

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**BIOMARCADORES INFLAMATÓRIOS NO CORDÃO UMBILICAL  
E SANGUE MATERNO NA SEPSE NEONATAL**

**ANDRÉIA DE ALBUQUERQUE FREITAS**

**UBERLÂNDIA**  
**2017**

**ANDRÉIA DE ALBUQUERQUE FREITAS**

**BIOMARCADORES INFLAMATÓRIOS NO CORDÃO UMBILICAL  
E SANGUE MATERNO NA SEPSE NEONATAL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

**Área de concentração:** Ciências da Saúde.

**Orientador:** Prof. Dr. Luiz Ricardo Goulart Filho

**Co-orientador:** Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Vânia Olivetti Steffen Abdallah

**UBERLÂNDIA**

**2017**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)  
Sistema de Bibliotecas da UFU, MG, Brasil.

---

F866b  
2017 Freitas, Andréia de Albuquerque, 1985  
Biomarcadores inflamatórios no cordão umbilical e sangue materno  
na sepse neonatal / Andréia de Albuquerque Freitas. - 2017.  
52 f. : il.

Orientador: Luiz Ricardo Goulart Filho.  
Coorientador: Vânia Olivetti Steffen Abdallah.  
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Uberlândia,  
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.  
Disponível em: <http://dx.doi.org/10.14393/ufu.di.2018.227>  
Inclui bibliografia.

1. Ciências médicas - Teses. 2. Sepse neonatal - Teses. 3. Cordão  
umbilical - Teses. 4. Citocinas - Teses. I. Goulart Filho, Luiz Ricardo. II.  
Abdallah, Vânia Olivetti Steffen. III. Universidade Federal de  
Uberlândia. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. IV.  
Título.

---

CDU: 61

**FOLHA DE APROVAÇÃO**

**Andréia de Albuquerque Freitas**

**BIOMARCADORES INFLAMATÓRIOS NO CORDÃO UMBILICAL  
E SANGUE MATERNO NA SEPSE NEONATAL**

**Presidente da banca:** Prof. Dr. Luiz Ricardo Goulart Filho

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

**Área de concentração:** Ciências da Saúde.

**Banca Examinadora**

---

**Titular:** Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Yara Cristina de Paiva Maia

**Instituição:** Universidade Federal de Uberlândia / UFU

---

**Titular:** Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Magda Regina Silva Moura

**Instituição:** Instituto Master de Ensino Presidente Antônio Carlos / IMEPAC  
Araguari

**DEDICATÓRIA**

*Dedico este trabalho a Deus, por ser o meu conforto,  
a minha luz e a essência da minha vida,  
aos meus pais Paulo e Marli,  
aos meus irmãos Paula e Guilherme  
e ao meu amado afilhado Benjamin.*

## **AGRADECIMENTOS**

À Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Vânia Olivetti Steffen Abdallah por ter acreditado e confiado em mim, proporcionando a minha iniciação na Pós-Graduação através do Mestrado Profissional.

Ao meu orientador Prof. Dr. Luiz Ricardo Goulart Filho pela confiança na realização deste trabalho.

À Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Daniela Marques de Lima Mota Ferreira, especialmente, pela atenção, dedicação e cuidado nas revisões do artigo e dissertação. Muito obrigada de todo o meu coração!

À Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Vivian Mara Gonçalves de Oliveira Azevedo pelo apoio e contribuição na realização deste trabalho.

À Paula Cristina Brígido Tavares pela dedicação na produção da figura do artigo, enriquecendo este trabalho.

À Dr<sup>a</sup>. Lúcia Mayrink de Barros por toda organização na elaboração do Projeto Biomarcadores, além do apoio e carinho.

À toda equipe do Projeto Biomarcadores.

Aos professores participantes dos exames de qualificação e defesa, Prof. Dr. Carlos Henrique Martins da Silva, Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Magda Regina Silva Moura e Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Yara Cristina de Paiva Maia pela disponibilidade, disposição e importante contribuição para o trabalho.

Às minhas colegas de residência Letícia Pereira de Souza e Maria Emília Cardoso pela amizade, pelas trocas de plantões, pela paciência e compreensão. Vocês foram as melhores companheiras que eu poderia ter tido nessa fase!

Às minhas queridas amigas Lara de Oliveira Gonçalves, Natália Bicalho Civinelli de Almeida e Thaís Sales Lemos da Cunha pela amizade, orações e apoio incondicional. Adoro vocês!

À toda equipe da UTI Pediátrica do HC UFU pela compreensão, em especial à Dr<sup>a</sup>. Liliane Camargo Felix Figueira de Mello, Dr<sup>a</sup>. Lourdes de Fatima Goncalves Gomes, Dr<sup>a</sup>. Sandra Maria Vieira e ao Dr. Alan de Paula pela paciência, apoio e estímulo, possibilitando mais tempo e calma para finalizar esta etapa.

À toda equipe da UTI Neonatal do HC UFU pelo apoio.

**EPIGRAFE**

***Valeu a pena? Tudo vale a pena  
Se a alma não é pequena.  
Quem quer passar além do Bojador  
Tem que passar além da dor.  
Deus ao mar o perigo e o abismo deu,  
Mas nele é que espelhou o céu.***

***Fernando Pessoa***

## RESUMO

**Introdução:** A sepse neonatal é uma importante causa de morbidade e mortalidade em recém-nascidos, especialmente nos prematuros de muito baixo peso ao nascer (peso de nascimento <1.500g). O diagnóstico precoce é de extrema importância para o início rápido do tratamento e melhora da sobrevida, considerando a gravidade da evolução. Atualmente, o grande desafio é encontrar biomarcadores que possam facilitar o diagnóstico precoce e prever a gravidade e evolução da infecção no início da apresentação dos sinais e sintomas clínicos. **Objetivo:** O objetivo do presente estudo foi avaliar sistematicamente a relação entre biomarcadores no cordão umbilical e sangue materno para prever sepse neonatal. **Material e Métodos:** Estudos que avaliaram marcadores inflamatórios no cordão umbilical e sangue materno relacionados a sepse, foram buscados em várias fontes de dados, considerando o diagnóstico de sepse neonatal como desfecho de acordo com sinais clínicos e/ou culturas positiva. **Resultados:** Os sete estudos incluídos nesta revisão foram realizados entre 1994 e 2015 em sete países diferentes. Treze tipos de biomarcadores foram avaliados e apenas três estudos encontraram correlação entre marcadores maternos e do cordão umbilical, porém não foi encontrada associação com a sepse neonatal. **Conclusão:** Os estudos realizados até o momento não mostraram uma relação entre marcadores no cordão umbilical e sangue materno para o diagnóstico precoce da sepse neonatal, mas sugerem a importância de mais estudos com amostras de sangue de cordão umbilical para o diagnóstico de infecções neonatais.

**Palavras-chave:** Sepse neonatal. Biomarcadores. Citocinas. Cordão Umbilical.



## ABSTRACT

**Introduction:** Neonatal sepsis is an important cause of morbidity and mortality in children, especially in very-low-birth-weight (VLBW < 1500g) preterm infants. It is extremely important to perform early diagnosis to rapid onset the treatment and improve survival, knowing the severity of evolution. Currently, the greatest challenge is to find biomarkers that would provide information to facilitate early diagnosis and predict the severity of infection and outcomes at the onset of clinical signs and symptoms. **Objective:** The objective of the present review was to systematically evaluate the relationship between biomarkers in umbilical cord and maternal blood for prediction of sepsis in neonates. **Material and methods:** Published studies that evaluated inflammatory markers in umbilical cord and maternal blood related to neonatal sepsis were reviewed in multiple databases, especially considering the diagnosis of neonatal sepsis as the outcome according to clinical signs and /or positive cultures. **Results:** The seven studies included in this review were performed between 1994 and 2015 and were conducted in seven different countries. Thirteen types of different biochemical markers were evaluated and only three studies found a correlation between mother's and newborn's markers, but they didn't find an association with neonatal sepsis. **Conclusion:** Evidences do not support a relation between umbilical cord and maternal biomarkers in neonatal sepsis, but highlight the use of umbilical cord blood samples for the diagnosis of neonatal infections. **Keywords:** Neonatal sepsis. Biomarkers. Cytokines. Umbilical Cord.

**LISTA DE TABELAS**

Tabela 1.	Patógenos e fatores de risco na sepse neonatal .....	17
Tabela 2.	Principais sinais clínicos na sepse neonatal .....	18

## LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

ANVISA	- Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CoNS	- Estafilococos Coagulase Negativos
GBS	- <i>Streptococcus agalactiae</i>
IL	- Interleucina
IG	- Idade Gestacional
I/T	- Neutrófilos Imaturos sobre Neutrófilos Totais
MBP	- Muito Baixo Peso
PAI	- Profilaxia Antibiótica Intraparto
PCT	- Procalcitonina
PCR	- Proteína C-Reativa
RN	- Recém-Nascido
RNT	- Recém-Nascido Termo
RNPT	- Recém-Nascido Pré-Termo
SN	- Sepses Neonatal
TNF- $\alpha$	- Fator de Necrose Tumoral Alpha
UTIN	- Unidade de Terapia Intensiva Neonatal

## SUMÁRIO

<b>1.</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>11</b>
<b>2.</b>	<b>FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA .....</b>	<b>13</b>
2.1	Definição de sepse neonatal .....	13
2.2	Principais patógenos relacionados à sepse neonatal .....	13
2.3	Fatores de risco .....	15
2.3.1	Fatores neonatais .....	15
2.3.2	Fatores maternos .....	16
2.4	Diagnóstico da sepse neonatal .....	17
2.4.1	Manifestações clínicas .....	17
2.4.2	Exames laboratoriais .....	18
2.4.3	Biomarcadores .....	19
2.4.4	Amostras do sangue de cordão umbilical e do sangue materno .....	21
<b>3.</b>	<b>OBJETIVO .....</b>	<b>23</b>
<b>4.</b>	<b>CÓPIA DO ARTIGO .....</b>	<b>24</b>
<b>5.</b>	<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>49</b>

## 1. INTRODUÇÃO

A sepse neonatal (SN) é uma importante causa de morbidade e mortalidade em crianças, principalmente nos prematuros de muito baixo peso (MBP - peso de nascimento < 1.500g) (CAMACHO-GONZALEZ; SPEARMAN; STOLL, 2013; CORTESE et al., 2016; SHAH; PADBURY, 2014; WYNN, 2016). Nos Estados Unidos, a incidência de sepse bacteriana varia de 1 a 4 infecções por 1.000 nascidos vivos (SHANE; SÁNCHEZ; STOLL, 2017). Segundo a Organização Mundial da Saúde em 2015, dos 5,9 milhões de crianças abaixo de 5 anos que morreram, 45% eram recém-nascidos (RN), com taxa de mortalidade neonatal de 19 por 1.000 nascidos vivos. As principais causas de mortalidade foram prematuridade, complicações relacionadas ao nascimento (asfixia perinatal) e SN (WHO, 2016). Considerando países em desenvolvimento, a sepse é responsável por 30% a 50% das mortes neonatais (TRIPATHI; MALIK, 2010). De acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), a mortalidade neonatal representa 60% a 70% da mortalidade infantil no Brasil. A incidência de SN varia de 1 a 8 por 1.000 nascidos vivos e em prematuros de MBP, a incidência de sepse confirmada por cultura positiva varia de 11% a 25%, com taxa de mortalidade de 25% (ANVISA, 2013).

