DIAGNÓSTICO OPORTUNO DA SEPSE NEONATAL COMO PROTETORES DAS MORTES NEONATAIS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA

Bruna Pereira Madruga (PIBIC/CNPq), Camila Marinelli Martins, Kamila Mayara Mendes, Laryssa De Col Dalazoana Bayer, Pollyanna Kássia de Oliveira Borges (Orientador), e-mail: pollyannakassia@hotmail.com

Universidade Estadual de Ponta Grossa/ Departamento de Enfermagem e Saúde Pública/ Setor de Ciências Biológicas e da Saúde.

Saúde Coletiva e Epidemiologia.

Palavras-chave: Neonatal sepsis, Diagnosis, Mortality**.**

Resumo

A sepse neonatal é uma síndrome clínica decorrente de infecção bacteriana, alterações clínicas e laboratoriais presentes no recém-nascido (RN). Quando diagnosticada e tratada tardiamente, pode levar a óbito. O objetivo do presente estudo foi realizar uma revisão sistemática qualitativa dos estudos sobre métodos e oportunidade de diagnóstico da sepse neonatal que poderiam proteger contra a morte neonatal. Foram obtidos 15.501 artigos com os descritores nas bases selecionadas, 3.051 após remoção das duplicatas, 368 após triagem de títulos e 27 após triagem de resumos. Os métodos foram: Interleucinas, PCR, temperatura, fibrinogênio, parâmetros de volume, condutividade e dispersão, fibronectina, antitrombina inicial, parâmetros hematológicos, HLA-DR, DNI, T3,T4,e TSH. No geral, os estudos trouxeram a qualidade diagnóstica de cada método e apenas 8/27 avaliaram os métodos como protetores do óbito neonatal, evidenciando escassez de estudos com este propósito. O presente estudo apontou múltiplos marcadores celulares para serem utilizados de forma conjunta para melhorar o diagnóstico da sepse e a necessidade de estudos de prognóstico e oportunidade.

Introdução

A sepse é uma das principais causas de morbimortalidade neonatal, trata-se de uma síndrome clínica decorrente de infecção bacteriana, alterações clínicas e laboratoriais no recém-nascido (RN), podendo ser precoce, quando ocorre nas primeiras 48 a 72 horas de vida e associada às complicações obstétricas maternas e à prematuridade, ou tardia, quando ocorre após as primeiras 48 a 72 horas de vida e associada a fatores pós-natais e múltiplos procedimentos realizados na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (SILVEIRA; PROCIANOY, 2012).

O diagnóstico precoce é difícil devido à pouca diferenciação entre neonatos sépticos e não sépticos, os sinais e sintomas iniciais são sutis e não específicos, o isolamento do microrganismo patogênico (padrão ouro) requer, pelo menos, 48-72 horas para crescimento adequado, e culturas negativas não excluem a presença de infecção. Técnicas com marcadores bioquímicos e inflamatórios não facilitam o diagnóstico, pois suas sensibilidades e especificidades são baixas. Ainda não há consenso sobre o teste diagnóstico que atenda às necessidades de tempo oportuno, alta sensibilidade e especificidade, fácil execução e baixo custo para o diagnóstico da sepse neonatal, porém literatura recomenda que a combinação entre diferentes

técnicas pode fortalecer o diagnóstico (BOSKABADI et al., 2013; CELIK et al., 2012; LEE et al., 2013; PLADYS et al., 2015).

O objetivo do presente estudo foi realizar uma revisão sistemática da literatura sobre prognóstico e oportunidade dos métodos de diagnóstico da sepse neonatal que poderiam proteger contra a morte neonatal.

Materiais e Métodos

O método utilizado foi revisão sistemática seguindo as etapas: identificação do tema, seleção dos descritores, busca na literatura, importação dos dados, remoção de duplicatas (com um gerenciador de referências comercial), triagem de títulos e resumos, leitura completa dos artigos e síntese qualitativa dos dados.

A coleta de dados foi realizada de outubro a dezembro de 2017, não houve limite de data na pesquisa e as bases bibliográficas selecionadas foram: PubMed, SciELO, MEDLINE, BIREME, Scopus e Embase com os descritores: *Neonatal sepsis, Diagnosis e Mortality* e seus sinônimos. Os critérios de inclusão foram: estudos epidemiológicos (ensaio clínico, coorte, caso-controle, prospectivo, retrospectivo, transversal ou longitudinal); idioma inglês, espanhol ou português; caracterização da população estudada e do método diagnóstico. Os critérios de exclusão foram: editoriais, cartas ao editor, opinião de especialistas, revisões de literatura. As variáveis analisadas foram: autor, ano de publicação, local geográfico, local de realização do estudo, tipo de estudo, grupos (casos, suspeitos, controle), tipo de sepse avaliada, prova diagnóstica testada, sensibilidade, especificidade e principais achados.

