como amostra final onze artigos científicos, que atenderam aos critérios de inclusão previamente estabelecidos. Os artigos foram selecionados e analisados na base de dados PubMed. A

partir dos artigos selecionados, elaboramos um quadro que apresenta a síntese dos artigos incluídos, entretanto foram criadas categorias de acordo com a problemática levantada para este estudo. Essas categorias estão apresentadas a seguir.

Fatores de risco para a sepse neonatal em uma UTIN

Os resultados presente do referencial teórico mostram que os fatores de risco que estão francamente relacionados com a Sepse Neonatal são, os fatores relacionados à UTIN; fatores relacionados às condições de nascimento, prematuridade e fatores maternos e gestacionais.

Ao analisar o estudo, verificou-se que fatores relacionados à UTIN estão intimamente relacionados a procedimentos invasivos e contaminação presentes nos setores hospitalares. Os microrganismos infectam recém-nascidos por contato humano ou indireto com o ambiente contaminado. Assim, a transmissão horizontal é um fator importante na evolução da sepse neonatal⁶.

Portanto, a sepse é o fator mais importante que leva ao baixo peso ao nascer, parto prematuro e morte secundária. Estudos demonstraram que, devido ao forte vínculo entre os resultados perinatais e a idade gestacional ao nascimento, apesar do aumento do risco de infecções neonatais e maternas, a maioria das intervenções analisadas visa prolongar a gravidez após a ruptura da membrana. Assim, a extensão do período latente é importante para a prematuridade e fatores de risco do recém-nascido. Em vista do estudo, os autores sugeriram que os partos prematuros deveriam ser evitados para prevenir infecções e prolongar o período latente, a fim de reduzir a prematuridade relacionada aos resultados que levam ao aumento da morbimortalidade. Deste modo, os autores chegaram a uma concepção de que existem muitos fatores de risco associados à sepse neonatal para serem descritos^{38,40}.

A sepse tardia está associada a fatores pós-parto e a numerosos tratamentos na UTI aos quais os recém-nascidos são suscetíveis, como cateteres, tubo endotraqueal / ventilação mecânica, punções venosas, nutrição parenteral, antibioticoterapia de amplo espectro, monitoramento invasivo, prematuridade e

permanência hospitalar prolongada (mais de 1 semana), intervenções cirúrgicas, transmissão horizontal, violando os princípios de prevenção e controle de infecções hospitalares, como higiene das mãos de cuidadores e profissionais de saúde, desinfecção inadequada do ambiente e superpopulação de recém-nascidos na enfermaria neonatal^{12,33}.

Entre os fatores de risco para a sepse precoce, destacam-se: ruptura prematura de membranas em gestações menores que 37 semanas; corioamnionite; infecção materna do trato urinário; colonização materna por *Streptococcus* beta hemolítico do grupo B; parto prematuro (idade gestacional < 37s); febre materna (> 38°C); taquicardia materna (> 100 bpm); ruptura prolongada de membranas (> 18h); líquido amniótico fétido e alterações laboratoriais (leucocitose > 15.000) durante o pré-natal. O risco de infecção aumenta oito a dez vezes em relação aos recém-nascidos a termo quando a prematuridade estiver associada à ruptura prolongada de membranas¹². Um achado que chama atenção neste estudo, foram a descoberta de outros tipos de fatores, como: menor peso ao nascer e idade gestacional, asfixia, síndrome de escape de ar, esclerema, convulsões e insuficiência renal aguda, bem como os fatores associados à ocorrência de sepse, período prolongado de internação, falhas nas precauções padrão e condições de insalubridade do ambiente de uma UTI. Foram esses os fatores de risco que condicionam a mortalidade^{24,36}.

Em ambiente intra-uterino e durante o nascimento, o feto e o recém-nascido podem ser colonizados por microrganismos através da contaminação no trajeto do canal de parto com a flora genital materna (*Lactobacillus* sp., *Corinebacterium* sp., *Staphylococcus* sp., *Streptococcus* A, B e D, *Neisseria gonorrhoeae*, *Clamidia trachomatis*, bacilos entéricos gram- negativos, anaeróbios, vírus e fungos) ou pela via

transplacentária (*Listeria monocytogenes*, *Haemophilus influenzae* tipo B, *Haemophilus parainfluenzae* e *Streptococcus pneumoniae*)¹³.

