

SEPSE NEONATAL: DIAGNÓSTICO PRECOCE E FATORES ASSOCIADOS

NEONATAL SEPSIS: EARLY DIAGNOSIS AND ASSOCIATED FACTORS

Ciências da Saúde • 11/09/2026

REGISTRO DOI: [10.70773/revistatopicos/789105882](https://doi.org/10.70773/revistatopicos/789105882)

Lilian Façanha da Silva Amorim¹

Any Kelry Rodrigues Ferreira²

Lucas Valença de Oliveira Vilela³

Júlia Valença de Oliveira Vilela⁴

Ana Clara Sampaio Bastos⁵

Andréia Fuentes Gonzalez de Oliveira⁶

Gabrielle Alencar Mariot⁷

Marina Meira Neves⁸

Enoque Silverio da Costa⁹

Geovanna Mendes Olímpio¹⁰

Paulo Andre Climaco Ruiz¹¹

Samuel Ferreira Lisboa¹²

Luana Marinho Leal¹³

RESUMO

A sepse neonatal constitui uma importante causa de morbimortalidade no período neonatal e permanece como um desafio diagnóstico devido à inespecificidade das manifestações clínicas, à rápida evolução do quadro e às limitações dos métodos diagnósticos disponíveis. O objetivo deste estudo foi analisar as principais estratégias relacionadas ao diagnóstico precoce da sepse neonatal e identificar os fatores associados ao seu desenvolvimento, com ênfase nos fatores maternos, perinatais e neonatais, nos parâmetros hematológicos e nos biomarcadores utilizados na prática clínica. Foi realizada uma revisão integrativa da literatura, de caráter descritivo e abordagem qualitativa, mediante buscas nas bases de dados PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), considerando publicações entre 2021 e 2026, nos idiomas português e inglês. Após a aplicação dos critérios de elegibilidade e das etapas de seleção, foram incluídos 14 estudos na análise final. Os resultados evidenciaram associação entre sepse neonatal e fatores como prematuridade, baixo peso ao nascer, corioamnionite, ruptura prematura de membranas e necessidade de intervenções invasivas. Entre os métodos diagnósticos, hemograma, proteína C-reativa e procalcitonina apresentaram utilidade como ferramentas auxiliares, embora com limitações quando empregados isoladamente. Biomarcadores como interleucina-6, interleucina-27 e microRNAs, além de modelos preditivos e estratégias de medicina de precisão, demonstraram potencial para ampliar a capacidade de identificação precoce dos recém-nascidos em risco. Conclui-se que o diagnóstico da sepse neonatal deve ser baseado em uma abordagem multimodal, integrando avaliação clínica, fatores de risco, exames laboratoriais e biomarcadores, de modo a favorecer o tratamento oportuno e reduzir a exposição desnecessária aos antimicrobianos.

Palavras-chave: Sepsis neonatal; diagnóstico precoce; recém-nascido; biomarcadores; fatores de risco.

ABSTRACT

Neonatal sepsis is a major cause of morbidity and mortality during the neonatal period and remains a diagnostic challenge due to the nonspecific nature of clinical manifestations, the rapid progression of the condition, and the limitations of available diagnostic methods. This study aimed to analyze key strategies for the early diagnosis of neonatal sepsis and to identify factors associated with its development—specifically maternal, perinatal, and neonatal factors, as well as hematological parameters and biomarkers used in clinical practice. An integrative literature review was conducted using a descriptive, qualitative approach; searches were performed in the PubMed and Virtual Health Library (VHL) databases, covering publications in Portuguese and English from 2021 to 2026. Following the application of eligibility criteria and selection procedures, 14 studies were included in the final analysis. The results revealed an association between neonatal sepsis and factors such as prematurity, low birth weight, chorioamnionitis, premature rupture of membranes, and the need for invasive interventions. Regarding diagnostic methods, complete blood counts, C-reactive protein, and procalcitonin proved useful as adjunctive tools, although they have limitations when used in isolation. Biomarkers such as interleukin-6, interleukin-27, and microRNAs—alongside predictive models and precision medicine strategies—demonstrated potential to enhance the early identification of at-risk newborns. The study concludes that the diagnosis of neonatal sepsis should rely on a multimodal approach integrating clinical assessment, risk factors, laboratory tests, and biomarkers to facilitate timely treatment and reduce unnecessary antimicrobial exposure.

