

Gestational sepsis and the possible breakdown of the placental blood barrier and fetal bacterial infection: A literature review

Sepse em período gestacional e a possível quebra da barreira hemato placentária e infecção bacteriana fetal: Revisão de literatura

DOI:10.34117/bjdv7n12-106

Recebimento dos originais: 12/11/2021

Aceitação para publicação: 06/12/2021

Lucas Mazzer-Pereira

Aluno de Iniciação Científica e Acadêmico de Medicina
Instituto de Educação Médica – IDOMED
Avenida Presidente Vargas – 642 – Centro, Rio de Janeiro.
E-mail: mazzerpereiralucas@gmail.com

Letícia Pires Alves

Biomédica e Mestranda em Biologia Molecular em Celular
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO
Rua Frei Caneca, 94 – Centro, Rio de Janeiro.
E-mail: flaviamdemoraes.1997@gmail.com

Flavia Maciel de Moraes

Bióloga e Mestranda em Biologia Molecular em Celular
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO
Rua Frei Caneca, 94 – Centro, Rio de Janeiro.
E-mail: flaviamdemoraes.1997@gmail.com

Hugo Caire de Castro-Faria-Neto

Médico e Doutor em Biologia Celular e Molecular
Fundação Oswaldo Cruz - Fiocruz
Avenida Brasil, 4365 - Manguinhos, Rio de Janeiro.
E-mail: hugocfneto@gmail.com

Marcelo Gomes Granja

Médico Veterinário e Doutor em Neurociências
Instituto de Educação Médica – IDOMED
Avenida Presidente Vargas – 642 – Centro, Rio de Janeiro.
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO
Rua Frei Caneca, 94 – Centro, Rio de Janeiro.
E-mail: marceloggranja@gmail.com

RESUMO

Objetivo: Realizar uma revisão de literatura sobre particularidades da sepse na gestação e sua intrínseca relação com a quebra da barreira hemato-placentária, gerando comprometimento cognitivo, sináptico e inflamatório no feto ao decorrer de sua vida. **Métodos:** Foi realizada uma revisão integrativa de literatura consultando artigos científicos clínicos e experimentais indexados nas bases eletrônicas LILACS, SCIELO e

MEDLINE, a partir do ano 2000, obedecendo etapas metodológicas para analisar a relação entre sepse gestacional e depleção da barreira hemato-placentária. Resultados: A sepse na gestação induz a quebra da barreira hemato-placentária e uma resposta pró-inflamatória sistêmica, havendo comprometimento no desenvolvimento do SNC fetal. Adaptações fisiológicas maternas que ocorrem no estado gravídico resultam em um diagnóstico dificultoso e tardio, acarretando uma resposta inflamatória progressivamente exacerbada do organismo materno e gerando danos severos na barreira hematoplacentária e no neurodesenvolvimento do feto. Ainda não há um mecanismo claro definido pelo qual a injúria à barreira ocorre, porém, alguns fatores formadores dessa estrutura protetora possuem forte relação fisiopatológica com o quadro. Contudo, estudos experimentais em camundongos sugerem uma elevada resposta inflamatória em regiões específicas do SNC, principalmente na região hipocampal, no lobo frontal do córtex e no cerebelo, juntamente com a diminuição de sinaptofisina nesses locais, e demonstraram comprometimento na memória, dificuldade de aprendizagem e uma forte relação com quadros depressivos nos camundongos neonatos, indicando que a sepse também é atrelada à distúrbios neurológicos. Conclusão: É necessário alertar sobre as particularidades fisiológicas e bioquímicas acerca da doença inflamatória e seu comprometimento, principalmente fetal. Atrasos na identificação e no tratamento da Sepse na gestação são importantes no prognóstico e passíveis de intervenção. A depleção da barreira hemato-placentária leva a alterações no neurodesenvolvimento e podem estar ligadas à danos sinápticos, sugerindo que o quadro clínico é um fator de risco negligenciado para depressão, aprendizagem e problemas de memória na infância e na vida adulta.

Palavras-chave: Sepse, sepse na gravidez, barreira hemato-placentária, neurodesenvolvimento.

