

Rita de Cassia Silveira<sup>1</sup>, Renato Soibelman Procianoy<sup>1</sup>

## Marcadores imunoinflamatórios para prognóstico de sepse neonatal precoce no recém-nascido pré-termo criticamente enfermo

*Immunoinflammatory prognostic markers of early-onset neonatal sepsis in critically ill preterm newborns*

1. Departamento de Pediatria, Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRS - Porto Alegre (RS), Brasil e Serviço de Neonatologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre - Porto Alegre (RS), Brasil.

A determinação da relação entre marcadores inflamatórios e oxidativos com gravidade da sepse neonatal precoce no pré-termo é um desafio, principalmente se considerarmos a elevada mortalidade causada direta ou indiretamente pelo germe e a clássica resposta imuno-inflamatória multiorgânica com conseqüente atraso significativo no neurodesenvolvimento entre os sobreviventes e morbidades relacionadas, como hemorragia cerebral grave (graus III e IV) com ou sem dilatação pós-hemorrágica e leucomalácia periventricular.<sup>(1-3)</sup> O papel do TNF- $\alpha$  como marcador de sepse neonatal precoce, sua relação com choque séptico e lesão tecidual difusa parece bem definido em neonatologia.<sup>(4)</sup> As citocinas são produzidas por uma variedade de células, apresentando elevada sensibilidade como marcador diagnóstico de sepse neonatal precoce, especialmente interleucina-6 em associação com outros marcadores imuno-inflamatórios, como TNF- $\alpha$ , interleucina-8, procalcitonina, proteína C reativa.<sup>(5)</sup>

No entanto, há múltiplas condições no período do periparto que promovem uma interação de ações pró-inflamatórias contrabalanceadas por ações antiinflamatórias e estas, exercem influência nos níveis destas citocinas no sangue de cordão umbilical. A teoria de múltiplos "hits" da inflamação perinatal é descrita como causa e conseqüência de comprometimento futuro e prognóstico reservado para o paciente crítico.<sup>(6)</sup> A resposta inflamatória fetal é uma das causas mais freqüentes de nascimento prematuro, estimando-se que 40% dos nascimentos prematuros estão associados com infecção intra-útero.<sup>(7)</sup> Por outro lado, um nascimento prematuro significa estar imunologicamente comprometido o que torna o pré-termo particularmente vulnerável à sepse neonatal precoce.<sup>(8)</sup>

Neste número da revista, Valerio et al. concluem que substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico e IL-6 têm uma correlação de média a moderada com o escore de gravidade SNAPPE-II, mas não com mortalidade, podendo ser marcadores precoces no diagnóstico de sepse neonatal, mas não de prognóstico, e menos ainda qualificando infecção como causa direta de óbito.<sup>(9)</sup> Os dados de Valerio et al. são interessantes e merecedores de futuras investigações.<sup>(9)</sup> Diversos estudos evidenciam que a resposta inflamatória fetal que precede o parto prematuro e níveis elevados de citocinas na circulação fetal estão relacionados com risco aumentado de morbidades neonatais que comprometem em curto e em longo prazo o prognóstico do recém-nascido, tais como: asfixia perinatal, retinopatia da prematuridade, displasia bronco-pulmonar, lesão da substância branca e paralisia cerebral.<sup>(10-13)</sup>

Recentemente, determinamos a associação de níveis elevados de citocinas e presença de retinopatia em setenta e quatro pré-termos de muito baixo peso com critérios clínicos de infecção precoce que tiveram citocinas obtidas nos primeiros três dias de vida. Os pontos de corte para IL-6 >357 pg/mL, IL-8 >216 pg/mL,

**Conflitos de interesse:** Nenhum.

**Autor correspondente:**

Rita de Cássia Silveira  
Rua Silva Jardim, 1155 - apto 701  
CEP: 90450-071 - Porto Alegre (RS),  
Brasil  
Email: rita.c.s@terra.com.br

and TNF- $\alpha$  >245 pg/mL foram significativamente associados com o desenvolvimento de retinopatia da prematuridade.<sup>(14)</sup> A corioamnionite materna, mesmo controlando para idade gestacional, gênero, peso de nascimento, uso materno de esteróides e antibioticoterapia materna aumenta o risco de hemorragia cerebral e de retinopatia da prematuridade.<sup>(15)</sup> Em coorte de dois anos de seguimento de recém-nascidos pré-termos de muito baixo peso, observamos que a gravidade da resposta inflamatória na vida precoce, medida pelos níveis de interleucinas pró-inflamatórias não foi associada

com pior neurodesenvolvimento avaliado aos dois anos de idade corrigida.<sup>(16)</sup>