Manifestações clínicas mais comuns

Sepse neonatal é uma infecção bacteriana invasiva que ocorre durante o período neonatal. É, portanto, uma síndrome clínica definida por sinais sistêmicos de infecção acompanhada de bactérias, no primeiro mês de vida, com ou sem hemocultura positiva. Quanto menor o peso do recém-nascido, maior o risco de adquirir sepse neonatal²⁵.

A apresentação clínica da sepse é variada e inespecífica, muitas vezes confundida com mudanças fisiológicas. Os sintomas variam de leve a grave choque séptico e são geralmente manifestados nas primeiras 24 horas de vida. Durante o parto, alguns sinais de sofrimento, como taquicardia fetal e líquido amniótico de mecônio vermelho, podem ser indicadores iniciais. Um índice de Apgar de 6 está associado a um aumento de até 36 vezes risco de infecção, levando em consideração a possível manifestação precoce em recém-nascidos que necessitam de suporte na sala de parto²⁶.

Vijayvergia, Gupta e Goyal.²⁷ descrevem que existem achados clínicos mais evidentes, como: hipotermia, recusa em sugar ou alimentação inadequada, febre, má perfusão, letargia, bradicardia ou taquicardia, acidose metabólica, hipoglicemia ou hiperglicemia, dificuldade respiratória (taquipneia, gemência, retrações torácicas, batimentos de asas nasais), manifestações cutâneas, incluindo petéquias, abscesso e escleredema. Um resultado ininteressante no decorrer estudo que, foram achados outros tipos de manifestações clínicas, como: convulsões, instabilidade térmica, palidez cutânea, icterícia idiopática e as moléstias infecciosas que podem acarretar diferentes

sintomas, ao agente infeccioso. Entre os sintomas das doenças infecciosas, podem-se citar, dor de cabeça, dor no corpo, dores abdominais, diarreia, náusea, vômito, cansaço, mal-estar, dor ao urinar, corrimento nasal, entre tantos outros. A inflamação já diz respeito à reação do organismo aos danos causados por agentes químicos, físicos ou biológicos^{28,34}.

No entanto, os sinais clínicos são inespecíficos, começam silenciosamente e, muitas vezes, são confundidos com condições específicas da idade, bem como as decorrentes de prematuridade, levando muitos casos de sepse a serem tratados por suspeita clínica e infecção não confirmada.

Antibioticoterapia para o tratamento da sepse

Devido ao potencial de impacto negativo e à apresentação variável, a suspeita de sepse é uma constante na rotina diária do neonatologista. Em geral, testes laboratoriais são realizados em qualquer RN com fatores de risco, independentemente da presença de sinais clínicos. Para os sintomáticos, recomenda-se avaliação diagnóstica completa e antibioticoterapia²⁹.

A antibioticoterapia empírica deve levar em consideração os agentes etiológicos mais prováveis e suas respostas aos antibióticos. Embora o germe mais frequente na sepse neonatal tardia seja o estafilococo coagulase negativo meticilino resistente, não significa que o esquema empírico inicial deva incluir a vancomicina. Vários estudos mostram que o não uso da vancomicina no esquema antibiótico empírico inicial não aumenta a mortalidade, a duração da bacteremia e as complicações atribuídas à sepse neonatal tardia^{30,31}.

Logo em seguida, os autores do estudo investigaram a associação entre a duração da terapia de vancomicina com relação aos resultados clínicos em crianças com sepse tardia. Os resultados mostraram que, quando o curso da doença era simples, começando com

a última hemocultura positiva, o tratamento com vancomicina por 5 dias foi menos eficaz que o tratamento a longo prazo e não estava relacionado à recorrência da coagulase negativa do estafilococo³⁵.

Quanto ao estudo, crianças com sepse tardia necessitavam de tratamento com vancomicina por 5 dias após a última hemocultura positiva, isso não está associado a um resultado pior do que o tratamento mais longo, exceto, na presença de complicações como trombos ou vegetação cardíaca. Os autores destacam que, é um estudo multicêntrico prospectivo e bem controlado e garante permitir futuras restrições ao uso de vancomicina em UTI neonatais³⁵.