Os sinais e sintomas da SN são inespecíficos, o que dificulta o diagnóstico precoce, sendo este de particular interesse antes que ocorra a deterioração clínica, uma vez que o tempo para início da terapêutica tem grande importância e representa um dos maiores determinantes da sobrevivência (GANATRA; ZAIDI, 2010; MUSSAP et al., 2013; Van HERK; STOCKER; Van ROSSUM, 2016). O uso excessivo de antibióticos na unidade de terapia intensiva neonatal (UTIN) é justificado por essa necessidade do início rápido do tratamento, entretanto, nem sempre a infecção é confirmada, submetendo o RN aos efeitos colaterais das medicações e possibilitando o surgimento de organismos resistentes (BARBOSA et al., 2014).

A hemocultura positiva é considerada o padrão ouro para o diagnóstico de sepse (TAM; BENDEL, 2017; Van HERK; STOCKER; Van ROSSUM, 2016)

e deve ser coletada antes do início do tratamento, porém o tempo necessário para a obtenção dos resultados pode ser de 48 a 72 horas, tempo superior ao indicado para iniciar o tratamento. Também é importante ressaltar os casos em que a cultura é negativa, porém o RN apresenta a sepse clínica, o que não exclui o diagnóstico e nem minimiza a gravidade (TAPPERO; JOHNSON, 2010).

Dessa maneira, os neonatologistas têm utilizado uma combinação de sinais clínicos e marcadores laboratoriais que incluem contagem de células sanguíneas e reagentes de fase aguda, para auxiliar no diagnóstico da SN (BENITZ, 2010; TAM; BENDEL, 2017). Entretanto, esses métodos indicam a suspeita, sem confirmar o diagnóstico ou a decisão de iniciar ou suspender a antibioticoterapia (MUSSAP et al., 2013).

Apesar das investigações nas últimas décadas, ainda não existe um marcador ideal para o diagnóstico precoce da SN (NG; LAM, 2010; TAPPERO; JOHNSON, 2010). Pesquisadores têm procurado esse biomarcador ideal que possa facilitar o diagnóstico precoce e prever a gravidade e evolução da infecção desde o início dos sinais e sintomas clínicos (MUSSAP et al., 2013; NG; LAM, 2010). A procalcitonina (PCT) e a proteína C-reativa (PCR) têm sido bastante utilizadas, porém com limitações na distinção entre sepse e outras condições inflamatórias e na predição da evolução (PIERRAKOS; VICENT, 2010). Uma variedade de estudos tem relacionado a SN com alterações em perfis de citocinas, e como evidenciado por esses estudos, o fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), a Interleucina-6 (IL-6), Interleucina-8 (IL-8), Interleucina-10 (IL-10) e a Interleucina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) podem ser promissoras contribuições para o diagnóstico da sepse nos RN (MEHR; DOYLE, 2000; MONASTERO; PENTYALA, 2017).

Considerando os sítios para coletas de amostras biológicas, o sangue do cordão umbilical, que é a primeira amostra hematológica do RN, tem ganhado destaque por poder possibilitar diagnóstico e início de tratamento precoces. Além disso, o sangue do cordão pode ser obtido de forma não invasiva e evita coletas sanguíneas repetidas do RN e suas consequências, como a anemia (FAN; YU, 2012; ROTSHENKER-OLSHINKA et al., 2014). O sangue materno também tem sido considerado como uma fonte potencial e não invasiva para a identificação precoce da SN (TAM; BENDEL, 2017).

## 2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

### 2.1 Definição da Sepsé Neonatal

De acordo com a Conferência Internacional do Consenso de Sepsé Pediátrica em 2005, a sepsé pediátrica é definida como uma síndrome de resposta inflamatória sistêmica na presença ou como resultado de uma infecção suspeita ou comprovada (GOLDSTEIN et al., 2005). Esse consenso inclui crianças abaixo de 18 anos, inclusive recém-nascidos a termo (RNT - Idade gestacional  $\geq$  37 semanas), entretanto, os recém-nascidos pré-termo (RNPT - Idade gestacional  $<$  37 semanas) foram excluídos das definições do consenso de pediatria para sepsé.

Existem diferenças consideráveis entre os estudos no que diz respeito à definição de SN, e o desafio está no desenvolvimento de um consenso específico para essa faixa etária (WYNN, 2016; WYNN et al., 2014). De acordo com o início e modo de infecção, a SN pode ser classificada em precoce e tardia. A sepsé precoce se inicia nos primeiros 3 dias de vida, é adquirida por transmissão vertical de organismos invasivos e está relacionada a fatores de risco maternos, gestacionais e periparto. A sepsé tardia ocorre após esse período e é, em grande parte, causada por organismos adquiridos do meio ambiente após o nascimento. O aumento da sobrevivência de RNPT de baixo peso ao nascer, particularmente aqueles que são de MBP, com necessidade de hospitalização prolongada e uso de procedimentos e dispositivos invasivos, especialmente cateteres intravasculares por longo prazo, resulta em risco contínuo de infecção (BARBOSA et al., 2014; CAMACHO-GONZALES; SPEARMAN; STOLL, 2013; CORTESE et al., 2016; SHAH; PADBURY, 2014).

### 2.2 Principais Patógenos Relacionados à Sepsé Neonatal

A SN pode ser decorrente de infecções bacterianas, virais ou fúngicas (CORTESE et al., 2016; SHANE; SÁNCHEZ; STOLL, 2017). O *Streptococcus agalactiae* (GBS) ainda se destaca como o microrganismo mais comum associado a sepsé precoce nos Estados Unidos, apesar da ampla

implementação da profilaxia antibiótica intraparto (PAI) (CAMACHO-GONZALES; SPEARMAN; STOLL, 2013; PUOPOLO, 2008; SHANE; SÁNCHEZ; STOLL, 2017).

Embora a epidemiologia do GBS nos países desenvolvidos esteja bem documentada, a sua contribuição para a infecção neonatal nos países em desenvolvimento se mostra difícil de ser avaliada (DAGNEW et al., 2012). Existem estudos consistentes na literatura, com estimativas de incidência baseada na população, evidenciando que o GBS é um problema significativo na África Oriental e Austral, no entanto, faltam dados da incidência do GBS na sepse neonatal para grandes regiões da África, Ásia e América Latina (DAGNEW et al., 2012). Um estudo prospectivo realizado em maternidade brasileira no estado de São Paulo mostrou que a incidência de infecção neonatal precoce por GBS no Brasil é baixa em relação aos países desenvolvidos, antes da implementação da PAI (VACILOTO et al., 2002). Apesar de sua baixa incidência, o GBS tem sido o principal agente identificado na cultura do sangue sempre que há suspeita de SN precoce (VACILOTO et al., 2002).

A transmissão do GBS pode ocorrer no 3º trimestre da gestação ou durante o parto. Os recém-nascidos infectados com GBS precocemente apresentam maior risco de desenvolvimento de meningite, sendo esperada uma deterioração rápida do estado clínico, a menos que seja prontamente iniciado o tratamento com antibióticos (CAMACHO-GONZALES; SPEARMAN; STOLL, 2013).

Na última década, vários estudos revelaram taxas crescentes de sepse precoce por *Escherichia coli*, particularmente entre RNPT (STOLL et al., 2011). A *Escherichia coli*, uma bactéria gram-negativa que comumente coloniza os tratos urogenital e gastrointestinal maternos, é considerada a segunda causa mais comum de SN precoce em RNT e a causa mais comum em neonatos de MBP (CAMACHO-GONZALES; SPEARMAN; STOLL, 2013).

GBS e *Escherichia coli* são os agentes mais comuns na sepse precoce, representando cerca de 70% dos casos, no entanto, outros microrganismos devem ser considerados (CORTESE et al., 2016). A *Listeria monocytogenes*, bactéria Gram-positiva anaeróbica facultativa que pode colonizar o intestino, está associada a doenças invasivas, abortos espontâneos e natimortos



(CAMACHO-GONZALES; SPEARMAN; STOLL, 2013; CORTESE et al., 2016). Outros agentes patogênicos menos comuns, porém, importantes na sepse precoce são os outros Estreptococos (CAMACHO-GONZALES; SPEARMAN; STOLL, 2013). Nos países em desenvolvimento, *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp e *Staphylococcus aureus* são os patógenos mais frequentes na sepse precoce (SILVEIRA; PROCIANOY, 2012).

A SN tardia também pode estar associada com o GBS, a *Escherichia coli*, outras bactérias Gram-negativas ou *Listeria monocytogenes*. *Staphylococcus aureus* também está associado a sepse de início tardio, mais comumente em neonatos com cateteres de acesso vascular (SHANE; SÁNCHEZ; STOLL, 2017). Entretanto, os estafilococos coagulase negativos (CoNS) têm sido os patógenos mais comumente isolados entre os RN de MBP na sepse tardia (MARCHANT et al., 2013; SHANE; SÁNCHEZ; STOLL, 2017). Os Estafilococos colonizam a pele humana e as mucosas e são capazes de aderir a superfícies plásticas com a subsequente formação de biofilmes, que protegem as bactérias da penetração dos antibióticos (CAMACHO-GONZALES; SPEARMAN; STOLL, 2013). Em estudo multicêntrico conduzido no Brasil, os CoNS também foram os agentes patogênicos mais comuns isolados em RNPT MBP (DE SOUZA RUGOLO et al., 2014). Outros microrganismos envolvidos na sepse tardia são as bactérias Gram-negativas (*Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Enterobacter*, *Citrobacter* e *Serratia*) e os fungos, com destaque para a *Candida* spp, que acomete principalmente os RN de baixo peso ao nascer, os RN submetidos ao uso de antibióticos de amplo espectro, o gênero masculino e os neonatos que não receberam alimentação enteral (CAMACHO-GONZALES; SPEARMAN; STOLL, 2013).

## **2.3 Fatores de Risco**

### **2.3.1 Fatores Neonatais**

O fator neonatal mais importante que predispõe a sepse é a prematuridade associada ao baixo peso ao nascer (SHANE; SÁNCHEZ; STOLL, 2017). RNPT, especialmente de MBP, apresentaram taxas de

incidência 10 vezes maiores do que os nascidos a termo, com uma mortalidade total em torno de um terço (CORTESE et al., 2016). Além disso, a disfunção imunológica dos prematuros associada a ausência de anticorpos IgG maternos normalmente adquiridos no 3º trimestre da gestação, podem aumentar o risco de infecção (CORTESE et al., 2016; SHANE; SÁNCHEZ; STOLL, 2017). Outros fatores de risco neonatal incluem sexo masculino, baixa pontuação do APGAR nos 1º e 5º minutos de vida, desconforto respiratório, desordens fetais, anemia, hemorragia intraventricular, hipotermia e distúrbios metabólicos (CORTESE et al., 2016).

