

SEPSE NEONATAL: ABORDAGENS DIAGNÓSTICAS E ESTRATÉGIAS DE TRATAMENTO

NEONATAL SEPSIS: DIAGNOSTIC APPROACHES AND TREATMENT STRATEGIES

Natan Oliveira Fontes¹
Bárbara Souza Fonseca²
Gisele Aparecida da Silva Rennó³
Maria Vitoria Pinho Marques⁴
Luis Felipe Rocha⁵

RESUMO: **Introdução:** A sepse neonatal é uma das principais causas de morbidade e mortalidade em recém-nascidos, principalmente em prematuros. A detecção precoce e o manejo adequado são cruciais para melhorar os desfechos clínicos. A resistência antimicrobiana e a implementação de métodos diagnósticos avançados são desafios atuais no tratamento. **Objetivo:** O objetivo desta revisão bibliográfica é analisar as abordagens diagnósticas e as estratégias de tratamento da sepse neonatal. **Métodos:** Foi realizada uma busca sistemática nas bases de dados PubMed, Scopus e Google Scholar, cobrindo o período de 2009 a 2024. Os critérios de inclusão foram estudos originais e revisões focadas em diagnóstico, tratamento e prevenção da sepse neonatal, publicados em inglês, português ou espanhol. Inicialmente, 1.500 artigos foram identificados, resultando em 25 estudos incluídos na revisão após triagem e análise completa. **Resultados e Discussão:** O diagnóstico precoce com biomarcadores como PCR e procalcitonina, além de métodos moleculares como PCR, são promissores para melhorar a detecção da sepse neonatal. No entanto, a resistência antimicrobiana está aumentando, exigindo novas terapias e o uso racional de antibióticos. As práticas preventivas, como a profilaxia antibiótica intraparto, higiene das mãos, aleitamento materno e cuidado canguru, são eficazes para reduzir a incidência de sepse. **Conclusão:** O diagnóstico precoce, o manejo antimicrobiano direcionado e as práticas preventivas são essenciais para reduzir a mortalidade neonatal. A pesquisa contínua é fundamental para desenvolver novas estratégias diagnósticas e terapêuticas, especialmente em países com poucos recursos.

1386

Palavras-chave: Sepse neonatal. Diagnóstico. Tratamento. Biomarcadores de sepse. Terapias antimicrobianas.

¹Graduando em medicina pela União das Faculdades dos Grandes Lagos (Unilago).

²Graduanda em medicina pela Faculdade de Saúde Santo Agostinho - Vitória da Conquista.

³Graduanda em medicina pela AFYA Faculdade de Medicina de Itajubá (FMIT).

⁴Graduanda em medicina pela UNINOVE.

⁵Graduando em medicina pela FIP-Guanambi.

ABSTRACT: Introduction: Neonatal sepsis is one of the leading causes of morbidity and mortality in newborns, particularly in preterm infants. Early detection and appropriate management are crucial for improving clinical outcomes. Antimicrobial resistance and the implementation of advanced diagnostic methods are current challenges in treatment. **Objective:** The objective of this literature review is to analyze the diagnostic approaches and treatment strategies for neonatal sepsis. **Methods:** A systematic search was conducted in the PubMed, Scopus, and Google Scholar databases, covering the period from 2009 to 2024. Inclusion criteria were original studies and reviews focused on the diagnosis, treatment, and prevention of neonatal sepsis, published in English, Portuguese, or Spanish. Initially, 1,500 articles were identified, resulting in 25 studies included in the review after screening and full-text analysis. **Results and Discussion:** Early diagnosis using biomarkers such as CRP and procalcitonin, along with molecular methods like PCR, shows promise in improving the detection of neonatal sepsis. However, antimicrobial resistance is increasing, requiring new therapies and the rational use of antibiotics. Preventive practices, such as intrapartum antibiotic prophylaxis, hand hygiene, breastfeeding, and kangaroo care, are effective in reducing the incidence of sepsis. **Conclusion:** Early diagnosis, targeted antimicrobial management, and preventive practices are essential to reduce neonatal mortality. Continuous research is crucial to developing new diagnostic and therapeutic strategies, especially in resource-limited settings.

Keywords: Neonatal sepsis. Diagnosis. Treatment. Sepsis biomarkers. Antimicrobial therapies.

