

## **Diagnóstico e conduta de sepse em crianças de hospital de referência de 2016 e 2017**

### **Diagnosis and management of sepsis in children from a referral hospital in 2016 and 2017**

DOI:10.34117/bjdv7n7-594

Recebimento dos originais: 07/06/2021

Aceitação para publicação: 28/07/2021

#### **Arthur Burgos Souto Maior**

Ensino superior completo

Universidade Católica de Pernambuco

Av. Boa Viagem 2724. Boa Viagem. Recife - PE

E-mail: arthurburgosm@gmail.com

#### **Sylvia Chacon Tavares**

Ensino superior completo

Universidade Católica de Pernambuco

Rua Santana, 171 apartamento 904- Casa forte, Recife-PE

E-mail: Sylviachacon21@gmail.com

#### **Rafaella Casé de Lima**

Ensino superior incompleto

Universidade Católica de Pernambuco

Rua Dr. Pedro de Melo Cauh 201, apartamento 2307. Boa viagem. Recife - PE.

E-mail: rafaellacasel@gmail.com

#### **Luís Daniel Nóbrega Santos**

Graduando em Medicina pela Universidade Católica de Pernambuco

Endereço institucional: R. do Príncipe, 526 - Boa Vista, Recife - PE - 50050-900

E-mail: nieluis@msn.com

#### **Regina Coeli Ferreira Ramos**

Mestrado

Universidade de Pernambuco

Universidade Católica de Pernambuco

Avenida rosa e silva 1460/203 aflitos

E-mail: coeliramos@hotmail.com

#### **Erideise Gurgel da Costa**

Doutorado

Faculdade de Ciências Médicas de Santos

Universidade de São Paulo

Rua Heitor Maia Filho, 56, Madalena, Recife - PE

E-mail: erideise.gurgel@unicap.br

**Ana Catarina Accioly Gomes**

Mestrado

Hospital Maria Lucinda e Hospital da restauração  
Rua Ferreira Lopes, 249 apt 301 Edf Tignanello CEP:52060-200  
E-mail: acbagomes@gmail.com.br

## **1 INTRODUÇÃO**

A sepse é definida pela presença de disfunção orgânica ameaçadora à vida secundária a resposta desregulada do organismo a determinada infecção(SINGER et al,2016). Atualmente, os critérios para seu diagnóstico, estabelecidos no Sepsis-3(2016) e Sepsis-4(2017), dependem da pontuação de dois ou mais pontos no escore SOFA (Sequential Organ Failure Assessment), que leva em consideração os quadros respiratórios, coagulativo, hepático, cardiovascular, renal e do sistema nervoso central do paciente. Esses quadros são avaliados através de marcadores clínicos e laboratoriais, respectivamente o coeficiente entre a pressão parcial de oxigênio (PaO<sub>2</sub>) sobre a fração inspirada de oxigênio (FiO<sub>2</sub>), contagem de plaquetas, bilirrubina, creatinina ou débito urinário e escala de coma de Glasgow (SINGER et al,2016).Nos neonatos os parâmetros são diferentes devido a suas diferenças fisiológicas, nesses casos o diagnóstico é dado pela presença de taquipneia, taquicardia, instabilidade térmica,hipotensão na ausência de desidratação e alterações nas contagens de glóbulos brancos(BIBI et al, 2012). Apesar desses critérios não serem completamente aceitos na comunidade científica(CARNEIRO;GOMES;POVOA,2017), seu uso na prática hospitalar parece apresentar maiores benefícios na acurácia diagnóstica quando comparados aos critérios antecessores (BESEN et al,2016) razão pela qual será o critério adotado nesta pesquisa.

Em relação ao choque séptico, trata-se de uma evolução do quadro, na qual anormalidades graves circulatórias, celulares e metabólicas estão associadas com maior risco de mortalidade(MARTIN, 2016), sendo seu diagnóstico em crianças problemático pois o choque em si tende a ocorrer muito antes do início da hipotensão, sendo esta indicativa de choque descompensado. Assim,o choque séptico deve ser caracterizado prioritariamente pela taquicardia (que pode estar ausente em pacientes com hipotermia) com redução da perfusão periférica ou oligúria (GOLDSTEIN; GIROIR;RANDOLPH, 2005).