### **2.3.2 Fatores Maternos**

O parto prematuro (< 37 semanas), a ruptura prematura e prolongada de membranas, infecção materna periparto e baixo status socioeconômico estão fortemente associados a SN (CORTESE et al., 2016). Meta-análise realizada nos Estados Unidos em 2013, definiu os fatores de risco maternos em três categorias: 1) infecção materna: infecção bacteriana comprovada laboratorialmente ou sinais e sintomas clínicos de infecção; 2) colonização materna: culturas positivas do trato genital/urinário sem sinais ou sintomas clínicos, 3) fatores de risco para infecção: ruptura prematura de membranas (antes do início do trabalho de parto com idade gestacional (IG)  $\geq$  37 semanas), ruptura prematura e pré-termo de membranas (antes do início do trabalho de parto com IG < 37 semanas) e ruptura prolongada de membranas ( $\geq$  18 horas) (CHAN et al., 2013) (Tabela 1).

**Tabela 1. Patógenos e fatores de risco na sepse neonatal**

<b>Sepse Neonatal</b>	<b>Patógenos</b>	<b>Fatores de Risco</b>
<b>Precoce</b>	<i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Listeria monocytogenes</i> Estreptococos <i>Klebsiella spp</i> <i>Staphylococcus aureus</i>	Parto prematuro Ruptura prematura de membranas Ruptura prolongada de membranas Colonização materna Corioamnionite
<b>Tardia</b>	Estafilococos Coagulase Negativos <i>Staphylococcus aureus</i> Bactérias Gram-negativas <i>Candida spp</i>	Prematuridade Baixo peso ao nascer Cateter venoso prolongado Procedimentos invasivos Ventilação Mecânica Antibioticoterapia prolongada

## 2.4 Diagnóstico da Sepse Neonatal

### 2.4.1 Manifestações Clínicas

Os sinais iniciais de infecção em neonatos são inespecíficos e também podem estar simplesmente associados à prematuridade ou à transição para a vida extra-uterina (TAM; BENDEL, 2017). Os principais sinais clínicos na sepse neonatal incluem: instabilidade térmica, dificuldade respiratória, hipotonia, convulsões, irritabilidade, letargia, manifestações gastrintestinais, icterícia idiopática, palidez cutânea, sinais de sangramento e a avaliação subjetiva: RN que “parece não estar bem” (BRASIL, 2011) (Tabela 2).

**Tabela 2. Principais sinais clínicos na sepse neonatal**

Gerais	Instabilidade térmica, avaliação subjetiva: RN que “parece não estar bem”, recusa alimentar
Sistema Respiratório	Taquipneia, apneia, retrações subcostais, intercostais ou esternais, batimentos de asas nasais, gemência, cianose
Sistema Cardiovascular	Taquicardia, hipotensão, má perfusão periférica, pulsos periféricos fracos
Sistema Renal	Oligúria
Sistema Gastrointestinal	Distensão abdominal, vômitos, regurgitações, diarreia
Sistema Nervoso Central	Hipotonia, convulsões, irritabilidade, letargia
Sistema Hematológico	Icterícia, palidez cutânea, petéquias

Legenda: RN = recém-nascido.

## 2.4.2 Exames Laboratoriais

A hemocultura positiva é considerada o padrão ouro para o diagnóstico de sepse (TAM; BENDEL, 2017; Van HERK; STOCKER; Van ROSSUM, 2016), entretanto, a SN não pode ser sempre excluída nos resultados negativos de culturas, que ainda demoram de 48 a 72 horas para estarem disponíveis (TAPPERO; JOHNSON, 2010). Para RNT assintomáticos com suspeita de SN, culturas negativas após 36 horas são suficientes para a descontinuação da antibioticoterapia empírica. Em neonatos doentes não se pode atuar da mesma maneira, devendo considerar outros fatores como sinais clínicos e resultados hematológicos para descontinuar o tratamento (BENITZ, 2010).

As observações de que os RN com sepse bacteriana apresentavam contagens alteradas de células brancas, levaram à hipótese de que fatores hematológicos poderiam permitir o diagnóstico de sepse antes que os resultados das culturas estivessem disponíveis (BENITZ, 2010). Considerando a baixa sensibilidade de parâmetros isolados, foram criadas estratégias de combinação de mais de um fator (BENITZ, 2010). Em 1988, Rodwell, Leslie e Tudehope propuseram um sistema de escore com a combinação de múltiplos fatores hematológicos, entretanto, muitas crianças com escore elevado não

apresentaram infecção bacteriana comprovada (RODWELL; LESLIE; TUDEHOPE, 1988). Um estudo coorte prospectivo realizado em 2012 nos Estados Unidos mostrou que, embora baixas contagens de células brancas sanguíneas e de neutrófilos absolutos e altos índices de neutrófilos imaturos sobre neutrófilos totais (I/T) estejam associados a infecção, a baixa sensibilidade da contagem completa de células sanguíneas torna estes índices marcadores diagnósticos insatisfatórios para descartar a infecção (HORNICK et al., 2012). Outro estudo mostrou que a relação I/T foi considerada preditiva quando usada em combinação com contagens completas de células sanguíneas obtidas com mais de 4 horas de idade (NEWMAN et al., 2014).

### **2.4.3 Biomarcadores**

Apesar dos crescentes estudos na área, ainda não se encontrou um marcador específico para o diagnóstico precoce da sepse neonatal (PIERRAKOS; VINCENT, 2010). Ng e Lam (2010) destacam que o biomarcador ideal deve ter algumas propriedades clínicas como: 1) ponto de corte bem definido com sensibilidade e valor preditivo negativo aproximando-se de 100%; 2) detectar a infecção; 3) identificar precocemente um patógeno específico ou uma categoria de patógenos; 4) monitorar o progresso da doença; 5) orientar o tratamento antimicrobiano; 6) prever a gravidade da doença no início da infecção e prever o prognóstico. Pierrakos e Vincent (2010) realizaram revisão da literatura e encontraram mais de 170 biomarcadores diferentes avaliados quanto ao uso potencial na sepse em geral, mostrando que, apesar da maioria deles ter sido testada clinicamente, principalmente como marcadores prognósticos, relativamente poucos foram utilizados para o diagnóstico e nenhum possui especificidade ou sensibilidade para ser rotineiramente implantado na prática clínica, sugerindo então que combinações de vários biomarcadores podem ser mais efetivas no diagnóstico.

Os reagentes de fase aguda PCR e PCT são os marcadores mais utilizados nas UTIN para auxiliar no diagnóstico da SN (MUSSAP et al., 2013). A PCR é um dos marcadores mais amplamente disponível, mais estudado e mais utilizado na infecção bacteriana neonatal (HOFER et al., 2012). A indução tardia da síntese hepática da PCR durante a resposta inflamatória à infecção

diminui a sua sensibilidade durante as primeiras fases da sepse, portanto, a PCR é considerada um biomarcador muito específico, mas não muito sensível na infecção bacteriana, não havendo correlação entre e a evolução da sepse e as alterações no seu nível sérico (MUSSAP et al., 2013). Ainda assim, são necessárias pesquisas adicionais sobre a influência da idade gestacional na cinética da PCR e as elevações dos seus níveis em situações não infecciosas (HOFER et al., 2012). Por outro lado, a PCT é liberada na circulação dentro de 3 horas após o início da cascata da imunidade inata, atinge um platô com 6 horas e permanece elevada durante 24 horas, o que a torna um marcador promissor para as fases iniciais da infecção além de um identificador sensível de RN infectados (HEDEGAARD; WISBORG; HVAS, 2015; MUSSAP et al., 2013). Entretanto, a PCT tem intervalos de referências e *cutoffs* dinâmicos, dependendo da idade gestacional, da idade pós-natal e das condições clínicas do paciente (VOULOUMANOU et al., 2011).

Outro grupo de componentes amplamente avaliados como biomarcadores potenciais na SN são as citocinas. Estudos mostram que TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8, IL-10 e IL-1 $\beta$  podem ser implicadas como ferramentas diagnósticas na sepse neonatal (MONASTERO; PENTYALA, 2017).

Revisão realizada nos Estados Unidos avaliou estudos que relataram a acurácia do TNF- $\alpha$ , da IL-6 e IL-8 como marcadores de infecção bacteriana em RN (MEHR; DOYLE, 2000). Os estudos demonstraram, consistentemente, que a IL-6 é um marcador mais sensível que a PCR nas primeiras 24 horas de vida, e a sensibilidade melhora quando IL-6 e PCR são combinadas. Os dados disponíveis sobre TNF- $\alpha$  e IL-8 foram limitados e sugeriram que ambos os marcadores podem ter valor, mas não são as melhores opções na SN (MEHR; DOYLE, 2000).

Outros estudos mostraram que a IL-6, IL-8 e IL-10 podem ser citocinas promissoras para diagnosticar SN, com pontos de corte bem estabelecidos. A IL-6 recebeu destaque devido à sua potencial capacidade de estabelecer o diagnóstico da SN assim como prever o risco de mortalidade de acordo com a condição clínica. Além disso a IL-6 apresentou ponto de corte relativamente uniforme nos estudos (MONASTERO; PENTYALA, 2017). Muitos outros estudos têm investigado a relação da IL-6 com a infecção neonatal e postularam que níveis elevados ao nascimento são um fator de risco para SN

precoce e outras morbidades neonatais (CERNADA et al., 2012; COBO et al., 2013; DOELLNER et al., 1998; WEEKS et al., 1997).

#### **2.4.4 Amostras do Sangue do Cordão Umbilical e do Sangue Materno**

O sangue do cordão umbilical, cuja composição celular é semelhante à do sangue periférico do feto durante o último estágio de gestação, é a primeira fonte hematológica do RN, não requerendo um procedimento invasivo para coleta e nem a exposição do RN à dor. Assim, o uso de amostras do cordão umbilical evita o estresse iatrogênico, complicações de procedimentos, além de possibilitar utilização de maiores volumes de sangue sem arriscar a instabilidade hemodinâmica no RN (TAM; BENDEL, 2017). O soro materno também foi examinado como outra fonte potencial não invasiva para identificação precoce da SN (TAM; BENDEL, 2017). A inflamação sistêmica moderada no sangue materno pode estar associada a processos infecciosos como a corioamnionite, considerada um fator de risco para SN (HOWMAN et al., 2012).

Estudo prospectivo realizado em Israel comparou amostras pareadas do cordão umbilical e do sangue venoso periférico extraído durante as primeiras horas após o nascimento de RNPT e RNT, mostrando que os índices hematológicos do sangue do cordão umbilical são potencialmente úteis desde que os limites dos valores das células sanguíneas sejam ajustados para os percentis corretos (ROTSHENKER-OLSHINKA et al., 2014).

Fan e Yu (2012) realizaram uma revisão dos estudos que avaliaram marcadores inflamatórios no cordão umbilical em relação à SN precoce. Eles mostraram que o PCR isolado tem pouca utilidade no diagnóstico da SN e nenhum dos outros marcadores encontrados nos estudos (PCT, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$ ), pode ser utilizado individualmente para confirmar ou excluir o diagnóstico. Quando combinada com outros marcadores hematológicos e com o quadro clínico, a confiabilidade da PCT pode ser melhorada e, tanto para a IL-6 como para a IL-8, o uso combinado com fatores de risco clínicos como prematuridade e a ruptura prematura de membranas, pode melhorar o valor diagnóstico.

