

# Choque Séptico no Recém-Nascido. Experiência da Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais do Hospital de São João

C. TAVARES, F. CARVALHO, A. MARTINS, H. GUIMARÃES

Serviço de Neonatologia  
Departamento de Pediatria do Hospital São João, Porto

## Resumo

O choque séptico (CS) é uma reacção fisiológica sistémica a uma infecção que constitui um problema das unidades de cuidados intensivos neonatais (UCIN), sendo uma causa frequente de morte nessas unidades.

Com o objectivo de determinar a prevalência do choque séptico na UCIN do Hospital de São João, os factores de prognóstico e a mortalidade, os autores apresentam um estudo retrospectivo descritivo dos recém-nascidos (RN) internados com choque séptico na unidade de Janeiro de 1996 a Dezembro de 1997. Na análise estatística dos resultados foram usados o teste t de Student e a prova do Qui-quadrado com  $p < 0,05$ .

No período considerado foram internados 1190 RN na UCIN, 248 (19%) por sépsis e destes 48 (4%) tiveram CS. Em relação aos factores de risco avaliados, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre o grupo dos sobreviventes (S) e dos falecidos (F) no que se refere à idade gestacional e à utilização de técnicas invasivas. Pelo contrário, o peso ao nascer revelou diferenças com significado estatístico já que 53% dos RN do grupo F tinham peso ao nascer  $< 1000$  g ( $p < 0,05$ ). A comparação da terapêutica usada nos dois grupos não revelou diferenças com significado estatístico em nenhum parâmetro à excepção da utilização de imunoglobulina, usada em 14% dos RN do grupo S e 32% dos RN do grupo F ( $p < 0,05$ ). O *Staphylococcus epidermidis* foi o agente etiológico mais encontrado (41%). A mortalidade foi de 39%.

Os nossos resultados confirmam o baixo peso ao nascer como factor prognóstico mais importante na mortalidade associada a CS neste grupo etário.

**Palavras-Chave:** Recém-nascido; choque séptico; prevalência; mortalidade.

## Summary

### Septic Shock in Newborn

Septic Shock (SC) is an important problem of Neonatal Intensive Care Units (NICU). It is a physiological systemic body reaction to infections and the most frequent cause of death in this units.

To determine epidemiological data concerning the prevalence of SC in the NICU in São João Hospital, prognosis factors and mortality, the authors present a retrospective analysis of hospitalised newborns with sepsis from January 1996 to December 1997. The results were compared using t Student and Chi-square tests. A p value  $< 0,05$  was taken as significant.

In that period, 1190 newborns were admitted in NICU, 248 (19%) had sepsis and 48 (4%) had SC. When survival (S) and deceased (D) groups were compared none statistical differences were found concerning gestational age and invasive techniques. The difference of weight at birth between the S and D groups was statistically significant. Fifty three percent of D group newborns had birth weight  $< 1000$  g ( $p < 0,05$ ). About therapeutics none statistical significant difference was found between the groups concerning the use of albumin, dopamine or/and dobutamine and sodium bicarbonate. Immunoglobulin was used in 14% of newborn in S group versus 32% of D group ( $p < 0,05$ ). *Staphylococcus epidermidis* was isolated in 12 (41%) patients with positive blood cultures. Mortality was 39%.

Our results confirm the importance of low birth weight in septic shock mortality in the newborn.

**Key-Words:** Newborn; septic shock; prevalence; mortality.

## Introdução

O choque séptico (CS), reacção fisiológica sistémica a uma infecção é, segundo Mark Rogers, um síndrome clínico caracterizado pela interrupção aguda da micro e macrocirculação, conduzindo a uma insuficiência geral da perfusão tecidual, que no seu estado final resulta na perturbação dos mecanismos homeostáticos e em lesão

tecidual<sup>(1, 2, 3)</sup>. Hayden, adaptando para a pediatria, definiu CS como sépsis com hipotensão apesar da administração de fluidos e em presença de sinais de hipoperfusão de órgão<sup>(4, 5)</sup>.

A sua incidência tem vindo a aumentar devido à maior sobrevivência de recém-nascidos de muito baixo peso (RNMBP) e ao recurso cada vez mais frequente a actos invasivos, constituindo uma das maiores causas de mortalidade e morbidade neonatais<sup>(5-9)</sup>.