No atendimento clínico deve-se atentar aos sinais de complicações da sepse, como: presença de delirium e alterações nos reflexos, pois podem acusar comprometimento neurológico, o tempo de preenchimento vascular, indicativo de choque séptico, e manchas brancas na pele, que pode ser preditivo de choque séptico, pois indica

hipoperfusão (POSTELNICU; EVANS, 2017). Achados clínicos presentes na sepse podem contemplar petéquias e púrpuras, quando houver instabilidade hemodinâmica, febre, tosse, e hipoxemia em casos de leucocitose e infiltrados pulmonares, ou abdome distendido timpânico com febre e leucocitose, associado a perfuração intestinal (GOLDSTEIN; GIROIR; RANDOLPH, 2005).

Para a confirmação da sepse deve-se fazer a hemocultura, porém devido à necessidade de uma ação rápida pode-se utilizar outros exames complementares que ajudam a confirmar a sepse como: hemograma completo com contagem de plaquetas, PCR, procalcitonina e citocinas (EDWARDS; BAKER, 2004). O hemograma é utilizado para avaliar quantidade de linfócitos e neutrófilos, entretanto o hemograma é mais útil para excluir a possibilidade de sepse do que para confirmar a mesma (POLIN, 2012). O PCR encontra-se aumentado em reações inflamatórias como a sepse, é um exame altamente sensível porém pouco específico, os níveis de PCR podem ser utilizados para acompanhar a eficiência da terapia antibiótica (MUKHERJEE et al., 2015). A procalcitonina é liberada em resposta a toxinas bacterianas, diversos estudos mostraram que ela pode ser utilizada para detectar infecções bacterianas graves em crianças febris (MANIACI et al., 2008),

As taxas de mortalidade por sepse são influenciadas por diversos fatores, tais como o quadro clínico na admissão, o agente etiológico envolvido na doença, presença ou não de choque séptico, presença ou não de disfunção de mais de dois órgãos e a presença de comorbidade. Dos fatores de risco para óbito por sepse destaca-se a presença de complicações durante a internação e envolvimento de dois ou mais órgãos pela infecção, isto demonstra a importância de uma terapêutica precoce no prognóstico do paciente aplicando antibióticos de forma empírica tomando como base as bactérias de maior prevalência na região (PEDRO; MORCILLO; BARACAT, 2015).

Portanto, pretende-se avaliar as condições de admissão e desfecho de internamento das crianças com sepse, analisando a influência de fatores como a forma de diagnóstico, o tempo de permanência hospitalar, a admissão em UTI e tratamento empregado no prognóstico do paciente visando estabelecer fatores que contribuíram e prejudicaram a evolução do paciente séptico.

## **2 OBJETIVO**

### **2.1 OBJETIVO GERAL**

Descrever a prevalência de sepse em crianças de 0 a 5 anos internadas no hospital que evoluíram para sepse;

### **2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

2.2.1 Descrever o diagnóstico inicial no momento do internamento dos pacientes que evoluíram com diagnóstico sepse;

2.2.2 Descrever critérios utilizados para formulação do diagnóstico de sepse dos pacientes por faixa etária;

2.2.3 Documentar os esquemas de antibioticoterapia dos pacientes internados com diagnóstico de sepse de 0 a 5 anos;

2.2.4 Identificar o tempo de permanência hospitalar dos pacientes por faixa etária e diagnóstico estabelecido as crianças internadas que obtiveram diagnóstico de sepse;

## **3 METODOLOGIA**

Trata-se de um estudo observacional transversal retrospectivo documental, realizado através da análise de prontuários de pacientes entre 0 e 5 anos de vida internados na enfermaria e UTI com diagnóstico de sepse, no Hospital Infantil Maria Lucinda, na cidade de Recife, Pernambuco, no período de 2016 a 2017, onde são pesquisadas informações nos prontuários de crianças, através do emprego de protocolo pelo questionário formulado. Os prontuários são de caráter físico, armazenados em pastas organizadas em ano, mês e primeira inicial nominal, num arquivo localizado no próprio hospital. Os prontuários de recém-nascidos (até 28 dias de vida) são agrupados à parte de acordo com o ano e o mês de admissão.

