

SEPSE NEONATAL: UMA REVISÃO NARRATIVA

NEONATAL SEPSIS: A NARRATIVE REVIEW

Maria Clara Neves Wagner¹
Hélcio Serpa de Figueiredo Júnior²

RESUMO

O presente artigo tem como objetivo revisar a literatura acerca da fisiopatologia, manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento da sepse neonatal, visando oferecer uma compreensão aprofundada desta condição crítica. Foram definidos como objetivos específicos: Analisar a fisiopatologia subjacente à sepse neonatal, destacando os mecanismos de resposta inflamatória e suas implicações nos sistemas do organismo do recém-nascido; Avaliar as manifestações clínicas típicas da sepse neonatal, enfatizando a variedade de sintomas inespecíficos que dificultam o diagnóstico imediato; Investigar os métodos de diagnóstico laboratorial e bacteriológico utilizados para confirmar a presença de sepse neonatal e diferenciar entre patógenos; Examinar as abordagens terapêuticas empregadas na sepse neonatal, destacando a eficácia da terapia empírica versus o tratamento direcionado com base no perfil de susceptibilidade dos patógenos. Como método científico, esta pesquisa adota uma abordagem de revisão narrativa, consolidando informações provenientes de estudos científicos, revisões sistemáticas e guidelines médicos pertinentes à sepse neonatal. A busca e seleção de literatura foram realizadas em bases de dados reconhecidas, tais como PubMed, Scopus e Cochrane Library, utilizando termos-chave específicos relacionados à sepse neonatal e seus aspectos clínicos, fisiopatológicos e terapêuticos. A sepse neonatal representa uma das principais causas de morbimortalidade em recém-nascidos, exigindo uma compreensão aprofundada para otimizar diagnóstico e tratamento. A relevância desta revisão reside na necessidade de consolidar o conhecimento atual, destacando a importância do diagnóstico preciso e do tratamento adequado para melhorar os desfechos clínicos e prognósticos desses pacientes vulneráveis. Como principais resultados da pesquisa, a análise da literatura revela que o diagnóstico correto da sepse neonatal, fundamentado em interpretações clínicas e exames laboratoriais, aliado a um tratamento terapêutico eficaz, pode impactar positivamente o prognóstico desses neonatos. A terapia empírica com ampicilina associada à gentamicina é preconizada, enquanto o tratamento direcionado depende do perfil de susceptibilidade dos patógenos, evitando o uso indiscriminado de antibióticos como a vancomicina, que pode promover resistência bacteriana. A abordagem multidisciplinar e a precisão no manejo clínico são cruciais para alcançar resultados favoráveis na gestão da sepse neonatal.

Palavras-chave: Sepse Neonatal; Diagnóstico; Manejo; Tratamento.

¹ Graduanda em Medicina pela Universidade de Vassouras – Contato: MCNeves99@gmail.com

² Graduado em Medicina pela Universidade de Vassouras – Contato: helcioserpa@yahoo.com.br

ABSTRACT

This article aims to review the literature regarding the pathophysiology, clinical manifestations, diagnosis, and treatment of neonatal sepsis, providing an in-depth understanding of this critical condition. Specific objectives were outlined: to analyze the pathophysiology underlying neonatal sepsis, highlighting inflammatory response mechanisms and their implications on the newborn's systems; to assess typical clinical manifestations of neonatal sepsis, emphasizing the variety of nonspecific symptoms that hinder immediate diagnosis; to investigate laboratory and bacteriological diagnostic methods used to confirm the presence of neonatal sepsis and differentiate between pathogens; and to examine therapeutic approaches employed in neonatal sepsis, emphasizing the efficacy of empirical therapy versus targeted treatment based on pathogen susceptibility profiles. As a scientific method, this research adopts a narrative review approach, consolidating information from scientific studies, systematic reviews, and medical guidelines relevant to neonatal sepsis. Literature search and selection were conducted in recognized databases such as PubMed, Scopus, and Cochrane Library, using specific keywords related to neonatal sepsis and its clinical, pathophysiological, and therapeutic aspects. Neonatal sepsis represents a major cause of morbidity and mortality in newborns, necessitating a comprehensive understanding to optimize diagnosis and treatment. The relevance of this review lies in the need to consolidate current knowledge, emphasizing the importance of accurate diagnosis and appropriate treatment to improve clinical outcomes and prognosis for these vulnerable patients. As the main research findings, literature analysis reveals that accurate diagnosis of neonatal sepsis, based on clinical interpretations and laboratory tests, coupled with effective therapeutic treatment, can positively impact the prognosis of these neonates. Empirical therapy with ampicillin combined with gentamicin is recommended, while targeted treatment depends on pathogen susceptibility, avoiding indiscriminate use of antibiotics such as vancomycin, which may promote bacterial resistance. A multidisciplinary approach and precision in clinical management are crucial to achieve favorable outcomes in the management of neonatal sepsis.

