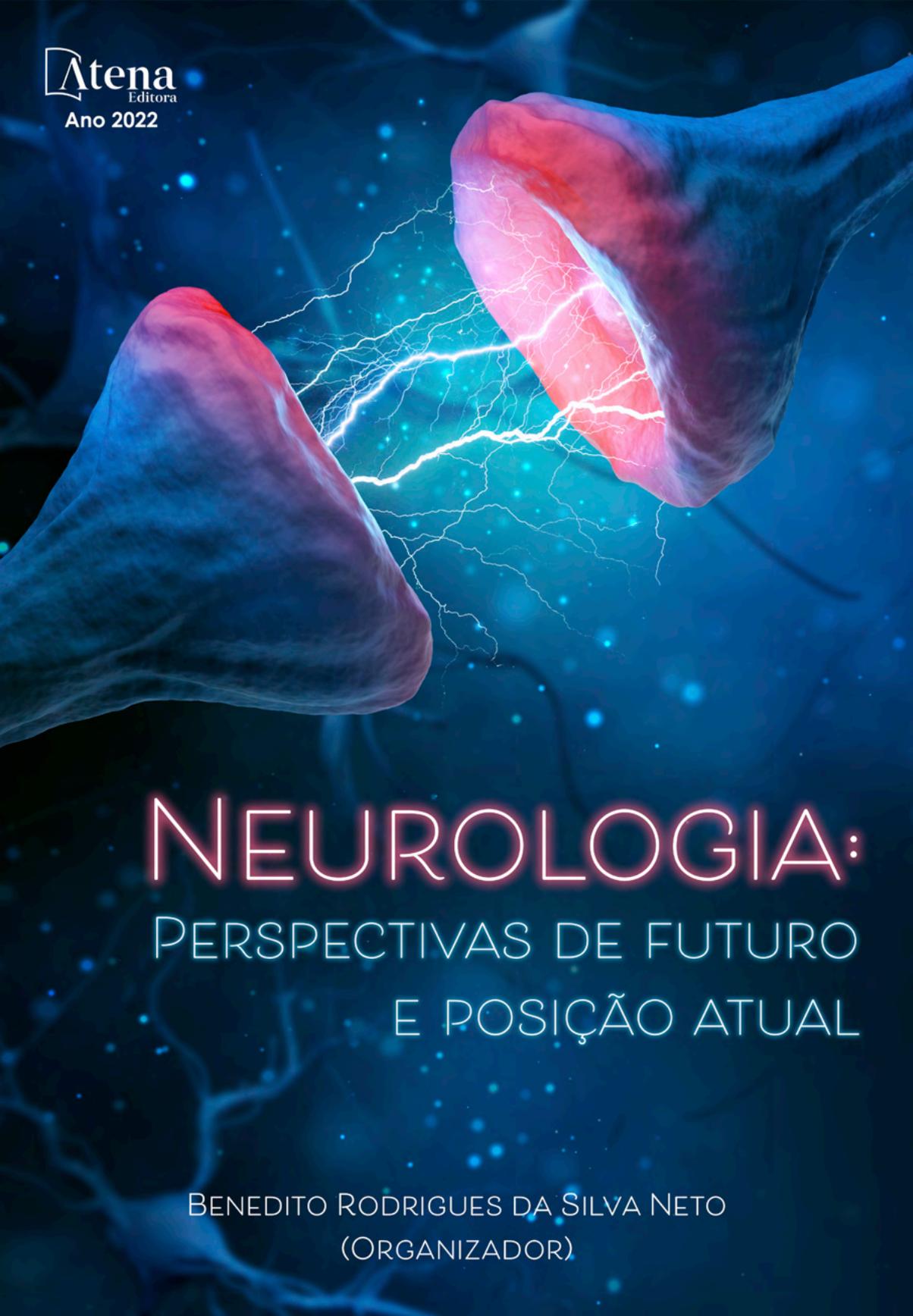


**Atena**  
Editora  
Ano 2022



# NEUROLOGIA: PERSPECTIVAS DE FUTURO E POSIÇÃO ATUAL

BENEDITO RODRIGUES DA SILVA NETO  
(ORGANIZADOR)

**Atena**  
Editora  
Ano 2022



# NEUROLOGIA: PERSPECTIVAS DE FUTURO E POSIÇÃO ATUAL

BENEDITO RODRIGUES DA SILVA NETO  
(ORGANIZADOR)

**Editora chefe**

Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

**Editora executiva**

Natalia Oliveira

**Assistente editorial**

Flávia Roberta Barão

**Bibliotecária**

Janaina Ramos

**Projeto gráfico**

Camila Alves de Cremo

Daphynny Pamplona

Gabriel Motomu Teshima

Luiza Alves Batista

Natália Sandrini de Azevedo

**Imagens da capa**

iStock

**Edição de arte**

Luiza Alves Batista

2022 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do texto © 2022 Os autores

Copyright da edição © 2022 Atena Editora

Direitos para esta edição cedidos à Atena Editora pelos autores.

Open access publication by Atena Editora



Todo o conteúdo deste livro está licenciado sob uma Licença de Atribuição Creative Commons. Atribuição-Não-Comercial-NãoDerivativos 4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0).

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores, inclusive não representam necessariamente a posição oficial da Atena Editora. Permitido o *download* da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

Todos os manuscritos foram previamente submetidos à avaliação cega pelos pares, membros do Conselho Editorial desta Editora, tendo sido aprovados para a publicação com base em critérios de neutralidade e imparcialidade acadêmica.

A Atena Editora é comprometida em garantir a integridade editorial em todas as etapas do processo de publicação, evitando plágio, dados ou resultados fraudulentos e impedindo que interesses financeiros comprometam os padrões éticos da publicação. Situações suspeitas de má conduta científica serão investigadas sob o mais alto padrão de rigor acadêmico e ético.

**Conselho Editorial****Ciências Biológicas e da Saúde**

Profª Drª Aline Silva da Fonte Santa Rosa de Oliveira – Hospital Federal de Bonsucesso

Profª Drª Ana Beatriz Duarte Vieira – Universidade de Brasília

Profª Drª Ana Paula Peron – Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Prof. Dr. André Ribeiro da Silva – Universidade de Brasília

Profª Drª Anelise Levay Murari – Universidade Federal de Pelotas

Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás



Prof. Dr. Cirênio de Almeida Barbosa – Universidade Federal de Ouro Preto  
Prof<sup>o</sup> Dr<sup>a</sup> Daniela Reis Joaquim de Freitas – Universidade Federal do Piauí  
Prof<sup>o</sup> Dr<sup>a</sup> Débora Luana Ribeiro Pessoa – Universidade Federal do Maranhão  
Prof. Dr. Douglas Siqueira de Almeida Chaves – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro  
Prof. Dr. Edson da Silva – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri  
Prof<sup>o</sup> Dr<sup>a</sup> Elizabeth Cordeiro Fernandes – Faculdade Integrada Medicina  
Prof<sup>o</sup> Dr<sup>a</sup> Eleuza Rodrigues Machado – Faculdade Anhanguera de Brasília  
Prof<sup>o</sup> Dr<sup>a</sup> Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina  
Prof<sup>o</sup> Dr<sup>a</sup> Eysler Gonçalves Maia Brasil – Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira  
Prof. Dr. Ferlando Lima Santos – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia  
Prof<sup>o</sup> Dr<sup>a</sup> Fernanda Miguel de Andrade – Universidade Federal de Pernambuco  
Prof. Dr. Fernando Mendes – Instituto Politécnico de Coimbra – Escola Superior de Saúde de Coimbra  
Prof<sup>o</sup> Dr<sup>a</sup> Gabriela Vieira do Amaral – Universidade de Vassouras  
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria  
Prof. Dr. Helio Franklin Rodrigues de Almeida – Universidade Federal de Rondônia  
Prof<sup>o</sup> Dr<sup>a</sup> Iara Lúcia Tescarollo – Universidade São Francisco  
Prof. Dr. Igor Luiz Vieira de Lima Santos – Universidade Federal de Campina Grande  
Prof. Dr. Jefferson Thiago Souza – Universidade Estadual do Ceará  
Prof. Dr. Jesus Rodrigues Lemos – Universidade Federal do Piauí  
Prof. Dr. Jônatas de França Barros – Universidade Federal do Rio Grande do Norte  
Prof. Dr. José Aderval Aragão – Universidade Federal de Sergipe  
Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará  
Prof<sup>o</sup> Dr<sup>a</sup> Juliana Santana de Curcio – Universidade Federal de Goiás  
Prof<sup>o</sup> Dr<sup>a</sup> Lívia do Carmo Silva – Universidade Federal de Goiás  
Prof. Dr. Luís Paulo Souza e Souza – Universidade Federal do Amazonas  
Prof<sup>o</sup> Dr<sup>a</sup> Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande  
Prof. Dr. Marcus Fernando da Silva Praxedes – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia  
Prof<sup>o</sup> Dr<sup>a</sup> Maria Tatiane Gonçalves Sá – Universidade do Estado do Pará  
Prof. Dr. Maurilio Antonio Varavallo – Universidade Federal do Tocantins  
Prof<sup>o</sup> Dr<sup>a</sup> Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma  
Prof<sup>o</sup> Dr<sup>a</sup> Natiéli Piovesan – Instituto Federaci do Rio Grande do Norte  
Prof. Dr. Paulo Inada – Universidade Estadual de Maringá  
Prof. Dr. Rafael Henrique Silva – Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados  
Prof<sup>o</sup> Dr<sup>a</sup> Regiane Luz Carvalho – Centro Universitário das Faculdades Associadas de Ensino  
Prof<sup>o</sup> Dr<sup>a</sup> Renata Mendes de Freitas – Universidade Federal de Juiz de Fora  
Prof<sup>o</sup> Dr<sup>a</sup> Sheyla Mara Silva de Oliveira – Universidade do Estado do Pará  
Prof<sup>o</sup> Dr<sup>a</sup> Suely Lopes de Azevedo – Universidade Federal Fluminense  
Prof<sup>o</sup> Dr<sup>a</sup> Vanessa da Fontoura Custódio Monteiro – Universidade do Vale do Sapucaí  
Prof<sup>o</sup> Dr<sup>a</sup> Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Prof<sup>o</sup> Dr<sup>a</sup> Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande  
Prof<sup>o</sup> Dr<sup>a</sup> Welma Emídio da Silva – Universidade Federal Rural de Pernambuco



## Neurologia: perspectivas de futuro e posição atual

**Diagramação:** Camila Alves de Cremo  
**Correção:** Maiara Ferreira  
**Indexação:** Amanda Kelly da Costa Veiga  
**Revisão:** Os autores  
**Organizador:** Benedito Rodrigues da Silva Neto

### Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

N494 Neurologia: perspectivas de futuro e posição atual /  
Organizador Benedito Rodrigues da Silva Neto. – Ponta  
Grossa - PR: Atena, 2022.

Formato: PDF

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader

Modo de acesso: World Wide Web

Inclui bibliografia

ISBN 978-65-5983-954-4

DOI: <https://doi.org/10.22533/at.ed.544221502>

1. Neurologia. I. Silva Neto, Benedito Rodrigues da  
(Organizador). II. Título.

CDD 612.8

Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166

**Atena Editora**  
Ponta Grossa – Paraná – Brasil  
Telefone: +55 (42) 3323-5493  
[www.atenaeditora.com.br](http://www.atenaeditora.com.br)  
contato@atenaeditora.com.br



## DECLARAÇÃO DOS AUTORES

Os autores desta obra: 1. Atestam não possuir qualquer interesse comercial que constitua um conflito de interesses em relação ao artigo científico publicado; 2. Declaram que participaram ativamente da construção dos respectivos manuscritos, preferencialmente na: a) Concepção do estudo, e/ou aquisição de dados, e/ou análise e interpretação de dados; b) Elaboração do artigo ou revisão com vistas a tornar o material intelectualmente relevante; c) Aprovação final do manuscrito para submissão.; 3. Certificam que os artigos científicos publicados estão completamente isentos de dados e/ou resultados fraudulentos; 4. Confirmam a citação e a referência correta de todos os dados e de interpretações de dados de outras pesquisas; 5. Reconhecem terem informado todas as fontes de financiamento recebidas para a consecução da pesquisa; 6. Autorizam a edição da obra, que incluem os registros de ficha catalográfica, ISBN, DOI e demais indexadores, projeto visual e criação de capa, diagramação de miolo, assim como lançamento e divulgação da mesma conforme critérios da Atena Editora.



## DECLARAÇÃO DA EDITORA

A Atena Editora declara, para os devidos fins de direito, que: 1. A presente publicação constitui apenas transferência temporária dos direitos autorais, direito sobre a publicação, inclusive não constitui responsabilidade solidária na criação dos manuscritos publicados, nos termos previstos na Lei sobre direitos autorais (Lei 9610/98), no art. 184 do Código Penal e no art. 927 do Código Civil; 2. Autoriza e incentiva os autores a assinarem contratos com repositórios institucionais, com fins exclusivos de divulgação da obra, desde que com o devido reconhecimento de autoria e edição e sem qualquer finalidade comercial; 3. Todos os e-book são *open access*, *desta forma* não os comercializa em seu site, sites parceiros, plataformas de *e-commerce*, ou qualquer outro meio virtual ou físico, portanto, está isenta de repasses de direitos autorais aos autores; 4. Todos os membros do conselho editorial são doutores e vinculados a instituições de ensino superior públicas, conforme recomendação da CAPES para obtenção do Qualis livro; 5. Não cede, comercializa ou autoriza a utilização dos nomes e e-mails dos autores, bem como nenhum outro dado dos mesmos, para qualquer finalidade que não o escopo da divulgação desta obra.