Meta-análise realizada por Su et al. (2014) avaliou os marcadores inflamatórios do cordão umbilical ou do soro materno para a detecção precoce da SN, mostrando que PCT e IL-6 no sangue do cordão umbilical podem fornecer informações importantes para o diagnóstico, auxiliando na identificação precoce da SN. A PCR e a contagem de leucócitos não forneceram informações igualmente úteis para incluir ou excluir o diagnóstico e, considerando o soro materno, apenas a IL-6 pareceu ser suficiente para auxiliar na detecção precoce da SN.



### **3. OBJETIVO**

O objetivo do presente estudo foi realizar uma revisão sistemática da literatura a procura de estudos que relacionaram biomarcadores do cordão umbilical e do sangue materno para predizer precocemente a sepse neonatal.

#### 4. CÓPIA DO ARTIGO

Inflammatory biomarkers in umbilical cord and maternal blood, and their relationship with neonatal sepsis: A systematic review

Andréia de Albuquerque Freitas MD<sup>a\*†</sup>, Daniela Marques de Lima Mota Ferreira, PhD<sup>b†</sup>, Vivian Mara Gonçalves de Oliveira Azevedo, PhD<sup>c</sup>, Paula Cristina Brígido Tavares, PhD<sup>d</sup>, Vânia Olivetti Steffen Abdallah, PhD<sup>b††</sup>, Luiz Ricardo Goulart Filho, PhD<sup>d\*††</sup>

- a. Department of Pediatrics, Federal University of Uberlândia; Uberlândia, Minas Gerais, Brazil.
- b. Division of Neonatology, Department of Pediatrics, Federal University of Uberlândia; Uberlândia, Minas Gerais, Brazil.
- c. Faculty of Physical Education and Physiotherapy, Federal University of Uberlândia; Uberlândia, Minas Gerais, Brazil.
- d. Laboratory of Nanobiotechnology, Institute of Genetics and Biochemistry, Federal University of Uberlândia; Uberlândia, Minas Gerais, Brazil.

† Co-first authors with equal contribution.

†† Co-senior authors.

\*Corresponding authors:

Andréia de Albuquerque Freitas. Department of Pediatrics, Federal University of Uberlândia; Av. Pará 1720, CEP 38405-320, Uberlândia, Minas Gerais, Brazil.

Phone: (+55-34) 3218-2337 / (+55-34) 99200-0599. E-mail:

[deia130@yahoo.com.br](mailto:deia130@yahoo.com.br)

Luiz Ricardo Goulart Filho. Laboratory of Nanobiotechnology, Institute of Genetics and Biochemistry, Federal University of Uberlândia; Uberlândia, Minas Gerais, Brazil; Av. Amazonas, s/n – Campus Umuarama, Bl. 2E, Sl. 248, CEP 38400-902, Uberlândia, Minas Gerais, Brazil. Phones: (+55 - 34) 3225-8440 / (+55 – 34) 99192-6961. E-mails: [lrgoulart@ufu.br](mailto:lrgoulart@ufu.br) / [luiz.goulart@pq.cnpq.br](mailto:luiz.goulart@pq.cnpq.br) / [goulartlr@gmail.com](mailto:goulartlr@gmail.com) / [lrgoulart@hotmail.com](mailto:lrgoulart@hotmail.com)

Conflicts of interest: none

Funding: The authors thank the Brazilian funding agencies, CNPq, CAPES and FAPEMIG, for providing financial support to the National Institute of Science and Technology in Theranostics and Nanobiotechnology – INCT-TeraNano (CNPq/CAPES/FAPEMIG, Grant numbers CNPq-465669/2014-0 and FAPEMIG-CBB-APQ-03613-17).

## Highlights

- Neonatal sepsis is an important cause of morbidity and mortality in children and there is still no ideal biomarker for early diagnosis.
- Studies that evaluated inflammatory markers in cord blood and maternal serum related to neonatal sepsis were revisited in this systematic review.
- Evidences do not support a relation between umbilical cord and maternal biomarkers with neonatal sepsis.

## Abstract

Neonatal sepsis is an important cause of morbidity and mortality in children, especially in very-low-birth-weight (VLBW < 1500g) preterm infants. It is extremely important to perform early diagnosis to rapid onset the treatment and improve survival, knowing the severity of evolution. Currently, the greatest challenge is to find biomarkers that would provide information to facilitate early diagnosis and predict the severity of infection and outcomes at the onset of clinical signs and symptoms. The objective of the present review was to systematically evaluate the relationship between biomarkers in umbilical cord and maternal blood for prediction of sepsis in neonates. Published studies that evaluated inflammatory markers in umbilical cord and maternal blood related to neonatal sepsis were reviewed in multiple databases, especially considering the diagnosis of neonatal sepsis as the outcome according to clinical signs and /or positive cultures. Evidences do not support a relation between maternal and umbilical cord biomarkers in neonatal sepsis, but highlight the use of umbilical cord blood samples for the diagnosis of neonatal diseases.

## Keywords

Neonatal sepsis; Biomarkers; Cytokines; Umbilical cord

### **Abbreviations**

CRP: C-reactive protein

IL: Interleukin

NS: Neonatal sepsis

PCT: Procalcitonin

PPROM: Preterm premature rupture of membranes

TNF-  $\alpha$ : Tumor necrosis factor- $\alpha$

VLBW: Very-low-birth-weight

### **Introduction**

Neonatal sepsis (NS) is an important cause of morbidity and mortality in very-low-birth-weight (VLBW < 1500g) preterm infants [1–4]. In USA, the incidence of NS varies from one to four infections per 1000 livebirths [5]. In 2015, 45% of children deaths (under 5 years-old) were newborns and the neonatal mortality rate of 19 per 1000 live births was accounted by three major causes: prematurity, birth-related complications, and NS [6]. Considering developing countries, sepsis is responsible for 30-50% of total neonatal deaths [7].

The signs and symptoms of NS are nonspecific, which difficult to establish the diagnosis [8,9]. It is extremely important to perform early diagnosis, not only for facilitate a rapid onset of treatment, but also to improve survival, knowing the severity of the evolution. Currently, blood culture is the gold standard for diagnosis but has a low sensitivity [10]. Therefore, neonatologists make a combination of clinical signs in association with laboratory markers that include

blood counts and acute phase reactants [10,11]. However, these methods only adds to the index of suspicion, without confirming or being useful in the decision to initiate or suspend the antibiotic [12].

Despite investigation over the past decades, there is still no ideal marker for early diagnosis [13,14]. Studies highlight that the ideal biomarker should have clinical properties like a well-defined cutoff value and sensitivity and negative predictive value approaching 100%; detect infection early; identify a specific pathogen or a category of pathogens; monitor disease progress and guide antimicrobial treatment; predict the disease severity at the onset of infection and predict prognosis [14]. Researchers have been trying to find biochemical markers that meet all these criteria [12]. Procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) have been most widely used, but with limited ability to distinguish sepsis from inflammatory conditions or to predict outcome [15]. A variety of studies have been connected NS to abnormal cytokine profiles, and as evidenced by these studies, attention has focused mainly on the contribution of tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF-  $\alpha$ ), interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8) and interleukin-10 (IL-10) to diagnose NS [16,17]. Considering specific sampling sites, umbilical cord blood, which is the first hematologic sample from the newborn, may help in the early diagnosis of sepsis for fast action and proper treatment [18,19], and maternal serum has been examined as another potential noninvasive source for early identification of neonatal sepsis [10].

The following is a review of the published literature of the biomarkers in both umbilical cord and maternal blood and their association with NS, focusing on the relationship between mother's and newborn's markers in NS.

## **Methods**

PubMed/MEDLINE and EMBASE databases were searched for records published in any language since inception up to April 2017. The complete terms used were: (biomarkers or inflammatory markers or cytokines) and (neonatal sepsis or neonatal infection) and (umbilical cord blood or cord blood or maternal blood or maternal serum) and (maternal stress or maternal infection or chorioamnionitis or premature rupture of membranes or intrauterine infection). Searches were limited to human studies.

Primary studies were considered eligible when they evaluated biomarkers in the umbilical cord and maternal blood related to the diagnosis of neonatal sepsis, based in clinical signs and/or positive culture. Two independent reviewers (A.A.F. and D.M.L.M.F.) evaluated all titles/abstracts to determine which fulfilled the inclusion criteria. Full-text articles were accessed if either of the reviewers considered the abstract potentially appropriate. The two reviewing authors then independently assessed the full text collecting data pertaining the study design, population demographics, and results. The Quality Rating Scheme for Studies and Other Evidence (modified from the Oxford Centre for Evidence-based Medicine for ratings of individual studies) was used to evaluate the quality of the evidence [20,21].

The studies received ratings of 1 to 5. Properly powered and conducted randomized clinical trial and systematic review with meta-analysis were classified 1, well-designed controlled trial without randomization and prospective comparative cohort trial were included in the rating 2, case-control studies and retrospective cohort study were classified 3, case series with or without intervention and cross-sectional study received the rating 4 and, the last rating 5, included opinion of respected authorities and case reports. There was

no disagreement between the raters when evaluating the quality of evidence according to the study design.

## **Results**

The initial searched retrieved 1924 studies. After screening title and abstracts, 1907 studies were removed because they were not original articles, did not use samples of mother and umbilical cord or did not investigate any inflammatory marker in the research. Two non-English-language publications were also excluded. Among the remaining 15 studies, 8 were excluded due to the lack of targeted outcomes (neonatal sepsis was not considered as an outcome) (Figure 1).

The 7 studies included in this review are listed in Table 1 [22–28]. They were performed from 1994 to 2015, and were conducted in seven countries (Greece, Ireland, Northern Ireland, Poland, Russia, Turkey, and the United States of America). Of the seven studies included in the systematic review, there were 1 prospective cohort study, 5 retrospective cohort studies and 1 cross-sectional study.

The sample size varied considerably between studies and two of them considered small sampling as limitation [25,28]. The division of samples in groups also varied between the studies. Five studies used a control group [23–25,27,28], one study used gestational age as a criteria for dividing the groups [22] and one study selected maternal and cord samples, without direct correspondence between them [26].

All studies emphasized the importance of early neonatal infection in morbidity and mortality of newborns and the need of early diagnosis and preterm



premature rupture of membranes (PPROM) was considered in five of the studies as a key factor in the newborn outcomes [22–24,26,28].

Thirteen types of different biochemical markers were evaluated, as reported in Table 2 [29–41]. IL-6 was evaluated in 2 studies [23,26] and also G-CSF [22,26] and CD11 [25,27] were studied by 2 different authors. The other markers were mentioned only by one study.

Four studies [22,23,26,28] assessed the cutoff value of the markers investigated and only two of them performed a receiver operator characteristic analyses to find an optimal cutoff point [23,26]. Two studies reported the lack of information about normal ranges in neonates, mainly in preterm [22,28]. The other three studies did not make clear the cutoff points [24,25,27].