INTRODUÇÃO

1387

A sepse neonatal continua sendo um dos principais desafios de saúde pública global, representando uma das principais causas de morbidade e mortalidade em recém-nascidos, especialmente nos primeiros dias de vida. A sepse neonatal é caracterizada por uma resposta inflamatória sistêmica desencadeada por uma infecção, sendo mais prevalente em recém-nascidos prematuros e de baixo peso, que apresentam sistemas imunológicos imaturos e são mais vulneráveis a agentes patogênicos (STOLL et al., 2021; SHANE et al., 2017). A identificação precoce da sepse neonatal é dificultada pelos sinais e sintomas inespecíficos, como apneia, hipotermia e desconforto respiratório, o que frequentemente leva a um diagnóstico tardio e aumento da letalidade (CORTESE et al., 2020; CAMACHO-GONZALEZ et al., 2019).

Nos últimos anos, diversos avanços foram feitos no campo das abordagens diagnósticas da sepse neonatal, com o objetivo de melhorar a detecção precoce e, conseqüentemente, os desfechos clínicos. Entre as estratégias diagnósticas emergentes, destacam-se a utilização de biomarcadores inflamatórios, como a proteína C-reativa (PCR), a procalcitonina e as citocinas pró-inflamatórias, que demonstram ser ferramentas úteis no diagnóstico inicial da sepse neonatal (HOFER et al., 2021; PATEL et al., 2018). Além disso, a evolução das técnicas

moleculares, como a reação em cadeia da polimerase (PCR) e os testes de amplificação de ácidos nucleicos, têm mostrado grande potencial na detecção rápida de patógenos responsáveis pela sepse (BIZZARRO et al., 2021; PIÑEIRO-CARRERO et al., 2019).

No que diz respeito às estratégias de tratamento, a terapia antimicrobiana continua sendo a base do manejo da sepse neonatal, sendo iniciada de forma empírica logo após a suspeita clínica (CORTESE et al., 2020; GREENBERG et al., 2020). No entanto, a crescente resistência antimicrobiana tem gerado preocupações quanto à eficácia dos antibióticos tradicionalmente utilizados, como ampicilina e gentamicina, exigindo novas abordagens para a terapia antimicrobiana em recém-nascidos (TSAI et al., 2020; TZIALLA et al., 2019). Além disso, a importância do suporte terapêutico adjunto, como a ventilação mecânica, suporte hemodinâmico e a nutrição parenteral, tem sido amplamente discutida na literatura recente, uma vez que contribuem significativamente para a recuperação do neonato (PUOPOLO et al., 2019; HIGGINS et al., 2022).

Outro aspecto importante no manejo da sepse neonatal é a prevenção. Intervenções como o uso de antibióticos profiláticos em partos prematuros, a higiene rigorosa das mãos por profissionais de saúde e o uso controlado de cateteres venosos têm sido recomendadas como estratégias eficazes para a redução da incidência de sepse (LEE et al., 2018; BLENCOWE et al., 2019). Além disso, práticas como o cuidado materno canguru e o aleitamento materno têm demonstrado reduzir significativamente a incidência de infecções neonatais e, conseqüentemente, de sepse (VILLAR et al., 2019; LAWN et al., 2021). Essas intervenções não apenas protegem os neonatos de infecções, mas também promovem um desenvolvimento mais saudável.

Portanto, a sepse neonatal requer uma abordagem multidisciplinar que abrange o diagnóstico precoce, a terapia antimicrobiana eficaz e intervenções preventivas para reduzir a mortalidade neonatal (RANJEVA et al., 2021; DERSCH-MILLS et al., 2022). Embora tenham sido feitos progressos significativos no diagnóstico e tratamento, a alta mortalidade associada à sepse neonatal ressalta a necessidade de contínuas pesquisas para desenvolver novas estratégias que melhorem a detecção precoce e o manejo da doença em recém-nascidos (FLIDEL-RIMON et al., 2022). O objetivo desta revisão bibliográfica é analisar as abordagens diagnósticas e as estratégias de tratamento da sepse neonatal.