ABSTRACT

Objective: To conduct a literature review on the particularities of sepsis in pregnancy and its intrinsic relationship with the breakdown of the blood-placental barrier, generating cognitive, synaptic and inflammatory impairment in the fetus during its life. **Methods:** An integrative literature review was performed consulting clinical and experimental scientific articles indexed in the electronic databases LILACS, SCIELO and MEDLINE, from the year 2000, obeying methodological steps to analyze the relationship between gestational sepsis and depletion of the blood-placental barrier. **Results:** Sepsis in gestation induces the breakdown of the blood-placental barrier and a systemic pro-inflammatory response, with impairment in fetal CNS development. Maternal physiological adaptations that occur during pregnancy result in a delayed and difficult diagnosis, leading to a progressively exacerbated inflammatory response of the maternal organism and severe damage to the blood-placental barrier and fetal neurodevelopment. There is still no clear mechanism defined by which the barrier injury occurs, but some factors that form this protective structure have a strong pathophysiological relationship with the condition. However, experimental studies in mice suggest a high inflammatory response in specific regions of the CNS, especially in the hippocampal region, frontal lobe of the cortex and cerebellum, along with a decrease of synaptophysin at these sites, and showed impaired memory, learning disabilities and a strong relationship with depressive disorders in neonatal mice, indicating that sepsis is also linked to neurological disorders. **Conclusion:** It is necessary to warn about the physiological and biochemical particularities about inflammatory disease and its involvement, especially fetal. Delays in the identification and treatment of sepsis in pregnancy are important in the prognosis and subject to

intervention. The depletion of the blood-placental barrier leads to changes in neurodevelopment and may be linked to synaptic damage, suggesting that the clinical picture is a neglected risk factor for depression, learning and memory problems in childhood and adulthood.

Keywords: Sepsis, sepsis in pregnancy, blood-placental barrier, neurodevelopment.

1 INTRODUÇÃO

O termo Sepsis é caracterizado como uma condição sistêmica de infecção somada a resposta inflamatória exacerbada do organismo, gerando alterações hemodinâmicas e disfunções orgânicas. [1] A sepsis durante a gravidez é responsável pela 3ª causa de mortalidade materna no mundo, com aproximadamente 19.4 milhões de internações por ano. Além disso, está associada a uma maior taxa de prematuridade, hipóxia, infecção fetal e é um fator de risco para cesariana. [2]

Na avaliação clínica da paciente obstétrica, o aumento fisiológico da frequência cardíaca, aumento da frequência respiratória e diminuição da pressão arterial podem mascarar os primeiros sinais de infecção grave. A avaliação do estado fetal com a ausculta dos batimentos cardíacos fetais (BCF) é de suma importância, pois taquicardia fetal pode ser um sinal precoce de sepsis, assim como dores pélvicas associadas ao exame físico obstétrico na mulher e a presença de febre. [3][4]

O score de SOFA é considerado padrão-ouro para o diagnóstico, sendo responsável por avaliar tanto gravidade quanto prognóstico com base na repercussão clínica nos sistemas. O score varia de 0 a 4 pontos, e quando há dois ou mais critérios presentes detecta-se disfunção orgânica. Como critérios, tem-se: plaquetas, creatinina, bilirrubina, PaO₂/FiO₂, PAM e ECGlasgow. [3][5]

O diagnóstico rápido induz à um tratamento eficaz da sepsis para a população de gestantes, que por sua vez, além da resolução das medidas gerais com a vitalidade materna (como: reposição volêmica e drogas vasoativas, oxigenação adequada; controle do foco infeccioso, antibioticoterapia precoce, entre outros) possui como uma de suas principais metas a vigilância e manutenção da vitalidade fetal, pela enorme relação do quadro de sepsis materna com a quebra da barreira hematoplacentária e com isso consequências no neurodesenvolvimento fetal. A exposição pré-natal a infecções tem sido associada a maiores riscos de doenças mentais, como esquizofrenia e transtorno do espectro autista [5] [6] [7]

No âmbito fisiopatológico da doença, diante a um estímulo infeccioso, há resposta inflamatória sistêmica no organismo materno. A ativação da resposta imune pode ocorrer, como por exemplo em bactérias gram-negativas, a partir da liberação de "padrões moleculares associados ao patógeno", e em contraponto as toxinas liberadas pelos germes infectantes há uma enorme liberação de citocinas que desencadeiam a cascata inflamatória. Como consequência, gera-se um desequilíbrio entre a oferta e consumo de oxigênio, acarretando posteriormente em hipoperfusão tecidual generalizada, hipóxia celular, metabolismo anaeróbio, hiperlactatemia, acidemia, até chegar à síndrome de disfunção de múltiplos órgãos (SDMO). As principais citocinas inflamatórias estudadas na fisiopatologia da sepse são a interleucina-1 β (IL-1 β) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), ambas liberadas por macrófagos ativados, com a finalidade de aumentar a permeabilidade vascular e intensificação da resposta inflamatória. [8]

A intrínseca relação de determinados patógenos com a barreira hematoplacentária (estrutura fundamental de defesa imunológica pré-natal) [14] e o acometimento fetal já demonstrou a sua ocorrência pois estudos experimentais com camundongos sépticos em período gestacional mostram que, após o nascimento, os filhotes apresentaram tamanhos e pesos reduzidos durante o período neonatal, dentre outras alterações que serão discutidas. [13]