É fundamental o entendimento da resposta imunoinflamatória secundária a sepse neonatal e a definição do conjunto de marcadores que possam prever desfechos desfavoráveis, que deve ser alvo de futuras investigações com dados multicêntricos. No momento é difícil afirmar que uma resposta inflamatória iniciada in útero possa ser o principal responsável pela série de eventos desfavoráveis ao qual o pré-termo é vulnerável.

## REFERÊNCIAS

1. Stoll BJ, Hansen NI, Adams-Chapman I, Fanaroff AA, Hintz SR, Vohr B, Higgins RD; National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low-birth-weight infants with neonatal infection. *JAMA*. 2004;292(19): 2357-65.
2. Klinger G, Levy I, Sirota L, Boyko V, Lerner-Geva L, Reichman B; in collaboration with the Israel Neonatal Network. Outcome of early-onset sepsis in a national cohort of very low birth weight infants. *Pediatrics*. 2010; 125(4):e736-40.
3. Procianny RS, Silveira RC. Association between high cytokine levels with white matter injury in preterm infants with sepsis. *Pediatr Crit Care Med*. 2012;13(2):183-7.
4. Silveira RC, Procianny RS. Evaluation of interleukin-6, tumour necrosis factor-alpha and interleukin-1beta for early diagnosis of neonatal sepsis. *Acta Paediatr*. 1999;88(6):647-50.
5. Lam HS, Ng PC. Biochemical markers of neonatal sepsis. *Pathology*. 2008;40(2):141-8.
6. Dammann O, O'Shea TM. Cytokines and perinatal brain damage. *Clin Perinatol*. 2008;35(4):643-63, v. Erratum in *Clin Perinatol*. 2009;36(1):xvii.
7. Lamont RE. Infection in the prediction and antibiotics in the prevention of spontaneous preterm labour and preterm birth. *BJOG*. 2003;110 Suppl 20:71-5. Review.
8. Agrawal V, Hirsch E. Intrauterine infection and preterm labor. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2012;17(1):12-9.
9. Valerio TA, Cancelier AC, Constantino L, Petronilho F, Riiter C, Dal-Pizzol F. Marcadores inflamatórios e oxidativos em sangue de cordão umbilical como preditores de gravidade em sepse neonatal. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2012;24(1):30-4.
10. Silveira RC, Procianny RS, Dill JC, da Costa CS. Periventricular leukomalacia in very low birth weight preterm neonates with high risk for neonatal sepsis. *J Pediatr (Rio J)*. 2008;84(3):211-6.
11. Paananen R, Husa AK, Vuolteenaho R, Herva R, Kaukola T, Hallman M. Blood cytokines during the perinatal period in very preterm infants: relationship of inflammatory response and bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr*. 2009;154(1):39-43.e3.
12. Jobe AH. Antenatal factors and the development of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatol*. 2003;8(1):9-17.
13. Ambalavanan N, Carlo WA, D'Angio CT, McDonald SA, Das A, Schendel D, Thorsen P, Higgins RD; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Cytokines associated with bronchopulmonary dysplasia or death in extremely low birth weight infants. *Pediatrics*. 2009;123(4):1132-41.
14. Silveira RC, Fortes Filho JB, Procianny RS. Assessment of the contribution of cytokine plasma levels to detect retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(3):1297-301.
15. Polam S, Koons A, Anwar M, Shen-Schwarz S, Hegyi T. Effect of chorioamnionitis on neurodevelopmental outcome in preterm infants. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2005;159(11):1032-5.
16. Silveira RC, Procianny RS. High plasma cytokine levels, white matter injury and neurodevelopment of high risk preterm infants: assessment at two years. *Early Hum Dev*. 2011; 87(6):433-7.