Keywords: Neonatal Sepsis; Diagnosis; Management; Treatment.

1. INTRODUÇÃO

A sepse neonatal é uma síndrome clínica que afeta sistemicamente o organismo do neonato, podendo ser de origem bacteriana, fúngica ou viral, sendo a terceira causa mais comum de morte dentre os recém-nascidos. Dentre as alterações causadas pela sepse, encontra-se a instabilidade hemodinâmica, a disfunção orgânica e as manifestações inflamatórias, que elevam a morbidade e mortalidade desses pacientes. Em relação à classificação, a sepse neonatal pode

ser caracterizada como de início precoce (EOS) se diagnosticada nas primeiras 72h de vida, devido a fatores de risco perinatais, ou como de início tardio (LOS) se diagnosticada após as primeiras 72h (ODABASI et al., 2020; GIALAMPRINO et al., 2022).

Dois fatores de risco importantes para predispor o desenvolvimento da sepse são o baixo peso ao nascer e a prematuridade. Já em relação às causas da sepse no recém-nascido, as de início precoce são geralmente adquiridas verticalmente de uma mãe colonizada, enquanto as de início tardio são adquiridas horizontalmente, como por exemplo na comunidade e em ambiente hospitalar. Uma exceção à regra de classificação é a *Streptococcus agalactiae*, que apesar de ser perinatal e estar dentro das de início precoce, só se manifesta após sete dias de vida (KORANG et al., 2019; PROCIANOY et al., 2019).

Dos métodos diagnósticos disponíveis, a hemocultura é o padrão ouro, e é o mais utilizado em amostras de recém-nascidos. Apesar da alta sensibilidade na detecção de baixas cargas bacterianas, muitos apresentam uma hemocultura falsamente negativa. Devido à essa circunstância houveram avanços na abordagem diagnóstica, como escores preditivos e ferramentas moleculares, como a Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) (DUARTE et al., 2019; CELIK et al., 2022).

Em relação ao tratamento da sepse neonatal, a antibioticoterapia tem se mostrado efetiva, sendo dividida em tratamento empírico, com desconhecimento do agente causal, e definitivo, orientado para o patógeno específico. Alguns tratamentos de suporte como a administração de imunoglobulina intravenosa, transfusão de granulócitos e fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos, podem também ter benefícios no contexto da sepse neonatal.

Diante dessa gama de pesquisas, o presente artigo tem como objetivo, analisar e sintetizar os últimos avanços na área diagnóstica e terapêutica da sepse neonatal, visto que ainda há debates sobre os métodos diagnósticos ideais e quais devem ser os tratamentos preconizados. Ademais, para criar uma base mais sólida a fim de garantir a compreensão do mesmo, foram incluídas explicações acerca da fisiopatologia, principais agentes etiológicos e fatores de risco.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