Distúrbios neurológicos e cognitivos estão presentes pois o desenvolvimento do sistema nervoso, um dos mais prejudicados nessa ocasião, inicia-se em períodos embrionários e suas mudanças mais dramáticas ocorrem na vida pré-natal. Outras alterações ocorrem após 2 anos de idade, e este processo de desenvolvimento se mantém contínuo durante a adolescência. [9]

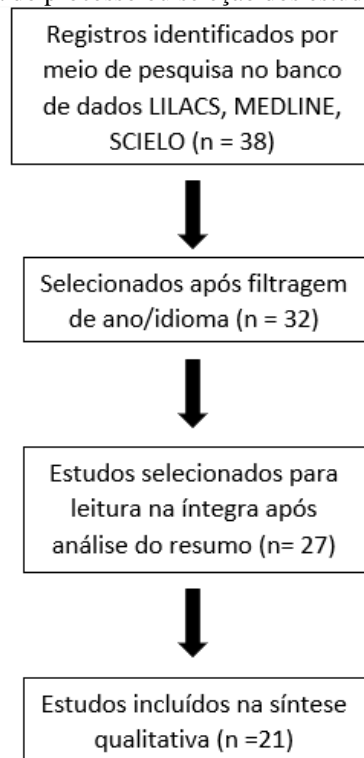
Na presente revisão de literatura, investigamos os efeitos da sepse materna na disfunção da barreira hematoplacentária e conseqüentemente seus inúmeros comprometimentos no desenvolvimento fetal.

2 MÉTODO

Trata-se de um estudo de revisão integrativa da literatura baseado em evidência científica. Para a busca foram utilizadas dos artigos as seguintes bases de dados: Literatura Latino-Americana e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde (LILACS), Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), e os descritores: "Sepse", "Sepse na gravidez", "Barreira hemato-placentária" e "Neurodesenvolvimento".

Foram utilizados os seguintes critérios de inclusão: artigos nas bases de dado citadas, selecionada em português ou inglês, publicados a partir dos anos 2000. Critérios de exclusão foram artigos com texto incompleto ou que se referiam em maior parte à sepse em ocasiões fora da gestação. Nesta revisão foram incluídos 21 artigos. Foram encontrados 38 artigos nas bases de dado. Destes, 17 foram excluídos por não atenderem os critérios propostos, conforme demonstrados na Figura 1

Figura 1. Fluxograma do processo ou seleção dos estudos para a revisão integrativa



3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Visando elucidar os temas relativos à relação entre a sepse materna e a disfunção da barreira hematoplacentária, demonstramos na Tabela 1 os artigos que apresentam uma associação entre os temas e informam consequentemente seus inúmeros comprometimentos no desenvolvimento fetal.