## APRESENTAÇÃO

Temos o prazer de apresentar o livro “Neurologia: Perspectivas de futuro e posição atual”, uma nova obra, proposta pela Atena Editora, com conteúdo relevante e muito bem estruturado, direcionada a todos acadêmicos e docentes da área da saúde com interesse em neurologia.

Neurologia é a especialidade médica responsável por trabalhar e analisar os distúrbios estruturais do sistema nervoso. Desde o diagnóstico à terapêutica, todas as enfermidades que envolvem o sistema nervoso central, periférico, autônomo, simpático e parassimpático, são estudadas por esta área. Toda pesquisa básica que objetiva novas metodologias ou protocolos inovadores, parte do estado da arte atual já consolidado que abre novas fronteiras e perspectivas de avanço e desenvolvimento.

Compilamos aqui assuntos relativos aos estudos de base diagnóstica e terapêutica nesse ramo tão interessante da medicina, oferecendo um breve panorama dos estudos atuais, onde o leitor poderá se aprofundar em temas diversificados tais como *somatic symptom, disorder secondary*, relato de caso, erros Inatos do metabolismo, dor nas costas, dor lombar, envelhecimento, cognição, fisiopatologia da sepse, encefalopatia associada à sepse, quebra da barreira hematoencefálica em modelos animais de sepse, neuralgia do trigêmeo, sistema límbico, dieta hiperlipídica, neurociência, dentre outros.

Desejamos que o conteúdo deste material possa somar de maneira significativa ao conhecimento dos profissionais e acadêmicos, influenciando e estimulando cada vez mais a pesquisa nesta área em nosso país. Parabenizamos cada autor pela teoria bem fundamentada aliada à resultados promissores, e também a Atena Editora por permitir que o conhecimento seja difundido em todo território nacional.

Tenham todos uma excelente leitura!

Benedito Rodrigues da Silva Neto

## SUMÁRIO

### **CAPÍTULO 1..... 1**

#### **A 37 YEAR OLD MEN WITH SOMATIC SYMPTOM DISORDER SECONDARY TO COMPLEX REGIONAL PAIN SYNDROME: REPORT OF CASE**

Siane Prado Lima Souza  
Marcus Vinicius Della Coletta  
Giselle Benevides Ferreira

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5442215021>

### **CAPÍTULO 2..... 3**

#### **ACIDÚRIA ORGÂNICA D-2-HIDROXIGLUTÁRICA: RELATO DE CASO**

Raissa Souza Aguiar  
Carlos Eugênio Fernandez de Andrade  
Cristiane Maria da Rocha

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5442215022>

### **CAPÍTULO 3..... 10**

#### **DOR NA COSTAS: ASPECTOS FISIOLÓGICOS, COMPORTAMENTAIS E SOCIAIS**

Elizabet Saes-Silva  
Vanusa Belarmino  
Yohana Pereira Vieira

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5442215023>

### **CAPÍTULO 4..... 21**

#### **ELABORAÇÃO DE UMA CARTILHA PARA ESTÍMULO COGNITIVO EM IDOSOS**

Rogério Jadjjiski de Leão  
Ismaelino Mauro Nunes Magno  
Gilvaldo dos Santos Silva Junior  
Felipe Eduardo de Oliveira Santos

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5442215024>

### **CAPÍTULO 5..... 32**

#### **MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS DA ENCEFALOPATIA ASSOCIADA À SEPSE NEONATAL**

Gabriel Etienne Brito de Salles  
Ana Luiza Copello  
Gabriel Sousa de Pádua  
Ilana Chaves de Botica Santos  
Ludmilla Ferreira de Aragão  
Milena Mazur Quintal Crespo  
Nizia Railbolt Ferreira  
Raffaela Andrade Oliva  
Marcelo Gomes Granja  
Hugo Caire de Castro Faria Neto

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5442215025>

**CAPÍTULO 6.....51**

**NEURALGIA DO TRIGÊMEO: MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO**

Francisco Ricardo Nascimento Freitas  
Edmar José Fortes Júnior  
Antônio Tiago da Silva Souza  
Raimundo Graças Almeida Lima Neto  
Gildelson Sampaio de Oliveira Filho  
Débora Joyce Nascimento Freitas  
Helen Mendes Teixeira  
Edem Moura de Matos Junior  
Ricardo Marques Lopes de Araújo  
Alisson de Oliveira Meneses  
Thiago Cardoso Guimarães  
Daniela França de Barros

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5442215026>

**CAPÍTULO 7.....62**

**RELAÇÕES DIETÉTICAS COM O SISTEMA LÍMBICO: ESTUDOS EXISTENTES E PERSPECTIVAS FUTURAS NO ÂMBITO DA NEUROLOGIA**

Eulália Rebeca da Silva Araújo  
Caio Henrique da Silva  
Emily Alves de Albuquerque  
Érica Helena da Silva  
Eriberto Cassiano Silva dos Santos  
Jaclécio Alves da Silva Albuquerque  
Janiele Ferreira Da Silva  
Ruana Carini da Silva Costa  
Eduardo de Castro Lira Filho  
Aldennizy Maria Cardoso dos Santos  
Ezequias Lúcio de Lima  
Paula Brielle Pontes Silva

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5442215027>

**SOBRE O ORGANIZADOR.....66**

**ÍNDICE REMISSIVO.....67**

# CAPÍTULO 5

## MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS DA ENCEFALOPATIA ASSOCIADA À SEPSE NEONATAL

*Data de aceite: 01/02/2022*

*Data de submissão: 10/01/2022*

### **Gabriel Etienne Brito de Salles**

Universidade Estácio de Sá  
Instituto de Educação Médica  
Rio de Janeiro, RJ  
<http://lattes.cnpq.br/2000786660041761>

### **Ana Luiza Copello**

Universidade Federal de Ouro Preto  
Ouro Preto, MG  
<http://lattes.cnpq.br/1062097806749292>

### **Gabriel Sousa de Pádua**

Universidade Estácio de Sá  
Instituto de Educação Médica  
Rio de Janeiro, RJ  
<http://lattes.cnpq.br/1586811079203894>

### **Iliana Chaves de Botica Santos**

Universidade Estácio de Sá  
Instituto de Educação Médica  
Rio de Janeiro, RJ  
<http://lattes.cnpq.br/5040881791818011>

### **Ludmilla Ferreira de Aragão**

Universidade Estácio de Sá  
Instituto de Educação Médica  
Rio de Janeiro, RJ  
<http://lattes.cnpq.br/4078244530790669>

### **Milena Mazur Quintal Crespo**

Universidade Estácio de Sá  
Instituto de Educação Médica  
Rio de Janeiro, RJ  
<http://lattes.cnpq.br/1207352138965880>

### **Nizia Railbolt Ferreira**

Universidade Estácio de Sá  
Instituto de Educação Médica  
Rio de Janeiro, RJ  
<http://lattes.cnpq.br/3521508991030505>

### **Raffaella Andrade Oliva**

Universidade Estácio de Sá  
Instituto de Educação Médica  
Rio de Janeiro, RJ  
<http://lattes.cnpq.br/7353335005303312>

### **Marcelo Gomes Granja**

Fundação Oswaldo Cruz, Laboratório de  
Imunofarmacologia  
Rio de Janeiro, RJ  
<http://lattes.cnpq.br/6693615022674151>

### **Hugo Caire de Castro Faria Neto**

Fundação Oswaldo Cruz, Laboratório de  
Imunofarmacologia  
Rio de Janeiro, RJ  
<http://lattes.cnpq.br/5771945462651086>

**RESUMO:** A sepsé neonatal é uma síndrome clínica caracterizada por presença de disfunção orgânica ameaçadora à vida em decorrência de uma resposta desregulada à infecção, no primeiro mês de vida, podendo ou não apresentar hemocultura positiva. A disfunção cerebral induzida por sepsé decorre da quebra da barreira hematoencefálica (BHE), o que conduz ao déficit cognitivo e diminuição da consciência. O presente estudo realizou uma revisão bibliográfica em quatro bases de literatura indexada, selecionando 36 artigos para esclarecer os mecanismos do comprometimento

no neurodesenvolvimento na sepse neonatal. Compreender a fisiopatologia da disfunção neuronal vista na sepse neonatal e suas consequências a longo prazo é atualmente um grande desafio, diante das múltiplas vias inflamatórias, neurotransmissores, receptores e quimiocinas envolvidas, sendo fundamental maior esclarecimento para elaboração de uma terapêutica mais específica e que previna sequelas irreversíveis no futuro. Nesse sentido, a presente revisão demonstra que o ambiente inflamatório sistêmico visto na sepse neonatal tem múltiplas vias de lesão neuronal.

**PALAVRAS-CHAVE:** Fisiopatologia da sepse; Encefalopatia associada à sepse; Sepse neonatal; Quebra da barreira hematoencefálica em modelos animais de sepse.

## PHYSIOPATHOLOGICAL MECHANISMS OF ENCEPHALOPATHY ASSOCIATED TO NEONATAL SEPSIS

**ABSTRACT:** Neonatal sepsis is a clinical syndrome characterized by the presence of life-threatening organ dysfunction due to a dysregulated response to infection, in the first month of life, which may or may not present positive blood cultures. Sepsis-induced brain dysfunction results from the breakdown of the blood-brain barrier, which leads to cognitive deficits and decreased consciousness. The present study carried out a literature review in four indexed literature bases, selecting 36 articles to clarify the mechanisms of impairment in neurodevelopment in neonatal sepsis. Understanding the pathophysiology of neuronal dysfunction seen in neonatal sepsis and its long-term consequences is currently a major challenge, given the multiple inflammatory pathways, neurotransmitters, receptors and chemokines involved, and further clarification is essential for the development of a more specific therapy that prevents irreversible sequelae in the future. In this sense, the present review demonstrates that the systemic inflammatory environment seen in neonatal sepsis has multiple pathways of neuronal damage.

**KEYWORDS:** Sepsis pathophysiology; Sepsis-associated encephalopathy; Neonatal sepsis; Breakdown of the blood-brain barrier in animal models of sepsis.

## 1 | INTRODUÇÃO

O termo sepse se origina da palavra grega “sepo”, que significa “decomposição, putrefação”, tendo sido utilizado por Hipócrates em seus textos há cerca de 400 anos A.C. A evidência da presença da sepse em humanos se estende desde este período (FUNK, 2009).

Atualmente, o Instituto Latino Americano de Sepse (ILAS) adota a definição de sepse como “presença de disfunção orgânica ameaçadora à vida em decorrência de uma resposta desregulada à infecção”. A classificação utilizada pelo ILAS para implementação de protocolos gerenciados de sepse compreende os conceitos de infecção sem disfunção (infecção suspeita ou confirmada, sem disfunção orgânica), sepse (infecção suspeita ou confirmada associada a disfunção orgânica) e choque séptico: sepse que evoluiu com hipotensão não corrigida com reposição volêmica (PAM  $\leq$  65 mmHg) (ILAS, 2015), o que segue as recomendações da Terceira Reunião Internacional de Consenso sobre Sepse e

Choque Séptico, o Sepsis 3.0 (SINGER, 2016).

Estima-se a existência de aproximadamente 600 mil novos casos de sepse a cada ano no Brasil, sendo a causa mais comum de admissão em unidades de terapia intensiva (UTI) não coronarianas. (ILAS, 2015; HENKIN, 2009).

No Brasil, estudos epidemiológicos sobre sepse são escassos. O estudo BASES (Brazilian Sepsis Epidemiological Study), desenvolvido em cinco UTIs dos estados de São Paulo e Santa Catarina, mostrou uma incidência de sepse, sepse grave e choque séptico de 46,9%, 27,3% e 23%, respectivamente. A mortalidade nestes pacientes foi 33,9%, 46,9% e 52,2%, respectivamente (HENKIN, 2009).

Um estudo multicêntrico internacional revelou diferença importante de letalidade entre outros países do mundo (49,6%) e o Brasil (67,4%) (ILAS, 2015). Todos estes dados referem-se à sepse em adultos. Os dados sobre a sepse neonatal são ainda mais escassos.

Os principais fatores de risco relacionados à sepse precoce (nas primeiras 72 horas de vida) são: parto prematuro, ruptura prolongada de membranas ovulares (>18h), ruptura prematura de membranas ovulares, corioamnionite, bacteriúria, colonização por *Streptococcus* do grupo B (SGB), baixa idade materna (<20 anos) e recém-nascido (RN) prévio com infecção por SGB. A colonização materna por SGB é considerada o principal fator de risco para sepse precoce (MOREIRA, 2004).