O levantamento bibliográfico associado à leitura e discussão dos textos realizados no período anterior à coleta de dados permitiu uma melhor compreensão da sepse e dos principais fatores a ela associados, além de ressaltar a importância da compreensão do paciente séptico por parte do médico assistente. Para além da compreensão da patologia, também serviram para a elaboração do questionário formulado a ser aplicado e utilizado na coleta de todas as informações, adotando e caracterizando as principais variáveis a serem analisadas na pesquisa.

Os critérios de inclusão foram: Pacientes internados na enfermaria e/ou UTI do Hospital Infantil Maria Lucinda por no mínimo 03 dias, com idade entre 0 e 05 anos,

diagnosticados ou que evoluíram para sepse. A sepse é definida por: infecções com 2 ou mais pontos no escore SOFA, que possui os seguintes marcadores de inclusão:  $PaO_2/FiO_2 < 400$ , plaquetas  $< 150$  mil por  $mm^3$ , bilirrubina  $> 1,2$ mg/dL, Pressão Arterial Média (PAM)  $< 70$  mmHg (definida pela média ponderada entre as pressões arteriais sistólica e diastólica), creatinina renal  $> 1,1$  ou débito urinário  $< 500$ mL e Escala de Coma de Glasgow  $< 15$ . Também serão considerados quadros sépticos que precisaram de vasodilatadores para estabilizar a PAM  $> 65$  mmHg e lactato  $> 2$  mmol/L (18 mg/L), caracterizando-os como choque séptico. Nos neonatos, sepse será definida pela presença de 2 dos seguintes sinais: taquipneia, taquicardia, instabilidade térmica, hipotensão na ausência de desidratação e alterações nas contagens de glóbulos brancos.

Os critérios de exclusão são: Pacientes que foram internados com alta hospitalar com menos de 03 dias de internamento e pacientes com idade superior a 5 anos. Também não serão examinados os prontuários extraviados ou pacientes não diagnosticados com sepse.

#### 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram analisados 2178 prontuários pediátricos no Hospital Maria Lucinda, dentre os quais 74(3,39%) prontuários foram selecionados dentre os critérios de inclusão, sendo classificados como sepse. Dentre esses, 50(67,56%) prontuários dentro da faixa etária de recém nascidos, 23(31,08%) em lactentes e 1(1,35%) em pré-escolar. O tempo médio de internamento hospitalar foi de 13 dias no pré-escolar, 11,6 dias nos lactentes e de 24,7 dias nos neonatos. Quanto ao diagnóstico inicial, 45(60,81%) foram admitidos com diagnóstico de sepse enquanto que os outros 29(39,18%) casos evoluíram durante a internação hospitalar. Em relação aos casos que desenvolveram sepse em ambiente hospitalar o diagnóstico inicial mais comum foi de prematuridade extrema e infecção de trato urinário, representando 5(17,24%) casos cada, bronquiolite viral aguda com 3(10,34%) dos casos, síndrome de aspiração meconial, pneumonia, infecção de trato gastrointestinal, representando 2(6,89%) casos respectivamente, e diversas outras comorbidades que apareceram em casos isolados como otite média aguda, artrite séptica, insuficiência renal, hipoglicemia, atresia de esfôgado e sífilis congênita.

Dos 74 prontuários analisados, 56(75,67%) receberam alta com melhora, 3(4,05%) foram relatados como transferência para outro serviço e em 15(20,27%) prontuários estava descrito evolução para óbito, sendo todos relatos de óbitos pertencentes ao grupo de recém nascidos demonstrando assim uma taxa de mortalidade

neonatal por sepse de 30%, taxa essa acima dos padrões descritos pela literatura que variam de 8% a 22,7% segundo FILKELSTEIN et al.,2017.