Tabela 1. Quadro sinóptico dos artigos encontrados

Autores / Ano	Título	Objetivo	Resultados
HODYL, et. al., / 2016	<i>Cord blood DNA methylation biomarkers for predicting neurodevelopmental outcomes.</i>	Revisar estudos que avaliaram a metilação do DNA no sangue do cordão umbilical após exposições maternas durante a gravidez que podem afetar o neurodesenvolvimento da criança.	O estudo destaca que o estímulo do sistema imunológico materno leva a mudanças comportamentais na prole quando na fase adulta.
ASIAEI, et. al., / 2011	<i>Prenatal exposure to LPS leads to long-lasting physiological consequences in male offspring</i>	Investigar os efeitos da endotoxina LPS sobre os parâmetros fisiológicos em mães grávidas e seus filhos com 9 semanas	Os dados observados fornecem evidências experimentais que mostram que o estresse pré-natal pode ter efeitos fisiológicos e comportamentais complexos e de longa duração na prole.
ENAYATI, et. al., / 2012	<i>Maternal infection during late pregnancy increases anxiety- and depression-like</i>	Analisar os efeitos da endotoxina LPS em camundongos grávidos relacionados à ansiedade e depressão na prole.	Esse estudo corrobora que o estresse materno aumenta os níveis de ansiedade e depressão na prole
TETRO, et. al., / 2018	<i>The Placental Barrier: the Gate and the Fate in Drug Distribution</i>	Descrever as principais propriedades da barreira placentária e o mecanismo pelo qual alguns medicamentos quebram essa barreira.	Esse estudo descreve os mecanismos atualmente conhecidos de interações medicamentosas mediadas pela passagem através da placenta e as implicações potenciais de tais interações nos fetos. Uma melhor compreensão desses mecanismos é importante para minimizar a toxicidade fetal dos medicamentos e, ao mesmo tempo, melhorar sua eficácia quando direcionados ao tratamento do feto.
SIMONI, et. al., / 2017	<i>Zika virus infection of Hofbauer cells</i>	Descrever anormalidades congênitas associadas à infecção pelo ZIKV, o papel das células de Hofbauer na resposta placentária à infecção e evidências para a suscetibilidade delas à infecção pelo ZIKV	Conclui-se que as células de Hofbauer contribuem para a disseminação do ZIKV pela placenta e promover a transmissão vertical, comprometendo o desenvolvimento e a função fetal e neonatal. A evidência atual sugere fortemente que mais estudos são necessários para dissecar o mecanismo molecular específico pelo qual o ZIKV infecta as HBCs e seu impacto potencial no desenvolvimento.
RIZZO, et. al., / 2018	<i>Tumor Necrosis Factor and Interleukin-1β Modulate Synaptic Plasticity during Neuroinflammation</i>	Apresentar e discutir as evidências atuais do papel de IL-1 β e TNF na regulação da força sináptica em ambos os níveis fisiológicos e patológicos, em particular especulando sobre seu envolvimento nas mudanças de plasticidade sináptica.	Afirma-se que níveis elevados de citocinas em processos neuroinflamatórios (de IL-1 β e TNF) também resultam em disfunções neuronais, como transmissão sináptica desregulada e excitabilidade neuronal.
HAN, et. al., / 2017	<i>Microglia-derived IL-1β contributes to axon development disorders and synaptic deficit through p38-MAPK signal pathway in septic neonatal rats</i>	Investigar se uma citocina IL-1 β derivada da microglia perturbava o desenvolvimento de axônios no corpo caloso (CC) após a administração de lipopolissacarídeo (LPS) e, em caso afirmativo, se está associado a distúrbio de formação de sinapses no córtex cerebral e no nódulo de Ranvier	Sugere-se que IL-1 β derivada da microglia pode suprimir o desenvolvimento de axônios através da ativação da via de sinalização p38-MAPK, que contribuiria para o distúrbio de formação de sinapses corticais e dos nódulos de Ranvier após a exposição à LPS.
MANDOLESI, et. al., / 2013	<i>Interleukin-1 Alters Glutamate Transmission at Purkinje Cell Synapses in a Mouse Model of Multiple Sclerosis.</i>	Investigar a transmissão glutamatérgica para obter informações sobre a fisiopatologia da disfunção cerebelar na Encefalomielite experimental autoimune.	Os resultados observados destacam o papel crucial desempenhado pela IL-1 β no desencadeamento de eventos moleculares e sinápticos envolvidos em processos neurodegenerativos que caracterizam doenças neuro inflamatórias como a Esclerose Múltipla.
CONROY, et. al., / 2004	<i>Interleukin-6 produces neuronal loss in developing cerebellar granule neuron cultures</i>	Observar o dano celular causado a neurônios de roedores expostos cronicamente à IL-6 durante o desenvolvimento neuronal.	Destaca-se que exposição crônica à IL-6 aumentou a suscetibilidade dos neurônios granulares a um insulto tóxico produzido pela ativação excessiva dos receptores NMDA. Esses resultados são consistentes com o papel da IL-6 na neuropatologia observada no desenvolvimento do SNC durante lesão e doença.
OHTSUKI, et. al., / 2020	<i>Synergistic excitability plasticity in cerebellar functioning.</i>	Apresentar os mecanismos subjacentes à indução de vários tipos de plasticidade no circuito cerebelar e dar uma visão geral com foco na plasticidade da excitabilidade intrínseca não sináptica.	Conclui-se que a aplicação in vivo de LPS e bactérias Gram-negativas mortas pelo calor induzem o aumento na excitabilidade intrínseca das células de Purkinje cerebelares e na transmissão sináptica
CAI, et. al., / 2000	<i>Cytokine induction in fetal rat brains and brain injury in neonatal rats after maternal lipopolysaccharide administration</i>	Induzir endotoxina LPS em camundongos em período gestacional e avaliar a ligação entre a infecção intrauterina materna pré-natal e o dano cerebral neonatal	Os resultados do estudo não forneceram evidências diretas para ligar a produção de citocinas induzida por LPS no cérebro fetal com as respostas imunológicas alteradas de células gliais no cérebro de rato neonatal, porém deixaram evidente que o modelo do projeto pode ser usado para explorar ainda mais os mecanismos envolvidos no quadro.
GRANJA, et. al., / 2021	<i>Inflammatory, synaptic, motor, and behavioral alterations induced by gestational sepsis on the offspring at different stages of life.</i>	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, juntamente com o desenvolvimento motor, características comportamentais e deficiências cognitivas neles.	Detectou-se uma intensa resposta inflamatória no hipocampo, neocórtex, córtex frontal e cerebelo juntamente com uma redução dos níveis de sinaptofisina e PSD95 nestas mesmas regiões nos neonatos. Testes comportamentais demonstraram comportamentos depressivos e prejuízos no neurodesenvolvimento da prole.