Embora os Gram negativos continuem a ser os agentes mais implicados na génese do choque séptico neste grupo etário, outros agentes, Gram positivos, vírus, fungos e outros, podem também estar implicados<sup>(3, 5, 8, 10-13)</sup>. Independentemente da etiologia desencadeia-se uma resposta inflamatória generalizada à lesão, denominada síndrome de resposta inflamatória sistémica (SIRS), constituído pela activação do sistema da coagulação, do complemento e dos mediadores primários da inflamação<sup>(2, 3, 5, 6-8, 10-12, 14, 15)</sup>.

O diagnóstico é difícil, predominantemente clínico, documentado por sinais inespecíficos e com um curto intervalo para actuação terapêutica eficaz<sup>(2, 5, 8)</sup>. Na fase de choque, o suporte vital é fundamental, a antibiotico-terapia já é pouco eficaz e o risco de mortalidade é elevado<sup>(1, 2, 6, 8, 11, 12, 15, 16)</sup>.

Os autores tiveram como objectivo determinar a prevalência de choque séptico, os factores de prognóstico e a mortalidade na Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais (UCIN) do Hospital de São João.

### Material e Métodos

Realizou-se um estudo retrospectivo a partir da consulta dos processos clínicos de todos os RN internados com sépsis na UCIN do Hospital de São João, de Janeiro de 1996 a Dezembro de 1997, num total de 248 processos.

Dos 248 processos avaliados foram excluídos RN com malformações congénitas e/ou patologia cirúrgica e registados os seguintes parâmetros:

- Distribuição por sexo.
- Factores de risco: idade gestacional, peso ao nascer, técnicas invasivas (cateterismo central, intubação endotraqueal e alimentação parentérica total).
- Características clínicas: temperatura, frequência cardíaca e respiratória, tensão arterial, débito urinário, alterações neurológicas e de má perfusão.
- Dados laboratoriais: hemograma, bioquímica, proteína C reactiva (PCR), gasimetria.
- Patologia principal associada.
- Etiologia: exames microbiológicos.

- Terapêutica: expansores da volémia (soro fisiológico/albumina), suporte inotrópico, bicarbonato de sódio, imunoglobulina.

- Mortalidade.

O diagnóstico de CS foi baseado em dados clínicos e laboratoriais, considerando-se critérios de inclusão no estudo: evidência laboratorial e clínica de infecção associadas à alteração da perfusão de pelo menos um órgão e à hipotensão (ou tempo de preenchimento capilar > 3" em doentes medicados com aminas).

A evidência laboratorial é definida pela positividade numa cultura, ou pela associação de uma proteína C reactiva positiva com alterações do hemograma (leucócitos > 25x10<sup>9</sup>/L ou < 5x10<sup>9</sup>/L)<sup>(17)</sup>.

A evidência clínica de infecção é definida pela associação de dois dos seguintes parâmetros: temperatura corporal (>38°C / <36°C), taquicardia (frequência cardíaca 2 desvios padrão acima do normal para a idade, segundo Hastreiter), taquipneia (necessidade de parâmetros ventilatórios mais agressivos ou de iniciação de ventilação mecânica)<sup>(4, 5)</sup>.

A diminuição de perfusão de órgão traduz-se em: hipoxémia (PaO<sub>2</sub><74 mmHg, segundo Fanaroff), acidose metabólica (pH<7,20; BE>-8), oligúria (<0,5 ml/Kg/h), alterações do sistema nervoso central<sup>(2, 18)</sup>.

A hipotensão foi considerada na presença de tensão sistólica 2 desvios padrão abaixo da média para a idade, segundo as curvas de Fanaroff.

Foram, assim, seleccionados 48 RN com o diagnóstico de CS.

Foi comparado o grupo dos sobreviventes e dos falecidos usando o teste t de Student e a prova de Qui-quadrado, sendo considerado significativos valores de p<0,05.

### Resultados

Dos 1190 RN admitidos na UCIN do Hospital São João entre Janeiro de 1996 e Dezembro de 1997, 248 (21%) tinham sépsis e 48 (4%) tiveram CS.