A sepse tardia (ST), aquela que ocorre após o terceiro dia de vida, é uma das principais causas de morbimortalidade neonatal. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que das quatro milhões de mortes neonatais que ocorrem no mundo ao ano, mais de um terço é causada por infecções graves e um quarto devido à sepse neonatal/pneumonia. No Brasil, a mortalidade neonatal corresponde a 60% da mortalidade infantil e a sepse é uma das principais causas dos óbitos neonatais (BENTLIN, 2015).

A barreira hematoencefálica (BHE) é uma estrutura dinâmica, que é feita essencialmente de junções de adesão e transportadores transmembrana, contribuindo enormemente para a homeostase cerebral. A disfunção desta barreira (e a neuroinflamação) pode ser observada com ou sem agentes da resposta imune (ROJAS, 2011; WEISS, 2009).

A quebra da BHE é o que conduz ao déficit cognitivo e diminuição da consciência (ADAM, 2013). O fato da BHE estar prejudicada, o que podemos chamar de “abertura da barreira”, é o elemento-chave da evolução de várias doenças do Sistema Nervoso Central (SNC) (WEISS, 2009). Esse fato se relaciona com a exposição do microambiente cerebral a substâncias potencialmente nocivas, resultando em comprometimento da oferta de sinalização neuronal, perda da homeostase e morte celular (ROJAS, 2011).

## 2 | METODOLOGIA

Foi realizado um estudo de revisão de literatura durante o mês de dezembro de 2021 nas bases de dados PubMed, BVS, Lilacs e SciELO, utilizando as palavras-chave

disponíveis nos Descritores em Saúde (DeCS) e Medical Subject Heading (MeSh): inflammatory AND neonatal sepsis AND brain. Foram incluídas as publicações que abordavam sepse neonatal e o comprometimento no neurodesenvolvimento dos indivíduos acometidos que foram publicadas no intervalo de janeiro de 2001 a dezembro de 2021. Foram excluídos os artigos sem resumo, publicações em línguas que não a portuguesa ou inglesa e cartas aos editores. Sendo incluídos 26 artigos.

Ademais, foram utilizados 2 livros textos: Imunologia Celular e Molecular e Neurobiology of brain disorders: Biological Basis of Neurological and Psychiatric Disorders a fim de complementar as bases teóricas e conceituais deste estudo.

Com a intenção de agregar a discussão de temas transversais a temática abordada, foi realizada busca no Scholar Google, utilizando os termos: “Inflammatory”, “Gestational Sepsis”, “Neonatal Sepsis”, “Synaptophysin” e “Neurodevelopment”. Foram utilizados os artigos mais relevantes e condizentes com a temática do presente estudo que foram publicados no intervalo de 2001 a 2021. Dessa maneira, 12 artigos foram incluídos para fomentar a discussão. A abordagem metodológica citada está representada esquematicamente na figura 1, abaixo.

### 3 | RESULTADOS

Foram selecionados previamente 257 artigos nos referidos bancos de dados, 26 artigos de outras fontes pré-citadas nos métodos e 2 livros.

Após exclusão de 77 dados duplicados dentro destas 285 publicações, foram aplicados os filtros de pesquisa e análise de conteúdo a partir da leitura dos títulos do artigo e seus devidos resumos.

Destes, 18 foram excluídos por terem sido publicados fora do intervalo de tempo estabelecido (2001 a 2021); 8 foram excluídos por terem sido publicados em idiomas que não inglês e português; 120 foram excluídos por não abordarem sepse neonatal bacteriana e/ou comprometimento neurológico; 3 foram excluídos por focar a publicação em apenas uma bactéria específica.

Conforme a elegibilidade, restaram 58 artigos que foram selecionados para leitura completa e avaliação de aplicabilidade do conteúdo na revisão integrativa, além dos 2 livros. Foram incluídas 40 das publicações.

A tabela 1 traz a síntese dos principais elementos das publicações selecionadas para o desenvolvimento deste estudo e, com base nele, uma breve caracterização descritiva do conjunto dessas publicações.

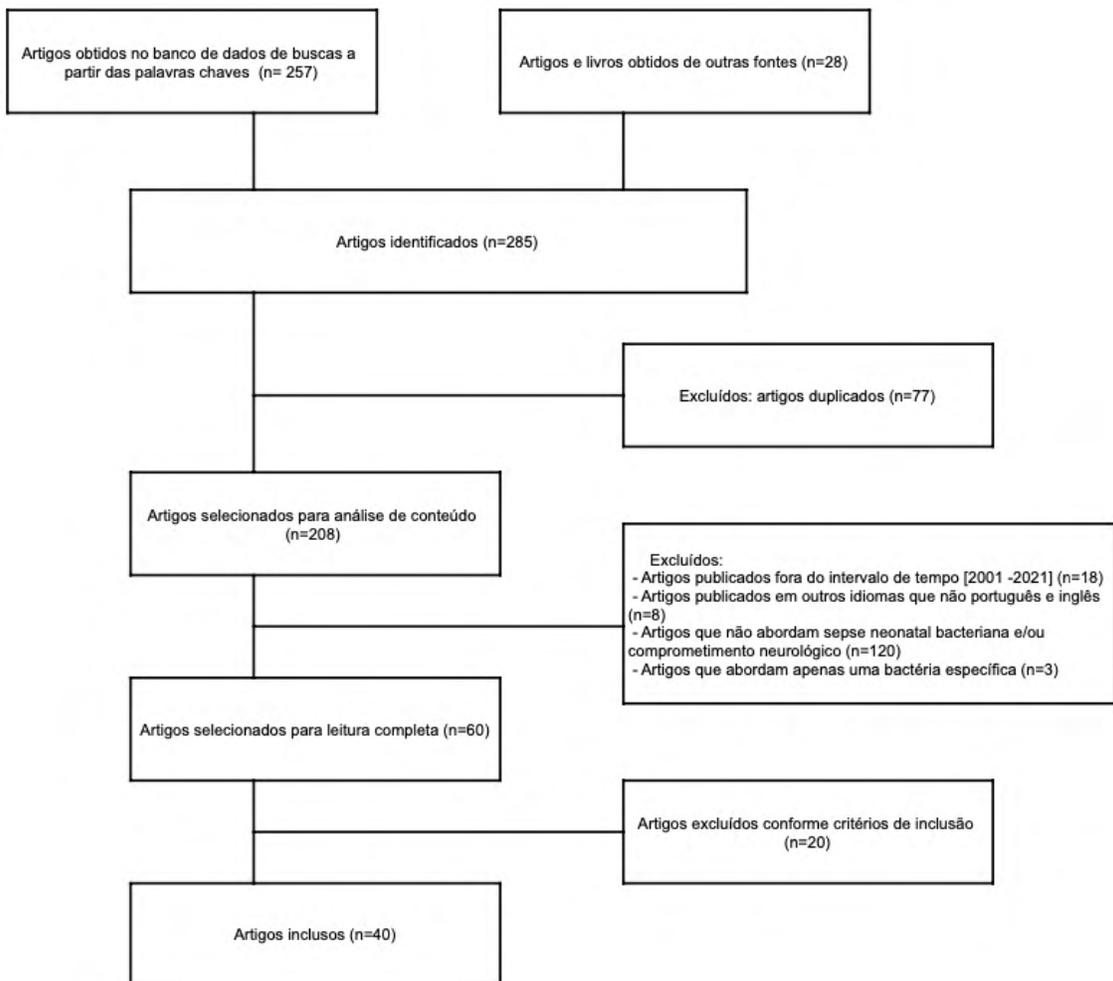


Figura 1: Fluxograma de seleção do estudo da revisão integrativa

Fonte: Autoria própria. A partir dos critérios de inclusão e exclusão obtivemos 40 publicações na pesquisa utilizando a base de dados.