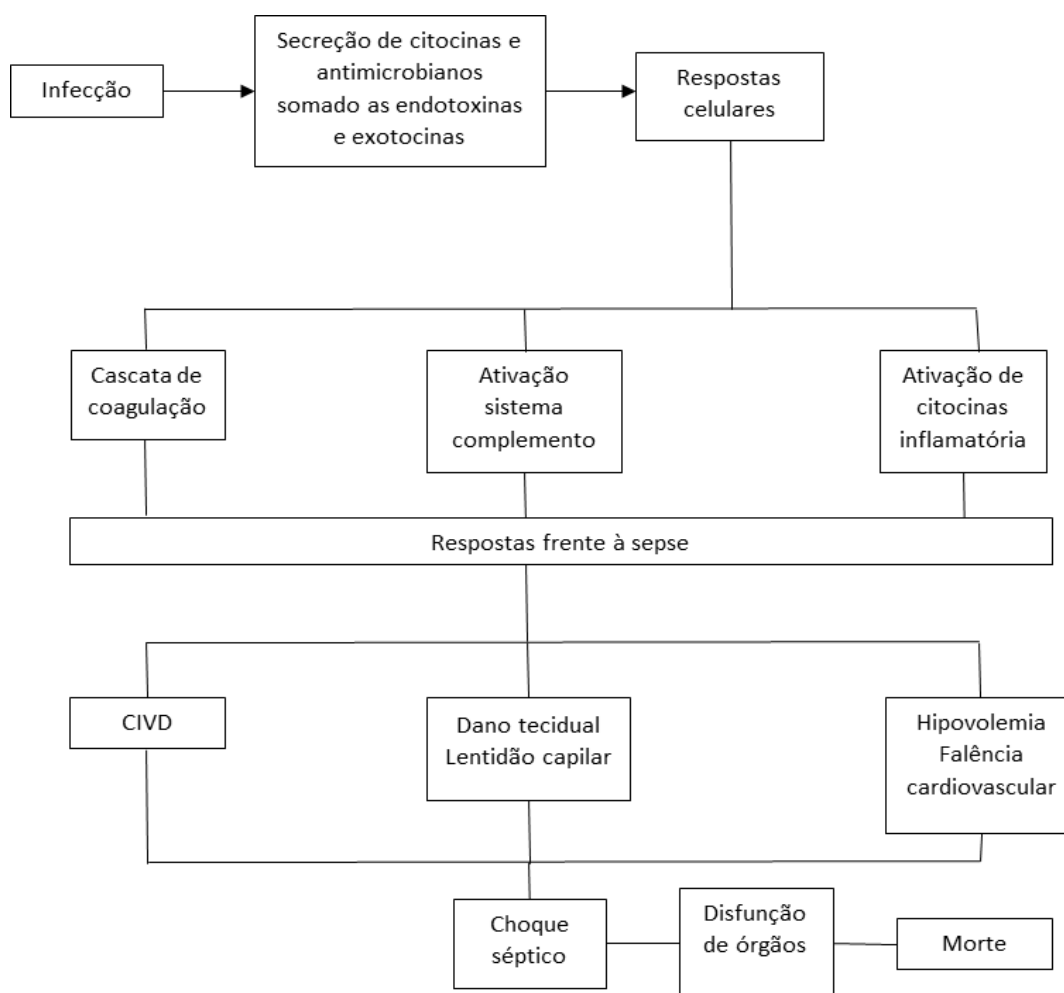
Esta revisão narrativa foi dividida em 4 blocos, sendo estes: Fisiopatologia da sepse neonatal e seus principais microrganismos causadores, Manifestações clínicas, diagnóstico e seus diferentes métodos e Tratamento. Tal divisão foi feita visando uma melhor compreensão acerca do assunto.

2.1 FISIOPATOLOGIA DA SEPSE NEONATAL E SEUS PRINCIPAIS MICRORGANISMOS

A sepse neonatal é definida como uma síndrome de resposta inflamatória sistêmica consequente a uma infecção, sendo essa comprovada ou suspeita, com repercussões fisiopatológicas. Diante desse quadro o hospedeiro modula respostas imunes através das citocinas e quimiocinas.

As células de Paneth e as células linfóides do intestino são responsáveis pela produção de Interleucina-17 (IL-17), na qual age realizando a defesa local e desenvolve toda a síndrome de resposta inflamatória sistêmica. Em relação ao trato respiratório, seus epitélios vão secretar proteínas e peptídeos antimicrobianos, como a catelicidina e β -defensinas. Através da fagocitose exercida pelos macrófagos, microrganismos gram-negativos liberam uma endotoxina conhecida como lipossacarídeos, enquanto os gram-positivos liberam uma exotoxina conhecida como peptideoglicano. Essa liberação associada à secreção de citocinas inflamatórias ativa o sistema complemento, responsável pela cascata de coagulação e retroalimentação positiva da produção de mais citocinas pró-inflamatórias, além de causar danos teciduais. Dessa forma a sepse se torna um distúrbio sistêmico com diversas manifestações, como choque cardiogênico, Coagulação Intravascular Disseminada (CIVD), hipotensão e lentidão capilar, conforme a **figura 1** (IIJIMA, 2022; CELIK, et al., 2022).

