

Interleucinas na sepse neonatal

Interleukines and neonatal sepsis

Maria de Albuquerque Diniz*

A sepse neonatal permanece um problema clínico grave, sendo causa importante de morbidade e mortalidade elevadas particularmente nos recém-nascidos (RN) de muito baixo peso. Apesar dos avanços terapêuticos e tecnológicos nos cuidados aos RN sépticos, incluindo antibióticos novos e cuidados perinatais pediátricos modernos, a taxa de mortalidade permanece alta, alcançando cerca de 40% em alguns Serviços. Fatores de risco para infecção fetal e neonatal (ruptura de membranas, corioamnionite ou ambos), além do próprio estado imunológico do RN contribuem para isso. Ceccon (1995) e Vaz et al. (1998) verificaram uma associação significativa entre idade gestacional, peso de nascimento e presença de infecção. Os autores constataram que aqueles recém-nascidos com idade gestacional menor que 34 semanas apresentaram maior número de óbitos relacionados à infecção.

Bone et al., em 1991, definiram a sepse clinicamente como uma síndrome caracterizada por uma resposta inflamatória sistêmica à infecção manifestada pelo menos por duas das seguintes condições: hipotermia, hipertermia, taquicardia e taquipnéia, e, do ponto de vista laboratorial, por alterações na contagem dos leucócitos no sangue.

A sepse é o resultado final de uma série de eventos iniciados pelos microorganismos através de seus produtos protéicos ou lipídicos e mediada pelo próprio sistema imunológico do hospedeiro. A sua fisiopatologia tem sido cada vez mais estudada no sentido de se compreender melhor os mecanismos principais envolvidos na sua patogênese. Neste aspecto, várias citocinas e outros mediadores humorais estimulados pelo processo inflamatório sistêmico têm sido não apenas pesquisados, mas também identificadas suas funções dentro da cascata inflamatória.

As citocinas constituem uma família de peptídeos, com propriedades pró e antiinflamatórias com uma função importante em iniciar e manter o estado inflamatório presente na sepse. É fato conhecido que, após endotoxe-

mia, são liberadas três importantes citocinas: inicialmente, o TNF- α (Tumor Necrosis Factor- α) e, a seguir, as interleucinas 1 (IL-1) e 6 (IL-6). O TNF- α é uma citocina potente que é liberada pelos neutrófilos e macrófagos, sendo secretado em resposta a vários estímulos, incluindo bactérias gram positiva, negativa e endotoxinas. A IL-1 é semelhante ao TNF- α em suas ações, sendo produzida por células mononucleares em resposta ao LPS (Lipopolissacáride) das membranas bacterianas e outros estímulos. Os efeitos endócrinos de doses elevadas de IL-1 são semelhantes àqueles do TNF- α , causando febre, coagulação intravascular disseminada e gasto energético elevado.

Monócitos ativados também produzem IL-6 em resposta à estimulação da IL-1 e TNF- α . A IL-6 atua nos hepatócitos e células, propagando o processo inflamatório. Sob estimulação da IL-6,

os hepatócitos secretam níveis elevados de reagentes de fase aguda, tais como fibinogênio. Esta citocina também atua como um fator de crescimento das células B, promovendo a formação e liberação de anticorpos.

Vários estudos têm sido realizados no sentido de verificar o comportamento das citocinas séricas em crianças e adultos com sepse, numa tentativa de identificar os marcadores-chave da gravidade da doença e, também, identificar pacientes que poderiam se beneficiar dos moduladores antiinflamatórios exógenos. Pesquisas têm demonstrado níveis de TNF- e IL-1 significativamente mais elevados em crianças com sepse do que nos controles saudáveis⁸. No entanto, a sensibilidade e especificidade do perfil dessas citocinas permanece ainda a ser definido. A dosagem dessas citocinas (TNF-, IL-1, IL-6) no líquido amniótico, na presença de infecção amniótica, tem auxiliado no diagnóstico de infecção intra-útero.

Pesquisas clínicas têm demonstrado que tanto o recém-nascido a termo como também o pré-termo são capazes de produzir citocinas na presença de infecção bacteriana.

Bont et al. (1993) determinaram os níveis de TNF-, IL-1 e IL-6 em 10 RN com o diagnóstico de sepse, comparando-os com o grupo controle de 22 RN sadios. A dosagem das citocinas nos RN com sepse foi realizada antes do

*Veja artigo relacionado
na página 29*

* Prof. Livre Docente em Pediatria - Departamento de Pediatria - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; Chefe da Unidade de Cuidados Intensivos Neonatal (UCINE)-Instituto da Criança-HCFMUSP.

início da antibioticoterapia e a cada 8 ou 12 horas durante 48 a 72 horas. Em todos os recém-nascidos com sepse as dosagens iniciais da IL-6 foram mais elevadas em relação ao grupo controle, tendo 9 destes apresentado níveis apenas detectáveis de IL-1, e 8, níveis elevados de TNF-. Os autores constataram que após 48 horas do início dos antibióticos e concomitante à melhora clínica, os valores das citocinas foram menores, em comparação com as taxas iniciais, atingindo valores normais em todas as crianças ao final do tratamento. Os autores concluíram que estas citocinas são mediadores importantes para o diagnóstico da sepse e que a concentração baixa de IL-1 poderia explicar a menor frequência de febre em RN infectados.