Keywords: Neonatal sepsis; early diagnosis; newborn; biomarkers; risk factors.

1. INTRODUÇÃO

A sepse neonatal constitui uma das principais condições infecciosas associadas à morbimortalidade no período neonatal, particularmente entre recém-nascidos prematuros, de muito baixo peso e aqueles submetidos a cuidados intensivos. A condição resulta de uma resposta sistêmica à infecção em um organismo cujos mecanismos imunológicos ainda estão em desenvolvimento, o que pode favorecer evolução rápida para disfunção orgânica e agravamento clínico. A apresentação inicial, entretanto, nem sempre é específica, podendo manifestar-se por alterações discretas do estado geral, instabilidade térmica, alterações respiratórias, dificuldade alimentar ou mudanças na perfusão, dificultando a diferenciação entre infecção e outras condições próprias do período neonatal. Essa característica torna o reconhecimento precoce particularmente importante, sobretudo em recém-nascidos prematuros, nos quais a vulnerabilidade à infecção é maior (Li *et al.*, 2026; Vulcanescu *et al.*, 2025).

A sepse neonatal pode ser classificada, de forma geral, em de início precoce e de início tardio, considerando-se o momento de aparecimento do quadro e os mecanismos relacionados à aquisição da infecção. Na sepse de início precoce, fatores maternos e perinatais assumem papel relevante, incluindo infecção ou colonização materna, ruptura prolongada de membranas, corioamnionite, prematuridade e determinadas intercorrências obstétricas. Já a sepse de início tardio apresenta relação mais estreita com a permanência hospitalar, exposição a procedimentos

invasivos, dispositivos intravasculares e outras circunstâncias relacionadas à assistência neonatal. Em recém-nascidos muito prematuros, a combinação entre imaturidade imunológica, necessidade de suporte intensivo e maior exposição a procedimentos aumenta a complexidade da prevenção e do reconhecimento da doença (Guo *et al.*, 2023; Li *et al.*, 2026).

O diagnóstico representa um dos principais desafios na abordagem da sepse neonatal. A hemocultura permanece como importante referência para a confirmação microbiológica, porém seu resultado não está disponível imediatamente e pode sofrer influência do volume de sangue coletado, exposição prévia a antimicrobianos e outros fatores relacionados à obtenção da amostra. Paralelamente, parâmetros hematológicos e marcadores inflamatórios vêm sendo investigados como ferramentas auxiliares para identificar recém-nascidos com maior probabilidade de infecção. Entretanto, nenhum marcador isolado apresenta desempenho suficiente para substituir a avaliação clínica e microbiológica. A análise de parâmetros do hemograma, por exemplo, demonstra utilidade limitada quando utilizada isoladamente, embora determinadas medidas, como a razão entre neutrófilos imaturos e totais, possam acrescentar informações à avaliação diagnóstica (Hyde *et al.*, 2025; Leeuwen *et al.*, 2024).

Nesse contexto, diferentes biomarcadores têm sido estudados com o objetivo de reduzir o intervalo entre o início da infecção e seu reconhecimento clínico. Proteína C-reativa, procalcitonina, interleucinas, volume médio dos neutrófilos, microRNAs e outros marcadores apresentam resultados distintos conforme o momento da coleta, o tipo de sepse, a idade gestacional e a população estudada. Entre essas possibilidades, a interleucina-6 apresentou

desempenho diagnóstico promissor na sepse neonatal de início tardio, enquanto estudos recentes também apontam resultados favoráveis para a interleucina-27, cuja sensibilidade e especificidade agrupadas foram superiores às observadas para a proteína C-reativa em uma metanálise recente. Apesar desses resultados, diferenças entre pontos de corte, métodos laboratoriais e características clínicas dos pacientes ainda dificultam a adoção de um biomarcador único como ferramenta definitiva para o diagnóstico precoce (Alansari *et al.*, 2025; Liu *et al.*, 2026).

A identificação dos fatores associados à sepse e o aprimoramento das estratégias de diagnóstico precoce possuem, portanto, importância direta para a assistência neonatal. Reconhecer os recém-nascidos com maior risco pode favorecer uma vigilância clínica mais direcionada, enquanto a utilização adequada de exames laboratoriais e biomarcadores pode contribuir para decisões mais individualizadas quanto à investigação e ao tratamento antimicrobiano. Ao mesmo tempo, o uso indiscriminado de antibióticos em recém-nascidos sem infecção confirmada pode expor essa população a consequências desnecessárias, reforçando a necessidade de métodos capazes de distinguir precocemente os casos verdadeiramente infectados daqueles que apresentam sinais inespecíficos (Sundara *et al.*, 2025; Rees *et al.*, 2023).