Figura 1 - Fisiopatologia da sepse e sua cascata de ativação



Em relação à etiologia da sepse neonatal, os microrganismos presentes na EOS, são geralmente transmitidos verticalmente através da mãe, estando presentes no canal vaginal, cérvix, vagina e reto, causando a chamada corioamnionite. Esta é conceituada por uma hipertermia materna maior ou igual a 39°C ou uma temperatura entre 38°C e 39°C com pelo menos um dos seguintes sinais clínicos: leucocitose, corrimento vaginal purulento ou taquicardia fetal. Os principais agentes etiológicos da EOS são: *Streptococcus do grupo B*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* e *Streptococcus pneumoniae* (PROCIANOY et al., 2019; ODABASI et al., 2020; YADAV et al., 2022).

Fora os patógenos citados acima, outros causadores da sepse neonatal são *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter*, *Salmonella* e o SARS-Cov 2, descrito por Ryan, et al. (2022) que destacou a pandemia como um impacto significativo na saúde dos neonatos,

sendo responsável também por gerar essa síndrome inflamatória multissistêmica (RYAN et al., 2022; YADAV et al., 2022).

2.2 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Diferentemente do adulto, a sepse se manifesta de forma inespecífica no neonatal, variando de sintomas sutis ao choque séptico profundo, tornando o diagnóstico difícil. Os sinais clínicos presentes afetam o sistema cardiovascular, podendo causar taquicardia ou bradicardia e má perfusão ou choque, o sistema respiratório, causando cianose, dispnéia e apneia, o sistema nervoso, causando choro fraco ou agudo, fontanela abaulada, hipotonia, convulsões, letargia e irritabilidade, o trato gastrointestinal, levando a dificuldade de sucção, vômitos, distensão abdominal, resíduo gástrico, intolerância alimentar e hepatoesplenomegalia, e o sistema hematológico, se manifestando através de petéquias ou púrpura, icterícia inexplicada e instabilidade da temperatura corporal. Esses sintomas só serão considerados como potencial sepse se forem apresentados em três diferentes sistemas, ou dois sinais clínicos de sistemas distintos somado a um fator de risco materno (PROCIANOY et al., 2019; MEDEIROS et al., 2018; ODABASI et al., 2020).

Embora mais de um órgão ou sistema possa ser afetado, tanto na EOS quanto na LOS os sintomas podem ser multissistêmicos ou focais tais como meningite, pneumonia, artrite, osteomielite, onfalite e artrite séptica, de modo que ambas possam apresentar as mesmas características clínicas. No entanto, a sepse neonatal de início tardio é capaz de apresentar um aumento da resistência vascular periférica e uma redução severa da função Ventricular Esquerda (VE), além de Coagulação Intravascular Disseminada (CIVD) e falência de múltiplos órgãos (BUTT et al., 2020; ODABASI et al., 2020).

Por serem inespecíficos, realizar o diagnóstico diferencial se torna essencial frente tais manifestações, especialmente nos prematuros, pois são mais susceptíveis a apresentar tais sinais clínicos que podem ser resultados da prematuridade em si ou da síndrome da angústia respiratória.

2.3 DIAGNÓSTICO E SEUS DIFERENTES MÉTODOS

Os sinais e sintomas da sepse, em geral, não são específicos. Diante desse impasse, surge a necessidade de métodos eficazes para o diagnóstico precoce, essencial para uma intervenção efetiva. Dentre eles existem hoje marcadores inflamatórios, culturas, marcadores biológicos, entre outros, evidenciados na tabela 1:

Tabela 1 - Principais métodos diagnósticos da sepse neonatal e sua eficácia.