Outros achados incluíram a pentoxifilina como um medicamento adjuvante para o tratamento empírico da sepse neonatal, que pode reduzir a mortalidade durante a hospitalização sem efeitos adversos. Foram identificados seis ensaios clínicos randomizados sobre os resultados neonatais. Esses estudos incluíram 416 crianças diagnosticadas com sepse e sobre o uso da pentoxifilina. As evidências de baixa qualidade desses estudos indicam uma diminuição em toda a mortalidade durante a hospitalização. Durante a análise do subgrupo de todas as causas de morte durante a hospitalização, o tratamento com pentoxifilina reduziu as mortes neonatais por sepse confirmada, sepse Gram-negativa e sepse tardia em prematuros. Não foram observadas reações adversas à pentoxifilina nos ensaios clínicos, incluindo reações adversas hematológicas que afetam a função das plaquetas, glóbulos brancos e vermelhos. Os autores compararam a pentoxifilina como outras formas de dosagem adjuvantes que podem reduzir os danos inflamatórios durante o tratamento da sepse neonatal³⁷.

Apesar dos avanços no atendimento neonatal e da nova geração de antibióticos utilizados no tratamento da sepse, ainda há muito de ser falado. Estudos revelaram que a gelsolina é um novo método para curar

a sepse grave, ela faz ligação e degradação da actina. Além disso, moléculas pró-inflamatórias e biologicamente ativas se ligam ao pGSN, como ácido graxo (LTA), fator de ativação plaquetária (FAP), lipopolissacarídeo (LPS), ácido lisofosfatídico, esfingosina-1 e fosfato de fibronectina. Esses mediadores funcionam através de muitas funções fisiológicas e patológicas, como regulação alto-imune, angiogênese e desenvolvimento do sistema nervoso. A gelsolina extracelular inibe a atividade de despolimerização das actinas F-LPS e LTA ligadas à gelsolina, que é o principal fator de virulência das bactérias gram-negativas e positivas. Portanto, a gelsolina inibe a liberação de IL-8 de neutrófilos humanos submetidos a ATL e LPS e ajuda no tratamento de sepse na UTI³⁹.

Os recém-nascidos diagnosticados com sepse devem ser tratados na UTI, pois as medidas de suporte são tão importantes quanto o tratamento com antibióticos. O RN deve ser monitorado de perto com sua frequência cardíaca, frequência respiratória, saturação de oxigênio no sangue, pressão arterial, controle térmico, diurese, glicose no sangue, infusão de solução eletrolítica e suporte nutricional¹⁵.

O tratamento da sepse precoce deve ser iniciado na mãe antes do parto, na presença de fatores obstétricos que indicam risco de infecção do neonato. O uso de penicilina na sepse precoce, e eventualmente na tardia, é recomendada nas seguintes situações: (i) relato prévio de RN com doença invasiva; (ii) urocultura positiva durante a gestação; (iii) trabalho de parto prematuro sem causa aparente; (iv) febre intraparto > 38° C sem causa aparente; e (v) ruptura de membranas por tempo superior a 18 horas. Dessa forma, o tratamento recomendado da sepse precoce é por meio do uso de Penicilina (Penicilina Cristalina ou Ampicilina) e Aminoglicosídeo (Gentamicina ou

Amicacina), e da sepse tardia é por meio de antibióticos empíricos, tais como: Oxacilina e Amicacina³².

Biomarcadores usados no desfecho clínico da sepse

Neste estudo, observou-se que, HPLC-HRMS de alta sensibilidade foi usado para determinar o valor de referência do ácido biliar (nível AB) dentro de 72 horas após o nascimento em prematuros saudáveis, cujo, a idéia era determinar se o nascimento do neonato afetaria os nível AB. Os autores descobriram que os níveis de AB de dois bebês prematuros com sepse foram significativamente reduzidos⁴¹.

Inicialmente, eles descobriram que, recém-nascidos saudáveis tinham níveis séricos de AB mais altos que os adultos. Segundo, não encontramos diferença nos níveis de AB entre bebês a termo e prematuros. Terceiro, os autores descobriram que os neonatos prematuros a termo com sepse apresentaram níveis de AB significativamente menores do que o grupo controle pareado pela a idade gestacional. Para concluir o estudo, os autores confirmaram que os níveis de AB variam entre os recém-nascidos, lactentes, crianças e adultos. Eles sugeriram a diminuição dos níveis de AB nos neonatos com sepse. Por serem fatores independentes relacionados à sepse, em futuros bebês prematuros e a termo, os níveis séricos de AB podem ser considerados como parâmetros suplementar para o desfecho clínico da sepse⁴¹.