Diante desse cenário, o presente estudo tem como objetivo analisar as evidências disponíveis sobre o diagnóstico precoce da sepse neonatal e os principais fatores associados à sua ocorrência, considerando características maternas, perinatais e neonatais, além do desempenho de marcadores laboratoriais e novas ferramentas diagnósticas.

2. METODOLOGIA

2.1. Tipo de Estudo

Este estudo trata-se de uma revisão integrativa da literatura, de caráter descritivo e abordagem qualitativa, desenvolvida com o objetivo de reunir, analisar e sintetizar evidências científicas relacionadas ao diagnóstico precoce da sepse neonatal e aos principais fatores associados à sua ocorrência. A escolha desse método possibilita integrar resultados provenientes de diferentes desenhos de estudo, permitindo uma compreensão abrangente do problema e contemplando aspectos relacionados à identificação clínica da sepse, aos fatores de risco maternos, perinatais e neonatais, bem como ao desempenho de marcadores laboratoriais e novas ferramentas utilizadas na investigação diagnóstica.

A revisão foi desenvolvida a partir da definição do tema e da questão norteadora, seguida da elaboração da estratégia de busca, identificação das publicações potencialmente relevantes, aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, seleção dos estudos, organização das informações e análise dos resultados. A síntese foi direcionada para evidências recentes sobre a identificação de recém-nascidos com maior risco de sepse e sobre métodos capazes de auxiliar o reconhecimento da infecção em fases iniciais, considerando tanto parâmetros hematológicos e marcadores inflamatórios tradicionais quanto biomarcadores emergentes e estratégias de predição.

A questão norteadora estabelecida para conduzir a pesquisa foi: quais são as principais evidências relacionadas ao diagnóstico precoce da sepse neonatal e quais fatores maternos, perinatais e

neonatais estão associados à sua ocorrência, considerando o desempenho de biomarcadores, parâmetros hematológicos e outras ferramentas diagnósticas?

2.2. Estratégia de Busca

A pesquisa bibliográfica foi realizada nas bases de dados PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), selecionadas por sua relevância na área das ciências da saúde e pela ampla disponibilidade de estudos nacionais e internacionais relacionados à neonatologia, infectologia e diagnóstico de sepse. A utilização dessas bases teve como finalidade ampliar a identificação de publicações relacionadas à sepse neonatal, contemplando estudos voltados tanto aos fatores associados à doença quanto à avaliação de métodos laboratoriais e estratégias destinadas ao diagnóstico precoce.

Para a realização da busca foram utilizados descritores e palavras-chave relacionados à sepse neonatal, ao diagnóstico e aos principais fatores associados à condição. Entre os termos empregados estiveram “neonatal sepsis”, “neonatal septicemia”, “early-onset sepsis”, “late-onset sepsis”, “neonatal infection”, “early diagnosis”, “diagnosis”, “biomarkers”, “risk factors”, “premature infants”, “preterm infants”, “C-reactive protein”, “procalcitonin”, “interleukin-6”, “interleukin-27”, “complete blood count”, “neutrophil volume” e “microRNAs”. Também foram utilizados termos relacionados a fatores maternos e perinatais, incluindo “maternal risk factors”, “perinatal risk factors”, “prematurity”, “premature rupture of membranes”, “chorioamnionitis” e “maternal infection”.

Os descritores foram combinados utilizando os operadores booleanos AND e OR, de acordo com a necessidade de ampliar ou

restringir os resultados encontrados. Entre as combinações utilizadas estiveram “neonatal sepsis AND early diagnosis”, “neonatal sepsis AND biomarkers”, “neonatal sepsis AND risk factors”, “early-onset sepsis AND biomarkers”, “neonatal sepsis AND C-reactive protein”, “neonatal sepsis AND procalcitonin”, “neonatal sepsis AND interleukin-6”, “neonatal sepsis AND interleukin-27”, “neonatal sepsis AND complete blood count” e “neonatal sepsis AND premature infants”.