Em relação aos exames de culturas dos 74 prontuários analisados que tinham como diagnóstico sepse apenas 18(24,32%)tinham investigação através de culturas. A recomendação mediante diagnóstico de sepse é a necessidade de realização de mais do que uma cultura visando investigação do agente etiológico. nesses parâmetros foram relatados a realização de 22 hemoculturas, 4 uroculturas, 1 coprocultura e 1 cultura de líquido sinovial de acordo com diagnóstico clínico dos pacientes. Dentre as 22 hemoculturas apenas 5(22,72%) obtiveram resultados positivos, sendo 1 *Enterobacter* spp., 1 *Staphylococcus aureus*, 1 *Pseudomonas aeruginosa*, 2 *Klebsiella pneumoniae* respectivamente. PEDRO,MORCILLO,BARACAT 2015 descreve positividade em apenas 34,8% das hemoculturas. Apenas 1 urocultura obteve resultado positivo para *Escherichia coli*, a cultura de líquido sinovial foi positiva para *Klebsiella pneumoniae* e a coprocultura foi negativa para bactérias e vírus.Os achados encontram-se de acordo com o esperado pela literatura que aponta *Klebsiella*, *Staphylococcus* e *Escherichia coli* como principais agentes da sepse em crianças (LUTHANDER et al, 2013) (PEDRO; MORCILLO; BARACAT, 2015).

Quanto aos outros exames laboratoriais para o diagnóstico de septicemia o PCR foi realizado em 36(48,64%) pacientes com valores acima do valor de referência em 24(66,66%) deles.Dos 15 pacientes que evoluíram para o óbito, 6(40%) realizaram análise de PCR dos quais 5(83,33%) apresentaram valores acima da referência, demonstrando assim, que valores elevados de PCR podem indicar baixa resposta terapêutica como dito por MUKHERJEE et al, 2015.

Em relação à média de pressão arterial 27(36,48%) pacientes necessitam de drogas vasoativas, 11(40,74%) destes pacientes evoluíram para óbito.

O hemograma foi realizado em 46(62,16%) pacientes sendo evidenciado alterações no número de leucócitos totais em 26(56,52%), sendo 23(88,46%) aumentados e 3(11,53%) reduzidos entretanto essa avaliação não se demonstrou tão relevante na caracterização de gravidade nos neonatos tendo em vista que 50% dos pacientes que voluíram ao óbito apresentaram hemograma normal.

O tratamento quando instituído de forma empírica e precoce torna-se um importante fator na redução da morbimortalidade nos casos quando o diagnóstico é de sepse (BIBI,2012). A combinação terapêutica com dois antibióticos como a ampicilina associada à gentamicina é considerada a primeira escolha no tratamento de sepse em