O CS foi mais frequente no sexo masculino (71%). A idade gestacional média foi de 31 ± 34 semanas no grupo de Sobreviventes (**S**, n=29) e de 29 ± 4,1 semanas no grupo de Falecidos (**F**, n=19) (Quadro I). Relativamente a esta variável não se verificaram diferenças com valor estatístico entre os dois grupos. O peso médio ao nascer foi de 1729 ± 890 gramas no grupo **S** versus 1266 ± 733 gramas no grupo **F**. Cerca de 50% dos RN falecidos tinham peso ao nascer < 1000 gramas. Esta variável mostrou diferenças significativas entre os dois grupos (p<0,05). Avaliada a patologia associada mais importante, 23 (79%) RN tinham doença de membrana hialina (DMH) e 4 (16%) enterocolite necrosante (NEC) no gru-

po **S** contra 6 (32%) RN com DMH e 10 (53%) com NEC no grupo **F** ( $p < 0,05$ ).

As hemoculturas foram positivas em 60% dos casos. O *Staphylococcus epidermidis* foi o agente em 12 (41%) dos RN (6 no grupo **S** e 6 no grupo **F**) (Quadro II). A *Candida albicans* foi isolada em um doente e a *Pseudomonas aeruginosa* em 2 RN.

Relativamente às técnicas invasivas, os RN dos dois grupos tinham tido ou mantinham tubo endotraqueal (TET). O cateterismo central (CC) tinha sido efectuado em 28 (97%) RN no grupo **S** e 18 (95%) no grupo **F**. A alimentação parentérica total (APT) estava a ser ou tinha sido administrada a 28 (97%) RN no grupo **S** e 17 (90%) no grupo **F**. Quando comparados os dois grupos,

nenhuma destas variáveis independentes (TET, CC, APT) mostrou diferenças estatisticamente significativas.

Para o tratamento da hipotensão, a albumina foi o fármaco de primeira escolha em 27 (93%) RN no grupo **S** versus 17 (89%) no grupo **F** ( $\alpha = \text{NS}$ ). As aminas vaso-activas (dopamina e/ou dobutamina) foram administradas em 23 (79%) RN no grupo **S** e 14 (74%) no grupo **F** ( $p = \text{NS}$ ). A acidose metabólica teve que ser corrigida com administração de bicarbonato de sódio em 19 (66%) casos no grupo **S** e 17 (90%) no grupo **F** ( $p = \text{NS}$ ). A terapêutica com imunoglobulina endovenosa foi efectuada em 4 (14%) RN no grupo **S** e 6 (32%) no grupo **F** ( $p < 0,05$ ).

A mortalidade foi de 39%.

**QUADRO I**  
Comparação dos grupos sobreviventes (S) e falecidos (F)

	Grupo S (n=29)	Grupo F (n=19)	p
Idade gestacional média (semanas $\pm$ DP)	31 $\pm$ 4,5	29 $\pm$ 4,1	NS
Peso médio ao nascimento (gramas $\pm$ DP)	1729 $\pm$ 890	1266 $\pm$ 733	<0,05
<i>Patologia associada:</i>			
DMH	23	6	<0,05
NEC	4	10	<0,05
Outras	6	6	NS
<i>Técnicas invasivas:</i>			
TET	29	19	NS
CC	28	18	NS
APT	28	17	NS
<i>Terapêutica:</i>			
Albumina	27	17	NS
Aminas	23	14	NS
Bicarbonato sódio	19	17	NS
Imunoglobulinas	4	6	<0,05

DP – desvio padrão; DMH – doença de membrana hialina; NEC – enterocolite necrosante; TET – tubo endotraqueal; CC – cateterismo central; APT – alimentação parentérica total.

**QUADRO II**  
Agentes microbianos isolados

Agente isolado	N (%)	Grupo S (n=29)	Grupo F (n=19)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	12 (41%)	6	6
<i>aureus</i>	5 (17%)	4	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2 (7%)	1	1
<i>Enterococo spp</i>	2 (7%)	1	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2 (7%)	2	0
<i>E. coli</i>	2 (7%)	2	0
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2 (7%)	2	0
<i>Streptococcus <math>\beta</math> hemolítico grupo b</i>	1 (3%)	1	0
<i>Candida albicans</i>	1 (3%)	0	1

## Discussão

Os resultados deste estudo apontam para uma prevalência de CS em RN internados na UCIN de 4%. Não existe na literatura dados comparativos relativamente a esta faixa etária.