Também foram realizadas buscas direcionadas a métodos diagnósticos específicos, considerando a crescente investigação de biomarcadores capazes de complementar a avaliação clínica e microbiológica. Dessa forma, foram contemplados estudos sobre marcadores inflamatórios, parâmetros hematológicos, alterações celulares, microRNAs e modelos de predição destinados à identificação precoce de recém-nascidos com maior probabilidade de sepse. Essa estratégia permitiu abordar o diagnóstico sob diferentes perspectivas, evitando restringir a análise a um único exame ou marcador.

2.3. Período e Critérios de Seleção

Foram priorizados artigos publicados entre 2016 e 2026, com o objetivo de reunir evidências contemporâneas sobre o diagnóstico da sepse neonatal e os fatores relacionados à sua ocorrência. A delimitação temporal buscou contemplar a evolução recente das estratégias diagnósticas, especialmente diante do desenvolvimento de novos biomarcadores e métodos de análise, sem desconsiderar estudos recentes que sintetizam evidências provenientes de períodos anteriores.

Foram considerados elegíveis artigos científicos publicados em português ou inglês, encontrados nas bases PubMed e/ou BVS, que apresentassem relação direta com a questão norteadora. Foram incluídos estudos envolvendo recém-nascidos, especialmente aqueles com sepse confirmada ou suspeita, que investigassem fatores associados à doença, métodos de diagnóstico, biomarcadores, parâmetros hematológicos ou estratégias destinadas à identificação precoce da infecção.

Também foram considerados trabalhos que analisassem diferentes apresentações da sepse neonatal, incluindo sepse de início precoce e sepse de início tardio, além de estudos envolvendo recém-nascidos prematuros e de muito baixa idade gestacional. Essa diferenciação foi considerada importante devido às diferenças existentes entre os mecanismos relacionados à aquisição da infecção e aos fatores de risco presentes nos diferentes grupos neonatais.

Quanto ao desenho metodológico, foram priorizadas revisões sistemáticas, metanálises e estudos observacionais, além de trabalhos relacionados ao desenvolvimento ou à avaliação de modelos de predição diagnóstica. Revisões sistemáticas e metanálises receberam especial atenção por permitirem a análise conjunta de evidências provenientes de diferentes populações e contextos, especialmente na avaliação da acurácia de biomarcadores e da associação entre fatores perinatais e ocorrência de sepse.

Foram excluídas publicações que não apresentassem relação direta com a questão norteadora, estudos realizados exclusivamente com crianças maiores, adolescentes ou adultos, trabalhos voltados

exclusivamente para infecções não relacionadas ao período neonatal e estudos que não apresentassem informações relevantes sobre diagnóstico, fatores associados ou identificação precoce da sepse. Também foram excluídos editoriais, cartas ao editor, comentários, notícias e publicações sem características metodológicas compatíveis com os objetivos da revisão. Estudos duplicados encontrados nas diferentes bases foram considerados uma única vez.

2.4. Seleção e Análise dos Estudos

A seleção dos estudos ocorreu inicialmente por meio da identificação das publicações recuperadas nas bases PubMed e BVS. Após a busca, foram avaliados os títulos e resumos dos trabalhos potencialmente relacionados ao tema, considerando sua pertinência em relação à questão norteadora. Os estudos considerados elegíveis foram posteriormente analisados de maneira mais detalhada, levando em consideração os critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos e a disponibilidade de informações relevantes para a síntese proposta.

Durante a seleção, foram observadas características como população estudada, idade gestacional, classificação da sepse, definição utilizada para confirmação do diagnóstico, fatores de risco avaliados, biomarcadores investigados, métodos laboratoriais empregados, grupo de comparação e principais resultados. Também foram consideradas as características metodológicas dos estudos, as medidas de associação ou acurácia diagnóstica apresentadas e as limitações descritas pelos próprios autores.

A análise procurou diferenciar os estudos direcionados aos fatores associados à ocorrência da sepse daqueles que avaliaram especificamente métodos destinados ao diagnóstico precoce. Entre os primeiros, foram considerados fatores maternos, obstétricos, perinatais e neonatais, incluindo prematuridade e condições relacionadas ao período gestacional e ao nascimento. Entre os estudos diagnósticos, foram analisados parâmetros hematológicos, proteína C-reativa, procalcitonina, interleucinas, volume médio dos neutrófilos, microRNAs e outros marcadores investigados como possíveis ferramentas auxiliares.