neonatos (CLARK,2006), entretanto para crianças abaixo de cinco anos, porém acima da faixa de neonatos (até 28 dias) os dados em relação a escolha mais adequada quanto a antibioticoterapia ainda são muito limitados (BIBI,2012). Nos casos em que o agente etiológico seja definido por culturas ou que o paciente tenha apresentado indícios de resistência ao tratamento com o antibiótico instituído inicialmente, sem resposta adequada, os esquemas de antibióticos são modificados direcionando-se ao sítio da infecção e conforme a faixa etária do paciente (FUNCHS, 2018). Os antibióticos mais frequentemente encontrados em uso nos pacientes do nosso estudo foram penicilina cristalina, ampicilina, gentamicina, oxacilina, amicacina, meropenem, vancomicina, azitromicina e cefalosporinas de primeira, terceira e quarta geração. O antibiótico ampicilina foi utilizada em 50(67,56%) pacientes por uma média de 8,1 dias. Destes, 48(96%) foram associados à gentamicina, um caso (2%) foi associada a uma cefalosporina de 3º geração e 1(2%) caso foi utilizado como monoterapia. Em 15 (31,25%) dos pacientes dos 48 casos de associação de ampicilina com gentamicina houve necessidade de troca de antibiótico por falência no tratamento inicial e 5(10,41%) foram a óbito durante o internamento evidenciando uma efetividade de 58,33% para o tratamento instituído. Este dado está próximo do padrão esperado para países em desenvolvimento segundo DOWNEI, 2013 que que relatou uma taxa média de 57%.Gentamicina foi utilizada por 58(78,37%) pacientes por um período médio de 8,4 dias. Destes 48(82,75%) dos casos foram associados à ampicilina. Cinco 5(8,62%) dos pacientes em uso de gentamicina foram associados o uso com penicilina cristalina e 5(8,62%) em associação com oxacilina. A oxacilina foi utilizada em 27 (36,48%) dos pacientes por um período médio de 10,33 dias, tendo sido o esquema terapêutico de primeira escolha em 12(16,21%) pacientes e uma possível alternativa para a falha terapêutica à ampicilina em 15(20,27%) pacientes. A oxacilina foi utilizada juntamente amicacina em 18(66,66%) casos, com a gentamicina em 5(18,51%) pacientes e em 3(11,11%) dos casos, como monoterapia. Seis (22,22%) pacientes evoluíram para óbito em uso destes esquemas e 3(11,11%) precisaram mudar de medicação por falta de resposta adequada. Penicilina cristalina foi utilizada em 5(6,75%) pacientes sempre em associação com gentamicina por um tempo médio de 13,4 dias,esse esquema foi efetivo em apenas 1 (20%) caso os outros 4(80%) precisaram de alteração de esquema antibiótico. Amicacina foi utilizada em 27(36,48%) pacientes por um período médio de 8,3 dias. Quatro (5,40%) pacientes teve o relato de uso de azitromicina por um período médio de 14,25 dias. Em Dez(13,51%) casos foi descrito o uso de meropenem por um

período médio de 19,3 dias, sendo utilizada 8 (80%) vezes em associação com a vancomicina e 2 (20%) vezes e forma como monoterapia, dentre os 8 casos de associação de meropenem com vancomicina 3 (37,5%) evoluíram para o óbito. Vancomicina foi utilizada em 9 (12,16%) pacientes por um período médio de 15,66 dias, sendo 8 (88,88%) em associação com meropenem e 1(11,11%) isoladamente. Três (4,05%) pacientes fizeram uso de cefalosporina de primeira geração por um período médio de 9 dias, três(4,05%) dos pacientes fizeram uso de cefalosporina de terceira geração por um período médio de 9 dias e 5(6,75%) pacientes usaram cefalosporina de quarta geração por um tempo médio de 6,6 dias. Todos os pacientes utilizaram os esquemas acima descritos mediante sítio primário da infecção, resistência ao esquema de antibioticoterapia anterior evidenciado por piora clínica ou laboratorial em algum momento ou por resultado de culturas anteriormente solicitados, visto o início do tratamento muitas vezes ser empírico. Uma causa importante de morbimortalidade em pacientes sépticos é a presença de acometimento de infecção em sistema nervoso central. Devido à dificuldade de localizar o sítio de infecção, especificamente recém nascidos, a coleta de líquido cefalorraquidiano (LCR) é extremamente importante para evidenciar auxiliar esse sítio de infecção. Dentre os casos analisados nesse estudo, 33(44,59%) dos prontuários relataram coletas de LCR, 25(75,75%) das coletas apresentaram resultado normal enquanto que 8(24,24%) apresentaram resultado compatível com infecção bacteriana. A presença de contaminação do LCR apresentou possível relação com aumento do tempo de permanência hospitalar tendo média de permanência de 42,4 dias contra os 11,6 dias dos pacientes sem alterações no LCR.