Three studies found a correlation between mother's and umbilical cord's markers, but they didn't find an association to NS. An association between GM-CSF levels in maternal and cord sera was demonstrated by Bailie and colleagues [22]. Hatzidaki et al. [23] observed a correlation between concentrations of IL-6 in cord and maternal serum of infants with and without sepsis while Safronova and co-authors [27] found a correlation between spontaneous reactive oxygen species (ROS) production in mother's and umbilical cord's serum. The other studies didn't find any correlation between biomarkers serum concentrations of mothers and their newborns, even with NS.

## **Discussion**

The present review demonstrated that biochemical markers were generally higher in cord blood than in maternal blood, which may be explained by the maternal influence on the immune response of neonates through placenta's

inflammatory mediators, and no study was able to show a direct relationship between maternal and cord markers with neonatal sepsis (Figure 2 A).

Mercer et al. [26] observed that maternal plasma markers evaluated at delivery were less associated with neonatal complications than umbilical cord blood markers. Kordek et al. [24] showed that maternal PCT measured during labor did not contribute to early detection of congenital infection in neonates. Molloy et al. [25] highlighted the importance of maternal data in the difficult diagnosis of early-onset sepsis; however, they did not demonstrate whether maternal samples could be clinically usable. Akin et al. [28] demonstrated that maternal plasma PTX3 is not an adequate marker to predict early outcomes in neonates. The study conducted by Hatzidaki et al. [23] was the only that indicated clinical use of maternal samples and demonstrated that IL-6 concentrations in maternal blood were indicative of intrauterine environmental threats, and might be used in clinical practice to identify pregnancies where rapid intervention and induction of labor would be appropriate.

Umbilical cord blood evaluation is an emerging potential means for diagnosis of neonatal pathologies, specifically concerning infection, since elevation of immune biomarkers in cord blood may facilitate earlier and more reliable detection of early-onset sepsis [42]. Currently, no cord blood has been used in standard clinical practice to the diagnosis of inflammation or infection conditions [42]. The challenge is not to find a single marker, but rather a group of biomarkers that could be accurate predictors [43,44]. Su et al. [45] in their meta-analysis of inflammatory markers in umbilical cord blood for early detection of NS suggested that PCT and IL-6 might provide important diagnostic information for identification of early-onset NS.

Many other studies investigated the relation of IL-6 to neonatal infection, and postulated that its elevated levels at birth were a risk factor for early-onset sepsis and other neonatal morbidities [46–49]. While, Hatzidaki et al. [23] showed that IL-6 in umbilical cord blood seemed to be a sensitive marker for predicting early sepsis, Mercer et al. [26], despite showing higher levels in umbilical cord than in maternal blood, concluded that maternal and umbilical cord cytokine levels were not predictive to be used clinically. Kordek et al. [24] conducted the only study that correlated PCT levels in umbilical cord and maternal blood, and showed that umbilical cord blood PCT concentrations seemed to be related to intrauterine inflammation and infection, and might be used as a useful means in the diagnosis of early onset bacterial infections in newborns.

Umbilical cord blood reflects the intrauterine fetal environment and is associated with subsequent infectious and morbidity, suggesting strong fetal/placental participation in the inflammatory response [26].

The relationship between perinatal infection and inflammatory markers in umbilical cord blood, infant and maternal circulation are incompletely understood [50]. In order to better understand the neonatal immune response to the risk factors for sepsis, it is essential to understand the relationship between mother and fetus through placenta and umbilical cord (Figure 2B). Placenta is a maternofetal organ that is the primary site of nutrient and gas exchange between mother and embryo/fetus [51].

Placental membrane, also called maternofetal barrier, is defined as a decisive structure that consists of extra fetal tissues separating the maternal and fetal blood. The blood vessels form an extensive arteriocapillary-venous system

within the chorionic villi, which brings the fetal blood extremely close to maternal blood. On one side is the intervillous space and at the other side is the tertiary villus with fetal blood inside the capillaries. This system provides a large surface area for exchange of metabolic and gaseous products between maternal and fetal bloodstreams [51,52]. It is believed that every substance passes from maternal to fetal circulation under the control of trophoblast. Physiologic evidence supports existence of two different routes of transfer across placental barrier. First, the transcellular route involves transfer across plasma membranes and cytosol of syncytiotrophoblast. Second, the paracellular route is thought to be an extracellular water-filled pathway for smaller molecules [52].

Cytokines are produced by the placenta and their receptors are expressed in the uteroplacental tissues. They are produced by Hofbauer cells considered as placental resident macrophages, as well as by syncytiotrophoblast and cytotrophoblast cells [53]. Various cytokines produced at junction between mother and fetus have autocrine and paracrine effects on trophoblast, which promote its growth and differentiation [54]. One prevalent hypothesis is that several placental cytokines released in maternal systemic circulation contribute to maternal metabolic changes, which culminate during the third trimester of pregnancy to accommodate increased energy needs of the fetus [53].

The balance of cytokines and related factors, either proinflammatory or anti-inflammatory, may be a key trigger for preterm labor caused by intrauterine infection or other types of inflammation [52]. Changes in cytokine production also occur after the onset of spontaneous labor at term. It remains unclear whether intrauterine cytokines play a role in the onset of labor or whether cytokine production is a sequela of the process of labor and delivery [55].

Keelan et al. [55] detected that an inflammatory reaction takes place in gestational membranes in considerable proportion of women in preterm delivery. The elevated levels of cytokines in mother's tissues, irrespective of infection condition, maintain the notion that most preterm deliveries are associated with an inflammatory response in extraplacental membranes unaccompanied by clinical signs of infection or chorioamnionitis. This maternal inflammatory response that occurs independent of the infectious process, may justify why maternal cytokine levels are not adequate in clinical use to predict neonatal infection.

Furthermore, the newborn has a peculiar immune system basically dependent of innate immune response and passive immunity acquired via maternal transfer of antibodies (IgG) [56]. The immaturity of innate immune response of preterm newborns, that have already less maternal transference of antibodies, predisposes these group of patients to infections which is a great challenge in clinical practice [57–59]. Recent studies have been suggested that immaturity is not the only responsible for susceptibility to infection and increased disease's severity [60]. The immune effector cells and their functions appear not to be intrinsically impaired, but they seem to be more heavily controlled by immune regulators. Regulatory events that support maternofetal tolerance may persist after delivery, in particular for preterm births, so the balance between pro-inflammatory and anti-inflammatory responses seems to be achieved by mechanisms that involve epigenetic regulation [60]. Therefore, the distinct neonatal immune response still requires further investigation and moreover, the transfer of inflammatory markers via maternofetal barrier has to be better documented.

## **Limitations**

In this review, the exclusion of articles in non-English language may be considered a limitation, since the lost studies could have contributed. There are few studies correlating maternal and newborn markers in the diagnosis of NS. Cytokines are promising markers of infection in newborn infants, however, data are too limited to establish their current clinical role.

## **Conclusion**

The association of sepsis with increased morbidity and mortality and the difficulty in diagnosis justifies studies focused on new biomarkers that are able to early predict the risk of neonatal acute disease [12]. To the best of our knowledge, this is the first review considering the association of maternal and umbilical cord blood biomarkers for diagnosis or prediction of early-onset sepsis. Evidences do not yet support this relationship, but indicate the use of umbilical cord blood samples for the diagnosis of neonatal sepsis. Failure to use maternal cytokine levels in clinical practice to predict neonatal infection can be justified by maternal inflammatory response that independently occurs of the infectious process in neonates, which are more related to environment and neonate adaptation. This review brings light to the lack of reports aiming the correlation between mother and neonate immune responses, the absence of defined ranges of biomarkers' levels in healthy newborns, the need for understanding the maternofetal placental interactions and the mechanisms involved in the neonatal immune response.

## References

- [1] A. Camacho-Gonzalez, P.W. Spearman, B.J. Stoll, Neonatal Infectious Diseases Evaluation of Neonatal Sepsis, *Pediatr. Clin. North Am.* 60 (2013) 367–389.
- [2] B.A. Shah, J.F. Padbury, Neonatal sepsis: an old problem with new insights, *Virulence*. 5 (2014) 170–178.
- [3] F. Cortese, P. Scicchitano, M. Gesualdo, A. Filaninno, E. De Giorgi, F. Schettini, N. Laforgia, M.M. Ciccone, Early and Late Infections in Newborns: Where Do We Stand? A Review, *Pediatr. Neonatol.* 57 (2016) 265–273.
- [4] J.L. Wynn, Defining neonatal sepsis, *Curr. Opin. Pediatr.* 28 (2016) 135–140.
- [5] A.L. Shane, P.J. Sánchez, B.J. Stoll. (2017). Neonatal sepsis. *Lancet*, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31002-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31002-4).
- [6] WHO, World Health Statistics 2016: Monitoring Health for the SDGs, Sustainable Development Goals, World Heal. Organ. (2016).
- [7] S. Tripathi, G.K. Malik, Neonatal Sepsis: past, present and future, *Internet J. Med. Updat.* 5 (2010) 45–54.
- [8] H.A. Ganatra, A.K.M. Zaidi, Neonatal Infections in the Developing World, *Semin. Perinatol.* 34 (2010) 416–425.
- [9] W. van Herk, M. Stocker, A.M.C. van Rossum, Recognising early onset neonatal sepsis: An essential step in appropriate antimicrobial use, *J. Infect.* 72 (2016) S77–S82.

- [10] P.-Y. Tam, C.M. Bendel. (2017). Diagnostics for neonatal sepsis: Current approaches and future directions. *Pediatr. Res.*, doi:10.1038/pr.2017.134.
- [11] W.E. Benitz, Adjunct laboratory tests in the diagnosis of early-onset neonatal sepsis, *Clin. Perinatol.* 37 (2010) 421–438.
- [12] M. Mussap, A. Noto, F. Cibecchini, V. Fanos, The importance of biomarkers in neonatology, *Semin. Fetal Neonatal Med.* 18 (2013) 56–64.
- [13] E. Tappero, P. Johnson, Laboratory evaluation of neonatal sepsis, *Newborn Infant Nurs. Rev.* 10 (2010) 209–217.
- [14] P.C. Ng, H.S. Lam, Biomarkers for Late-Onset Neonatal Sepsis: Cytokines and Beyond, *Clin. Perinatol.* 37 (2010) 599–610.
- [15] C. Pierrakos, J.-L. Vincent, Sepsis biomarkers: a review, *Crit. Care.* 14 (2010) R15.
- [16] S. Mehr, L.W. Doyle, Cytokines as markers of bacterial sepsis in newborn infants : a review, 19 (2000) 879–887.
- [17] R.N. Monastero, S. Pentyala, Cytokines as Biomarkers and Their Respective Clinical Cutoff Levels, *Int. J. Inflam.* 2017 (2017) 1–11.
- [18] Y. Fan, J.-L. Yu, Umbilical blood biomarkers for predicting early-onset neonatal sepsis, *World J. Pediatr.* 8 (2012) 101–108.
- [19] K. Rotshenker-Olshinka, E.S. Shinwell, A. Juster-Reicher, I. Rosin, O. Flidel-Rimon, Comparison of hematologic indices and markers of infection in umbilical cord and neonatal blood, 27 (2014) 625–628.
- [20] J. Howick, I. Chalmers, P. Glasziou, T. Greenhalgh, C. Heneghan, A. Liberati, I. Moschetti, B. Phillips, H. Thornton, The 2011 Oxford CEBM