Este estudo é parte do projeto “Internamentos de recém-nascidos atendidos em Unidades de Terapia Intensiva Neonatal dos Campos Gerais, Paraná, Brasil” aprovado pela COEP/UEPG sob parecer: 2.414.044, CAEE: 74897717.0.0000.0105/2017.

Resultados e Discussão

Foi obtido um total de 15.501 artigos. Após a remoção de duplicatas, obteve-se 3.051, após a triagem de títulos obteve-se 368 e após a triagem de resumos, obteve-se 27 artigos para síntese qualitativa. 21/27 foram realizados na Ásia, 2 na África, 3 na Europa e 1 na América do Norte, sendo publicados entre 1980 e 2018. A população alvo foram RN hospitalizados em unidades de terapia intensiva ou em hospitais e o n amostral variou de 27 a 420. A definição de caso mais frequente foi a cultura de sangue positiva, a definição de suspeito foi a cultura negativa e presença de sinais clínicos anormais e controles/não casos como sem sinais e negativos na cultura. Os principais métodos de diagnósticos realizados foram os exames hematológicos e marcadores inflamatórios.

Em relação a Interleucina como método de diagnóstico, Gonzalez et al. não encontrou diferença na IL-8 entre RN com e sem sepse e a IL-6 foi maior nos RN com sepse. Segundo Boskabadi et al., RN com IL-6 >10,85Pg/ml e IL-8 >64,05 Pg/ml pg/ml tiveram mais sepse (92% e 85% de sensibilidade, respectivamente). E Celik et al. constatou que RN com IL-6 >18,9 pg/ml tiveram mais sepse (82% de sensibilidade).

Quando utilizado a Proteina C-reativa, Jeon et al. encontrou que mães com PCR >1,22 mg/dL tiveram mais chance de ter RN com sepse. Já Celik et. al constatou que RN com PCR >7,6 mg/dL tiveram mais sepse (72% de sensibilidade).

Celik et al. estudou diferentes métodos e RN com MNV (volume médio de neutrófilos) >157,15, VWD (largura de distribuição de volume) >37,44 , MNC

(condutividade) <159,3, CDW (Largura de distribuição de condutividade) >12,3 e MNS (dispersão) <127,5 tiveram mais sepse (79%, 60%, 66%, 78% e 60% de sensibilidade, respectivamente).

Kocak et al. investigou Fibronectina e pré-termos <90 µg/ml e termos <100 µg/ml tiveram mais sepse confirmada (100% de sensibilidade). Ersoy et al. encontrou que RN com Antitrombina inicial <15 mg/dL e Fibronogênio <150 mg/dL tiveram mais sepse (62% e 92,3% de sensibilidade, respectivamente).

Annam et al. avaliou o papel do Sistema de Escore Hematológico do Sangue do Cordão como um método de triagem preditiva e encontrou que RN com contagem total de leucócitos ≥25.000 mm3, contagem de neutrófilos >8.000 mm3, razão I/T (Proporção de contagem imatura/ total) >0.2, razão I/M (Relação imaturo/ maduro) >0.3, morfologia de neutrófilos >30%, contagem de plaquetas <1.50.000 ml, microESR >15 mm/hr e nRBC's (Glóbulos vermelhos nucleados) >10/100 WBCs tem mais sepse.

Quanto aos métodos de diagnóstico como protetores do óbito neonatal, Ahmad et al. obteve hipotermia moderada e leve teve maior taxa de mortalidade. Genel et al. que avaliou neonatos com HLA-DR <30%, Lee et al. analisou que RN com DNI (Índice delta de neutrófilos) <12% podem ser preditores de óbitol. Kocak et al. observou que pre-termos com Fibronectina <45µg/ml e termos com Fibronectina <50µg/ml podem ser preditores de óbito. Boskabadi et al. encontrou que RN com IL-6 (Interleucina-6) >78,2 pg/ml tiveram maior risco de óbito. Ersoy et al. encontrou que baixos níveis de antitrombina e altos níveis de fibrinogênio aumentam o risco de óbito. E, por fim, Kurt et al. verificou que quanto menor o T3, T4 e TSH, maior o risco de óbito.