## 5 CONCLUSÃO

Após análise dos dados do estudo, pode-se perceber que existe uma necessidade de atenção maior no manejo dos pacientes sépticos devido à gravidade do diagnóstico e evolução visto que o grupo analisado demonstrou uma taxa de mortalidade neonatal superior ao esperado. Faz-se importante uma maior investigação por hemocultura e antibiograma para estudo do possível aumento da resistência bacteriana na população atendida pelo Maria Lucinda, especialmente tendo em vista os recentes relatos de *Klebsiella pneumoniae*, bactéria mais presente nas hemoculturas deste estudo, multirresistentes em países em desenvolvimento como relatado por FUNCHS, 2018, BIBI, 20012 e LE DOARE, 2015.



Além disso é importante ressaltar a necessidade de um diagnóstico precoce da sepse de forma que se evite prognósticos desfavoráveis e de um maior acompanhamento laboratorial dos pacientes com exames como PCR visando um acompanhamento mais eficaz de resposta ao tratamento.

**Palavras chave:** Sepses, Antibacterianos, Mortalidade

## REFERÊNCIAS

1. BESEN, BAMP et al. Sepsis-3 definitions predict ICU mortality in a low-middle-income country. *Annual Intensive Care*, London, v. 6, n. 1, p. 107, Dez. 2016.
2. Bibi S, Chisti MJ, Akram F, et al. Ampicillin and gentamicin are a useful first-line combination for the management of sepsis in under-five children at an urban hospital in Bangladesh. *J Health Popul Nutr*. 2012;30:487–490.
3. [Fhttp://dx.doi.org/10.1097/inf.0000000000001846](http://dx.doi.org/10.1097/inf.0000000000001846).
4. CARNEIRO, António Henriques; GOMES, João Andrade.; POVOA, Pedro. Dear Sepsis-3, we are sorry to say that we don't like you. *Rev. bras. ter. intensiva*, São Paulo, v. 29, n. 1, p. 4-8, Mar. 2017.
5. Clark RH, Bloom BT, Spitzer AR, Gerstmann DR. Empiric use of ampicillin and cefotaxime, compared with ampicillin and gentamicin, for neonates at risk for sepsis is associated with an increased risk of neonatal death. *Pediatrics*. 2006;117:67–74
6. Downie L, Armiento R, Subhi R, Kelly J, Clifford V, Duke T. Community-acquired neonatal and infant sepsis in developing countries: efficacy of WHO's currently recommended antibiotics--systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child*. 2013;98(2):146–154. doi: 10.1136/archdischild-2012-302033.
7. Downey LC, Benjamin DK, Jr, Clark RH, et al. Urinary tract infection concordance with positive blood and cerebrospinal fluid cultures in the neonatal intensive care unit. *J Perinatol*. 2013;33(4):302-306.
8. EDWARDS, Morven S.; BAKER, Carol J. Sepsis in the newborn. *Krugman's Infectious Diseases of Children*, v. 11, p. 545-61, 2004.
9. FINKELSTEIN, Juliana Z. et al. Neonatal mortality in Argentina. Situation analysis from 2005 to 2014. *Archivos Argentinos de Pediatría*, [s.l.], v. 115, n. 04, p.343-349, 1 ago. 2017. Sociedad Argentina de Pediatría. <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.343>.
10. Fuchs A, Bielicki J, Mathur S, Sharland M, Van Den Anker JN. Reviewing the WHO guidelines for antibiotic use for sepsis in neonates and children. *Paediatr Int Child Health*. 2018;38(sup1):S3–S15. doi: 10.1080/20469047.2017.1408738.
11. GOLDSTEIN, Brahm; GIROIR, Brett; RANDOLPH, Adrienne. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics\*. *Pediatric critical care medicine*, v. 6, n. 1, p.2-8, 2005.
12. Greenberg RG, Kandefor S, Do BT, Smith PB, Stoll BJ, Bell EF, et al. . Late-onset sepsis in extremely premature infants: 2000–2011. *Pediatr Infect Dis J*. (2017) 36:774–9. 10.109
13. HASAN, Reem et al. Incidence and etiology of acute lower respiratory tract infections in hospitalized children younger than 5 years in rural Thailand. *The Pediatric infectious disease journal*, v. 33, n. 2, p. e45, 2014.