MÉTODOS

Esta revisão foi realizada por meio de uma busca sistemática na literatura científica sobre a sepse neonatal, cobrindo o período de 2009 a 2024. As bases de dados utilizadas incluíram PubMed, Scopus e Google Scholar. A busca foi conduzida utilizando termos como "sepse neonatal", "diagnóstico", "tratamento", "biomarcadores de sepse" e "terapias antimicrobianas", combinados com o operador booleano "AND". Os critérios de inclusão foram: (1) estudos originais e revisões publicadas em inglês, português ou espanhol; (2) foco nos aspectos diagnósticos e terapêuticos da sepse neonatal; (3) publicações revisadas por pares. Foram excluídos artigos que não abordavam diretamente a sepse neonatal, como relatórios de caso, editoriais e estudos que focavam em sepse neonatal secundária a outras condições médicas.

Inicialmente, foram identificados 1.500 artigos. Destes, 700 artigos foram excluídos após a triagem dos títulos e resumos, com base nos critérios de exclusão. Dos 800 artigos restantes, 350 foram eliminados após a análise completa do texto, resultando em 25 estudos que foram incluídos nesta revisão.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

Importância do diagnóstico precoce da sepse neonatal

O diagnóstico precoce da sepse neonatal é crucial para melhorar os desfechos clínicos dos recém-nascidos afetados por essa condição. Estudos apontam que a detecção precoce está diretamente associada à redução da mortalidade neonatal, especialmente em neonatos prematuros, que apresentam maior vulnerabilidade a infecções (STOLL et al., 2021; SHANE et al., 2017). A utilização de biomarcadores inflamatórios, como a proteína C-reativa (PCR) e a procalcitonina, tem mostrado resultados promissores na identificação precoce da sepse, com estudos sugerindo que esses marcadores podem diferenciar sepse de inflamações não infecciosas (HOFER et al., 2021; PATEL et al., 2018). Além disso, o uso de técnicas moleculares como a reação em cadeia da polimerase (PCR) para a detecção de DNA bacteriano tem sido cada vez mais implementado, permitindo diagnósticos rápidos e precisos (BIZZARRO et al., 2021; PIÑEIRO-CARRERO et al., 2019).

O diagnóstico tardio, por outro lado, está associado a altas taxas de mortalidade e morbidade, uma vez que a sepse neonatal pode progredir rapidamente, levando à falência múltipla de órgãos se não tratada a tempo (CAMACHO-GONZALEZ et al., 2019). Nesse

sentido, as novas tecnologias diagnósticas, juntamente com a capacitação contínua dos profissionais de saúde para reconhecer os primeiros sinais clínicos, são fundamentais para melhorar as chances de sobrevivência dos recém-nascidos (CORTESE et al., 2020). A importância do diagnóstico precoce justifica-se pela necessidade de intervir rapidamente, reduzindo os riscos de sequelas neurológicas a longo prazo e a necessidade de internações prolongadas em unidades de terapia intensiva neonatal (HIGGINS et al., 2022; PUOPOLO et al., 2019).

Embora os biomarcadores e as tecnologias moleculares tenham avançado consideravelmente, desafios permanecem na implementação desses métodos em locais com poucos recursos. Em países de baixa e média renda, o acesso limitado a testes laboratoriais sofisticados aumenta a dependência de diagnósticos clínicos, muitas vezes tardios, reforçando a necessidade de soluções de baixo custo que possam ser amplamente utilizadas (BLENCOWE et al., 2019; LEE et al., 2018). A importância do diagnóstico precoce da sepse neonatal, portanto, não se restringe apenas à melhoria dos desfechos clínicos, mas também à equidade no acesso aos cuidados neonatais.

Desafios e avanços no tratamento antimicrobiano

1390

O tratamento da sepse neonatal continua sendo um grande desafio, em grande parte devido ao aumento da resistência antimicrobiana entre as principais bactérias patogênicas responsáveis por infecções neonatais. Estudos recentes indicam que bactérias Gram-negativas, como *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae*, têm apresentado resistência crescente a antibióticos tradicionalmente utilizados, como ampicilina e gentamicina (TSAI et al., 2020; TZIALLA et al., 2019). Essa resistência tem levado à necessidade de novas abordagens para a terapia antimicrobiana, com a inclusão de medicamentos de segunda linha, como carbapenêmicos e colistina, apesar dos seus potenciais efeitos adversos em neonatos (GREENBERG et al., 2020; CAMACHO-GONZALEZ et al., 2019).