Método Diagnóstico	Tipo de Estudo	Autores	Evidência	Conclusão
Hemocultura	Revisão de literatura	ODABASI, I.O. et al., 2020	96% das amostras colhidas antes do antibiótico positivaram em cerca de 48h e 98% após 72h. Porém, laboratórios não automatizados retardam o processamento da cultura.	Considerado o padrão ouro diagnóstico.
Urinocultura	Revisão de literatura	ODABASI, I.O. et al., 2020	Em lactentes com sepse neonatal de início precoce, tal método demonstrou baixa positividade nas primeiras 72h. Método de colheita da amostra deve ser feita através de cateter vesical ou aspiração supra púbica para não haver risco de contaminação e gerar falso positivo	Apesar de positivar, faz parte apenas da avaliação do neonato.
Cultura de aspirado traqueal	Revisão de literatura	ODABASI, I.O. et al., 2020	Pode auxiliar no diagnóstico de sepse em bebês que precisam de ventilação mecânica. Porém deve-se avaliar o	Não é recomendado colher para diagnóstico de sepse devido ao seu baixo

			risco de colonização e contaminação.	valor diagnóstico.
Dosagem sérica e salivar de PCR	Estudo transversal	TOSSON, A.M.S. et al., 2021	O estudo dividiu 90 neonatos em três diferentes grupos e compararam os sépticos, os assépticos e os com LOS, demonstrando que os níveis de PCR salivar não foram significativos. Já a dosagem sérica consegue discriminar esses três grupos com precisão.	Os autores revelaram que há necessidade de estudos adicionais para confirmar os achados.
Precursor da procalcitonina (PCT)	Revisão de literatura	YADAV, P. et al., 2022	A PCT é, muitas das vezes, aumentada em crianças com sepse, choque, relacionando-se também à gravidade da lesão orgânica e mortalidade.	Valor diagnóstico controverso devido à flutuação do valor nos primeiros três dias de vida.
Dosagem sérica de miRNA-16a e miRNA-451	Estudo transversal	EL-HEFNAWY, S.M. et al., 2021	Devido a tais marcadores apresentarem certa desregulação em pacientes com sepse, os neonatos sépticos tiveram aumentos substanciais de miRNA-16a e miRNA-451 em comparação aos saudáveis. Porém o miRNA-16a se mostrou superior.	O miRNA-16a pode ser considerado um marcador promissor para o diagnóstico de sepse neonatal.
Contagem de glóbulos brancos (WBC)	Revisão de literatura	CELIK, I.H. et al., 2022	A contagem de leucócitos $<500/\text{mm}^3$ (leucopenia) tem baixa sensibilidade e alta	Pode ser utilizado para diagnóstico de sepse neonatal

			especificidade para diagnóstico de sepse neonatal.	se razões entre neutrófilos/linfócitos for de 1,24 a 6,76 e plaquetas/linfócitos for de 57,7 a 94,05.
Citocinas e quimiocinas	Revisão de literatura	EICHBERGER, J. et al., 2022	O estresse ao tecido e lesões têm o potencial de elevar os níveis de IL-6, evento que ocorre na sepse neonatal. Enquanto oito estudos de uma meta-análise com 548 RNs agrupados, a sensibilidade e especificidade da IL-8 foram de 79% e 84%, respectivamente.	As propriedades diagnósticas desses marcadores, se somados à evidências demonstradas por alterações no PCR, podem auxiliar no método diagnóstico da sepse neonatal.
Moléculas de superfície celular	Revisão de literatura	EICHBERGER, J. et al., 2022	A elevação do CD64 é evidenciada nos casos de infecção bacteriana, sendo detectada 1-6h depois da invasão bacteriana, permanecendo com níveis elevados por mais de 24h.	São necessárias mais pesquisas para definir um valor de corte ideal de CD64.

Além desses métodos, existem escores preditivos para a sepse neonatal que se demonstraram úteis como uma ferramenta de diagnóstico e orientação de necessidade de antimicrobianos na sepse de início tardio. Porém, até o momento, não existem modelos ou pontuação congruentes, necessitando de mais estudos acerca do método.

Em resumo, apesar dos diversos meios diagnósticos estudados e descobertos, a identificação de um método ideal ainda é utópica. Contudo, os avanços na tecnologia vislumbram testes promissores para o futuro. Marcadores como o PCR e o PCT, bem como outros índices hematológicos, podem nos auxiliar no diagnóstico se seus resultados forem

combinados, porém com valor limitado nos recém-nascidos. Os biomarcadores mostraram certa precisão diagnóstica, mas permanecem caros e de difícil prática para a clínica atual, enquanto a hemocultura continua sendo o padrão-ouro diagnóstico, porém com a limitação de tempo diagnóstico. Concluindo-se assim que não há um único método concreto para realizar o diagnóstico da sepse neonatal, sendo necessário associar os sinais e sintomas clínicos aos resultados laboratoriais.