Autor, ano e título	Objetivos	Resultados
SILVEIRA, 2008 - Periventricular leukomalacia in very low birth weight preterm neonates with high risk for neonatal sepsis	O estudo teve como objetivo mostrar a associação entre leucomalácia periventricular e sepse neonatal em recém-nascidos de muito baixo peso.	Foram estudados 88 recém-nascidos de muito baixo peso. Destes, 62 (70,5%) sobreviveram e 51 (57,8%) apresentavam leucomalácia periventricular. Ambos os grupos eram semelhantes em termos de peso ao nascer, idade gestacional, índice de Apgar, tipo de parto, índice SNAPPE-II, presença de entorocelule necrosante, peristáfia do canal arterial e óbitos. Sepse e ventilação mecânica foram mais comuns no grupo com leucomalácia periventricular. A corioamnionite foi definida como fator de risco para leucomalácia periventricular. Foi demonstrado que a sepse neonatal também é um importante fator de risco. Acredita-se que a resposta inflamatória sistêmica seja o principal fator envolvido na etiopatogenia da leucomalácia periventricular em recém-nascidos de muito baixo peso.
ADAMS-CHAPMAN, 2006 - Neonatal infection and long-term neurodevelopmental outcome in the preterm infant	Esta revisão resume os dados atuais que avaliam as associações entre infecção e o resultado do neurodesenvolvimento em bebês prematuros.	A substância branca profunda periventricular é particularmente suscetível ao dano por hipóxia, devido à baixa capacidade de autorregulação do fluxo sanguíneo cerebral em prematuros. O mecanismo proposto envolve dano induzido por glutamato e lesão por radicais livres e citocinas. A presença de hipóxia e isquemia induz a produção de glutamato, que por excitotoxicidade causa morte de oligodendrócitos e essas células também são vulneráveis ao estresse oxidativo provocado por radicais livres. Células da microglia também estão envolvidas na fisiopatologia da lesão a substância branca. A microglia ativada em resposta a isquemia e inflamação produz imunomoduladores como IL-1beta, TNF alfa e IL-6, que sabidamente inibem a proliferação de precursoras neuronais, ativam astrogliose e estimulam a morte de oligodendrócitos.
SILVEIRA, 2011 - High plasma cytokine levels, white matter injury and neurodevelopment of high risk preterm infants: assessment at two years	O objetivo do estudo se apoia em determinar a associação entre a gravidade da resposta inflamatória precoce e o resultado do neurodesenvolvimento em bebês de muito baixo peso ao nascer de alto risco.	Inflamação e infecção perinatal e subsequente resposta inflamatória neonatal caracterizada por níveis séricos aumentados de citocinas pró-inflamatórias em bebês prematuros com sepse de início precoce são determinantes de lesão cerebral. Ainda existem muitas controvérsias sobre como esses fatores podem influenciar o cérebro em desenvolvimento e provocar danos. O principal achado foi que: não houve associação entre qualquer uma das citocinas estudadas (IL-6, IL-8, IL-10, IL-1β e TNF-α) e compromentidos do neurodesenvolvimento subsequentes, sugerindo que essas citocinas pró-inflamatórias não desempenham um papel importante na fisiopatologia da lesão cerebral em prematuros de alto risco.
DAMMANN, 2002 - Perinatal infection, fetal inflammatory response, white matter damage, and cognitive limitations in children born preterm	Tem como objetivo mostrar a associação entre infecção pré-natal fora do cérebro e limitações cognitivas subsequentes entre bebês prematuros. Com base em estudos publicados, fornece um esquema teórico que os liga por meio da resposta inflamatória fetal e dano à substância branca neonatal.	Uma importante etiologia de parto prematuro é a infecção intraúterina. Esse estímulo desencadeia uma resposta inflamatória fetal, responsável por causar dano a substância branca cerebral, que se associa a limitações motoras, cognitivas e comportamentais a longo prazo. A sepse neonatal também apresenta forte associação com lesão na substância branca. Ademais, a relação entre infecção e déficit cognitivo pode ser também devido a lesão de substância branca por meio da morte neuronal associada a imaturidade da barreira hematoencefálica neuronal, sinaptogênese anormal, arborização dendrítica deficiente ou anormalidades em neurotransmissores.
MURTHY, 2007 - Antenatal infection/inflammation and fetal tissue injury	Estudo de revisão discute as evidências do processo de altos níveis de citocinas pró-inflamatórias no líquido amniótico e no sangue do cordão umbilical e ativação imune sistêmica.	Há evidências acumuladas de que a infecção e a inflamação intraúterinas podem levar ao desenvolvimento de uma resposta inflamatória sistêmica no feto e subsequente lesão tecidual. A principal achado foi que: não houve associação entre qualquer uma das citocinas estudadas no líquido amniótico e no sangue do cordão umbilical e ativação imune sistêmica.
HE, 2020 - TLR4 inhibition ameliorates mesencephalic substantia nigra injury in neonatal rats exposed to lipopolysaccharide via regulation of neuro-immunity	O estudo avalia as consequências da sepse neonatal no número de neurônios dopaminérgicos da substância nigra. Além do exposto, avalia o efeito neuroprotetor do uso de inibidor TLR4 via regulação neuro-imune.	O estímulo inflamatório no período neonatal é associado ao transtorno do neurodesenvolvimento na idade adulta, e a inibição de TLR4 poderia melhorar esses transtornos. No presente estudo, foi demonstrado que a ativação da microglia e a perda de neurônios dopaminérgicos ocorrem simultaneamente, dessa forma a microglia já ativada, libera citocinas inflamatórias, incluindo TLR4, NF-κB e IL-1β. Em conclusão, descobriu-se que o TAK-242 diminuiu as células da microglia ativadas por LPS, regulou negativamente a sinalização TLR4/NF-κB/IL-1β e melhorou o transtorno do neurodesenvolvimento de longo prazo induzido por LPS.
PARK, 2015 - Mitochondrial ROS govern the LPS-induced pro-inflammatory response in microglia cells by regulating MAPK and NF-κB pathways	O estudo demonstra que a ativação das células da microglia no cérebro contribui para processos neurodegenerativos promovidos por muitos fatores neurotóxicos, como citocinas pró-inflamatórias e óxido nítrico.	As espécies reativas de oxigênio afetam diretamente as doenças neurodegenerativas associadas à microglia através de seu papel como moléculas pró-inflamatórias e moduladoras de processos pró-inflamatórios. As mitocôndrias constituem uma importante fonte de produção de espécies reativas de oxigênio em células de microglia ativadas mediadas por LPS. Além disso, a supressão de espécies reativas de oxigênio mitocondriais induzidas por LPS desempenha um papel na modulação da produção de mediadores pró-inflamatórios, impedindo a ativação de MAPK e NF-κB nas células da microglia. Achados sugerem que uma estratégia potencial no desenvolvimento de terapia para doenças neurológicas degenerativas associadas à inflamação envolve a regulação de espécies reativas de oxigênio mitocondriais em células microgliais.
GRANJA, 2021 - Inflammatory, synaptic, motor, and behavioral alterations induced by gestational sepsis on the offspring at different stages of life	Avaliar os efeitos da sepse materna nos níveis de citocinas inflamatórias e proteínas sinápticas no hipocampo, neocórtex, córtex frontal e cerebelo de camundongos neonatais, jovens e adultos. Além disso, foi observado o desenvolvimento motor, características comportamentais e deficiências cognitivas na prole neonatal, jovem e adulta.	O aumento de citocinas pró-inflamatórias em neonatos de sepse gestacional pode estar relacionado a estímulos pró-inflamatórios intraúterinos, resultando em uma resposta neuromuscular desequilibrada durante o desenvolvimento que induz mudanças comportamentais em filhotes adultos como resultado final do desenvolvimento neural anormal.
YAP, 2020 - Mechanisms of brain injury in newborn infants associated with the fetal inflammatory response syndrome	O estudo busca explicar os mecanismos de lesão cerebral na síndrome da resposta inflamatória fetal (FIRS), envolvendo múltiplos alvos.	Esses efeitos de longa duração também são indicados por alterações nos níveis de citocinas detectadas ainda na vida adulta. Embora nenhum outro estímulo intencional tenha sido dado à prole, os níveis de citocinas permaneceram elevados no cérebro por 30 dias ou mais.
MUK, 2019 - Rapid proteome changes in plasma and cerebrospinal fluid following bacterial infection in preterm newborn pigs	O artigo se propõe em avaliar as consequências a longo prazo que a sepse neonatal pode causar. Tem como principal hipótese: a infecção sistêmica pelo S. epidermidis induzindo de forma aguda mudanças em proteínas presentes no plasma e no líquido, acometendo, potencialmente, o cérebro imaturo de neonatos prematuros.	A exposição à inflamação intraúterina inicia uma cascata de resposta imune fetal, em que as citocinas pró-inflamatórias podem causar lesão direta aos oligodendrócitos e neurônios. Ele pode ativar a microglia, resultando em mais danos aos oligodendrócitos pré-mielinizantes vulneráveis e influenciar a integridade da barreira hematoencefálica do feto e do recém-nascido, expondo ainda mais o cérebro a insultos de desenvolvimento. Bebês prematuros com FIRS também são expostos a insultos pós-natal que resultam em lesão cerebral adicional e bebês a termo têm risco aumentado de insultos hipóxicos e isquêmicos.
LIN, 2019 - Synaptic structure and alterations in the hippocampus in neonatal rats exposed to lipopolysaccharide	Teve como objetivo, avaliar o acometimento das sinapses do hipocampo após injeção intraperitoneal de LPS em ratos em desenvolvimento.	Inflamação sistêmica pelo S. Epidermidis induz inflamação com rápida alteração no proteoma presente no plasma e no fluido cerebrospinal em porcos RN pretérmos. A observação precoce de marcadores de sepse e neuroinflamação em porcos prematuros pode servir como novos biomarcadores para sepse em recém-nascidos pré-termos humanos.
HUANG, 2020 - Complement C3a induces axonal hypomyelination in the periventricular white matter through activation of WNT1β-catenin signal pathway in septic neonatal rats experimentally	Como a cascata do complemento está implicada na resposta inflamatória, este estudo foi conduzido para determinar se o C3a está envolvido na DMPM e, em caso afirmativo, se induziria a hipomielinização axonal. Além disso, avalia se C3a atua através de seu receptor C3aR1 e, portanto, inibiria a maturação de células precursoras de oligodendrócitos (OPCs) através da via de sinalização WNT / β-catenina.	Mecanismo celular e molecular associado ao dano à substância branca periventricular em ratos sépticos neonatais. Microglia e astrócitos são ativados na substância branca periventricular após injeção intraperitoneal de lipopolissacarídeo e liberam grandes quantidades de C3a e IL-1β. Em seguida, eles se ligam aos seus receptores (C3aR e IL-1R1) nos oligodendrócitos e podem ativar a via de sinalização de Akt. Ele irá inibir GSK3β, permitindo o acúmulo citoplasmático de β-catenina e ligação a TCF4 no núcleo para transcrição nuclear para sinalização WNT / β-catenina ativa caminho. Pode levar ao atraso da maturação ou diferenciação de células precursoras de oligodendrócitos por meio da inibição do fator de transcrição de diferenciação dessas células precursoras de oligodendrócitos. Isso contribuiria para a hipomielinização axonal na substância branca periventricular em ratos neonatais sépticos induzidos experimentalmente. XAV-939, um inibidor seletivo da via de sinalização WNT / β-catenina, que pode estabilizar indiretamente Axin2 através de Tankyrase1 / 2, pode promover a maturação ou diferenciação de células precursoras de oligodendrócitos <i>in vitro</i> .
COSTA, 2009 - Beta-hemolytic streptococcus in pregnant women and their newborn infants: a critical analysis of the protocol used at Fernandes Figueira Institute, Oswaldo Cruz Foundation, in Brazil	Avaliar a aplicação do protocolo do Centers of Disease Control and Prevention para a sepse neonatal precoce por Streptococcus do grupo B	A prevalência de colonização materna pelo SGB foi de 4,7%. A época de coleta do swab vaginal/retal variou entre 14 e 40 semanas de gestação, com média de 32 semanas. Das gestantes colonizadas, 54 (43%) receberam conduta intraparto correta. Dos 133 recém-nascidos estudados, 95 (71%) foram avaliados corretamente. A prevalência de colonização por sepsis clínica e um (0,75%) apresentaram sepsis comprovada. A incidência de sepse foi maior em recém-nascidos cujas mães não receberam profilaxia intraparto corretamente, porém esta associação não apresentou diferença estatística significativa.
TESSER, 2018 - Estudo retrospectivo sobre a prevalência de Streptococcus agalactiae em gestantes em um município do interior do Rio Grande do Sul	Avaliar a incidência de S. agalactiae em gestantes que realizaram o exame em um laboratório no município de Veranópolis (RS).	Durante o período estudado, foi possível encontrar maior prevalência de resultados positivos no mês de outubro de 2014. Entre os anos de 2014 a 2016, o ano de menor prevalência foi de 2016, com 13,6% de casos positivos. Devido à associação entre S. agalactiae e doenças graves tanto na mãe como no recém-nascido, é de grande importância a realização da coleta e exame para pesquisa dessa bactéria em gestantes. Quanto às limitações metodológicas, os genes responsáveis pela produção de pigmentos no caldo Granada e pela produção de hemólise são geneticamente relacionados. Raras estirpes de S. agalactiae não são hemolíticas, mas estas podem não ser pigmentadas no caldo Granada. Entretanto a hemólise foi indicada como um dos principais fatores de patogenecidade do S. agalactiae.