O baixo peso ao nascer foi o factor prognóstico isolado mais importante na mortalidade do CS. Vários estudos<sup>(13, 19)</sup> apontam esta variável como a mais importante na predisposição para sépsis, sendo tanto maior o risco quanto menor o peso do RN.

É de realçar as diferenças significativas entre patologias associadas nos grupos S e F. A enterocolite necrosante representa, no nosso trabalho, um factor de mau prognóstico no choque séptico. Esta entidade atinge essencialmente prematuros de muito baixo peso e envolve microorganismos mais agressivos.

Na casuística deste trabalho, destaca-se a incidência de hemoculturas positivas (60%) sendo o *Staphylococcus epidermidis* o agente mais isolado (41%). Este dado está de acordo com a literatura, a qual refere que cerca de 30% de todas as infecções nosocomiais em UCIN são devidas a este agente<sup>(20)</sup>. Este facto deve-se ao aumento da sobrevida de grandes RN pré-termo com maior imaturidade imunológica e ao recurso a procedimentos invasivos para monitorização e tratamento com rotura de integridade da barreira cutânea (intubação endotraqueal, cateterismo central, alimentação parentérica total)<sup>(5-8, 13, 21)</sup>.

O CS constitui uma situação delicada, com um curto intervalo para actuação sendo a antibioticoterapia já pouco eficaz e o risco de mortalidade elevado<sup>(8)</sup>. Nesta fase, o suporte vital é fundamental<sup>(1, 2, 6, 8, 11, 12, 15, 16, 22)</sup>. Relativamente à terapêutica instituída nos nossos doentes, não se verificaram diferenças significativas nas atitudes em ambos os grupos quanto ao uso de albumina, aminas e bicarbonato de sódio. Quanto à utilização da imunoglobulina verificaram-se diferenças significativas entre o grupo S e o grupo F, tendo sido usada em maior número neste grupo. Estes resultados não demonstram um aumento da sobrevida, provavelmente por não existirem protocolos de actuação definidos, levando à sua utilização em situações extremas. Grande parte da literatura advoga a sua utilização num estadio muito precoce do choque séptico<sup>(9, 16, 21, 23)</sup> ou, mais recentemente, na profilaxia da sépsis nos RN de muito baixo peso (RNMBP), com aumento da sobrevida<sup>(2, 9, 16)</sup>. O seu uso continua porém controverso. Em adição ao tratamento tradicional, as novas estratégias terapêuticas parecem melhorar a evolução deste síndrome. A nova geração de drogas actua modulando a resposta imune nas três vias envolvidas na resposta inflamatória sistémica (complemento, coagulação, citoquinas). A imunoterapia por anticorpos mono e policlonais, a transfusão de granulócito

e a neutralização dos diferentes mediadores intervenientes na cascata da sépsis, são opções terapêuticas que se encontram hoje em franco progresso. No entanto, necessitam de mais ensaios clínicos e da ampliação de conhecimentos no campo dos sintomas da inflamação, para concluir acerca da sua utilidade<sup>(1, 6, 8, 10, 11, 15, 16, 22)</sup>.

O CS no RN é uma patologia grave, tendo ocorrido morte em 39% dos casos, valor que se enquadra nos encontrados na literatura (40-60%)<sup>(5, 13, 19, 24)</sup> e que não tem diminuído nas últimas décadas apesar da proposta de novos métodos de diagnóstico e tratamento<sup>(5-8)</sup>.

Em conclusão, os nossos resultados apontam uma prevalência de CS no RN, de 4%. Confirmam o baixo peso ao nascer como factor prognóstico mais importante na mortalidade do choque séptico. Este facto obriga sem dúvida a actuação sobre as condições que levam ao nascimento de RN de baixo peso ou de RNMBP e realça a importância de um diagnóstico atempado e terapêutica imediata de CS.

## Agradecimentos

Ao Dr. Rui Maio, assistente de Epidemiologia do Instituto Ciências Biomédicas Abel Salazar, pelo trabalho estatístico realizado.