2.4 TRATAMENTO

Acerca do tratamento da sepse neonatal, uma seleção de antibióticos apropriados deve ser utilizada de acordo com o resultado de sensibilidade da hemocultura, porém, como já citado anteriormente, devido à demora no tempo de diagnóstico, a utilização empírica desses medicamentos se faz necessária (YADAV et al., 2022).

Cada unidade hospitalar possui um protocolo para o manejo da sepse neonatal, incluindo o tratamento medicamentoso. A maioria das unidades preconiza o uso de ampicilina combinada à gentamicina para a terapia empírica, devido ao espectro coberto por cada uma delas. A *Streptococcus agalactiae* e a *Listeria*, são cobertas pela ampicilina e bactérias gram-negativas, especialmente a *E.coli*, são sensíveis a gentamicina, bactérias essas mais relacionadas à sepse neonatal (PROCIANO et al., 2019).

O tratamento orientado pelo patógeno, uma vez identificado na hemocultura, se baseia em sua sensibilidade a determinado antibiótico. Em neonatos com bacteremia e sepse decorrentes de *Streptococcus* do Grupo B (GBS), a combinação de gentamicina e ampicilina é frequentemente usada, sendo comum usá-los nos primeiros dias de tratamento, e dando continuidade ao mesmo apenas com a ampicilina. Os *Enterococcus* devem ser tratados por um antibiótico que contenha penicilina, mas a adição de um aminoglicosídeo também pode ser realizada. Nas infecções causadas pelo *Staphylococcus aureus*, a vancomicina é usada até o perfil de suscetibilidade ser concluído. Caso o perfil apresente *S. aureus* resistente à metilicina (MRSA), a vancomicina deve ser continuada, enquanto nos casos de resultado sensível à metilicina (MSSA), uma cefazolina pode ser utilizada como um tratamento alternativo, caso o recém-nascido não apresente infecções do sistema nervoso central e endocardite (ODABASI et

al., 2020).

O uso indiscriminado de vancomicina pode induzir a resistência bacteriana, o que pode tornar difícil o tratamento. Presume-se que, devido ao aumento dramático da resistência bacteriana a outros antibióticos usados na terapêutica da sepse neonatal, a taxa de mortalidade seja atribuível a tal fato conjuntamente ao diagnóstico tardio e tratamento inadequado, reforçando a importância de saber as terapêuticas adequadas para cada uma delas. (PROCIANOY et al., 2019; FOLGORI et al., 2019). Na tabela abaixo, evidencia-se as principais bactérias, seus mecanismos de resistência e a terapêutica que pode ser utilizada para cada uma delas.

Tabela 2 - Bactérias resistentes da sepse neonatal, seus mecanismos de resistência e terapêuticas respectivas.

Mecanismo de Resistência	Patógenos	Opção Terapêutica
ESBLs	<i>Klebsiella spp.</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Proteus mirabilis</i>	Carbapenêmicos
Cefalosporinas	<i>Enterobacter spp.</i> , <i>Salmonella enteritidis</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> , <i>C. freundii</i> , <i>S. marcescens</i>	Polimixinas, tigeciclina
Carbapenemases	<i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella oxytoca</i> , <i>Serratia marcescens</i> , <i>Enterobacter spp.</i> , <i>Citrobacter freundii</i> , <i>Acinetobacter baumannii</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>P. mirabilis</i>	Polimixinas, tigeciclina
Carbapenemases, metalo- β -lactamases	<i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> , <i>K. oxytoca</i> , <i>S. marcescens</i> ,	Polimixinas, tigeciclina, aztreonam + avibactam.

	<i>Enterobacter spp., C. freundii</i>	
--	---------------------------------------	--

Acerca do tratamento de suporte, terapias que aumentem o número ou a função de neutrófilos, como fatores estimulantes de colônia de macrófago e granulócito, vem mostrando que há uma redução significativa da mortalidade. Contudo a administração de imunoglobulina intravenosa não tem evidenciado efeito sobre a morbidade ou mortalidade em longo prazo (PROCIANOY et al., 2019).