FERREIRA, 2014 - Neonatal sepsis as a risk factor for neurodevelopmental changes in preterm infants with very low birth weight	O objetivo do estudo foi fornecer uma breve revisão da literatura atual com relação à contribuição das vias inflamatórias nos riscos e resultados de lesão cerebral em bebês prematuros.	A prematuridade extrema é constantemente associada a deficiências do neurodesenvolvimento de longo prazo. A lesão da substância branca cerebral é a forma predominante de lesão no cérebro prematuro, levando a consequências neurológicas adversas. Esse padrão de lesão cerebral e sequelas neurológicas desfavoráveis é comumente encontrado em prematuros expostos a estímulos inflamatórios sistêmicos, como sepsis clínica ou cultura comprovada com ou sem evidência de meningite, ventilação mecânica prolongada, displasia broncopulmonar, enterocolite necrosante e corioamniotite. Os mecanismos subjacentes podem incluir processos mediados por citocinas sem entrada direta de patógenos no cérebro, diferenças de desenvolvimento na resposta imune e sistema de barreira neurovascular complexo que desempenha um papel crítico na regulação da resposta cerebral a vários insultos inflamatórios sistêmicos em bebês prematuros.
MWANIKI, 2012 - Long-term neurodevelopmental outcomes after intrauterine and neonatal insults: a systematic review	Estudo feito para estimar os riscos de sequelas neurocognitivas e outras sequelas a longo prazo após insultos intrauterinos e neonatais, especialmente em países de baixa e média renda.	Os neonatos comumente apresentam múltiplas formas de lesão. Como o comprometimento mediano após o nascimento prematuro foi de 28%, e de prematuros sépticos foi de 49%, a sepsis provavelmente aumenta a probabilidade de comprometimento neurológico em neonatos prematuros. Além disso, o grau de comprometimento é mais grave em neonatos prematuros sépticos do que em neonatos não sépticos. Embora danos cerebrais de início precoce, especialmente do córtex pré-frontal, possam resultar em problemas comportamentais, a avaliação é muito difícil durante os primeiros anos, especialmente quando outros comprometimentos graves (por exemplo, motor e cognição) estão presentes. Pelo menos um décimo dos sobreviventes tem problemas comportamentais; no entanto, essa proporção provavelmente será substituída.
DAL-PIZZOL, 2014 - Septic encephalopathy: does inflammation drive the brain crazy?	O estudo busca fazer uma revisão de literatura para os mecanismos que a inflamação sistêmica interfere no metabolismo dos principais neurotransmissores do SNC	Faltam evidências sólidas para tornar a teoria da desregulação de neurotransmissores ser aceita amplamente. A inflamação é provavelmente relacionada a alterações no fluxo sanguíneo cerebral e dano neuronal/glial, porém falta um elo entre esses fatores e a encefalopatia séptica.
BARBIERATO, 2012 - Astrocyte-microglia interaction in the expression of a pro-inflammatory or pain-related phenotype: molecular and cellular aspects	No presente estudo, foi feito um modelo in vitro para avaliar a interação entre astrócitos e microglia no sistema nervoso central.	No início, foi usado culturas gliais mistas de córtex neonatal de rato e medula espinal, e mantido controle sob a presença de outros tipos de células (endotélio, oligodendrócitos e neurônios). Em seguida, a microglia foi purificada e as culturas de astrócitos foram enriquecidas através a resposta a estímulos inflamatórios ou dolorosos (substância P, peptídeo intestinal vasoativo, peptídeo relacionado ao gene da calcitonina). Sob as condições experimentais, foi observado que as culturas de astrócitos enriquecidas respondem a estímulos inflamatórios por mais tempo do que a microglia purificada, mas as culturas gliais não respondem aos peptídeos envolvidos na transmissão da dor neuronal.
STANZANI, 2018 - The role of mitochondria in sepsis-induced cardiomyopathy	Discorre sobre a fisiopatologia subjacente à disfunção miocárdica na sepsis, com foco nos processos mitocondriais interrompidos.	Muitas das alterações mitocondriais observadas no coração séptico representam um processo protetor e não um fenômeno puramente patológico. Fato que culmina com a ideia de que a falência de órgãos na doença crítica é primariamente funcional e não uma anomalia estrutural, podendo constituir uma resposta adaptativa ao estresse poroso. Este desligamento metabólico troca uma disfunção temporária de células e órgãos pela manutenção da viabilidade celular. Evitar a morte celular confere a possibilidade de recuperação da função do órgão em pacientes que sobrevivem a esse estresse.
MINCHENBERG, 2017 - The control of oligodendrocyte biogenesis by interferon-gamma and src homology region 2 domain-containing phosphatase-1	Com base em estudos recentes sobre os efeitos da citocina pró-inflamatória IFN- $\gamma$ no metabolismo e nos oligodendrócitos, foi avaliado se o IFN- $\gamma$ pode afetar a biogênese dos oligodendrócitos de maneira relevante para o acometimento do sistema nervoso central.	Os oligodendrócitos de camundongos tratados com IFN- $\gamma$ mostraram reduções significativas na glicose aeróbica e na respiração mitocondrial. O tratamento com IFN- $\gamma$ levou à indução de STAT1 em oligodendrócitos indicando sinalização ativa nessas células. Para determinar os efeitos diretos do IFN- $\gamma$ no metabolismo de oligodendrócitos, oligodendrócitos cultivados foram tratados com IFN- $\gamma$ in vitro, resultando na supressão da glicólise semelhante aos oligodendrócitos de animais tratados com IFN- $\gamma$ in vivo. Os camundongos sem SHP-1, um regulador chave da sinalização de IFN- $\gamma$ e STAT1 na glia do SNC, apresentaram altos níveis constitutivos de STAT1 e diminuição da glicose aeróbica e das taxas de respiração mitocondrial em relação aos oligodendrócitos de camundongo do tipo selvagem. Foi observado que IFN- $\gamma$ e SHP-1 controlam a biogênese de oligodendrócitos de maneiras que podem estar relacionadas ao papel dessa citocina na doença do sistema nervoso central.
ORHUN, 2019 - Association between inflammatory markers and cognitive outcome in patients with acute brain dysfunction due to sepsis	Neste estudo, para avaliar fatores clínicos e inflamatórios críticos subjacentes à disfunção cognitiva induzida pela sepsis e para identificar biomarcadores que poderiam prever o desenvolvimento e progressão da disfunção cognitiva associada à sepsis, foram medidos os níveis séricos de um amplo painel de marcadores de inflamação e neurodegeneração.	Pacientes com disfunção cerebral induzida por sepsis apresentaram níveis significativamente aumentados de IL-6, IL-8, IL-10 e C4d e níveis diminuídos de TNF- $\alpha$ , IL-12, C5a e IC3b do que controles saudáveis. A alteração significativa foi observada na perda neuronal e nos níveis do marcador de neurodegeneração [neuron specific enolase (NSE), amiloide $\beta$ , tau]. Aumento dos níveis de IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10, TNF- $\alpha$ e diminuição dos níveis de C4 d, C5a e IC3b foram associados a choque séptico, coma e mortalidade. A disfunção cognitiva e a perda neuronal foram associadas ao aumento da duração do choque séptico e do delírio, mas não aos níveis séricos basais de inflamação e marcadores de neurodegeneração.
BARICHELLO, 2012 - Brain-blood barrier breakdown and pro-inflammatory mediators in neonate rats submitted meningitis by Streptococcus pneumoniae	Foram medidos os níveis cerebrais de TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, CINC-1, dano oxidativo, atividade de defesa enzimática e integridade da barreira hematoencefálica em ratos Wistar neonatais submetidos à meningite pneumocócica, com o objetivo de demonstrar que a infecção invasiva por Streptococcus pneumoniae, meningite e sepsis em neonatos está associada à ruptura prolongada de membranas; colonização/doença materna, prematuridade, alta mortalidade.	As citocinas aumentaram antes da quebra da barreira hemato-encefálica e essa quebra ocorreu no Hipocampo às 18 h e no córtex às 12 h após a indução da meningite pneumocócica. Mostrando assim, que a associação dependente do tempo entre as interações complexas entre citocinas, quinólicas pode ser responsável pela quebra da barreira e gravidade do pneumococo neonatal.
MERVYN-SINGER, 2016 - The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock	Atualizar as definições sobre sepsis e choque séptico.	Define sepsis como uma disfunção orgânica com risco de vida causada por uma resposta desregulada do hospedeiro à infecção. A disfunção orgânica pode ser representada por um aumento no escore Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) de 2 pontos ou mais. O choque séptico deve ser definido como um subconjunto de sepsis no qual anormalidades circulatórias, celulares e metabólicas particularmente profundas estão associadas a um risco maior de mortalidade do que apenas com sepsis. Pacientes com choque séptico podem ser identificados clinicamente pela necessidade de vasopressor para manter pressão arterial média igual ou superior a 65 mm Hg e nível de lactato sérico maior que 2 mmol/L ( $\times$ 18 mg/dL), na ausência de hipovolemia. Em ambientes extra-hospitalares, adultos com suspeita de infecção podem ser rapidamente identificados como sendo mais propensos a ter resultados ruins se tiverem pelo menos 2 dos seguintes do escore clínico à beira do leito quickSOFA (qSOFA): frequência respiratória de $\geq$ 22/min ou maior, alteração mental ou pressão arterial sistólica de 100 mm Hg ou menos.
PATRA, 2017 - Neurological consequences of systemic inflammation in the premature neonate	O artigo tem como objetivo relatar alterações neurológicas ligadas a condições de inflamação sistêmica diversas, mas que tem em comum produção acenluada de citocinas sistêmicas como fator fisiopatológico. Ademais, análise os impactos dessa inflamação no neurodesenvolvimento desses indivíduos, cujo o foco de estudo foram neonatos prematuros.	A fisiopatologia da inflamação sistêmica em um recém-nascido prematuro envolve uma interação complexa entre a defesa inata do hospedeiro e uma resposta imune adaptativa prejudicada de um feto em desenvolvimento desafiado muito cedo à vida extrauterina com exposições precipitadas a vários novos antígenos aos quais não estão preparados para responder. A resposta imune adaptativa em bebês prematuros é única porque, em comparação com adultos, há diminuição da produção de citocinas polarizadoras T-helper 1 (TH1), como IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , interferon- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ ) e IL-12 e produção robusta de citocinas polarizadoras T-helper 2 (TH2) levando a uma maior suscetibilidade a infecções. Isso, por sua vez, incita a desregulação das reações inflamatórias do prematuro levando a um estado pró-inflamatório. As citocinas também podem ativar células imunes locais no cérebro prematuro. Os astrócitos e a microglia são os dois tipos primários de células do SNC que estão envolvidos nas interações imunes intracerebrais pela secreção de citocinas e quinólicas. Astrócitos, microglia e células progenitoras de oligodendrócitos também expressam e são ativados por receptores específicos de citocinas, como os receptores de IL-1 $\beta$ e IFN- $\gamma$ . Várias citocinas particularmente TNF- $\alpha$ e IFN- $\gamma$ foram isoladas diretamente na LPV neonatal e lesões da substância branca expressas especificamente em microglia/macrófagos e astrócitos, respectivamente.
ABBAS, 2015 - Imunologia celular e molecular.	A utilização do livro teve como objetivo servir como introdução sólida aos aspectos imunológicos da discussão do artigo	Uma vez instaurado o surto infeccioso, há reconhecimento de padrões moleculares associados aos patógenos (PAMP) por receptores celulares, como os receptores semelhantes ao Toll (TLR). Especialmente o TLR4, ativado pelo lipopolissacarídeo (LPS) de bactérias Gram negativas, e o TLR2, ativado pelos peptídeos glicanos das paredes celulares de bactérias Gram positivas. A ligação a tais receptores desencadeia ativação dos fatores de transcrição NF- $\kappa$ B e IRF, que transcrevem o DNA em RNA mensageiro de citocinas, quinólicas, moléculas de adesão, dentre outras.
ZIGMOND, 2015 - Neurobiology of brain disorders: biological basis of neurological and psychiatric disorders	A utilização do livro teve como objetivo servir como sólida fonte de informação sobre os mecanismos exatos de lesão neuronal mediada pelos radicais livres.	Os radicais livres gerados pela ativação da NADPH oxidase e desidrogenases mitocondriais, causam múltiplas vias de dano neural, como: Peroxidação Lipídica, Oxidação da enzima BH4, causando o desacoplamento da INOS e dano ao DNA.

ADAM, 2013 - Sepsis-induced brain dysfunction	Detalhar a fisiopatologia, epidemiologia e manejo da disfunção cerebral induzida pela sepse	A ativação endotelial é um passo fundamental devido às suas consequências na microcirculação e na integridade da barreira hemato-encefálica. Está bem evidenciado que lipopolissacarídeos induzem a expressão endotelial de várias moléculas de adesão e de receptores para IL-1, TNF- $\alpha$ e IL1RA. A alteração da barreira hemato-encefálica permite a passagem de moléculas neurotóxicas, especialmente mediadores inflamatórios. Por exemplo, a inibição do TNF- $\alpha$ protege a barreira e reduz a inflamação e o edema cerebral. Foi relatado que a inflamação cerebral precede a alteração da barreira hemato-encefálica, sugerindo que não será secundária à ativação endotelial e que o cérebro é a fonte da inflamação.
ALMEIDA, 2004 - Estreptococo $\beta$ Hemolítico do Grupo B, Consenso Nacionais em Neonatologia.	Definir um protocolo de rastreamento e prevenção para o estreptococo beta hemolítico do grupo B. A infecção neonatal precoce por SGB é a única que pode ser prevenida intervindo durante a gravidez.	SGB é o agente mais frequente de infecção bacteriana perinatal e infecção neonatal precoce nos países desenvolvidos. Define protocolo de atuação pré-natal, otimização dos rastreios e profilaxias antibióticas.
BENTLIN, 2015 - Practices related to late-onset sepsis in very low-birth weight preterm infants	Entender as práticas voltadas a sepsis tardia em centros da Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais, e propor estratégias para reduzir a incidência de sepsis tardia.	Os 16 centros de pesquisa responderam questionários. As características dos centros com menor incidência de sepsis tardia foram: higienização das mãos rigorosa; presença de grupos de inserção e manutenção de cateteres; uso de hemocultura, PCR e hemograma para diagnóstico; terapia empírica com oxacilina e aminoglicosídeo.
FUNK, 2009 - Sepsis and septic shock: a history	Fazer uma revisão de literatura sobre figuras históricas envolvidas em pesquisas sobre sepsis.	Breve histórico de Hipócrates, Galeno, Lister, Fleming e Semmelweis, suas descrições e teorias sobre microorganismos, patogênese e tratamento da sepsis.
GOMES, 2013 - Bacterial clearance in septic mice is modulated by MCP-1/CCL2 and nitric oxide	Demonstrar a contribuição de moléculas da imunidade inata para a redução de unidades formadoras de colônias	O artigo correlaciona os níveis de MCP-1/CCL2 e NO com a redução do número de unidades formadoras de colônias e o papel da NOS endotelial, neuronal e induzida nesse processo.
HENKIN, 2009 - Sepsis: uma visão atual	Discutir a epidemiologia, os mecanismos fisiopatológicos, os critérios diagnósticos e o tratamento da sepsis em adultos	Sepsis é a resposta complexa do hospedeiro à agressão de um patógeno e seu tratamento baseia-se no controle do foco e no suporte hemodinâmico e das funções orgânicas
ILAS, 2015 - Sepsis: Um problema de saúde pública	Manual em parceria com o Instituto Latino-Americano para Estudos da Sepsis (ILAS) elaborado para divulgar para profissionais de saúde a importância do reconhecimento da sepsis, seus fatores de risco, manejo, prevenção e relevância epidemiológica.	Definição de sepsis como presença de disfunção orgânica ameaçadora à vida em decorrência de uma resposta desregulada à infecção
LI, 2018 - Assessment of clinical sepsis-associated biomarkers in a septic mouse model	Investigar mecanismos fisiopatológicos e avaliar novas intervenções terapêuticas para sepsis através da análise de biomarcadores em modelos de camundongo séptico.	As características do modelo de camundongo séptico são semelhantes às encontradas em pacientes humanos no que se refere aos marcadores inflamatórios e taxa de mortalidade.
MAZZER-PEREIRA, 2021 - Sepsis em período gestacional e a possível quebra da barreira hemato-placentária e infecção bacteriana fetal: revisão de literatura	Realizar uma revisão de literatura sobre particularidades da sepsis gestacional e sua relação com a quebra da barreira hemato-placentária, gerando comprometimento ao feto no decorrer de sua vida.	A sepsis na gestação induz a quebra da barreira hemato-placentária por um mecanismo que ainda não é claramente definido e uma resposta pró-inflamatória sistêmica, havendo comprometimento no desenvolvimento do SNC fetal. Estudos experimentais em camundongos sugerem uma elevada resposta inflamatória na região hipocampal, no lobo frontal do córtex e no cerebelo, juntamente com a diminuição de sinaptofisina nesses locais. Também demonstraram comprometimento na memória, dificuldade de aprendizagem e uma forte relação com quadros depressivos nos camundongos neonatos, indicando que a sepsis também é atrelada à distúrbios neurológicos.
MOREIRA, 2004 - O recém-nascido de alto risco: teoria e prática do cuidar	Seleção de textos que abordam as principais patologias e intervenções em recém-nascidos em estado de saúde grave, dentre elas, a abordagem da sepsis neonatal.	A principal medida no que tange a sepsis neonatal é o controle de fatores de risco para a mesma, principalmente a prematuridade.
ROJAS, 2011 - Mecanismos de disfunção da barreira hematoencefálica no paciente criticamente enfermo: ênfase no papel das metaloproteinases de matriz	Descrever os componentes da barreira hematoencefálica (BHE), abordar o efeito das metaloproteinases e seu controle sobre a matriz extracelular, além de demonstrar o papel das metaloproteinases nas alterações do sistema nervoso central em doenças críticas.	Os avanços na neurobiologia molecular estão levando a um maior entendimento das alterações agudas no SNC no paciente crítico, porém, ainda há questões sobre em quais doenças as alterações de metaloproteinases de matriz são relevantes para a disfunção do SNC e de que forma intervenções terapêuticas sobre estas enzimas podem contribuir para estabilizar a BHE, atenuando a disfunção neurológica.
SANKOWSKI, 2015 - Systemic inflammation and the brain: novel roles of genetic, molecular, and environmental cues as drivers of neurodegeneration	Revisar novas evidências que sugere associação entre distúrbios neurodegenerativos e o sistema imune, vias imunomediadas de neurodegeneração previamente não identificadas e novos alvos imunomoduladores e sua relevância potencial para distúrbios neurodegenerativos.	A ativação da imunidade inata em resposta a infecções graves induz a liberação de TNF, IL-1 $\beta$ e outras citocinas inflamatórias que causam anorexia, transtorno, mal-estar, depressão. O comprometimento cognitivo é comum em sobreviventes de sepsis, bem como em pacientes que sofrem de condições inflamatórias crônicas, mesmo após a aparente resolução da sepsis aguda.
VAZ, 2011 - Pro-inflammatory cytokines intensify the activation of NO/NOS, JNK1/2 and caspase cascades in immature neurons exposed to elevated levels of unconjugated bilirubin	Analisar se a ativação de Óxido Nítrico/Óxido Nítrico Sintase e JNK 1/2 foram determinantes na disfunção de neurônios imaturos induzida por bilirubina não-conjugada (BNC) e se a combinação das citocinas TNF- $\alpha$ e IL-1 $\beta$ agravavam a desregulação funcional de neurônios imaturos.	A disfunção neuronal induzida por BNC em neurônios in vitro resulta da ativação de ambas as vias intrínsecas e extrínsecas de apoptose e a lesão está ligada ao estresse oxidativo e que a sinalização de ON e JNK1/2 são pontos principais. Além disso, citocinas pró-inflamatórias como TNF- $\alpha$ e IL-1 $\beta$ no quadro de hiperbilirrubinemia agrava significativamente o potencial citotóxico da BNC através da mesma cascata de mediadores.
WEISS, 2009 - The blood-brain barrier in brain homeostasis and neurological diseases	Revisão para mostrar o papel das junções endoteliais do cérebro na arquitetura e fisiologia da Barreira Hematoencefálica (BHE) e abordar as implicações da disfunção da mesma nas doenças do SNC, além de abordar estratégias terapêuticas para a entrega de drogas ao cérebro através da BHE.	A BHE controla as trocas entre o cérebro e a periferia, transportando nutrientes para o cérebro e protegendo. A quebra da barreira é fundamental para progressão de várias doenças do SNC e ocorre em decorrência da neuroinflamação. Novos conhecimentos sobre a regulação das junções intercelulares, atividade de transporte e transmigração de leucócitos na BHE levarão a novas terapias para doenças do SNC.