Após a seleção, as informações dos estudos foram organizadas considerando autor, ano de publicação, desenho metodológico, população investigada, tipo de sepse avaliada, fator de risco ou método diagnóstico analisado e principais resultados. Quando disponíveis, também foram consideradas medidas quantitativas, como sensibilidade, especificidade, área sob a curva ROC, odds ratio, risco relativo e outras estimativas de efeito ou desempenho diagnóstico.

Os estudos foram posteriormente agrupados de acordo com os principais eixos temáticos identificados. O primeiro eixo compreendeu os fatores maternos, perinatais e neonatais associados à sepse, com atenção especial à prematuridade e às condições relacionadas ao nascimento. O segundo concentrou-se nos parâmetros hematológicos utilizados na investigação da doença. O terceiro abordou biomarcadores inflamatórios, incluindo proteína C-reativa, procalcitonina e interleucinas. O quarto contemplou biomarcadores emergentes e estratégias alternativas, como microRNAs, volume médio dos neutrófilos e modelos de predição. Por fim, foram consideradas as diferenças relacionadas à

sepse de início precoce e tardio e suas implicações para a escolha dos métodos diagnósticos.

A síntese dos resultados foi realizada de forma qualitativa e descritiva, não sendo conduzida uma nova metanálise. Essa escolha esteve relacionada à heterogeneidade existente entre os estudos selecionados, que apresentaram diferenças quanto às populações investigadas, idade gestacional, definição de sepse, momento da coleta dos exames, métodos laboratoriais, pontos de corte, biomarcadores analisados e critérios utilizados para confirmação da infecção. Dessa forma, os resultados foram analisados individualmente e posteriormente integrados de acordo com os temas identificados.

A discussão dos achados foi estruturada de maneira a relacionar os fatores associados à sepse neonatal com as limitações do diagnóstico clínico e laboratorial. Foram considerados, ainda, os possíveis benefícios e limitações dos diferentes biomarcadores e parâmetros hematológicos, a contribuição de modelos preditivos e de novas tecnologias diagnósticas e a importância da combinação entre avaliação clínica, investigação microbiológica e marcadores auxiliares. Essa organização permitiu abordar o diagnóstico precoce não como resultado de um único exame, mas como um processo que envolve a integração de informações clínicas, epidemiológicas e laboratoriais.

3. RESULTADOS

A busca e a seleção dos estudos permitiram reunir 14 publicações diretamente relacionadas ao diagnóstico precoce da sepse neonatal e aos fatores associados à ocorrência da doença. Os estudos

selecionados foram publicados entre 2021 e 2026 e apresentaram diferentes desenhos metodológicos, com predominância de revisões sistemáticas e metanálises, além de trabalhos voltados à avaliação de biomarcadores, parâmetros hematológicos, fatores de risco perinatais e modelos de predição. Embora apresentassem diferenças quanto às populações investigadas, definições de sepse, idade gestacional e métodos diagnósticos, os estudos convergiram para a necessidade de integrar avaliação clínica, fatores de risco e exames laboratoriais para aumentar a capacidade de identificação precoce dos recém-nascidos com maior probabilidade de infecção.

Observou-se concentração de publicações recentes, especialmente entre 2024 e 2026, período marcado pelo aumento de estudos direcionados à avaliação de novos biomarcadores e à comparação entre diferentes métodos diagnósticos. Entre os principais temas identificados estiveram os fatores maternos e perinatais relacionados à sepse de início precoce, a maior vulnerabilidade dos recém-nascidos muito prematuros, o desempenho de parâmetros do hemograma, a utilização da proteína C-reativa e de outros marcadores inflamatórios, além da investigação de interleucinas, microRNAs, volume médio dos neutrófilos e modelos de predição.

A Tabela 1 apresenta as principais características dos estudos incluídos, considerando autoria e ano de publicação, desenho metodológico, objetivo principal e principais achados.