Já em outro estudo, foi observado um aumento nos níveis plasmáticos e na concentração de IL-1 β e TNF α no líquido cefalorraquidiano de bebês prematuros e com muito baixo peso ao nascer. Na ausência de evidências clínicas e microbiológicas para meningite, o aumento das concentrações de citocinas está altamente correlacionado com os resultados de morte ou anormalidades. Uma série de estudos em animais de

monstrou que as células alvo dos lipopolissacarídeos (LPS) podem causar danos cerebrais⁴².

O aumento proporcional na concentração do nível de IL-1 β de TNF α é mais significativo. Alguns autores relataram primeiro a regulação da IL-1 β após a infecção. Após a infecção, a IL-1 β foi analisada para caracterizar o receptor da IL-1, a expressão de antagonistas da IL-1R e a indução de efeitos em cérebros humanos, pode acarretar lesões. Os autores descobriram que a superexpressão da IL-1 β está associada ao receptor reativo da IL-1. Concluindo, mesmo na ausência de evidências clínicas e microbiológicas de meningite, o aumento no plasma e no líquido cefalorraquidiano IL-1 β e TNF α está associado a resultados gerais, portanto, pode ter um aumento de morte neonatal ou anormalidades de neuroimagem em bebês sépticos prematuros. Tanto a IL-1 β quanto o TNF α podem ser usados como indicadores precoces de morte ou anormalidade na neuroimagem⁴².

CONCLUSÃO

Concluindo esta revisão integrativa cujo objetivo foi analisar a prevalência de sepse neonatal, os 11 artigos analisados revelaram que a idade gestacional, o peso de nascimento e os procedimentos a que os recém-nascido são submetidos têm uma forte relação com a sepse.

Mesmo com o avanço tecnológico na UTI neonatal no decorrer do tempo, a taxa de mortalidade no período neonatal ainda é alta. Porém, fatores de prevenção, em que a atuação da equipe de enfermagem, que passa maior parte do tempo com o paciente, é de fundamental importância para diminuir riscos de mortalidade aos recém-nascidos. Buscando-se na abordagem da literatura levantada para a realização deste estudo, foi possível verificar que fatores

relacionando as condições maternas, gestacionais, prematuridade, procedimentos e tempo de permanência em uma UTI neonatal implicam o risco para a sepse neonatal que, sem o diagnóstico e tratamento precoce, pode levar o recém-nascido a óbito.

Diante do que foi explanado, é notório que a sepse é um grande problema de saúde, tanto em instituições públicas quanto privadas. Portanto, conclui-se que a identificação dos fatores de riscos, as manifestações clínicas e processo de tratamento e diagnóstico precoce de sepse poderão contribuir mais efetivamente para a diminuição dos casos que evoluem ao óbito. A partir desta análise, poder-se-ão realizar as intervenções necessárias e com isso, a ampliação de dados sobre esta temática se faz necessária.