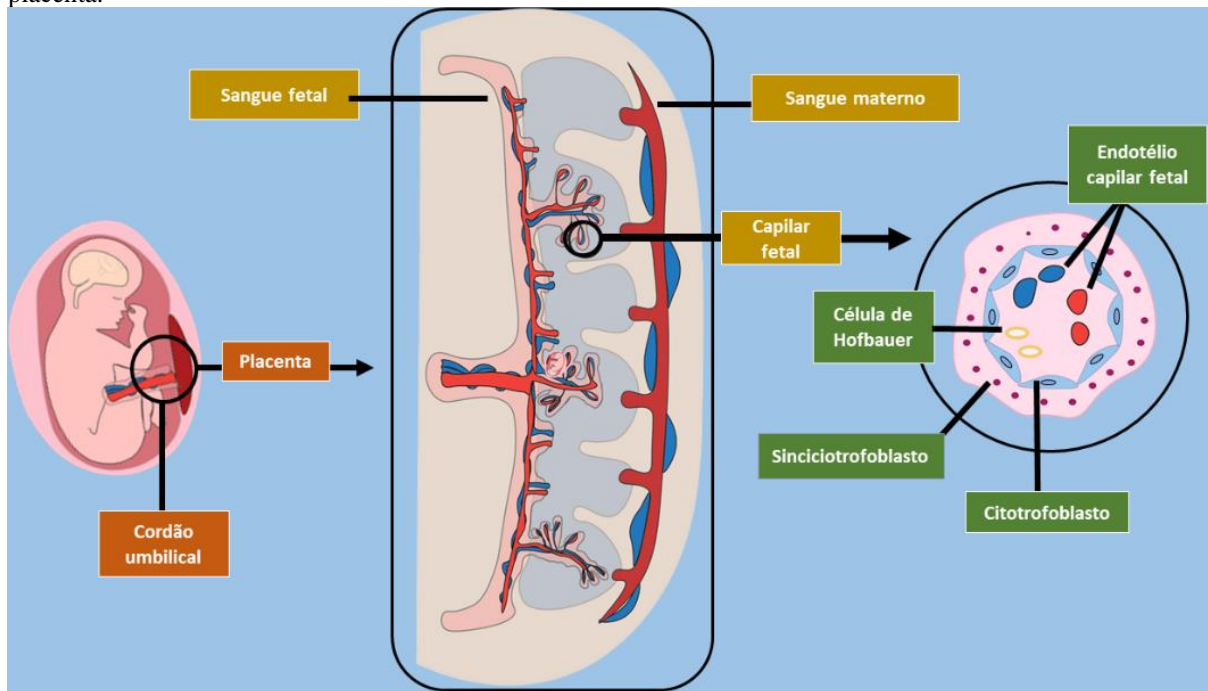
Em trabalhos experimentais com camundongos, o estímulo do sistema imunológico desses animais no período gestacional, como na sepse, leva a mudanças comportamentais na prole quando na fase adulta, que estão relacionadas às alterações nos sistemas dopaminérgico e glutamatérgico [10, 11, 12]. Além disso, os níveis de TNF- α nos neonatos permaneceram elevados mesmo no oitavo dia após o nascimento, indicando

que o efeito da inflamação infecciosa perdurou por muito tempo e pode continuar a perturbar o comportamento da prole, afetando a função de diferentes sistemas e em especial o SNC. A exposição pré-natal a citocinas inflamatórias, como TNF- α , IL-1 β e IL-6, foi associada a alterações do neurodesenvolvimento na prole em diferentes períodos pós-natais [13]

No âmbito fisiopatológico, a possível bactéria causadora da sepse materna possui estreita relação com a depleção funcional de uma estrutura importante para viabilidade e saúde fetal; a barreira hematoplacentária, que tem como função primordial separar a placenta em 2 compartimentos distintos: as vilosidades coriônicas (que são de origem embrionária) e a decídua basal (de origem materna). Essa separação possui grande importância para impedir que aconteçam misturas entre o sangue materno e o sangue fetal (Figura 2), pois em casos de incompatibilidade sanguínea, poderia ocasionar eritroblastose fetal. [14, 15]

As vilosidades coriônicas (componente fetal da barreira) são divididas em 4 camadas: Sincício trofoblasto, citotrofoblasto, mesoderma extraembrionário e o endotélio do vaso onde encontra-se o sangue de origem fetal. Nessa região também se encontra uma série de células do sistema imune, principalmente monócitos especializados chamados células de Hofbauer (Figura 2). Essas células fazem parte do sistema mononuclear fagocitário, com a função de proteger o organismo fetal contra agentes patogênicos. Portanto, qualquer agente patogênico que tente atravessar a barreira induz o ataque pelas células de Hofbauer, com algumas exceções: o vírus da Zika, o *T. pallidum* e levantando a hipótese de que, possivelmente, bacteremias maternas consigam contornar esse sistema de defesa embrionário e causar infecções fetais. [14,15,16]

Figura 2. Composição da Barreira hematoplacentária A permeabilidade palcentária é demonstrada através da relação de troca entre o feto e a mãe mediada pelas estruturas vasculares e celulares que compõem a placenta.