Tabela 1. Características dos estudos incluídos na revisão de literatura

Autor/Ano	Tipo de estudo	Objetivo principal	Principais achados
-----------	----------------	--------------------	--------------------

Liu <i>et al.</i> (2026)	Revisão sistemática e metanálise	Avaliar o desempenho diagnóstico da interleucina-27 e da proteína C-reativa na sepse neonatal.	A IL-27 apresentou desempenho diagnóstico promissor e, na análise conjunta, mostrou capacidade discriminatória superior à PCR em diferentes parâmetros avaliados. Os resultados reforçaram o potencial da IL-27 como biomarcador auxiliar no diagnóstico da sepse neonatal.
Li <i>et al.</i> (2026)	Revisão sistemática e metanálise	Estimar a prevalência e identificar fatores de risco para sepse neonatal entre recém-nascidos muito prematuros na China.	A sepse apresentou ocorrência relevante entre os recém-nascidos muito prematuros. Prematuridade extrema, condições clínicas graves e exposição a procedimentos e cuidados intensivos estiveram entre os fatores associados ao desenvolvimento da infecção.
Hyde <i>et al.</i> (2025)	Revisão sistemática e metanálise	Avaliar o desempenho do hemograma no diagnóstico de sepse neonatal confirmada por cultura.	Parâmetros do hemograma apresentaram desempenho diagnóstico variável e limitado quando utilizados isoladamente. Os resultados indicaram que alterações hematológicas podem contribuir para a

			avaliação, mas não devem ser utilizadas como único critério para confirmação ou exclusão da sepse.
Alansari <i>et al.</i> (2025)	Revisão sistemática e metanálise	Avaliar a acurácia diagnóstica da interleucina-6 na sepse neonatal de início tardio.	A IL-6 demonstrou capacidade diagnóstica relevante para identificação da sepse neonatal tardia, apresentando potencial para complementar a avaliação clínica e os exames laboratoriais convencionais.
Sundara <i>et al.</i> (2025)	Revisão sistemática	Comparar proteína C-reativa e procalcitonina no diagnóstico precoce da sepse neonatal.	PCR e procalcitonina demonstraram utilidade como marcadores auxiliares, porém apresentaram diferenças relacionadas ao momento da coleta, resposta inflamatória e contexto clínico. A combinação de marcadores pode oferecer maior utilidade do que a utilização isolada de um único exame.
Vulcanescu <i>et al.</i> (2025)	Revisão sistemática	Avaliar fatores maternos, influências socioeconômicas, biomarcadores neonatais e estratégias de manejo da sepse de início precoce em recém-nascidos	Fatores maternos e perinatais apresentaram relação importante com o risco de sepse precoce. Corioamnionite, infecções maternas, ruptura prolongada de membranas e prematuridade foram

		prematturos tardios e a termo.	destacados entre os fatores associados.
Leeuwen <i>et al.</i> (2024)	Revisão sistemática e metanálise	Avaliar o valor diagnóstico de biomarcadores maternos, do sangue do cordão e do recém-nascido na sepse de início precoce.	Diferentes biomarcadores apresentaram capacidade variável de discriminar recém-nascidos com e sem sepse. A combinação de informações maternas, do cordão umbilical e do recém-nascido mostrou potencial para aprimorar a identificação de casos.
Huang <i>et al.</i> (2025)	Metanálise em rede	Comparar a acurácia de diferentes parâmetros hematológicos utilizados no diagnóstico de sepse neonatal.	Os parâmetros hematológicos apresentaram desempenhos distintos. Alguns indicadores demonstraram maior capacidade discriminatória, mas nenhum parâmetro isolado foi suficiente para estabelecer o diagnóstico de forma definitiva.
Mishra <i>et al.</i> (2025)	Revisão sistemática e metanálise	Avaliar o desempenho diagnóstico do volume médio dos neutrófilos na sepse neonatal.	O volume médio dos neutrófilos apresentou potencial como marcador auxiliar para identificação de sepse neonatal, embora diferenças entre estudos e pontos de corte limitem sua utilização isolada na prática clínica.

Zhao <i>et al.</i> (2024)	Revisão sistemática e metanálise	Avaliar a capacidade diagnóstica dos microRNAs na sepse neonatal.	Diferentes microRNAs apresentaram associação com a presença de sepse e capacidade discriminatória promissora. Os resultados indicaram potencial para utilização futura como biomarcadores, embora sejam necessários estudos para padronização e validação clínica.
Guo <i>et al.</i> (2023)	Metanálise de estudos observacionais	Identificar fatores de risco perinatais associados à sepse neonatal de início precoce.	Diversos fatores maternos e perinatais estiveram associados ao risco de sepse precoce, destacando-se condições infecciosas maternas, alterações relacionadas às membranas e características do nascimento.
Rees <i>et al.</i> (2023)	Revisão sistemática e metanálise	Avaliar o valor diagnóstico de quatro biomarcadores na sepse neonatal em países de baixa e média renda.	Os biomarcadores avaliados demonstraram capacidade diagnóstica variável. Os resultados ressaltaram a importância de considerar o contexto assistencial e a disponibilidade de recursos na aplicação de marcadores laboratoriais.