Tabela 1: Resumo das 40 publicações selecionadas para a pesquisa.

Fonte: Autoria própria. Detalhamento do conteúdo dos artigos e livros incluídos na revisão.

## 4 | DISCUSSÃO

Entre os artigos selecionados, destacam-se revisões de literatura que buscam avaliar a associação entre infecção/inflamação perinatal e danos cerebrais, sobretudo em recém-nascidos pré-termo, com ênfase nos mecanismos fisiopatológicos. Os estudos experimentais incluídos trabalham principalmente com modelos de sepsis em animais, após injeção de lipopolissacarídeos ou de citocinas inflamatórias. O papel da ativação microglial, radicais livres, IL-1, TNF-alfa, excitotoxicidade, entre outras vias de dano cerebral, foram alguns dos tópicos mais discutidos entre os artigos. Além disso, houve ênfase na quebra de seletividade da BHE, hiperativação do receptor NMDA, desmielinização por inibição da diferenciação de precursores de oligodendrócitos e menor expressão de sinaptofisina e

SNAP-25, com consequente alteração da morfologia e densidade sináptica. Ressalta-se também a importância do SGB, dada sua relevância epidemiológica

#### 4.1 O *Streptococcus* do grupo B (SGB)

Dados na literatura nacional apontam o SGB como principal agente de sepse neonatal precoce. Segundo Costa et al. e Almeida et al., as prevalências de colonização materna pelo SGB variam de 14,9% a 21,6% e desde os anos 70 é considerado o agente mais frequente de infecção bacteriana perinatal nos países desenvolvidos (COSTA, 2009; ALMEIDA, 2004).

Existem evidências de que a bactéria pode penetrar também na cavidade amniótica através da placenta íntegra e causar infecção no feto. A transmissão do SGB para o neonato pode acontecer ao decorrer do trabalho de parto pela ascendência da bactéria para a cavidade uterina, seja pela ruptura das membranas amnióticas ou contato com secreções maternas no canal de parto (TESSER, 2018).

O SGB é capaz de causar diversas infecções no organismo materno, além de comprometer a evolução da gestação, provocando abortamento, morte fetal intrauterina, corioamnionite, ruptura prematura de membranas e parto prematuro, com consequente aumento da incidência de prematuridade e de baixo peso ao nascer. Tais problemas podem gerar complicações no desenvolvimento de neonatos sobreviventes, sobretudo do Sistema Nervoso (TESSER, 2018).

#### 4.2 Repercussões neurológicas da sepse neonatal

Existem evidências de que as infecções perinatais e neonatais apresentam associação com as alterações do neurodesenvolvimento em RN prematuros. Um estudo de coorte prospectivo, que acompanhou o desenvolvimento neuromotor e mental de 194 prematuros de muito baixo peso oriundos de uma UTI neonatal pública no Rio de Janeiro, aponta que as crianças prematuras de muito baixo peso que apresentaram infecção neonatal têm 2,5 vezes mais chances de apresentar desenvolvimento neuromotor alterado aos 12 meses de idade corrigida, independentemente dos outros fatores de risco (FERREIRA, 2014). Uma revisão sistemática mostrou que as deficiências mais comuns são dificuldades de aprendizagem, cognição ou atraso no desenvolvimento (n = 4032; 59%); paralisia cerebral (n = 1472; 21%); deficiência auditiva (n = 1340; 20%); e deficiência visual (n = 1228; 18%) (MWANIKI, 2012).

A leucomalácia periventricular é a lesão de SNC mais comum em recém-nascidos prematuros. O diagnóstico é feito por neuroimagem (ultrassonografia ou ressonância magnética), demonstrando áreas hiperecogênicas periventriculares, com evolução para cistos e/ou lesões difusas na substância branca (SILVEIRA, 2008) Seu desenvolvimento ocorre em função da redução da perfusão cerebral devido à auto regulação cerebrovascular deficiente, característica de pré-termos de muito baixo peso, sendo a resposta inflamatória

sistêmica a principal hipótese para a etiopatogenia da lesão tecidual cerebral. Tal condição representa um alto risco para lesão da substância branca periventricular, levando a morte de precursores de oligodendrócitos por excitotoxicidade, ação de radicais livres e citocinas pró-inflamatórias, se relacionando com desfechos adversos no neurodesenvolvimento (ADAMS-CHAPMAN, 2006; SILVEIRA, 2011).

A infecção intra uterina trata-se de um fator de risco bem consolidado por estudos clínicos e experimentais para ocorrência de leucomalácia periventricular. Já foi demonstrado que a corioamnionite desencadeia uma forte resposta inflamatória fetal, responsável por danos à substância branca (DAMMANN, 2002; MURTHY, 2007).

A exposição a variados fatores de risco (infecção, trauma, estresse) em idade precoce, além de estabelecer um importante papel no atraso do neurodesenvolvimento, reduz a qualidade de vida do indivíduo (PATRA, 2017). A infecção neonatal pode, dentre outras alterações, causar lesões irreversíveis na substância negra, que, por fazer parte da via extrapiramidal, poderá estar relacionada ao desenvolvimento de doença de Parkinson na vida adulta (HE, 2020).

A inflamação sistêmica pode atingir o encéfalo por meio da ativação de nervos periféricos aferentes pelas citocinas, difusão das citocinas pela barreira hematoencefálica após perda da sua seletividade, passagem através de regiões com ausência de BHE, como os órgãos circunventriculares, e, possivelmente, por transportadores (DAL-PIZZOL, 2014).

As consequências deletérias da sepse neonatal são, majoritariamente, decorrentes da ação pró-inflamatória intensa, mediada pelo sistema imunológico do indivíduo quando em contato com estruturas patogênicas (PARK, 2015; HE, 2020), sendo demonstrado esquematicamente na Figura 2. Dessa forma, torna-se fundamental a compreensão dos mecanismos imunológicos que compõem a sepse neonatal, a fim de compreender a injúria tecidual e manejá-la.

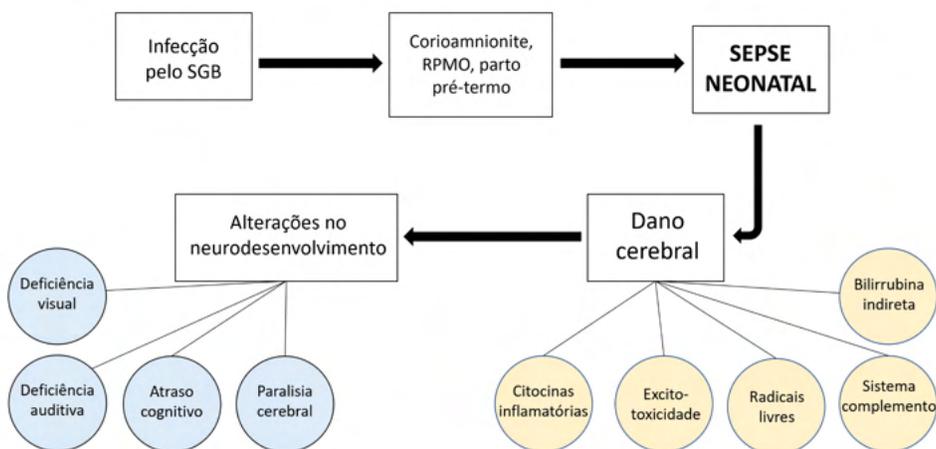


Figura 2: Esquema da relação entre infecção pelo SGB, sepse neonatal e alterações no neurodesenvolvimento

Fonte: Autoria própria. A infecção materna pelo SGB predispõe corioamnionite, rotura prematura de membranas ovulares (RPMO) e parto pré-termo, que são fatores de risco para sepse neonatal. O recém-nato séptico pode sofrer dano cerebral por mecanismos que envolvem citocinas inflamatórias, excitotoxicidade, radicais livres, sistema complemento e bilirrubina indireta. Em última instância, isso compromete o neurodesenvolvimento, podendo levar a paralisia cerebral, atraso cognitivo, deficiência visual e auditiva.

## 4.3 Mecanismos fisiopatológicos

### 4.3.1 Citocinas pró-inflamatórias

No que tange à fisiopatologia, após a infecção, ocorre ativação do sistema imune inato, via reconhecimento de padrões moleculares associados aos patógenos (PAMP) por receptores celulares, como os receptores semelhantes ao Toll (TLR). Há um total de 9 tipos de TLRs, sendo os principais: o TLR4, ativado pelo lipopolissacarídeo (LPS) de bactérias Gram negativas, e o TLR2, ativado pelos peptídeoglicanos das paredes celulares de bactérias Gram positivas. A ligação a tais receptores desencadeia uma sinalização intracelular, resultando na ativação dos fatores de transcrição NF- $\kappa$ B e IRF, que transcrevem o DNA em RNA mensageiro de citocinas, quimiocinas, moléculas de adesão, dentre outras. Isso leva a um estado de inflamação sistêmica (ABBAS, 2015; PATRA, 2017; LIN, 2019).

As citocinas inflamatórias, incluindo IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  e IL-6, estão envolvidas na regulação da excitabilidade dos neurônios. No entanto, níveis elevados de citocinas também resultam em disfunções neuronais, como transmissão sináptica desregulada e excitabilidade neuronal exacerbada (GRANJA, 2021; PATRA, 2017).

O IFN $\gamma$  e TNF- $\alpha$ , de modo especial, atuam na micróglia. As células microgliais desempenham um papel crucial durante o desenvolvimento normal do cérebro, incluindo facilitar a apoptose, vascularização, desenvolvimento axonal e mielinização. Essas células são rapidamente ativadas quando há alterações no cérebro, fornecendo a primeira linha de defesa contra microrganismos invasores e outros insultos (PATRA, 2017; YAP, 2020).

Conforme observado por Barbierato, durante a ativação por IFN $\gamma$  e TNF- $\alpha$ , a micróglia aumenta a atividade das enzimas NADPH oxidase e óxido nítrico sintase induzida (iNOS) com consequente formação de radicais livres e óxido nítrico (ON), respectivamente. O ON, por sua vez, atua por S-nitrosilação, levando à ativação da COX-2 e do receptor NMDA, bem como à inibição dos recaptadores de glutamato GLAST e GLT1, tendo como resultado, o acúmulo de glutamato extracelular, que é osmoticamente ativo, levando ao edema cerebral e maior ligação do mesmo em seus receptores, em especial, o NMDA (BARBIERATO, 2012). Além disso, He et al. observou que a inibição do TLR4 amenizou a lesão de neurônios dopaminérgicos e diminuiu a ativação da micróglia na substância negra, presente no mesencéfalo de ratos em período neonatal (HE, 2020).