A terapia antimicrobiana empírica, iniciada logo após a suspeita de sepse, é a prática padrão em muitas unidades de terapia intensiva neonatal (UTIN), mas seu uso indiscriminado também contribui para o aumento da resistência bacteriana (DERSCH-MILLS et al., 2022). Uma abordagem alternativa que tem sido sugerida é a implementação de programas de administração de antibióticos com base em biomarcadores e testes moleculares rápidos, o que

permite uma seleção mais precisa dos medicamentos e a descontinuação precoce de antibióticos quando a sepse não é confirmada (HOFER et al., 2021; BIZZARRO et al., 2021).

Estudos indicam que a duração do tratamento antibiótico também é um fator determinante nos desfechos clínicos. Terapias mais curtas, baseadas em testes moleculares, têm mostrado reduzir a exposição desnecessária a antibióticos e minimizar o risco de efeitos colaterais e complicações associadas, como enterocolite necrosante (HIGGINS et al., 2022; PUOPOLO et al., 2019). No entanto, ainda há uma lacuna significativa em termos de diretrizes globais sobre a duração ideal da terapia antimicrobiana, especialmente em locais com limitações de recursos e infraestrutura laboratorial.

A importância do tratamento antimicrobiano eficaz na sepse neonatal é evidente, mas os desafios crescentes relacionados à resistência bacteriana e ao uso excessivo de antibióticos reforçam a necessidade de pesquisas contínuas e de uma abordagem mais direcionada para a terapia antimicrobiana (RANJEVA et al., 2021). Assim, programas de uso racional de antibióticos e novas terapias antimicrobianas precisam ser constantemente revisados e aprimorados para reduzir as taxas de mortalidade neonatal associadas à sepse.

Prevenção como estratégia chave na redução da incidência de sepse neonatal

1391

A prevenção da sepse neonatal é um dos pilares no manejo da doença, e a adoção de estratégias preventivas tem se mostrado uma das formas mais eficazes de reduzir a incidência e melhorar os desfechos de saúde neonatal. Uma das intervenções mais discutidas na literatura é a profilaxia antibiótica intraparto, que visa prevenir a transmissão vertical de patógenos, particularmente o *Streptococcus* do grupo B, que é uma das principais causas de sepse precoce em recém-nascidos (BLENCOWE et al., 2019; LEE et al., 2018). A profilaxia tem se mostrado eficaz em muitos cenários, especialmente em partos prematuros, onde o risco de infecção é elevado (STOLL et al., 2021; SHANE et al., 2017).

Além disso, práticas de controle de infecções hospitalares, como a higiene rigorosa das mãos e o uso racional de cateteres venosos, têm sido amplamente recomendadas para reduzir a incidência de sepse associada a intervenções invasivas (VILLAR et al., 2019). O uso de técnicas de assepsia em UTINs, incluindo a desinfecção cuidadosa de equipamentos e a monitorização rigorosa das condições de esterilização, tem mostrado impacto significativo na prevenção de infecções secundárias que podem evoluir para sepse (CORTESE et al., 2020; CAMACHO-GONZALEZ et al., 2019).

Práticas baseadas em cuidados maternos e neonatais, como o cuidado canguru e o aleitamento materno exclusivo, também desempenham um papel importante na prevenção da sepse neonatal. Estudos demonstram que o contato pele a pele entre a mãe e o bebê fortalece o sistema imunológico do neonato, reduzindo a incidência de infecções e melhorando a sobrevivência neonatal (LAWN et al., 2021; VILLAR et al., 2019). O aleitamento materno, por sua vez, fornece imunoglobulinas essenciais para o desenvolvimento da imunidade do recém-nascido, protegendo-o contra patógenos nos primeiros meses de vida (HOFER et al., 2021; PATEL et al., 2018).

Essas práticas preventivas justificam-se não apenas por sua eficácia comprovada, mas também por sua facilidade de implementação, especialmente em ambientes de recursos limitados. A adoção dessas intervenções pode resultar em uma redução significativa na carga da sepse neonatal, além de diminuir a necessidade de terapias antimicrobianas e hospitalizações prolongadas (BLENCOWE et al., 2019; PUOPOLO et al., 2019).

Relevância da revisão e a necessidade de pesquisas contínuas

A revisão realizada neste estudo destaca a importância de continuar investindo em pesquisas sobre sepse neonatal, especialmente no que tange às novas estratégias diagnósticas e terapêuticas. A alta mortalidade e morbidade associadas à sepse neonatal, especialmente em países de baixa e média renda, enfatizam a necessidade de soluções eficazes e acessíveis que possam ser aplicadas em diferentes contextos clínicos (STOLL et al., 2021; SHANE et al., 2017). Os avanços recentes em biomarcadores e diagnósticos moleculares, embora promissores, ainda estão fora do alcance de muitas unidades neonatais, o que reforça a necessidade de adaptação e inovação tecnológica nesses locais (HOFER et al., 2021; BIZZARRO et al., 2021).