Na gestação, como uma alteração adaptativa, a pressão arterial tende a diminuir no segundo trimestre, podendo levar a uma PAM < 70mmhg e ser um fator de confusão na avaliação do score SOFA ou ser subvalorizado, pelo fato da hipotensão ser um sinal esperado na gravidez. Do mesmo jeito, fisiologicamente há trombocitopenia no período gestacional, sendo mais um fator de confusão. É muito tênue o limite entre a normalidade e o critério de sepse. Por esse motivo, faz-se necessário o uso de outros marcadores de hipoperfusão clínico e laboratorial, como sinais e sintomas clínicos no exame físico, uma boa anamnese e a dosagem do lactato, que ainda é pouco solicitado ou não disponível em muitos estabelecimentos que acolhem tais pacientes no primeiro momento. [17]. É necessário alertar sobre as particularidades fisiológicas e bioquímicas acerca da doença inflamatória e seu comprometimento, principalmente da barreira hematoplacentária, pois quanto mais tardia a detecção, maiores serão os prejuízos neurológicos fetais. [6]

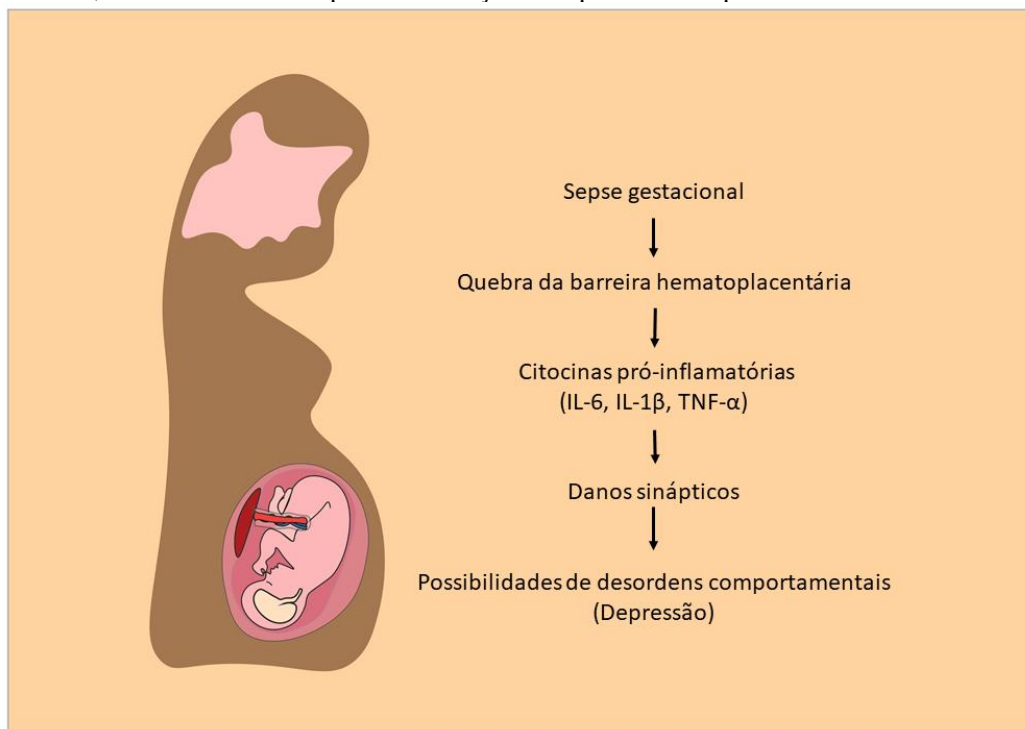
No que se refere à neurofisiologia, diversas citocinas inflamatórias, incluindo IL-1 β , TNF- α e IL-6, são produzidas no SNC e estão envolvidas na regulação da excitabilidade dos neurônios. No entanto, e de acordo com o trabalho experimental de Rizzo et al (2018), níveis elevados de citocinas em processos neuroinflamatórios, como na sepse, também resultam em disfunções neuronais, como transmissão sináptica desregulada e excitabilidade neuronal [18]. Mandolesi et al. (2013) reiteram que, em

experimentos laboratoriais, a Interleucina-1 β está associada também a uma redução de níveis de sinaptofisina, sugerindo que níveis elevados de IL-1 β , como encontrados na neuroinflamação, resultam em perda de sinapses [19]. A Interleucina-1 β também é responsável por promover a inibição GABAérgica através do aumento do influxo de cálcio, principalmente relacionado a efeitos no hipocampo. Han *et al.* (2017) estudaram o córtex cerebral de camundongos sépticos e descobriram que IL-1 β derivada da microglia pode perturbar o desenvolvimento de axônios e a formação de sinapses com perda neuronal significativa. Nesse estudo, o déficit sináptico foi comprovado pela redução da expressão da sinaptofisina por meio de uma via de sinalização p38-MAPK [20].