## Bibliografia

1. Sibbald WJ, Vincent JL. Round table conference on clinical trials for the treatment of sepsis. *Critical Care Medicine* 1995; 23(2): 394-9.
2. Neto MT, Serelha M. Choque no recém-nascido. *Acta Pediatr Port* 1996; 27(5): 761-7.
3. Vincent JL, Thijs L, Reinhart K, Hazelzet J, Brunbuisson CH, Carlet J, Le Gall JR et al. The problem of sepsis, an expert report of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1994; 20: 300-4.
4. Hayden WR. Sepsis terminology in pediatrics. *J Pediatr* 1994; 124: 657-8.
5. Martinot A, Leclerc F, Cremer R, Leteurtre S, Fourier C, Hue V. Sepsis in neonates and children: definitions, epidemiology and outcome. *Pediatric Emergency Care* 1997; 13(4): 277-80.
6. Bone RC. Let's agree on terminology: Definitions of sepsis. *Critical Care medicine* 1991; 19: 973-6.
7. Cusumano V, Mancuso G, Genovese F, Cuzzola M, Carbone M, Cook JA. Neonatal hypersusceptibility to endotoxin correlates with increased tumor necrosis factor production in mice. *J Infect Dis* 1997; 176(1): 168-76.
8. Brazão ML, Vieira JJ, Maul ER. Sépsis/Choque séptico. Estudo retrospectivo do Serviço de Medicina Intensiva do centro Hospitalar do Funchal durante o ano de 1993. *Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas* 1994; 3: 173-8.
9. Calvo C, Casado J. Shock septic: etiopatogenia, fisiopatologia, clinica, diagnostico, pronostico y tratamiento. In: Ruza F. *Tratado de Cuidados Intensivos atricos*. 2.<sup>a</sup> ed. Madrid: Ediciones Norma SL, 1994: 217-28.
10. Marshall JC, Christou NV, Sibbald WJ. Sepsis, SIRS, and MODS: A Canadian perspective. *Intensive Care World* 1997; 14(2): 94-6.

11. Flores C, Mora E: Fracaso o disfunción multiorgánica. *Ann Esp Pediatr* 1996; 45: 563-9.
12. Sáez-Llorens X, McCracken GH. Sepsis syndrome and septic shock in pediatrics: current concepts of terminology, pathophysiology and management. *J Pediatr* 1993; 123(4): 497-508.
13. Klein JO, Marcy SM. Bacterial sepsis and meningitis. In: Remington J and Klein J eds. Infectious diseases of the fetus and newborn infant. 3<sup>th</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1990: 601-56.
14. Proulx F, Boeuf B, Lacroix J. Paediatric Multiple Organ Dysfunction Syndrome. *Intensive Care World* 1997; 14(2): 79-82.
15. Jafari HS, Mccracken GH. Sepsis and septic shock: a review of clinicians. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11: 739-49.
16. Jensos HB, Pollock BH. Meta-analyses of the effectiveness of intravenous immune globulin for prevention and treatment of neonatal sepsis. *Pediatrics* 1997; 99(2): 1-9.
17. Lóio P, Cabral M, Marçal J. Sepsis neonatal. In: Sociedade Portuguesa de Pediatria – Secção de Neonatologia. Consensos em Neonatologia. 1.<sup>a</sup> ed. Coimbra: Norprint, 1995: 87-96.
18. Gordon B, Avery. Neonatology: Pathophysiology and management of the newborn. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Company, 1990.
19. Costa A, Guimarães H, Souto A, Martins A, D'Orey C, Mateus M et al. Sepsis no recém-nascido de muito baixo peso. *Acta Médica Portuguesa* 1996; 9: 331-4.
20. Hall SL. Coagulase negative Staphylococcal infectious in neonates. *Pediatr Infect Dis J* 1991; 10: 57-67.
21. Calvo C, Milano G. Sepsis. In: Ruza F. Tratado de Cuidados Intensivos Pediátricos. 2.<sup>a</sup> ed. Madrid: Ediciones Norma SL, 1994: 889-97.
22. Kiehl MG, Ostermann H, Meyer J, Kienast J. Nitric oxide synthase inhibition by L-NAME in leukocytopenic patients with severe septic shock. *Intensive Care Med* 1997; 23(5): 561-66.
23. Schedel I, Dreikhausen V, Nentwig B, Hockenschnieder M, Rauthmann D, Balikcioglu S et al. Treatment of Gram negative septic shock with an immunoglobulin preparation: A prospective randomized clinical trial. *Critical Care Med* 1991; 19(9): 1104-13.
24. Carcillo JA. Management of Pediatric septic shock. In: Holbrook PR. Textbook of Pediatric Critical Care. Philadelphia: WB Saunders Company, 1993: 114-42.