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A sepse neonatal é uma afecção sistêmica que causa múltiplas disfunções orgânicas que podem ter um desfecho fatal se não identificado rapidamente de uma forma efetiva com uma intervenção correta. Dos diversos métodos diagnósticos apresentados, a hemocultura continua sendo o padrão ouro, porém com a desvantagem tempo diagnóstico que a mesma demanda. No que cerca o tratamento da sepse neonatal, a terapêutica pode se basear em antibióticos empíricos a fim de não haver atrasos no início do tratamento, que se postergado, podem causar mais disfunções a esse neonato. A terapêutica mais adequada é orientada pelo patógeno causador. Caso seja resistente, a antibioticoterapia será divergente da convencional, tendo que recorrer a outros antibióticos específicos para aquela bactéria. Logo ao se propor uma correta identificação do quadro com uma terapia antibiótica conveniente, a sobrevida desses recém-nascidos é alterada drasticamente de forma benéfica.

4. REFERÊNCIAS

BUTT, W.W.; CHILETTI, R. ECMO for Neonatal Sepsis in 2019. **Front Pediatr**, v. 8, p. 50-59, 2020.

CELIK, I.H. et al. Diagnosis of neonatal sepsis: the past, present and future. **Pediatric Research**, v. 91, n. 2, p. 227-250, 2022.

DARLOW, C.A. et al. Potential Antibiotics for the Treatment of Neonatal Sepsis Caused by

Multidrug-Resistant Bacteria. **Pediatric Drugs**, v. 23, n. 5, p. 465-484, 2021.

DUARTE, P. et al. Neonatal sepsis: evaluation of risk factors and histopathological examination of placentas after delivery. **Bioscience Journal**, v. 35, n. 2, p. 629-639, 2019.

EICHBERGER, J. et al. Diagnosis of Neonatal Sepsis: The Role of Inflammatory Markers. **Frontiers in Pediatric**, v. 10, p. 840288, 2022.

EL-HEFNAWY, S. et al. Biochemical and molecular study on serum miRNA-16a and miRNA-451 as neonatal sepsis biomarkers. **Biochemistry and Biophysics Reports**, v. 25, p. e100915, 2021.

FOLGORI, L; BIELICKI, J. Future Challenges in Pediatric and Neonatal Sepsis: Emerging Pathogens and Antimicrobial Resistance. **Journal of Pediatric Intensive Care**, v. 8, n. 1, p. 17-24, 2019.

GIALAMPRINO, D. et al. Neonatal Sepsis and Hemostasis. **Diagnostics (Basel)**, v. 12, n. 2, p. 261, 2022.

IJIMA, S. Exchange Transfusion in Neonatal Sepsis: A Narrative Literature Review of Pros and Cons. **Journal of Clinical Medicine**, v. 11, n. 5, p. 1240-1252, 2022.

KORANG, S.K. et al. Antibiotic regimens for neonatal sepsis - a protocol for a systematic review with meta-analysis. **Systematic Reviews**, v. 8, n. 1, p. 306-318, 2019.

MEDEIROS, K. et al. Perfil, sintomas e tratamento realizado em neonatos diagnosticados com sepse. **Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção**, v. 9, n. 3, p. 220-226, 2019.

ODABASI, I.O.; ALI, B. Neonatal Sepsis. **The Medical Bulletin of Sisli Etfal Hospital**, v. 54, n. 2, p. 142-158, 2020.

PROCIANOY, R.S.; SILVEIRA, R.C. The challenges of neonatal sepsis management. **Journal of Pediatrics**, v. 96, n. 1, p. 80-86, 2020.

RYAN, L. et al. Neonates and COVID-19: state of the art : Neonatal Sepsis series. **Pediatric Research**, v. 91, n. 2, p. 432-439, 2022.

TOSSON, A. et al. Evaluation of serum and salivary C-reactive protein for diagnosis of late-onset neonatal sepsis: A single center cross-sectional study. **Jornal de Pediatria**, v. 97, n. 6, p. 623-628, 2021.

YADAV, P.; YADAV, S, K. Progress in Diagnosis and Treatment of Neonatal Sepsis: A Review Article. **Journal of Nepal Medical Association**, v. 60, n. 247, p. 318-324, 2022.