Arelado a isso, Conroy *et al.* (2004) [21] observaram que o tamanho do agrupamento neuronal foi reduzido em cultura de grânulos cerebelares de camundongos tratados com IL-6, sugerindo que a exposição à IL-6 resulta em perda neuronal. No mesmo estudo, as proteínas sinápticas (sinapsina I e II), enolase e α -internexina diminuíram significativamente após a exposição à IL-6. Eles demonstraram que a IL-6 induz toxicidade para os neurônios granulares e que pode ser ainda mais prejudicial quando combinada com condições excitotóxicas envolvendo ativação excessiva de NMDAR e glutamato. Além disso, Ohtsuki *et al.* (2020) concluíram que a aplicação in vivo de LPS e bactérias Gram-negativas mortas pelo calor induziu o aumento na excitabilidade intrínseca das células de Purkinje cerebelares e transmissão sináptica, que foram associadas a comportamentos semelhantes aos autistas e depressivos [22, 23].

Segundo Granja *et al.* (2021), este aumento de citocinas pró-inflamatórias em camundongos neonatos de sepse gestacional está provavelmente relacionado a estímulos pró-inflamatórios intrauterinos, resultando em uma resposta neuroimune desequilibrada durante o desenvolvimento que induziu mudanças comportamentais em filhos adultos como resultado do desenvolvimento neural anormal. 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. Em particular, o TNF- α ainda estava elevado nos cérebros de camundongos adultos. [13]. Embora a variação em patógenos específicos durante a gestação pareça ser um fator menor nas alterações comportamentais de longo prazo na prole, o momento preciso em que a infecção ocorre durante a gestação desempenha um papel importante nas alterações estruturais e comportamentais no pós-natal. [24]

Figura 3. Repercussão da sepse na gestação. Sepse gestacional pode ser uma fator determinante para a indução da quebra da barreira hematoplacentária através de uma desregulação nos níveis de citocinas pró-inflamatórias, mediando danos sinápticos e alterações comportamentais pós-natais.



4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Essa revisão de literatura sugere que a sepse gestacional induz a quebra da barreira hematoplacentária e resposta inflamatória neonatal, afetando negativamente o desenvolvimento do SNC. É necessário alertar sobre as particularidades fisiológicas e critérios que podem ser usados para que haja reconhecimento precoce e melhor condução da sepse na gestação. O feto possui capacidade de defesa limitada contra agressões de seu meio, decorrente das características de seu sistema imunológico e a possibilidade da passagem pela barreira hemato placentária por várias patologias e possivelmente pela bacteremia na sepse materna. Não há evidências, no entanto, que a injúria ao feto aconteça por uma passagem bacteriana ou pela tempestade inflamatória do organismo materno, porém a passagem pela barreira e prejuízos na gravidez realmente ocorrem (Figura 3). Esse conhecimento sustenta o alerta para a prevenção de agravos infecciosos, seja a partir do reconhecimento precoce e tratamento adequado das doenças já instaladas, especialmente da restrição à exposição a antígenos durante esse período de fragilidade imunológica.

Ainda, alterações fetais podem estar ligadas a danos sinápticos, sugerindo que a sepse materna é um fator de risco negligenciado para depressão, aprendizagem e problemas de memória na infância e na vida adulta (Figura 3).

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram que não há conflito de interesse

AGRADECIMENTO

Os autores agradecem ao Instituto Merieux e ao Instituto Oswaldo Cruz pelo apoio científico