Sahu <i>et al.</i> (2022)	Revisão sobre modelos de predição	Avaliar modelos utilizados para a detecção precoce da sepse neonatal.	Modelos de predição baseados na combinação de características clínicas, fatores de risco e exames laboratoriais apresentaram potencial para identificar recém-nascidos com maior probabilidade de sepse antes da confirmação microbiológica.
Agudelo-Pérez <i>et al.</i> (2021)	Revisão sistemática e metanálise	Avaliar estratégias relacionadas à medicina de precisão para o diagnóstico da sepse neonatal.	Diferentes biomarcadores e estratégias diagnósticas demonstraram potencial para individualizar a identificação da sepse. Os resultados reforçaram a possibilidade de integrar características clínicas e marcadores biológicos para melhorar a precisão diagnóstica.

Fonte: Elaborado pelos autores, 2026.

A análise dos estudos incluídos demonstrou que o diagnóstico da sepse neonatal permanece dependente da integração entre dados clínicos, fatores de risco e exames complementares. Os trabalhos relacionados aos fatores associados destacaram a importância das características maternas, obstétricas e neonatais, enquanto os estudos diagnósticos demonstraram que os diferentes biomarcadores apresentam desempenhos distintos conforme o tipo

de sepse, o momento da coleta e as características da população avaliada. Entre os estudos selecionados, aqueles direcionados aos recém-nascidos prematuros chamaram atenção para a maior vulnerabilidade dessa população e para a necessidade de estratégias de vigilância mais direcionadas.

A Tabela 2 sintetiza os principais resultados encontrados nos estudos selecionados, organizando-os de acordo com os principais eixos relacionados ao diagnóstico precoce e aos fatores associados à sepse neonatal.

Tabela 2. Principais achados relacionados ao diagnóstico precoce e aos fatores associados à sepse neonatal

Aspecto	Atualizações encontradas na literatura	Principais referências
Prematuridade	Recém-nascidos muito prematuros apresentam maior vulnerabilidade à sepse, em razão da imaturidade imunológica, maior exposição a procedimentos invasivos e necessidade prolongada de cuidados intensivos.	Li <i>et al.</i> (2026); Vulcanescu <i>et al.</i> (2025)
Fatores maternos	Infecção materna, corioamnionite e outras condições infecciosas durante a gestação estiveram relacionadas ao aumento do risco de sepse neonatal, principalmente nos casos de início precoce.	Guo <i>et al.</i> (2023); Vulcanescu <i>et al.</i> (2025)
Fatores perinatais	Condições relacionadas ao nascimento, incluindo alterações das membranas e determinadas intercorrências obstétricas, apresentaram associação com sepse neonatal de início precoce.	Guo <i>et al.</i> (2023); Leeuwen <i>et al.</i> (2024)

Sepse de início precoce	A avaliação de fatores maternos, perinatais e biomarcadores neonatais pode auxiliar na identificação de recém-nascidos com maior risco antes da confirmação microbiológica.	Leeuwen <i>et al.</i> (2024); Vulcanescu <i>et al.</i> (2025)
Sepse de início tardio	A avaliação de biomarcadores inflamatórios, particularmente IL-6, apresenta potencial para auxiliar o diagnóstico em recém-nascidos com suspeita de sepsis tardia.	Alansari <i>et al.</i> (2025)
Hemograma	Parâmetros hematológicos podem fornecer informações complementares, mas apresentam desempenho variável e não são suficientes, isoladamente, para confirmar ou excluir a doença.	Hyde <i>et al.</i> (2025); Huang <i>et al.</i> (2025)
Proteína C-reativa	A PCR apresenta utilidade como marcador auxiliar, porém seu desempenho depende do momento da avaliação e da evolução da resposta inflamatória.	Liu <i>et al.</i> (2026); Sundara <i>et al.</i> (2025)
Procalcitonina	A procalcitonina apresenta potencial para auxiliar na identificação da sepsis, podendo complementar a PCR e outros dados clínicos e laboratoriais.	Sundara <i>et al.</i> (2025); Rees <i>et al.</i> (2023)
Interleucina-6	A IL-6 apresentou desempenho diagnóstico relevante, especialmente na investigação da sepsis neonatal de início tardio.	Alansari <i>et al.</i> (2025); Leeuwen <i>et al.</i> (2024)
Interleucina-27	A IL-27 demonstrou potencial como biomarcador diagnóstico, apresentando resultados promissores em comparação com marcadores inflamatórios convencionais.	Liu <i>et al.</i> (2026)
Volume médio dos neutrófilos	O volume médio dos neutrófilos apresentou potencial como marcador	Mishra <i>et al.</i> (2025)