14. Le Doare K, Bielicki J, Heath PT, et al. Systematic review of antibiotic resistance rates among gram-negative bacteria in children with sepsis in resource-limited countries. *J Pediatr Infect Dis Soc.* 2015;4:11–20.
15. Lubell Y, Ashley EA, Turner C, Turner P, White NJ. Susceptibility of community-acquired pathogens to antibiotics in Africa and Asia in neonates--an alarmingly short review. *Trop Med Int Health* 2011;16:145-51. doi:10.1111/j.1365-3156.2010.02686.x.pmid:21078009
16. LUTHANDER, Joachim et al. Age and risk factors influence the microbial aetiology of bloodstream infection in children. *Acta paediatrica*, v. 102, n. 2, p.182-186, 2012.
17. MacArthur RD, Miller M, Albertson T, Panacek E, Johnson D, Teoh L, et al. Adequacy of early empiric antibiotic treatment and survival in severe sepsis: experience from the MONARCS trial. *Clin Infect Dis.* 2004;38:284–8
18. MANIACI, V. et al. Procalcitonin in young febrile infants for the detection of serious bacterial infections. *Pediatrics*, v. 122, n. 4, p.701-710, 2008
19. MARTIN, Lukas et al. The endothelial glycocalyx: new diagnostic and therapeutic approaches in sepsis. *Biomed research international*, v. 2016, p.1-8, 2016.
20. METSVAHT T, Ilmoja ML, Parm Ü, Maipuu L, Merila M, Lutsar I. Comparison of ampicillin plus gentamicin vs. penicillin plus gentamicin in empiric treatment of neonates at risk of early onset sepsis. *Acta Paediatr.* 2010;99(5):665–72.
21. MUKHERJEE, Arindam et al. NICE neonatal early onset sepsis guidance: greater consistency, but more investigations, and greater length of stay. *Archives of disease in childhood - fetal and neonatal edition*, v. 100, n. 3, p.248-249, 2014.
22. PEDRO, Taís da Costa São; MORCILLO, André Moreno; BARACAT, Emílio Carlos Elias. Etiologia e fatores prognósticos da sepse em crianças e adolescentes admitidos em terapia intensiva. *Rev. bras. ter. intensiva*, v. 27, n. 3, p. 240-246, 2015.
23. PINHEIRO, Bruno; OLIVEIRA, Júlio César; JARDIM, José Roberto. *Pneumonia Hospitalar*. São Paulo, 2002.
24. POLIN, R. A.. Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics*, v. 129, n. 5, p.1006-1015, 2012.
25. Pokhrel B., Koirala T., Shah G., Joshi S., Baral P. Bacteriological profile and antibiotic susceptibility of neonatal sepsis in neonatal intensive care unit of a tertiary hospital in Nepal. *BMC Pediatrics*. 2018;18(208):1–8
26. POSTELNICU, Radu; EVANS, Laura. Monitoring of the physical exam in sepsis. *Current opinion in critical care*, v. 23, n. 3, p.232-236, 2017. SINGER, M. et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Journal of the American Medical Association*, Chicago, v. 315, n. 8, p. 801-810, Feb. 2016.

27. Prusakowski MK, Chen AP. Pediatric Sepsis. *Emerg Med Clin North Am.* 2017;35(1):123–138. Sankar MJ, Agarwal R, Deorari AK, Paul VK. Sepsis in the newborn. *Indian J Pediatr.* 2008;75:261–6.
28. Simonsen KA, Andersonberry AL, Delair SF, Davies HD. Early-onset neonatal sepsis. *Clin Microbiol. Rev* (2014) 27:21–47. 10.1128/CMR.00031-13
29. Van den Bruel A., Thompson M.J., Haj-Hassan T., Stevens R., Moll H., Lakhanpaul M., Mant D. Diagnostic value of laboratory tests in identifying serious infections in febrile children: Systematic review. *BMJ.* 2011;342:d3082. doi: 10.1136/bmj.d3082.