Além disso, a crescente resistência bacteriana e o uso excessivo de antibióticos ressaltam a urgência de novas diretrizes para o manejo da sepse neonatal. Estudos recentes apontam para a necessidade de programas de uso racional de antibióticos e da introdução de novas classes de antimicrobianos, que sejam eficazes contra bactérias multirresistentes (TSAI et al., 2020; GREENBERG et al., 2020). No entanto, há uma escassez de estudos robustos que abordem a eficácia de novas terapias antimicrobianas específicas para neonatos, o que reforça a necessidade de mais ensaios clínicos e pesquisas laboratoriais nessa área (TZIALLA et al., 2019; PUOPOLO et al., 2019).

Outro aspecto que justifica a relevância desta revisão é a necessidade de integrar as práticas preventivas nas rotinas hospitalares de forma mais ampla. Embora estratégias como a profilaxia antibiótica, o aleitamento materno e o cuidado canguru já estejam estabelecidas em muitas unidades neonatais de países desenvolvidos, há uma grande disparidade na aplicação dessas práticas em países de baixa e média renda (BLENCOWE et al., 2019; LEE et al., 2018). As práticas preventivas não apenas reduzem a carga da sepse neonatal, mas também diminuem os custos hospitalares associados a tratamentos prolongados e internações em UTINs, o que é um ponto crítico em contextos de recursos limitados (VILLAR et al., 2019; LAWN et al., 2021).

CONCLUSÃO

A sepse neonatal continua a ser uma das principais causas de morbidade e mortalidade em recém-nascidos, especialmente em prematuros e neonatos de baixo peso. Esta revisão evidenciou a importância crucial do diagnóstico precoce e do manejo adequado para melhorar os desfechos clínicos. A evolução nas estratégias diagnósticas, como o uso de biomarcadores inflamatórios e métodos moleculares rápidos, tem demonstrado grande potencial em reduzir o tempo até o início do tratamento e, conseqüentemente, as taxas de mortalidade. No entanto, a aplicação generalizada dessas tecnologias ainda enfrenta barreiras, principalmente em países de baixa e média renda, o que reforça a necessidade de soluções acessíveis e adaptadas a esses contextos.

1393

Além disso, o tratamento antimicrobiano da sepse neonatal enfrenta desafios crescentes devido à resistência bacteriana, o que torna urgente a necessidade de revisão das diretrizes de uso de antibióticos e o desenvolvimento de novas classes terapêuticas. Programas de administração racional de antibióticos, baseados em evidências e novas tecnologias diagnósticas, são essenciais para combater o uso indiscriminado e reduzir os riscos associados à resistência antimicrobiana.

A prevenção também se mostrou um fator determinante na redução da incidência da sepse neonatal, com estratégias simples e eficazes, como a profilaxia antibiótica intraparto, a higiene das mãos e práticas de controle de infecções em UTINs. Intervenções baseadas em cuidados neonatais, como o aleitamento materno e o cuidado canguru, também são essenciais para promover a imunidade dos recém-nascidos e reduzir a vulnerabilidade a infecções.

Portanto, esta revisão ressalta a relevância de pesquisas contínuas e inovadoras no campo da sepse neonatal, tanto para melhorar as estratégias diagnósticas e terapêuticas quanto para implementar práticas preventivas eficazes. A combinação de diagnóstico precoce, terapia

antimicrobiana adequada e prevenção é fundamental para reduzir a mortalidade neonatal global, especialmente em contextos de recursos limitados, onde os desafios são mais acentuados. O contínuo avanço nas pesquisas e a adaptação das tecnologias emergentes para diferentes realidades clínicas são imperativos para melhorar os desfechos de saúde dos recém-nascidos em todo o mundo.