- Evidence Levels of Evidence (Introductory Document), Oxford Cent. Evidence-Based Med. (2011). <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>.
- [21] OCEBM Levels of Evidence Working Group, The Oxford 2011 Levels of Evidence, Oxford Cent. Evidence-Based Med. (2011). <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>.
- [22] K.E.M. Bailie, A.E. Irvine, J.M. Bridges, Granulocyte and Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factors in Cord and Maternal Serum at Delivery, 35 (1994) 164–168.
- [23] E. Hatzidaki, D. Gourgiotis, A. Manoura, E. Korakaki, A. Bossios, E. Galanakis, C. Giannakopoulou, Interleukin-6 in preterm premature rupture of membranes as an indicator of neonatal outcome, *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 84 (2005) 632–638.
- [24] A. Kordek, A. Torbé, R. Czajka, Maternal venous procalcitonin levels do not correlate with umbilical cord blood and venous blood concentrations in the neonate, *J. Perinat. Med.* 34 (2006) 462–465.
- [25] E.J. Molloy, A.J. O'Neill, J.J. Grantham-Sloan, D.W. Webb, R.W.G. Watson, Maternal and neonatal lipopolysaccharide and Fas responses are altered by antenatal risk factors for sepsis, *Clin. Exp. Immunol.* 151 (2008) 244–250.
- [26] B.M. Mercer, D.T. Crouse, R.L. Goldenberg, M. Miodovnik, D.C. Mapp, P.J. Meis, M.P. Dombrowski, The Antibiotic Treatment of Preterm Prom Study: Systemic Maternal and Fetal Markers and Perinatal Outcomes, *Am J Obs. Gynecol.* 206 (2012) 145.e1-145.e9.
- [27] V.G. Safronova, N.K. Matveeva, N.A. Lomova, A.S. Belyaeva, L. V.

- Vanko, Production of active oxygen species by blood phagocytes of pregnant women and their newborns with intrauterine infection, *Bull. Exp. Biol. Med.* 155 (2013) 622–627.
- [28] M.A. Akin, T. Gunes, D. Coban, M.T. Ozgun, H. Akgun, S. Kurtoglu, Pentraxin 3 concentrations of the mothers with preterm premature rupture of membranes and their neonates, and early neonatal outcome, *J. Matern. Neonatal Med.* 28 (2015) 1170–1175.
- [29] S. Xu, M. Hoglund, L. Hakansson, P. Venge, Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) induces the production of cytokines in vivo, *Br J Haematol.* 108 (2000) 848–853.
- [30] A. Francisco-Cruz, M. Aguilar-Santelises, O. Ramos-Espinosa, D. Mata-Espinosa, B. Marquina-Castillo, J. Barrios-Payan, R. Hernandez-Pando, Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor: Not just another haematopoietic growth factor, *Med. Oncol.* 31 (2014) 774.
- [31] J. Scheller, A. Chalaris, D. Schmidt-Arras, S. Rose-John, The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6, *Biochim. Biophys. Acta - Mol. Cell Res.* 1813 (2011) 878–888.
- [32] S.S. Lyer, G. Cheng, Role of Interleukin 10 Transcriptional Regulation in Inflammation and autoimmune disease, *Natl. Inst. Heal.* 10 (2013) 54–56.
- [33] N. Parameswaran, S. Patial, Tumor necrosis factor- $\alpha$  signaling in macrophages, *Crit. Rev. Eukaryot. Gene Expr.* 20 (2010) 87–103.
- [34] C.G. Gahmberg, Leukocyte adhesion: CD11/CD18 integrins and intercellular adhesion molecules, *Curr. Opin. Cell Biol.* 9 (1997) 643–650.
- [35] O. Mandelboim, P. Malik, D.M. Davis, C.H. Jo, J.E. Boyson, J.L.

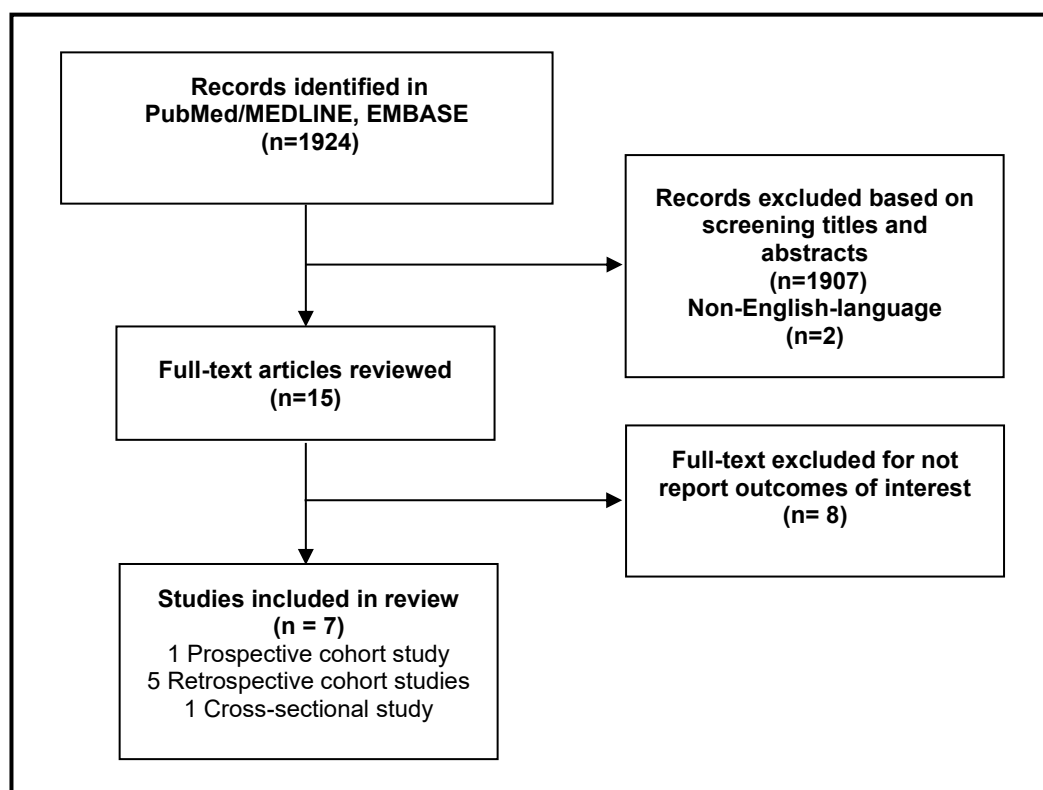
- Strominger, Human CD16 as a lysis receptor mediating direct natural killer cell cytotoxicity., *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 96 (1999) 5640–5644.
- [36] M.E. Peter, A. Hadji, A.E. Murmann, S. Brockway, W. Putzbach, A. Pattanayak, P. Ceppi, The role of CD95 and CD95 ligand in cancer, *Cell Death Differ.* 22 (2015) 549–559.
- [37] C.W. Smith, 3. Adhesion molecules and receptors, *J. Allergy Clin. Immunol.* 121 (2008) S375–S379.
- [38] M. Meisner, Update on procalcitonin measurements, *Ann. Lab. Med.* 34 (2014) 263–273.
- [39] P.D. Ray, B.-W. Huang, Y. Tsuji, Reactive oxygen species (ROS) homeostasis and redox regulation in cellular signaling, *Cell Signal.* 24 (2012) 981–990.
- [40] S. Fox, A.E. Leitch, R. Duffin, C. Haslett, A.G. Rossi, Neutrophil apoptosis: Relevance to the innate immune response and inflammatory disease, *J. Innate Immun.* 2 (2010) 216–227.
- [41] B. Bottazzi, C. Garlanda, A. Cotena, F. Moalli, S. Jaillon, L. Deban, A. Mantovani, The long pentraxin PTX3 as a prototypic humoral pattern recognition receptor: Interplay with cellular innate immunity, *Immunol. Rev.* 227 (2009) 9–18.
- [42] L.B. Mithal, H.L. Palac, R. Yogev, L.M. Ernst, K.K. Mestan, Cord blood acute phase reactants predict early onset neonatal sepsis in preterm infants, *PLoS One.* 12 (2017) e0168677.
- [43] K. Wang, V. Bhandari, S. Chepustanova, G. Huber, S. O'Hara, C.S.

- O'Hern, M.D. Shattuck, M. Kirby, Which biomarkers reveal neonatal sepsis?, *PLoS One*. 8 (2013) e82700.
- [44] S.S. Hedegaard, K. Wisborg, A.-M. Hvas, Diagnostic utility of biomarkers for neonatal sepsis – a systematic review, *Infect. Dis. (Auckl)*. 47 (2015) 117–124.
- [45] H. Su, S.-S. Chang, C.-M. Han, K.-Y. Wu, M.-C. Li, C.-Y. Huang, C.-L. Lee, J.-Y. Wu, C.-C. Lee, Inflammatory markers in cord blood or maternal serum for early detection of neonatal sepsis-a systemic review and meta-analysis, *J. Perinatol*. 34 (2014) 268–74.
- [46] W. Weeks, L. Reynolds, J. Lewis, T. Wan, S.A. Gall, Umbilical Cord Blood Interleukin-6 Levels and Neonatal Morbidity, *Obstet. Gynecol*. 90 (1997) 815–818.
- [47] H. Doellner, K.J. Arntzen, P.E. Haereid, S. Aag, R. Austgulen, Interleukin-6 concentrations in neonates evaluated for sepsis, *J. Pediatr*. 132 (1998) 295–299.
- [48] M. Cernada, N. Badía, V. Modesto, R. Alonso, A. Mejías, S. Golombek, M. Vento, Cord blood interleukin-6 as a predictor of early-onset neonatal sepsis, *Acta Paediatr*. 101 (2012) e203–e207.
- [49] T. Cobo, M. Kacerovsky, C. Andrys, M. Drahosova, I. Musilova, H. Hornychova, B. Jacobsson, Umbilical Cord Blood IL-6 as Predictor of Early-Onset Neonatal Sepsis in Women with Preterm Prelabour Rupture of Membranes, *PLoS One*. 8 (2013) e69341.
- [50] R.A. Howman, A.K. Charles, A. Jacques, D.A. Doherty, K. Simmer, T. Strunk, P.C. Richmond, C.H. Cole, D.P. Burgner, Inflammatory and