REFERÊNCIAS

1. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Walsh MC, Carlo WA, Shankaran S, *et al.* Trends in care practices, morbidity, and mortality of extremely preterm neonates, 1993-2012. *Jama*. 2015;314(10):1039-51.
2. Barreto MFC, Dellaroza MSG, Kerbauy G, Grion CMC. Sepsis in a university hospital: a prospective study for the cost analysis of patients' hospitalization. *Rev Esc Enferm USP*. 2016;50(2):302-8.
3. Wynn JL. Defining neonatal sepsis. *Curr Opin Pediatr*. 2016;28(2):135-40.
4. Pires SA, Almeida NMS. Mortalidade por septicemia bacteriana: um estudo descritivo no período perinatal. *Rev Enferm Contemp*. 2016;5(1):78-86.
5. Hug L, Sharrow D, Sun Y. Levels and Trends in Child Mortality. Report 2014 Estimates Developed by the UN Inter-agency Group for Child Mortality Estimation. Unicef, WHO, editors. 2017. 40 p.
6. Silva SMR, Motta GDCPD, Nunes CR, Scharodosim JM, Cunha MLCD. Sepse neonatal tardia em recém-nascidos pré-termo com peso ao nascer inferior a 1500g. *Rev Gaúcha Enferm (Online)*. 2015;36(4):84-9.
7. Boechat AL, Boechat NO. Sepse: diagnóstico e tratamento. *Rev Soc Bras Clín Méd*. 2010;8(5):420-427.
8. Instituto Latino Americano de Sepse (ILAS). Sepse: um problema de saúde pública/Instituto Latino-Americano para Estudos da Sepse. Brasília: Conselho Federal de Medicina. 2015. 90f.
9. Machado FR, Cavalcanti AB, Bozza FA, Ferreira EM, Carrara FSA, Sousa JL, *et al.* The epidemiology of sepsis in Brazilian intensive care units (the Sepsis Prevalence Assessment Database, SPREAD): an observational study. *Lancet infect. dis*. 2017;17(11):1180-9.
10. Hammad E, Zainab MS. Meta-Analysis on Factors Influencing Early Onset Neonatal Sepsis. *Sch J Appl Sci Res*, 2018;1(8):20-2.
11. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Critérios Diagnósticos de Infecção Associada à Assistência a Saúde Neonatologia. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2017. 65f.
12. Freitas CBS, Teixeira GM, Lana PDP, Zopelaro RBA, Pinto ES. O. Sepse neonatal: fatores de risco associados. *Rev Científica Univçosa*. 2016;8(1):883-9.
13. Souza FFTI. Sepse neonatal: diagnóstico e tratamento. Monografia [Graduação em Enfermagem] – Porto velho: Faculdade São Lucas; 2015.
14. Softić I, Tahirović H, Di Ciommo V, Auriti C. Bacterial sepsis in neonates: Single centre study in a Neonatal intensive care unit in Bosnia and Herzegovina. *Acta Med Acad*. 2017;46(1):7-15
15. Cardoso SMS. Sepse neonatal: identificação precoce dos sinais e sintomas pela enfermagem. Monografia [Especialização em Enfermagem em UTI neonatal e pediátrica] – Salvador: Atualiza; 2015.
16. World Health Organization (WHO). World Health Statistics 2018: monitoring health for the SDGs: sustainable development goals. Geneva: World Health Organization; 2018. 100 p.
17. Berardi A, Cattelani C, Creti R, Berner R, Pietrangiolillo Z, Margarit I, Maione D, Ferrari F. Group B streptococcal infections in the newborn infant and the potential value of maternal vaccination. *Expert Review of Anti-infective Therapy*. 2015;13(11):1387-99.
18. Ministério da Saúde (BRASIL). Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS). Informações de Saúde (TABNET). Brasília: Ministério da Saúde. 2017.
19. Sociedade Brasileira de Pediatria. Departamento Científico de Neonatologia. Nascimento seguro. Rio de Janeiro: Documento científico; 2018. 16f.
20. Pedro, T. D. C. S., Morcillo, A. M., & Baracat, E. C. E.. Etiologia e fatores prognósticos da sepse em crianças e adolescentes admitidos em terapia intensiva. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2015;27(3):240-46.
21. Hornik CP, Fort P, Clark RH, Watt K, Benjamin DK Jr, Smith PB, Manzoni P, Jacqz-Aigrain E, Kaguelidou F, Cohen-Wolkowicz M. Early and late onset sepsis in very-low-birth-weight infants from a large group of neonatal intensive care units. *Early Hum Dev*. 2012; 88(Suppl 2):69-74.
22. Nagata E, Brito ASJ, Matsuo T. Infecções hospitalares em uma unidade de terapia intensiva neonatal: um estudo de coorte de três anos. *J Infect Control*. 2015;4(1):01-05.
23. Oliveira COP, Souza JRS, Machado RC, Feijão AR, Souza NL. Fatores de risco para sepse neonatal em unidade de terapia: estudo de evidência. *Cogitare Enferm*. 2016;21(2):01-09.
24. Ambalavanan N, Carlo WA. Comparison of the prediction of extremely low birth weight neonatal mortality by regression analysis and by neural networks. *Early Hum Dev*. 2001;65(2):123-37.
25. Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais (FHEMIG). Diretrizes clínicas: protocolo clínico. Sepse Neonatal. 2019.21f.
26. Edmond K, Zaidi A. New approaches to preventing, diagnosing and treating neonatal sepsis. *PLoS Medicine*. 2010; 7(3):100-13.