A resposta inflamatória no SNC também leva à mudanças da composição proteica do líquido. O estudo de Muk et al., que se propôs a avaliar as mudanças proteicas no fluido cerebral e no SNC em neonatos pré-termo, evidenciou intensa diminuição na concentração de neuropeptídeo Y (NPY) após infecção por bactéria Gram positiva (SE). Além disso, observaram a redução de TNF- $\alpha$  após a administração de NPY exógeno, o que argumenta a favor das propriedades anti-inflamatórias do NPY (MUK, 2019).

Citocinas como IL-1, IFN $\gamma$  e TNF- $\alpha$  também atuam incrementando a atividade da enzima indolamina 2,3-dioxigenase (IDO), que é responsável por catalisar a conversão de triptofano em N-formilquinurenina, a qual é convertida em quinurenina, que sofre uma série de reações resultando na formação de ácido quinolínico, um agonista do receptor NMDA (ZIGMOND, 2015).

A fisiopatologia da disfunção neuronal na sepse neonatal tem sido estudada em modelos animais com camundongos. Os estudos experimentais de Granja et al. e Lin et al. observaram que há redução na expressão de proteínas pré-sinápticas como Sinaptofisina e SNAP-25, receptores NMDA e da proteína pós-sináptica PSD95 no cerebelo, neocórtex, córtex frontal e hipocampo, tanto após a administração de LPS, quanto com o aumento de TNF- $\alpha$  e IL-6, tendo a expressão proteica se mantido reduzida camundongos jovens e adultos (LIN, 2019; GRANJA, 2021). O estudo de Granja et al. também demonstrou aumento da apoptose, astrogliose e expressão de subunidades do GABA $_A$  e NMDA no hipocampo com a infusão de IL-6 em camundongos, corroborando o envolvimento das citocinas pró-inflamatórias na alteração da excitabilidade neuronal e disfunção sináptica. Por sua vez, o TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$  estão associadas ao aumento da ativação do receptor AMPA e NMDA, com consequente aumento da neurotoxicidade glutamatérgica (GRANJA, 2021).

### 4.3.2 Radicais Livres

A hiperativação do receptor NMDA pelas vias descritas tem como resultado neurotoxicidade mediada pelo maior influxo de cálcio, o qual se liga à calcineurina, cujo complexo ativa as desidrogenases mitocondriais, que geram radicais livres de oxigênio (BARBIERATO, 2012).

Os radicais livres gerados pela ativação da NADPH oxidase e desidrogenases mitocondriais, causam múltiplas vias de dano neural, como:

1. Peroxidação lipídica, causando dano à membrana celular (ZIGMOND, 2015).
2. Oxidação da enzima BH4, causando o desacoplamento da iNOS, desviando sua produção de ON para o radical superóxido, além do comprometimento da ação da tirosina hidroxilase. Isso implica na redução da síntese de dopamina e noradrenalina, o que corrobora a observação da degradação de 70% dos neurônios dopaminérgicos da substância negra após 10 semanas de infusão de LPS (ZIGMOND, 2015).
3. Dano ao DNA (ZIGMOND, 2015).

#### 4. Disfunção Mitocondrial por:

- a. Desacoplamento Mitocondrial, provavelmente por proteínas carreadoras como a adenina nucleotídeo translocase (STANZANI, 2018).
- b. Abertura do Poro de Transição de Permeabilidade (PTP), resultando em efluxo de cálcio e citocromo C oxidase para o citosol, causando disfunção da fosforilação oxidativa, despolarização mitocondrial e ativação da via das caspases, culminando com apoptose celular (STANZANI, 2018).

A disfunção mitocondrial gerada, associada com isquemia tecidual induzida por uma resposta de coagulação intravascular disseminada (devido ao incremento da produção do fator tecidual e inibição da fibrinólise via redução da expressão do PAI-1), resulta em menor aporte energético para a célula, sendo mais um fator associado à morte neural (SANKOWSKI, 2015).

#### *4.3.3 Acometimento do Sistema Colinérgico*

Em relação ao sistema colinérgico, há evidências de perda de neurônios colinérgicos, pela neurotoxicidade citada, especialmente no hipocampo e córtex pré-frontal, comprometendo múltiplas funções como a consolidação da memória. Ademais, é sugerido que infusões de LPS estimulam a expressão da Acetilcolinesterase, levando a maior degradação de acetilcolina na fenda sináptica (DAL-PIZZOL, 2014).

#### *4.3.4 Acometimento dos Oligodendrócitos*

Já no que tange aos oligodendrócitos, o IFN $\gamma$  inibe a glicólise, comprometendo assim a geração de lactato, que é fundamental para a mielinização (MINCHENBERG, 2017). A exposição a infecções perinatais e citocinas inflamatórias também resulta no apoptose de oligodendrócitos pré-mielinizantes, conforme observado em modelos experimentais sujeitos à infecção. A perda de pré-oligodendrócitos está relacionada à excitotoxicidade e ao ataque de radicais livres. Após a apoptose, precursores de oligodendrócitos que eram mais resistentes ao insulto inicial proliferam de forma robusta. No entanto, esses precursores apresentam parada maturacional, com falha no desenvolvimento de oligodendrócitos produtores de mielina maduros, o que leva ao prejuízo na mielinização de axônios intactos (PATRA, 2017;YAP, 2020).

#### *4.3.5 Atuação do Sistema Complemento*

Segundo Orhun et al., a patogênese da disfunção cerebral induzida pela sepse está relacionada com a redução da via comum do complemento (com consequente acúmulo do fator C5a, já que ele é menos consumido) e aumento da via clássica do complemento (com redução do C4d, já que seu consumo está incrementado). Além disso, o acúmulo de C5a foi associado com o aumento da ruptura da BHE e a morte neural, tendo um importante papel

nos danos cerebrais associados à sepse. Ademais, foi sugerido que níveis mais baixos de C4d indicam pior prognóstico, visto que o C4d está associado com a capacidade do sistema imunológico de combater a infecção (ORHUN, 2019).

O estudo de Huang et al. complementa os dados de Orhun et al., demonstrando que o sistema complemento desempenha um papel importante no dano à substância branca cerebral, principalmente periventricular, no contexto da sepse neonatal. Foi observado que, após a injeção intraperitoneal de LPS em ratos neonatais, a micróglia e astrócitos ativados liberam grandes quantidades de C3a e IL-1 $\beta$ . Em seguida, elas se ligam aos seus receptores nos oligodendrócitos, induzindo a ativação da via de sinalização WNT /  $\beta$ -catenina. A ativação desta via pode levar ao atraso da maturação ou diferenciação de precursores de oligodendrócitos por meio da inibição do fator de transcrição de diferenciação dessas células. Dessa forma, foi favorecida a hipomielinização axonal na substância branca periventricular (HUANG, 2020).

#### 4.3.6 *Barreira Hematoencefálica (BHE)*

A integridade da BHE fica comprometida no cenário de inflamação, uma vez que o líquido cérebro-espinhal dos pacientes contém níveis elevados de proteína. Para melhor avaliação do processo, em um estudo foram dosados em ratos os níveis encefálicos de TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, CINC-1, além da medição do dano oxidativo, ações enzimáticas defensivas e da integridade da BHE no hipocampo e no córtex. Foi notado o aumento das citocinas citadas, previamente à quebra da BHE, 18 horas após a indução do patógeno no hipocampo e 16 horas após no córtex cerebral (BARICHELLO, 2012; MAZZER-PEREIRA, 2021).

O processo da quebra da barreira se inicia com o patógeno sofrendo rápida replicação e liberando componentes celulares no líquido cérebro-espinhal, que provoca o aumento da expressão de citocinas pró-inflamatórias, quimiocinas e moléculas de adesão. Como resultado, há aumento da permeabilidade da BHE, o que favorece a ação lesiva das citocinas nas células neurais. Esse processo possui diversos mecanismos, com ênfase à ativação da NADPH oxidase e da iNOS, resultando no final em peroxinitrito. Este é um ótimo marcador para atestar a quebra da barreira, que leva ao dano neural por peroxidação lipídica, oxidação proteica, dano ao DNA e disfunção mitocondrial (BARICHELLO, 2012; GOMES, 2013; YAP, 2020).

#### 4.3.7 *Bilirrubina*

O aumento de Bilirrubina Indireta na sepse contribui para a disfunção neuronal, por meio da inibição do citocromo C oxidase, levando a formação de ON. Além disso, ocorre a diminuição da concentração de NADPH, com consequente aumento da glutatona oxidada, resultando assim em aumento dos radicais livres. Por tais mecanismos, verifica-se o

aumento da disfunção mitocondrial e consequente apoptose de neurônios, principalmente imaturos (VAZ, 2011).

## 5 | CONCLUSÃO

Compreender a fisiopatologia da disfunção neuronal vista na sepse neonatal e suas consequências a longo prazo é atualmente um grande desafio, diante das múltiplas vias inflamatórias, neurotransmissores, receptores e quimiocinas envolvidas, sendo fundamental maior esclarecimento para elaboração de uma terapêutica mais específica e que previna sequelas irreversíveis no futuro. Para tanto, uma correlação da pesquisa com a parte clínica em humanos, aliada a procedimentos comparativos padronizados internacionalmente, se constitui no estado da arte do conhecimento.

Nesse sentido, essa revisão, com base nos artigos incluídos, demonstra que o ambiente inflamatório sistêmico visto na sepse neonatal tem múltiplas vias de lesão neuronal, elencando como principais, conforme ilustrado pela Figura 3, Quebra da BHE, produção de Ácido Quinolínico e NO, com consequente hiperativação do NMDAR, levando a neurotoxicidade, Desmielinização induzida pelo LPS que leva a liberação de IL1B e C3a por macrófagos e micróglia, atuando de modo a inibir a diferenciação de precursores de oligodendrócitos, Comprometimento sináptico por menor expressão de sinaptofisina e SNAP-25, bem como alteração na morfologia dos dendritos, especialmente no hipocampo. Porém múltiplos mecanismos ainda são obscuros e a participação de moléculas comumente elevadas na sepse tidas classicamente como não inflamatórias como bilirrubina está em investigação.

Na prática médica, os resultados da evolução temporal de pacientes neonatos terão sua dinâmica própria, que também deverá levar em conta a história natural e epidemiologia das infecções. A pesquisa básica em modelos animais irá definir as orientações gerais das pesquisas clínicas em humanos e testar empiricamente hipóteses que de outra maneira não seriam possíveis. O avanço do conhecimento científico está, neste caso, associado diretamente à melhoria da saúde e qualidade de vida da população (ILAS, 2019).

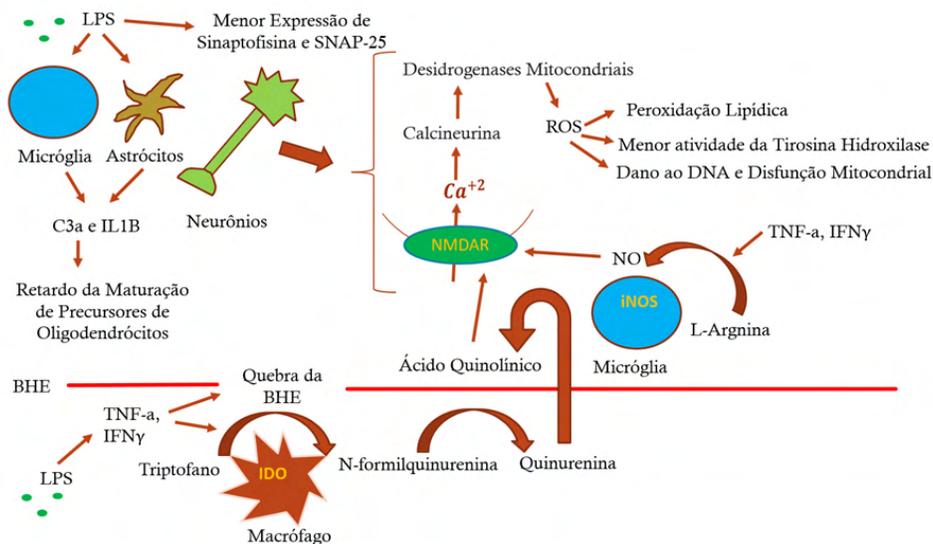


Figura 3: Esquema Resumo da Fisiopatologia da Sepse Neonatal

Fonte: Autoria própria. Diante da LPS bacteriana, há o estímulo via TLR4 da síntese de interleucinas pró-inflamatórias como TNF $\alpha$  e IFN $\gamma$  causando aumento da expressão de moléculas de adesão na BHE e sua quebra de seletividade, aumento da expressão da enzima IDO em Macrófagos, a qual converte Triptofano em N-formilquinurenina e esta é convertida em Quinurenina, a qual passa pela BHE e na Microglia é convertida em Ácido Quinolínico. Uma vez com a quebra da BHE, o TNF $\alpha$  e IFN $\gamma$  estimulam a síntese de iNOS na microglia, responsável pela produção de NO, o qual junto com Ácido Quinolínico estimula a ação do NMDAR em neurônios, causando geração de ROS, que promovem neurotoxicidade. Ademais com a passagem do LPS pela BHE, este estimula menor expressão de Sinaptofisina e SNAP-25 em neurônios e maior liberação de C3a e IL1B por Astrócitos e Microglia, substâncias que retardam a maturação de precursores de oligodendrócitos. IDO = indolamina 2,3-dioxigenase, ROS = Radicais livres de oxigênio, BHE= Barreira Hematoencefálica, iNOS = óxido nítrico sintase induzida, NMDAR = Receptor N-metil D-Aspartato, LPS = lipopolissacarídeo, NO = Óxido nítrico, SNAP-25= proteína associada ao sinaptossoma de 25 kDa, TNF $\alpha$ = Fator de necrose tumoral alfa, IFN- $\gamma$ = interferon gama, IL1B= interleucina 1 beta.