Embora o objetivo deste estudo fosse evidenciar métodos e oportunidade de diagnóstico na proteção contra a morte neonatal, constatou-se uma falta de estudos a respeito da oportunidade e poucos estudos de prognóstico do diagnóstico na proteção da morte. Uma grande variabilidade de testes moleculares tem sido estudada no cenário neonatal, o que poderia contribuir com a redução do uso desnecessário de antibióticos e da mortalidade de RN por sepse. Contudo, nem sempre, estes testes são acessíveis, pois tem alto custo final (kits, equipamentos e capacitação humana para coleta e realização) e o emprego de biomoléculas acaba sendo mais vantajoso em relação ao custo-benefício quando comparado a métodos tradicionais.

Devido ao grande volume de dados obtidos com o propósito inicial da pesquisa, optou-se em apenas realizar as etapas de revisão sistemática da literatura e análise qualitativa para diagnóstico da sepse neonatal. A dificuldade em realizar a meta-análise ocorreu devido à falta de consenso dos métodos de diagnóstico utilizados, tornando difícil a análise estatística dos resultados dessas pesquisas.

Conclusões

O presente estudo encontrou que uma grande variedade de métodos tem sido estudada na obtenção de resultados para melhorar o diagnóstico da sepse neonatal e, no geral, apontou que esses múltiplos métodos podem ser utilizados de forma conjunta para aumentar a sensibilidade e especificidade das provas. Houve poucos estudos de prognóstico do método diagnóstico e como protetor da morte do RN com achados dispersos. Não houve estudos de oportunidade diagnóstica. Assim, conclui-se que ainda não há consenso nos métodos e há necessidade de mais estudos sobre oportunidade.

Agradecimentos
Ao programa PIBIC/CNPq pelo apoio financeiro referente ao custeio das bolsas de estudo. Agradeço também a Professora Pollyanna pela oportunidade de realizar este projeto pesquisa e à Professora Dra. Camila Marinelli pelo apoio na coleta e análise dos dados.

Referências
1. AHMAD, M. S. et al. Temperature on admission among cases of neonatal sepsis and its association with mortality. **Journal Of Pakistan Medical Association**, v. 66, p. 1303–1306, 2016.
2. ANNAM, V.; MEDARAMETLA, V.; CHAKKIRALA, N. Evaluation of Cord Blood - Haematological Scoring System as an Early Predictive Screening Method for the Detection of Early Onset Neonatal Sepsis. **Journal of Clinical and Diagnostic Research**, v. 9, n. 9, p. SC04-SC06, set. 2015.
3. BOSKABADI, H. et al. Evaluation of Serum Interleukins-6, 8 and 10 Levels as Diagnostic Markers of Neonatal Infection and Possibility of Mortality. **Iranian Journal of Basic Medical Sciences**, v. 16, n. 12, p. 1232–1237, 2013.
4. CELIK, I. H. et al. Automated determination of neutrophil VCS parameters in diagnosis and treatment efficacy of neonatal sepsis. **International Pediatric Research Foundation**, v. 71, n. 1, p. 121–125, 2012.
5. ERSOY, B. et al. Prognostic Value of Initial Antithrombin Levels in Neonatal Sepsis. **Indian Pediatrics**, v. 44, n. 8, p. 581–584, 2007.
6. GENEL, F. et al. Monocyte HLA-DR expression as predictor of poor outcome in neonates with late onset neonatal sepsis. **The Journal of Infection**, v. 60, n. 3, p. 224–228, 2010.
7. GONZALEZ, B. E. et al. Early markers of late-onset sepsis in premature neonates: clinical, hematological and cytokine profile. **Journal of Perinatal Medicine**, v. 31, n. 1, p. 60–68, 27 jan. 2003.
8. JEON, J. H. et al. Positive Maternal C-Reactive Protein Predicts Neonatal Sepsis. **Yonsei Med J**, v. 55, n. 1, p. 113–117, 2014.
9. KOCAK, U.; EZER, U.; VIDINLISAN, S. Serum fibronectin in neonatal sepsis: is it valuable in early diagnosis and outcome prediction? **Acta Paediatrica Japonica**, v. 39, p. 428–432, ago. 1997.
10. KURT, A. et al. Serum thyroid hormones levels are significantly decreased in septic neonates with poor outcome. **Journal of Endocrinological Investigation**, v. 34, n. 4, p. e92-96, abr. 2011.
11. LEE, S. M. et al. Usefulness of the delta neutrophil index for assessing neonatal sepsis. **Acta Paediatrica**, v. 102, n. 1, p. e13-6, 2013.
12. PLADYS, P. et al. The benefits of measuring heart rate variability in sepsis. **Reanimation**, v. 24, n. 2, p. 315–321, 2015.
13. SILVEIRA, R. DE C.; PROCIANOY, R. S. Uma revisão atual sobre sepse neonatal. **Boletim Científico de Pediatria**, v. 1, n. 1, p. 29–35, 2012.