27. Vijayvergia V, Gupta S, Goyal J. Neonatal Septicemia-Bacteriological Spectrum and Antibiogram-A Study from a Tertiary Care Center of North India. *Int J Curr Microbiol App Sci.* 2015;5(11):741-50.
28. Instituto Latino Americano de Sepse (ILAS). Implementação de protocolo gerenciado de sepse – protocolo clínico: atendimento ao paciente adulto com sepse/choque séptico. Brasília: Conselho Federal de Medicina. 2018.14f.
29. Puopolo KM. Bacterial and Fungal Infections. In: Hansen AR, Eichenwald, EC, Stark AR, Martin CR. Cloherty and Stark's manual of neonatal care. 8ª ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2017. p. 684-719.
30. Chiu CH, Michelow IC, Cronin J, Ringer SA, Ferris TG, Puopolo KM. Effectiveness of a guideline to reduce vancomycin use in the neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J.* 2011;30(4):273-8.
31. Romanelli RM, Anchieta LM, Bueno E, Silva AC, Rosado V, Clemente WT. Empirical antimicrobial therapy for late-onset sepsis in a neonatal unit with high 86 Procianny RS, Silveira RC prevalence of coagulase-negative Staphylococcus. *J Pediatr. (Rio J).* 2016;92(5):472-8.
32. EBSEH. Hospitais Universitários Federais. Protocolo Clínico Divisão Médica/11/2019. Condutas Médicas na Sepse Neonatal Precoce e Tardia. 2019. Disponível em: <http://www2.ebserh.gov.br/documents/147715/0/Sepse+Neonatal+-+vers%2B%C3%BAo+final.pdf/cd5e038d-ab70-4416-b210-b08dfc48c04c>
33. Mukhopadhyay K, Louis D, Mahajan R, Kumar P. Predictores of mortality and major morbidity in extremely low birth weight. *Indian Pediatrics.* 2013.
34. Bem Said M, Hoys S, Bonfils M, Jourdes E. Late-onset sepsis due to staphylococcus capitis neonatalis in low birthweight infants: a new entity. *Journal of Hospital Infection.* 2016; 98(2):95-8.
35. Linder N, Lubin D, Hernandez A, Amit L, Ashkenazi S. Duration of vancomycin treatment for coagulase negative staphylococcus sepsis in very low birth weight infants. *British Journal of Clinical Pharmacology.* 2013;76(1):58-64.
36. Eventov, Friedman S, Zisk-Rony RY, Nosko S, Bar-Oz B. Maternal age and outcome of preterm infants at discharge from the neonatal intensive care unit. *International Journal of Gynecology e Obstetrics.* 2016.
37. Pammi M, Haque KN. Pentoxifylline for treatment sepsis and necrotizing enterocolitis in neonates. *Cochrane library.* 2015.
38. Kurek Eken M, Tuten A, Ozkaya E, Karatekin G, Karateke A. Major determinantes of survival and length of stay in the neonatal intensive care unit of newborns from women with premature preterm rupture of membranes. *The Journal Maternal. Califórnia.* 2017.
39. Holis H, Gunes T, Korkut S, Saraymen B. In the diagnosis of neonatal sepsis importance of gelsolin and relationship with mortality and morbidity. *Medical Hypotheses.* 2016; 94(2):77-80.
40. Agarwa P, Sriram B, Rajadurai VS. Neonatal outcome of extremely preterm asian infants 28 weeks over a decade in the new millennium. *Journal of Perinatology.* 2015.
41. Zoher E, Resch B, Scharnay H, Schlagenhawf U, Fawler L, Stojakovic T. Serum bile acids in term and preterm neonate: A case-control study determining reference values and the influence of early-onset sepsis. *Medicine open.* 2015.
42. Basu S, Agarwal P, Anupurba S, Shukla R, Kumar A. Elevated plasma and cerebrospinal fluid interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha concentration and combined outcome of death or abnormal neuroimaging in preterm neonates with early-onset clinical sepsis. *Journal of perinatology.* 2015.