## REFERÊNCIAS

ABBAS, Abul K.; LICHTMAN, Andrew H.; PILLAI, Shiv. **Imunologia celular e molecular**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015.

ADAM, Nicolas.; KANDELMAN, Stanislas.; MANTZ Jean.; CHRÉTIEN Fabrice.; SHARSHAR Tarek. **Sepsis-induced brain dysfunction**. Expert Review of Anti-infective Therapy. v.11, n. 2, p. 211-221, 2013.

ADAMS-CHAPMAN, Ira; STOLL, Barbara J. **Neonatal infection and long-term neurodevelopmental outcome in the preterm infant**. Curr Opin Infect Dis. v. 16 n.3 p. 290-297, 2006.

ALMEIDA, Alexandra; AGRO, João; FERREIRA, Lourdes. **Estreptococo  $\beta$  Hemolítico do Grupo B**. Consensos Nacionais em Neonatologia, Sociedade Portuguesa de Pediatria, 2004. Disponível em: <[http://www.spp.pt/UserFiles/File/Consensos\\_Nacionais\\_Neonatologia\\_2004/Estreptococo\\_Hemolitico\\_GrupoB.pdf](http://www.spp.pt/UserFiles/File/Consensos_Nacionais_Neonatologia_2004/Estreptococo_Hemolitico_GrupoB.pdf)> Acesso em: 3 jan 2022.

BARBIERATO, Massimo. **Astrocyte-microglia interaction in the expression of a pro-inflammatory or pain-related phenotype: molecular and cellular aspects**. Tese (Doutorado em Farmacologia) – Departamento de Farmacologia ed Anestesiologia, Università degli Studi di Padova. Pádua, Itália, 2012.

BARICHELLO, Tatiana.; FAGUNDES, Glauco D.; GENEROSO, Jaqueline S. et al. **Brain–blood barrier breakdown and pro-inflammatory mediators in neonate rats submitted meningitis by Streptococcus pneumoniae**. Elsevier. v. 1471, p. 162-168, 2012.

BENTLIN, Maria R.; RUGOLO, Ligia M., FERRARI, Ligia S. **Practices related to late-onset sepsis in very low-birth weight preterm infants**. J Pediatr (Rio J), v. 91, n. 2, p. 168-74, 2015.

COSTA, Natalie Del-Vecchio L. Cost et al. **Beta-hemolytic streptococcus in pregnant women and their newborn infants: a critical analysis of the protocol used at Fernandes Figueira Institute, Oswaldo Cruz Foundation, in Brazil**. Rev Paul Pediatr, v. 28, n. 2, p. 1-7, 2009.

DAL-PIZZOL, Felipe; TOMASI, Cristiane D.; RITTER, Cristiane. **Septic encephalopathy: does inflammation drive the brain crazy?**. Rev. Bras. Psiquiatr, v. 36, n. 2, 2014.

DAMMANN, Olaf; KUBAN, Karl C. K.; LEVITON, Alan. **Perinatal infection, fetal inflammatory response, white matter damage, and cognitive limitations in children born preterm**. Ment Retard Dev Disabil Res Rev. v. 8 n. 1 p. 46-50, 2002.

FERREIRA, Rachel C.; MELLO, Rosane R.; SILVA, Katia S. **Neonatal sepsis as a risk factor for neurodevelopmental changes in preterm infants with very low birth weight**. J Pediatr (Rio J), v. 90, p. 293-9, 2014.

FUNK, Duane J.; PARRILLO, Joseph E.; KUMAR, Anand. **Sepsis and septic shock: a history**. Crit. Care Clin., v. 25, n. 1, p. 83-101, 2009.

GRANJA, Marcelo Gomes et al. **Inflammatory, synaptic, motor, and behavioral alterations induced by gestational sepsis on the offspring at different stages of life**. Journal of Neuroinflammation, v. 18, n. 1, p. 60, 2021.

GOMES, Rachel N. et al. **Bacterial Clearance in Septic Mice is Modulated by MCP-1/CCL2 and Nitric Oxide**. Shock. Augusta, Ga., v. 1, p. 1-69, 2013.

HE, Wei et al. **TLR4 inhibition ameliorates mesencephalic substantia nigra injury in neonatal rats exposed to lipopolysaccharide via regulation of neuro-immunity**. Brain Res Bull. v. 165 p. 90-96, 2020.

HENKIN, Caroline S. et. al. **Sepse: uma visão atual**. Scientia Medica, Porto Alegre, v. 19, n. 3, p. 135-145, 2009.

HUANG, Peixian. **Complement C3a induces axonal hypomyelination in the periventricular white matter through activation of WNT/B-catenin signal pathway in septic neonatal rats experimentally induced by lipopolysaccharide**. Brain Pathol. v. 30 n. 3 p. 495-514, 2020.

ILAS: IMPLEMENTAÇÃO DE PROTOCOLO GERENCIADO DE SEPSE, **Sepse: Um problema de saúde pública**. Disponível em: <[https://ilas.org.br/assets/arquivos/upload/Livro-ILAS\(Sepse-CFM-ILAS\).pdf](https://ilas.org.br/assets/arquivos/upload/Livro-ILAS(Sepse-CFM-ILAS).pdf)>. Acesso em 3 jan 2022.

LI, Jin-Ling et al. **Assessment of clinical sepsis-associated biomarkers in a septic mouse model.** J Int Med Res, v. 46, n. 6, p. 2410–2422, 2018.

LIN, Lanfen et al. **Synaptic structure and alterations in the hippocampus in neonatal rats exposed to lipopolysaccharide.** Neuroscience Letters, v. 709, p. 134364, 2019.

MAZZER-PEREIRA, Lucas et al. **Sepse em período gestacional e a possível quebra da barreira hemato placentária e infecção bacteriana fetal: revisão de literatura.** Brazilian Journal of Development, Curitiba, v.7, n.12, p.111616-111628, 2021.

MINCHENBERG, Scott B.; MASSA, Paul T. **The control of oligodendrocyte bioenergetics by interferon-gamma (ifn- $\gamma$ ) and src homology region 2 domain-containing phosphatase-1 (shp-1).** J Neuroimmunol, v. 312, n. 1, p. 46-57, 2017.

MOREIRA, Maria E. L.; LOPES, José M. A.; CARVALHO, Manoel de. (org.) **O recém-nascido de alto risco: teoria e prática do cuidar [online].** Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2004.

MUK, Tik et al. **Rapid proteome changes in plasma and cerebrospinal fluid following bacterial infection in preterm newborn pigs.** Front Immunol. v. 15 n. 10 p. 26-51, 2019.

MURTHY, Vadivelam; KENNEA, Nigel L. **Antenatal infection/inflammation and fetal tissue injury.** Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. v. 21 n. 3 p. 479-489, 2007.

MWANIKI, Michael K. et al. **Long-term neurodevelopmental outcomes after intrauterine and neonatal insults: a systematic review.** Lancet, v. 379, n. 9814, p. 445-452, 2012.

ORHUN, Günseli. et al. **Association Between Inflammatory Markers and Cognitive Outcome in Patients with Acute Brain Dysfunction Due to Sepsis.** Noro Psikiyat Ars, v. 56, n. 1, p. 63-70, 2019.

PARK, Junghyung et al. **Mitochondrial ROS govern the LPS-induced pro-inflammatory response in microglia cells by regulating MAPK and NF- $\kappa$ B pathways.** Neurosci Lett. v. 1 n. 584 p. 191-196, 2015.

PATRA, Aparna *et al.* **Neurological consequences of systemic inflammation in the premature neonate.** Neural Regeneration Research, [S. l.], p. 890-896, 12 jun. 2017.

ROJAS, Hugo; RITTER, Cristiane; DAL-PIZZOL, Felipe. **Mecanismos de disfunção da barreira hematoencefálica no paciente criticamente enfermo: ênfase no papel das metaloproteinases de matriz.** Rev. Bras. Ter. Intensiva, v. 23, n. 2, p. 222-227, 2011.

SANKOWSKI, Roman; MADER, Simone; VALDÉS-FERRER, Sergio Iván. **Systemic inflammation and the brain: novel roles of genetic, molecular, and environmental cues as drivers of neurodegeneration.** Front Cell Neurosci, v. 9, n. 28, 2015.

SILVEIRA, Rita C. et al. **Periventricular leukomalacia in very low birth weight preterm neonates with high risk for neonatal sepsis.** J Pediatr. v. 84 n. 3 p. 211-216, 2008.

SILVEIRA, Rita C.; PROCIANOY, Renato S. **High plasma cytokine levels, white matter injury and neurodevelopment of high risk preterm infants: assessment at two years.** Early Hum Dev. v. 87 n.6 p. 433-437, 2011.

SINGER, Mervyn et al. **The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3)**. *Jama*, v. 315, n. 8, p. 801-810, 2016.

STANZANI, Giacomo; DUCHEN, Michael R.; SINGER, Mervyn. **The role of mitochondria in sepsis-induced cardiomyopathy**. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, v. 1865, n. 4, p. 759-773, 2019.

TESSER, Luiza; VON AMELN LOVISON, Otávio; CATTANI, Fernanda. **Estudo retrospectivo sobre a prevalência de *Streptococcus agalactiae* em gestantes em um município do interior do Rio Grande do Sul**. *Clin Biomed Res*. v. 38, n. 2, p. 128-131, 2018.

VAZ, Ana R. et al. **Pro-inflammatory cytokines intensify the activation of NO/NOS, JNK1/2 and caspase cascades in immature neurons exposed to elevated levels of unconjugated bilirubin**. *Exp Neurol*. v. 229 n. 2 p. 381-390, 2011.

WEISS, Nicolas.; SYLVIE, Florence M.; COURAUD, Pierre O. **The blood-brain barrier in brain homeostasis and neurological diseases**. *Biochim Biophys Acta*, v. 1788, n. 4, p. 842-57, 2009.

YAP, Vivien; PERLMAN, Jeffrey M. **Mechanisms of brain injury in newborn infants associated with the fetal inflammatory response syndrome**. *Semin Fetal Neonatal Med*. v. 25 n. 4 p. 101-110, 2020.

ZIGMOND, Michael J.; ROWLAND, Lewis P.; COYLE, Joseph T. **Neurobiology of brain disorders: Biological Basis of Neurological and Psychiatric Disorders**. 1 ed. [S.L.]: Elsevier, 2015.

## ÍNDICE REMISSIVO

### A

Acidúria D-2-hidroxiglutárica 3

### C

Cognição 21, 22, 23, 40, 63

### D

Diagnóstico 3, 4, 6, 8, 30, 40, 51, 52, 53, 55, 56, 59

Dieta hiperlipídica 63, 64, 65

Disorder secondary 1

Dor lombar 10, 16, 19

Dor nas costas 10, 11, 15, 16, 17

### E

Encefalopatia associada à sepse 32, 33

Envelhecimento 16, 21, 22, 29, 31

Erros inatos do metabolismo 3, 5

### F

Fatores de risco 10, 11, 15, 17, 34, 40, 41, 42

Fisiologia 10, 13, 18, 20, 59, 63, 65, 66

Fisiopatologia da sepse 33, 47

### H

Hematoencefálica 32, 33, 34, 41, 45, 47, 49

### I

Idosos 10, 15, 16, 21, 22, 23, 24, 27, 28, 29, 30, 31

Instituição de longa permanência 21, 23

### M

Modelos animais de sepse 33

### N

Neuralgia do trigêmeo 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61

Neurociência 62, 63, 64

### P

Promoção da saúde 21

## **Q**

Quebra da barreira 32, 33, 45, 49

## **R**

Regional pain syndrome 1, 2

Report of case 1

## **S**

Sepse neonatal 32, 33, 34, 35, 40, 41, 42, 43, 45, 46, 47

Sinais 13, 14, 22, 52

Sintomas 3, 4, 17, 23, 52, 56

Sistema límbico 62, 63, 64, 65

Somatic symptom 1, 2

## **T**

Terapêutica 4, 33, 46, 52, 57



# NEUROLOGIA:

## PERSPECTIVAS DE FUTURO E POSIÇÃO ATUAL



# NEUROLOGIA: PERSPECTIVAS DE FUTURO E POSIÇÃO ATUAL

 [www.atenaeditora.com.br](http://www.atenaeditora.com.br)

 [contato@atenaeditora.com.br](mailto:contato@atenaeditora.com.br)

 [@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora)

 [www.facebook.com/atenaeditora.com.br](https://www.facebook.com/atenaeditora.com.br)