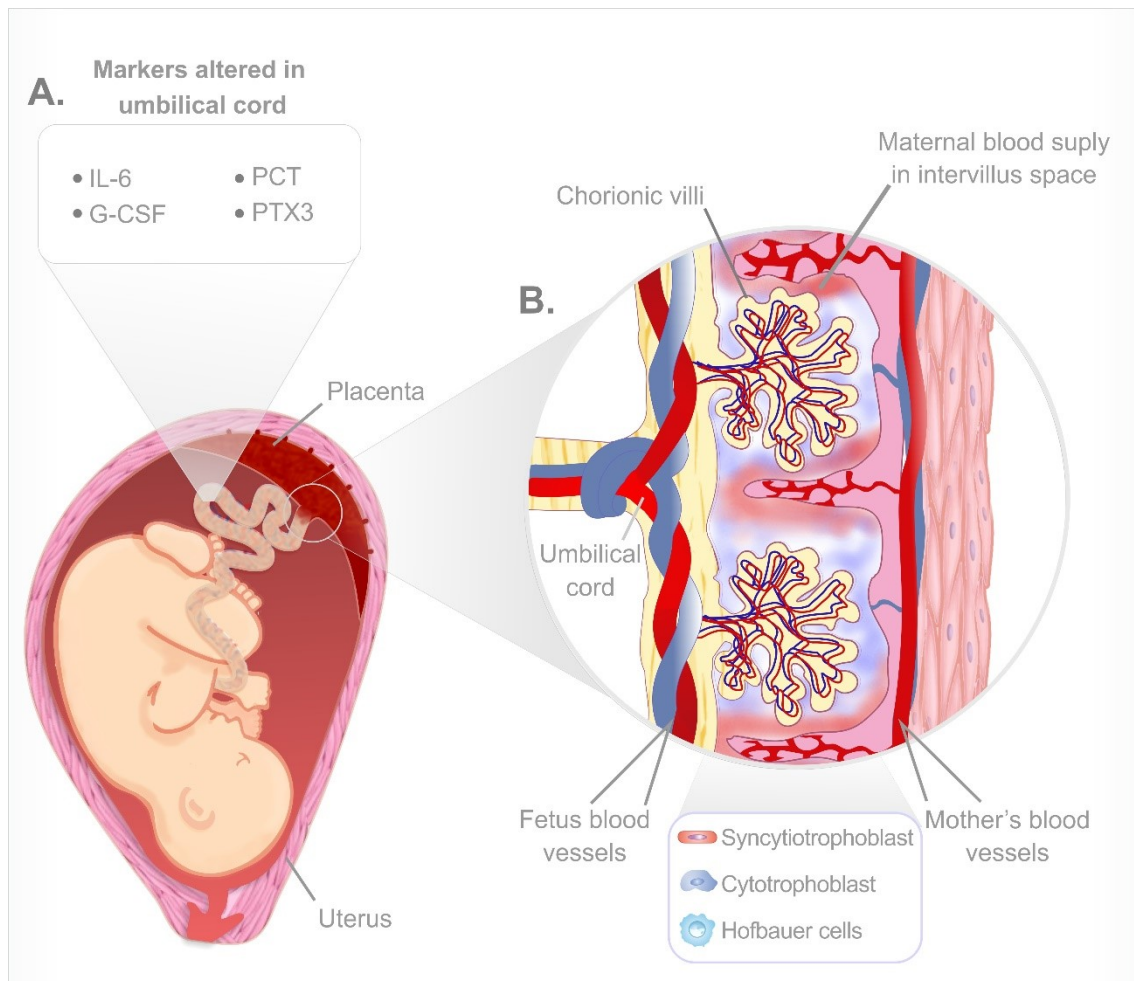
- Haematological Markers in the Maternal, Umbilical Cord and Infant Circulation in Histological Chorioamnionitis, *PLoS One*. 7 (2012) e51836.
- [51] K.L. Moore, T.V.N. Persaud, M.G. Torchia, *The developing human: clinically oriented embryology*, 10th ed., Elsevier, Philadelphia, 2016.
- [52] R.A. Polin, S.H. Abman, D.H. Rowitch, W.E. Benitz, W.W. Fox, *Fetal and Neonatal Physiology*, 5th ed., Elsevier, Philadelphia, 2017.
- [53] S. Hauguel-de Mouzon, M. Guerre-Millo, *The Placenta Cytokine Network and Inflammatory Signals*, *Placenta*. 27 (2006) 794–798.
- [54] S. Saito, *Cytokine cross-talk between mother and the embryo/placenta*, *J. Reprod. Immunol.* 52 (2001) 15–33.
- [55] J.A. Keelan, K.W. Marvin, T.A. Sato, M. Coleman, L.M.E. McCowan, M.D. Mitchell, *Cytokine abundance in placental tissues: Evidence of inflammatory activation in gestational membranes with term and preterm parturition*, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 181 (1999) 1530–1536.
- [56] S.K.M. Kumar, B.V. Bhat, *Distinct mechanisms of the newborn innate immunity*, *Immunol. Lett.* 173 (2016) 42–54.
- [57] J.L. Wynn, J. Neu, L.L. Moldawer, O. Levy, *Potential of immunomodulatory agents for prevention and treatment of neonatal sepsis*, *J. Perinatol.* 29 (2009) 79–88.
- [58] M. Azizia, J. Lloyd, M. Allen, N. Klein, D. Peebles, *Immune Status in Very Preterm Neonates*, *Pediatrics*. 129 (2012) e967–e974.
- [59] G.T.J. van Well, L.A. Daalderop, T. Wolfs, B.W. Kramer, *Human perinatal immunity in physiological conditions and during infection*, *Mol. Cell.*

Pediatr. 4 (2017) 4.

- [60] X. Zhang, D. Zhivaki, R. Lo-man. (2017). Unique aspects of the perinatal.  
Nat. Rev. Immunol., doi:10.1038/nri.2017.54.



**FIGURE 1.** Study inclusion and exclusion flow diagram



**FIGURE 2 Most of cytokines' profile of umbilical cord has no correlation with the maternal blood supply. A.** Current biomarkers with higher levels in umbilical cord: Interleukin – 6 (IL-6), Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF), Procalcitonin (PCT) and Pentraxin 3 (PTX3). **B.** Demonstration of the maternal-fetal barrier: an arteriocapillary-venous system within the chorionic villi, which brings the fetal blood inside the capillaries that are extremely close to the maternal blood in the intervillous space. Syncytiotrophoblast, cytotrophoblast and Hofbauer cells are maternal cytokine-producing components.



**TABLE 1.** Summary of the characteristics of the included studies

<b>Authors, year, country</b>	<b>Sample size</b>	<b>Objectives</b>	<b>Results</b>	<b>Study design</b>	<b>Quality Rating</b>
Baillie et al, 1994, Northern Ireland [22]	24-28 sem (n=9) 28-32 sem (n=17) 32-36 sem (n=23) 36-40 sem (n=28) 40-44 sem (n=5)	Examine the endogenous levels of G-CSF and GM-CSF in cord blood at various stages of gestation and the influence of maternal CSF levels, infection, and the reasons for premature delivery on the values obtained	Association between GM-CSF levels in maternal and cord serum No correlation between maternal and cord G-CSF levels No correlation between infection and raised CSF levels	Cross-sectional study	4
Hatzidaki et al, 2005, Greece [23]	Control (n=51)  PPROM (n=58)	Investigate whether levels of IL-6 in samples of umbilical cord blood and maternal blood taken during delivery and neonatal blood taken on the fourth day of life could contribute, alone or in combination, as an indicator of neonatal outcome in recognized high-risk preterm neonates born after PPRM	Positive correlation in IL-6 in umbilical cord blood and maternal blood samples taken during delivery in cases of sepsis as well as those without sepsis	Retrospective cohort study	3
Kordek et al, 2006, Poland [24]	Control (n=31)  Study group (n=15)	Compare concentrations of PCT in maternal venous blood with levels in umbilical cord or venous blood of neonates who were born with or without infection	No correlations between serum PCT concentrations of mothers and their newborns, both with and without early onset bacterial infection	Retrospective cohort study	3
Molloy et al, 2008, Ireland [25]	Control (n=21)  High risk sepsis (n=9)  Sepsis (n=13)	Evaluate neutrophil phenotype in both maternal and neonatal samples in normal deliveries and in those at high risk of infection by examining neutrophil apoptosis and CD11b expression	Delayed apoptosis on neonatal and maternal neutrophils compared with controls No significant changes in CD11b expression from baseline in either mothers or their infants with antenatal risk factors for infection	Retrospective cohort study	3
Mercer et al, 2012, United States of America [26]	Maternal blood at randomization (n=222) Maternal blood at delivery (n=121) Umbilical cord blood (n=196)	Correlate maternal and cord blood IL-6, IL-10, G-CSF, TNF- $\alpha$ and ICAM-1 levels with antibiotic exposure and perinatal outcomes after conservatively managed preterm PROM	Higher levels of IL-6 and G-CSF in cord blood than maternal samples No association between maternal marker and neonatal morbidities Low predictive values for perinatal outcomes of maternal and umbilical cord cytokine levels	Retrospective cohort study	3
Safronova et al, 2013, Russia [27]	Healthy newborns + mothers with normal gestation (n=28) Healthy newborns + mothers with high infection risk (n=33) Infection newborns + mothers with high infection risk (n=15)	Studied oxygen-dependent bactericidal activity of cells in the peripheral blood of pregnant women at risk of infection and in the umbilical cord blood of their newborns. Studied the expression of phagocytosis-related receptors (CD11, CD16 e CD95)	Detected correlation between spontaneous ROS production in the blood of mothers and newborns Association of high risk of infection and low spontaneous production of ROS CD11b by neutrophils of mothers and newborns did not differ in variable severity cases of sepsis The expression of CD3-16+ and CD95+ were correlated to phagocytic capacity in umbilical cord blood	Retrospective cohort study	3
Akin et al, 2015, Turkey [28]	Neonates with normal PTX3 (n=23)  Neonates with high PTX3 (n=5)	Determine the association between the plasma PTX3 concentrations of mothers with PPRM and of their neonates and early neonatal outcome	No relationship between maternal PTX3 concentrations and histologic or clinical chorioamnionitis as well as neonatal PTX3 concentrations and neonatal infectious conditions No relation of maternal PTX3 concentrations and early outcomes of their neonates	Prospective cohort study	2

**TABLE 2.** Description of the markers

<b>Markers</b>	<b>Function</b>
Granulocyte colony-stimulating factor (G – CSF)	Hematopoietic growth factor, which stimulates the proliferation and differentiation of hematopoietic progenitor cells of neutrophil granulocytes [29].
Granulocyte–macrophage colony-stimulating factor (GM – CSF)	Four-helix packing cytokine that the leading role seems to induce dendritic cell maturation. It also induces granulocytes activation, microglia proliferation, steady-state differentiation in invariant natural killer T cells and survival and differentiation of alveolar macrophage [30].
Interleukin – 6 (IL – 6)	Cytokine involved in inflammation, infection responses and also in the regulation of metabolic, regenerative, and neural processes [31].
Interleukin – 10 (IL – 10)	Cytokine with potent anti-inflammatory properties that plays a central role in limiting host immune response to pathogen [32].
Tumor necrosis factor- $\alpha$ (TNF – $\alpha$ )	Pleiotropic cytokine produced by many distinct types of cells in the body (cells of the monocytic lineage are the primary synthesizers) and is a powerful pro-inflammatory agent that regulates many facets of macrophage function [33].
CD11	Leukocyte-specific integrin that regulates leukocyte adhesion and migration to mediate the inflammatory response, an adhesion molecule [34].
CD16	Fc $\gamma$ receptor III expressed on natural killer cells that facilitates antibody-dependent cellular cytotoxicity by binding to the Fc portion of various antibodies [35].
CD95	Cell surface protein that belongs to the tumor necrosis factor receptor family and mediate apoptosis when bound to its natural ligand, CD95L, or stimulated with agonistic antibodies [36].
Intercellular adhesion molecule – 1 (ICAM – 1)	An adhesion molecule type I transmembrane glycoprotein composed of 5 extracellular immunoglobulin domains and is constitutively expressed on venular endothelium and some leukocytes [37].
Procalcitonin (PCT)	Prohormone of the hormone calcitonin produced by adherent monocytes and adipocytes, when in contact with activated monocytes [38].
Reactive oxygen species (ROS)	Consist of radical and non-radical oxygen species formed by the partial reduction of oxygen and are generated during mitochondrial oxidative metabolism as well as in cellular response to xenobiotics, cytokines, and bacterial invasion [39].
Neutrophil apoptosis	The process of programmed cell death that prevents the release of neutrophil histotoxic contents [40].
Pentraxin 3 (PTX3)	Acute phase reactant characterized by a cyclic multimeric structure produced and released by peripheral blood monocytes in response to pro-inflammatory signals such as interleukin-1 $\beta$ , tumor necrosis factor- $\alpha$ and bacterial products [41].