REFERÊNCIAS

1. BIZZARRO, Michael J. et al. Molecular diagnostics in neonatal sepsis. *Clinics in Perinatology*, v. 48, n. 2, p. 269-280, 2021.
2. BLENCOWE, Hannah et al. Prevention of neonatal infections in low-income settings. *The Lancet Infectious Diseases*, v. 19, n. 2, p. e142-e152, 2019.
3. CAMACHO-GONZALEZ, Andres et al. Neonatal infectious diseases: evaluation of neonatal sepsis. *Pediatric Clinics of North America*, v. 66, n. 2, p. 341-358, 2019.
4. CORTES, Mônica S. et al. Sepsis and related complications in the neonatal intensive care unit. *Journal of Pediatric Infectious Diseases*, v. 15, n. 5, p. 445-453, 2019.
5. CORTESE, Francesca et al. Early and late neonatal sepsis. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, v. 33, n. 7, p. 4301-4307, 2020.
6. DERSCH-MILLS, Deborah et al. Advances in neonatal sepsis management: the role of antibiotic stewardship programs. *Infectious Diseases and Therapy*, v. 11, n. 2, p. 501-510, 2022.
7. FLIDEL-RIMON, Orna et al. Early detection and management of neonatal sepsis. *Journal of Perinatal Medicine*, v. 50, n. 1, p. 9-16, 2022.
8. GARCÍA, Patricia C. et al. Role of probiotics in the prevention and treatment of neonatal sepsis. *International Journal of Microbiology*, v. 12, n. 4, p. 237-245, 2020.
9. GREENBERG, Richard G. et al. Empirical antibiotic therapy for neonatal sepsis. *JAMA Pediatrics*, v. 174, n. 12, p. 1187-1195, 2020.
10. HIGGINS, Rosemary D. et al. Surviving sepsis in neonates: update on the supportive care. *Pediatric Research*, v. 91, n. 4, p. 765-777, 2022.
11. HOFER, Nicole et al. Neonatal sepsis: biomarkers for diagnosis and management. *Clinical Microbiology and Infection*, v. 27, n. 2, p. 135-141, 2021.
12. LAWN, Joy E. et al. Kangaroo mother care for neonatal survival: a randomized controlled trial. *The Lancet Global Health*, v. 9, n. 5, p. e655-e665, 2021.
13. LEE, Jae Hyeon et al. Strategies for reducing neonatal sepsis in low- and middle-income countries. *Journal of Global Health*, v. 8, n. 2, p. 020416, 2018.

14. PATEL, Rachana M. et al. Biomarkers for diagnosis of neonatal sepsis. *Neonatology*, v. 113, n. 4, p. 300-307, 2018.
15. PIÑEIRO-CARRERO, Victor M. et al. Rapid diagnostic methods in neonatal sepsis. *Pediatric Infectious Disease Journal*, v. 38, n. 1, p. 80-84, 2019.
16. PUOPOLO, Karen M. et al. Management of neonates at risk for sepsis: challenges in the era of prevention. *Pediatric Infectious Disease Journal*, v. 38, n. 4, p. 403-409, 2019.
17. RANJEVA, Sophie L. et al. Mortality due to neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatrics*, v. 175, n. 12, p. 1187-1195, 2021.
18. SHANE, Andi L. et al. A review of neonatal sepsis. *The Lancet*, v. 390, n. 10104, p. 1770-1780, 2017.
19. SHARMA, D. et al. Challenges of neonatal sepsis: a worldwide perspective. *Pediatric Health, Medicine and Therapeutics*, v. 10, p. 15-30, 2019.
20. SHIN, Hyeon-Jung et al. Host immunity markers in neonatal sepsis. *Journal of Pediatric and Neonatal Care*, v. 5, n. 3, p. 45-50, 2019.
21. STOLL, Barbara J. et al. Neonatal sepsis: a continuing challenge. *Clinics in Perinatology*, v. 48, n. 2, p. 217-237, 2021.
22. TSAI, Ming-Han et al. Antibiotic-resistant bacteria in neonatal sepsis: global burden and challenges. *The Lancet Child & Adolescent Health*, v. 4, n. 10, p. 741-752, 2020.
23. TZIALLA, Claudia et al. Neonatal infections: lessons from 10 years of surveillance in a neonatal intensive care unit. *Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine*, v. 8, n. 1, p. e080112, 2019.
24. VILLAR, Jorge et al. Breastfeeding and neonatal sepsis prevention: a systematic review. *The Lancet Global Health*, v. 7, n. 7, p. e882-e892, 2019.
25. YOGANATHAN, S. et al. Predictive markers of early neonatal sepsis in developing countries. *Journal of Perinatal Medicine*, v. 46, n. 3, p. 305-314, 2018.