Estudo semelhante foi realizado por Harris et al., em 1994, os quais determinaram os níveis de TNF- e IL-6 em RN que desenvolveram sepse e enterocolite necrosante (ECN), correlacionando-os com o diagnóstico e prognóstico da doença. Seus resultados mostraram que os níveis de IL-6 nos RN com sepse e ECN eram 3 a 5 vezes mais elevados do que naqueles com sepse sem ECN, com ECN sem sepse ou naqueles com culturas negativas e, também, no grupo controle. Neste mesmo ano, Bont et al. avaliaram os níveis de IL-6 e TNF- como marcadores para o diagnóstico precoce da sepse neonatal. Os recém-nascidos foram classificados em três grupos: Grupo I (n=15) com suspeita clínica de sepse + Hemocultura positiva; Grupo II (n = 18) com suspeita clínica de sepse, porém sem confirmação bacteriológica ou laboratorial; e o Grupo III (n=22) grupo controle. A idade gestacional média dos grupos I e II foi de 33 semanas e do grupo III, 36 semanas. As dosagens foram obtidas antes do início da antibioticoterapia. Os resultados mostraram que naqueles recém-nascidos com sepse os níveis de TNF- e IL-6 foram significativamente mais elevados. A sensibilidade e especificidade destas citocinas para o diagnóstico foram também determinadas, sendo verificado que, quando da associação das três citocinas, a sensibilidade era em torno de 60% e a especificidade, de 100%. De acordo com os autores, a dosagem destas citocinas é de grande auxílio para o diagnóstico e, também, para o acompanhamento da sepse neonatal. Fato semelhante foi também constatado por Girardin et cols., que demonstraram uma correlação entre os níveis de TNF- e a gravidade da sepse neonatal, principalmente na presença de comprometimento do sistema circulatório. Bont e cols. também puderam confirmar estas observações, tendo verificado ainda níveis elevados de IL-1 β e IL-6 em recém-nascidos infectados com bactérias gram positivas.

Nesta revista encontra-se publicada uma pesquisa de Silveira RC e Procianny RS, *Interleucina-1 β e Interleucina-6: avaliação da resposta febril do recém nascido*. Nesse estudo os autores avaliam os níveis plasmáticos de IL-1 β e IL-6 a fim de diferenciar a presença ou não de infecção bacteriana, tendo constatado níveis elevados destas citocinas em recém-nascidos com febre. Foram estudados 117 RN (66 com infecção e 51 sem infecção).

A febre esteve presente em 45 (38,46%). Constataram que os valores da IL-1 β e da IL-6 foram significativamente superiores nos recém-nascidos com febre do que naqueles sem febre, achado este semelhante àqueles descritos na literatura. Os autores concluíram que a IL-6 foi um importante marcador de sepse neonatal precoce, estando a IL-1 β relacionada à resposta febril do recém-nascido, independente da presença de infecção bacteriana. Trata-se, portanto, de artigo de grande importância, desde que contribua no diagnóstico mais precoce da sepse.

Embora o perfil das citocinas não esteja totalmente determinado na sepse neonatal, a importância do conhecimento do seu comportamento evolutivo e, também, como preditor de sepse é de grande auxílio não apenas para o diagnóstico, mas também para o prognóstico da sepse neonatal.

Referências bibliográficas

1. Anderson MR, Blumer JL. Advances in the therapy for sepsis in children. *Ped Clin N Amer* 1997; 44: 179-205.
2. Bont ESJM, Martens A, Van Raan I, Samson G, Fetter WPF, Leij LHPIM et al. Tumor necrosis factor - interleukim-1 and interleukim-6 plasma levels in neonatal sepsis. *Pediatr Res* 1993; 33:380-3.
3. Bont ESJM, Martens A, Van Raan I, Samson G, Fetter WPF, Leij LHPIM et al. Diagnostic value of plasma levels of tumor necrosis factor (TNF) and interleukim-6 (IL-6) in newborns with sepsis. *Acta Paediatr* 1994; 83:696-9.
4. Cecon MEJ. Marcadores Imunológicos (imunoglobulinas: IgG, IgM, IgA, complemento total, proteínas reguladoras do complemento, proteína C-reativa) em recém-nascidos com fatores de risco para infecção precoce. São Paulo, 1995. (Tese Dout. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo).
5. Galvani ALS. Papel dos Mediadores Humorais na Sepse e Meningite Bacteriana Neonatal. São Paulo, 1997. (Dissert. Mest. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo).
6. Girardin EP, Berner ME, Grau GE, Suter S, Lacourt G, Pauner L. Serum tumor necrosis factor in newborns at risk for infections. *Eur J Pediatr* 1990; 149, 645-7.
7. Harris MC, Costarino AT, Sullivan JS, Dulkerian S, Mccawley L, Corcoran L et al. Cytokine elevations in critically ill infants with sepsis and necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 1994; 124: 105-11.
8. Perez EM, Weisman LE. Novel approaches to the prevention and therapy of neonatal bacterial sepsis. *Clin Perinatol* 1997; 24: 213-29.
9. Rangel-Fausto MS, Pittel D, Costigan M et al. The natural history of the septic inflammatory response syndrome (SIRS). *JAMA* 1995; 273: 117-23.
10. Suffredini AF. Current prospects for the treatment of clinical sepsis. *Critical Care Medical* 1994; 22: 12-18.
11. Sullivan JS, Kilpatrick L, Costarino AT et al. Correlation of plasma cytokine elevations with mortality rate in children with sepsis. *J Pediatr* 1992; 120: 510-15.
12. Vaz FAC, Cecon MEJ, Diniz EMA, Valdetaro F. Indicadores imunológicos (IgM e Proteína C-reativa) nas infecções neonatais. *Rev Ass Med Brasil* 1998; 44:185-95.