REFERÊNCIAS

- 01, Abraham E. New definitions for sepsis and septic shock continuing evolution but with much still to be done. *J Am Med Assoc.* 2016;315:757–9. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0290>.
- 02 Prescott HC, Angus DC. Enhancing recovery from sepsis: a review. *J Am Med Assoc.* 2018;319:62–75. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.17687>.
- 3 -BONET M, et al. The global maternal sepsis study and awareness campaign (GLOSS): study protocol. *Reproductive Health.* 2018
- 4-ZASTROW JB, et al. Sepsis em gestantes atendidas em um hospital público de Curitiba – PR. *Ver Soc Bras Clin Med*,2017; 16(4):208-211
- 5-Cordioli, Ricardo Luiz et al. Sepsis e gravidez: sabemos tratar? *Revista brasileira de terapia intensiva* [online]. 2013, v. 25, n. 4 [Acessado 28 Agosto 2021], pp. 334-344. Disponível em: <<https://doi.org/10.5935/0103-507X.20130056>>. ISSN 1982-4335. <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20130056>.
- 6-Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). *Bacterial Sepsis in Pregnancy.* 2012
- 7 Ratnayake U, Quinn T, Walker DW, Dickinson H. Cytokines e a base neurodesenvolvimentista da doença mental. *Frente Neurosci.* 2013;7:180. <https://doi.org/10.3389/fnins.2013.00180>.
- 8 Schulte W, Bernhagen J, Bucala R. Cytokines in sepsis: potent immunoregulators and potential therapeutic targets - An updated view. *Mediat Inflamm.* 2013;2013:165974. <https://doi.org/10.1155/2013/165974>.
- 9 Ratnayake U, Quinn T, Walker DW, Dickinson H. Cytokines and the neurodevelopmental basis of mental illness. *Front Neurosci.* 2013;7:180. <https://doi.org/10.3389/fnins.2013.00180>.
- 10 Hodyl NA, Roberts CT, Bianco-Miotto T. Cord blood DNA methylation biomarkers for predicting neurodevelopmental outcomes. *Genes.* 2016;7(12):117. <https://doi.org/10.3390/genes7120117>.
- 11 Asiaei M, Solati J, Salari AA. Prenatal exposure to LPS leads to long-lasting physiological consequences in male offspring. *Dev Psychobiol.* 2011;53:828–38. <https://doi.org/10.1002/dev.20568>.
- 12 Enayati M, Solati J, Hosseini MH, Shahi HR, Saki G, Salari AA. Maternal infection during late pregnancy increases anxiety- and depression-like behaviors with increasing age in male offspring. *Brain Res Bull.* 2012;87:295–302. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2011.08.015>.
- 13 Granja, M.G., Alves, L.P., Leardini-Tristão, M. *et al.* Inflammatory, synaptic, motor, and behavioral alterations induced by gestational sepsis on the offspring at different

stages of life. *J Neuroinflammation* **18**, 60 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12974-021-02106-1>

14. Tetro N, Moushaev S, Rubinchik-Stern M, Eyal S. The Placental Barrier: the Gate and the Fate in Drug Distribution. *Pharm Res.* 2018 Feb 23;35(4):71. doi: 10.1007/s11095-017-2286-0. PMID: 29476301.

15. SIMONI, Michael K. et al. Zika virus infection of Hofbauer cells. **American journal of reproductive immunology**, v. 77, n. 2, p. e12613, 2017.

16. BLUNDELL, Cassidy et al. A microphysiological model of the human placental barrier. **Lab on a Chip**, v. 16, n. 16, p. 3065-3073, 2016.

17 Ghidini A, Salafia CM. Histologic placental lesions in women with recurrent preterm delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2005;84(6):547-50.

18 Rizzo, F. R. *et al.* Review Article Tumor Necrosis Factor and Interleukin-1 β Modulate Synaptic Plasticity during Neuroinflammation. *Neural plasticity*, 2018; 2018; 8430123. doi: 10.1155/2018/8430123.

19 Mandolesi, G. *et al.* Interleukin-1 Alters Glutamate Transmission at Purkinje Cell Synapses in a Mouse Model of Multiple Sclerosis. *The Journal of Neuroscience.* 2013; 33; 12105–12121. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5369-12.2013.

20. Han, Q.; Lin, Q.; Huang, P.; Chen, M.; Hu, X.; Fu, H.; He, S. Microglia-derived IL-1 β contributes to axon development disorders and synaptic deficit through p38-MAPK signal pathway in septic neonatal rats. *Journal of Neuroinflammation.* 2017; 14(1); 52. doi: 10.1186/s12974-017-0805-x.

21. Conroy, S. M.; Nguyen, V.; Quina, L. A.; Blakely-Gonzales, P.; Ur, C.; Netzeband, J. G.; Prieto, A. L.; Gruol, D. L. Interleukin-6 produces neuronal loss in developing cerebellar granule neuron cultures. *Journal of Neuroimmunology.* 2004; 155; 43–54. doi: 10.1016/j.jneuroim.2004.06.014.

22 Ohtsuki G, Shishikura M, Ozaki A. Synergistic excitability plasticity in cerebellar functioning. *FEBS J.* 2020; 287; 4557–4593. doi: 10.1111/febs.15355.

23 Cai Z, Pan ZL, Pang Y, Evans OB, Rhodes PG. Cytokine induction in fetal rat brains and brain injury in neonatal rats after maternal lipopolysaccharide administration. *Pediatr Res.* 2000; 47(1); 64-72. doi: 10.1203/00006450-200001000-00013.

24. Otis EM, Brent R. Equivalent ages in mouse and human embryos. *Anat Rec.* 1954; 120; 33-63. doi: 10.1002/ar.1091200104.