## 5. REFERÊNCIAS<sup>1</sup>

- ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Critérios nacionais de infecções relacionadas à assistência à saúde: **Neonatologia**. 213
- BARBOSA, N. G. et al. Sepsis neonatal precoce em unidade de terapia intensiva neonatal de um hospital universitário terciário. **Pediatr. Mod.**, São Paulo, v. 50, n. 4, p. 186-192, abr. 2014.
- BENITZ, W. E. Adjunct laboratory tests in the diagnosis of early-onset neonatal sepsis. **Clin. Perinatol.**, Philadelphia, v. 37, n. 2, p. 421-438, June 2010.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas. **Atenção à saúde do recém-nascido: guia para os profissionais de saúde** / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas. Brasília: Ministério da Saúde, 4 v. (Série A. Normas e Manuais Técnicos), 2011. 194p.
- CAMACHO-GONZALEZ, A.; SPEARMAN, P. W.; STOLL, B. J. Neonatal infectious diseases: evaluation of neonatal sepsis. **Pediatr. Clin. North Am.**, Philadelphia, v. 60, n. 2, p. 367-389, Apr. 2013.
- CERNADA, M. et al. Cord blood interleukin-6 as a predictor of early-onset neonatal sepsis. **Acta Paediatr.**, Stockholm (Sweden), v. 101, n. 5, p. e203-e207, May 2012.
- CHAN, G. L. et al. Risk of early-onset neonatal infection with maternal infection or colonization: a global systematic review and meta-analysis. **PLoS Med.**, San Francisco, v. 10, n. 8, p. e1001502, Aug. 2013.
- COBO, T. et al. Umbilical cord blood IL-6 as predictor of early-onset neonatal sepsis in women with preterm prelabour rupture of membranes. **PLoS One**, San Francisco, v. 8, n. 7, p. e69341, July 2013.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0069341>
- CORTESE, F. et al. Early and late infections in newborns: where do we stand? A review. **Pediatr. Neonatol.**, Singapore, v. 57, n. 4, p. 265-273, Aug. 2016.
- DAGNEW, A. F. et al. Variation in reported neonatal group B streptococcal disease incidence in developing countries. **Clin. Infect. Dis.**, Chicago, v. 55, n. 1, p. 91-102, July 2012.
- DE SOUZA RUGOLO, L. M. et al. Late-onset sepsis in very low birth weight infants: a Brazilian Neonatal Research Network Study. **J. Trop. Pediatr.**, London, v. 60, n. 6, p. 415-421, Dec. 2014.  
<https://doi.org/10.1093/tropej/fmu038>

---

<sup>1</sup> De acordo com a ABNT, NBR 6023 de agosto de 2002.

DOELLNER, H. et al. Interleukin-6 concentrations in neonates evaluated for sepsis. **J. Pediatr.**, St. Louis, v. 132, n. 2, p. 295-299, Feb. 1998.

FAN, Y.; YU, J. L. Umbilical blood biomarkers for predicting early-onset neonatal sepsis. **World J. Pediatr.**, Hangzhou (Switzerland), v. 8, n. 2, p. 101-108, May 2012.

GANATRA, H. A.; ZAIDI, A. K. Neonatal infections in the developing world. **Semin. Perinatol.**, New York, v. 34, n. 6, p. 416-425, Dec. 2010.

GOLDSTEIN, B. et al. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. **Pediatr. Crit. Care Med.**, Baltimore, v. 6, n. 1, p. 2-8, Jan. 2005.  
<https://doi.org/10.1097/01.PCC.0000149131.72248.E6>

HEDEGAARD, S. S.; WISBORG, K.; HVAS, A. M. Diagnostic utility of biomarkers for neonatal sepsis – a systematic review. **Infect. Dis.**, London, v. 47, n. 3, p. 117-124, Mar. 2015.

HOFER, N. et al. An update on the use of C-reactive protein in early-onset neonatal sepsis: current insights and new tasks. **Neonatology**, Basel, v. 102, n. 1, p. 25-36, 2012. <https://doi.org/10.1159/000336629>

HORNIK, C. P. et al. Use of the complete blood cell count in early-onset neonatal sepsis. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, v. 31, n. 8, p. 799-802, Aug. 2012.  
<https://doi.org/10.1097/INF.0b013e318256905c>

HOWMAN, R. A. et al. Inflammatory and haematological markers in the maternal, umbilical cord and infant circulation in histological chorioamnionitis. **PLoS One**, San Francisco, v. 7, n. 12, p. e51836, 2012.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0051836>

MARCHANT, E. A. et al. Neonatal sepsis due to coagulase-negative staphylococci. **Clin. Dev. Immunol.**, Cairo (Egypt), v. 2013, artigo ID 586076, May 2013., 10p.

MEHR, S.; DOYLE, L. W. Cytokines as markers of bacterial sepsis in newborn infants: a review. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, Baltimore (Md), v. 19, n. 9, p. 879-887, Sept. 2000.

MONASTERO, R. N.; PENTYALA, S. Cytokines as biomarkers and their respective clinical cutoff levels. **Int. J. Inflam.**, London, v. 2017, p. 1–11, 2017. [Epub 2017].

MUSSAP, M. et al. The importance of biomarkers in neonatology. **Semin. Fetal Neonatal Med.**, Amsterdam, v. 18, n. 1, p. 56-64, Feb. 2013.

NEWMAN, T. B. et al. Combining immature and total neutrophil counts to predict early onset sepsis in term and late preterm newborns: use of the I/T2. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, Baltimore (Md), v. 33, n. 8, p. 798-802, Aug. 2014.

NG, P. C.; LAM, H. S. Biomarkers for late-onset neonatal sepsis: cytokines and

beyond. **Clin. Perinatol.**, Philadelphia, v. 37, n. 3, p. 599-610, Sept. 2010.

PIERRAKOS, C.; VINCENT, J. L. Sepsis biomarkers: a review. **Crit. Care**, Fullerton (Calif.), v. 14, n. 1, p. R15, 2010.

PUOPOLO, K. M. Epidemiology of neonatal early-onset sepsis. **NeoReviews**, Elk Grove Village (Illinois), v. 9, n. 12, p. e571-e579, Dec. 2008.

RODWELL, R. L.; LESLIE, A. L.; TUDEHOPE, D. I. Early diagnosis of neonatal sepsis using a hematologic scoring system. **J. Pediatr.**, St Louis, v. 112, n. 5, p. 761-767, May 1988.

ROTSCHENKER-OLSHINKA, K. et al. Comparison of hematologic indices and markers of infection in umbilical cord and neonatal blood. **J. Matern. Fetal Neonatal Med.**, Boca Raton, v. 27, n. 6, p. 625-628, Apr. 2014

SHAH, B. A.; PADBURY, J. F. Neonatal sepsis: an old problem with new insights. **Virulence**, Austin (Tex.), v. 5, n. 1, p. 170-178, Jan. 2014.  
<https://doi.org/10.4161/viru.26906>

SHANE, A. L.; SÁNCHEZ, P. J.; STOLL, B. J. Neonatal sepsis. **Lancet**, London, v. SO140-6736, n. 17, p. 31002-4, Apr. 2017.

SILVEIRA, R. C.; PROCIANOY, R. S. Uma revisão atual sobre sepse neonatal. **Boletim Cient. Pediatr.**, Porto Alegre, v. 1, n. 1, p. 29-35, 2012.

STOLL, B. J. et al. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and E. coli disease continues. **Pediatrics**, Springfield, v. 127, n. 5, p. 817-826, May 2011. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-2217>

SU, H. et al. Inflammatory markers in cord blood or maternal serum for early detection of neonatal sepsis-a systemic review and meta-analysis. **J. Perinatol.**, Philadelphia, v. 34, n. 4, p. 268-274, Apr. 2014.

TAM, P. Y.; BENDEL, C. M. Diagnostics for neonatal sepsis: Current approaches and future directions. **Pediatr. Res.**, Basel, doi:10.1038/pr, jun. 2017. [Epub ahead of print].

TAPPERO, E.; JOHNSON, P. Laboratory evaluation of neonatal sepsis. **Newborn and Infant Nurs. Rev.**, Philadelphia, v. 10, n. 4, p. 209-217, Dec. 2010.

TRIPATHI, S.; MALIK, G. K. Neonatal sepsis: past, present and future; a review article. **Internet J. Med. Updat**, Geneva, v. 5, n. 2, p. 45-54, July 2010.

VACILOTO, E. et al. A survey of the incidence of neonatal sepsis by group b streptococcus during a decade in a brazilian maternity hospital. **Braz. J. Infect. Dis.**, Salvador, v. 6, n. 2, p. 55-62, Apr. 2002.

Van HERK, W.; STOCKER, M.; van ROSSUM, A. M. Recognising early onset neonatal sepsis : an essential step in appropriate antimicrobial use. **J. Infect.**, London, v. 72, Suppl., p. S77-S82, July 2016.

VOULOUMANOU, E.K. et al. Serum procalcitonin as a diagnostic marker for neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis. **Intensive Care Med.**, Berlin, v. 37, n. 5, p. 747-762, May 2011.

WEEKS, W. et al. Umbilical cord blood interleukin-6 levels and neonatal morbidity. **Obstet. Gynecol.**, v. 90 n. 5, p. 815-818, Nov. 1997.  
[https://doi.org/10.1016/S0029-7844\(97\)00421-3](https://doi.org/10.1016/S0029-7844(97)00421-3)

WHO. **World Health Statistics 2016**: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. 2016. 136p.

WYNN, J. L. Defining neonatal sepsis. **Curr. Opin. Pediatr.**, Philadelphia, v. 28, n. 2, p. 135-140, Apr. 2016.

WYNN, J. L. et al. Time for a neonatal-specific consensus definition for sepsis. **Pediatr. Crit. Care Med.**, Baltimore, v. 15, n. 6, p. 523-528, July 2014.