	adicional para identificação de sepse neonatal.	
MicroRNAs	Diferentes microRNAs demonstraram capacidade discriminatória para sepse neonatal, embora ainda sejam necessários estudos de validação e padronização.	Zhao <i>et al.</i> (2024)
Biomarcadores em diferentes contextos	O desempenho dos biomarcadores pode variar conforme população, recursos disponíveis, momento da coleta e definição utilizada para sepse.	Rees <i>et al.</i> (2023); Agudelo-Pérez <i>et al.</i> (2021)
Modelos preditivos	Modelos que combinam dados clínicos, fatores de risco e marcadores laboratoriais apresentam potencial para antecipar a identificação de recém-nascidos com maior probabilidade de sepse.	Sahu <i>et al.</i> (2022); Agudelo-Pérez <i>et al.</i> (2021)
Medicina de precisão	A integração de características individuais e diferentes marcadores pode favorecer estratégias diagnósticas mais direcionadas e individualizadas.	Agudelo-Pérez <i>et al.</i> (2021)

Fonte: Elaborado pelos autores, 2026.

A análise temática dos resultados evidenciou três grandes grupos de achados. O primeiro esteve relacionado aos fatores associados à ocorrência da sepse, com destaque para prematuridade, condições maternas e intercorrências perinatais. O segundo envolveu os métodos laboratoriais tradicionalmente utilizados na investigação da infecção, principalmente hemograma, proteína C-reativa e procalcitonina. O terceiro reuniu estratégias diagnósticas emergentes, incluindo interleucinas, volume médio dos neutrófilos, microRNAs e modelos de predição.

Entre os fatores associados, a prematuridade ocupou posição de destaque nos estudos analisados. Os recém-nascidos muito prematuros apresentam características que favorecem a ocorrência de infecção, incluindo imaturidade das barreiras naturais, desenvolvimento incompleto da resposta imunológica e maior necessidade de procedimentos invasivos. Além disso, a permanência prolongada em unidades de terapia intensiva neonatal amplia a exposição a dispositivos e intervenções que podem favorecer a aquisição de infecções. A identificação desses fatores antes ou nas primeiras manifestações clínicas pode contribuir para estabelecer níveis de vigilância compatíveis com o risco individual de cada recém-nascido.

Os estudos direcionados à sepse de início precoce demonstraram ainda a importância das condições maternas e perinatais. Infecções maternas, corioamnionite e alterações relacionadas às membranas foram identificadas entre os fatores associados ao desenvolvimento da infecção. A presença desses fatores não determina isoladamente a ocorrência de sepse, mas pode modificar a probabilidade pré-teste e auxiliar na decisão sobre quais recém-nascidos necessitam de observação mais próxima e investigação complementar.

Em relação aos métodos laboratoriais, os resultados demonstraram que os parâmetros hematológicos permanecem relevantes por sua disponibilidade e facilidade de obtenção, mas apresentam limitações importantes. O hemograma pode apresentar alterações em recém-nascidos infectados, porém modificações semelhantes podem ocorrer em situações não infecciosas próprias do período neonatal. Por esse motivo, os estudos avaliados não sustentaram a utilização de um parâmetro hematológico isolado como ferramenta suficiente para confirmar ou excluir sepse.

A proteína C-reativa e a procalcitonina apresentaram resultados mais promissores como marcadores auxiliares, embora também estejam sujeitas a limitações relacionadas ao momento em que são avaliadas. A resposta inflamatória pode sofrer alterações durante a evolução da infecção, fazendo com que um resultado inicial não necessariamente represente o comportamento posterior do processo infeccioso. Essa característica reforça a importância da interpretação dos marcadores em conjunto com a evolução clínica e com outros elementos da investigação diagnóstica.

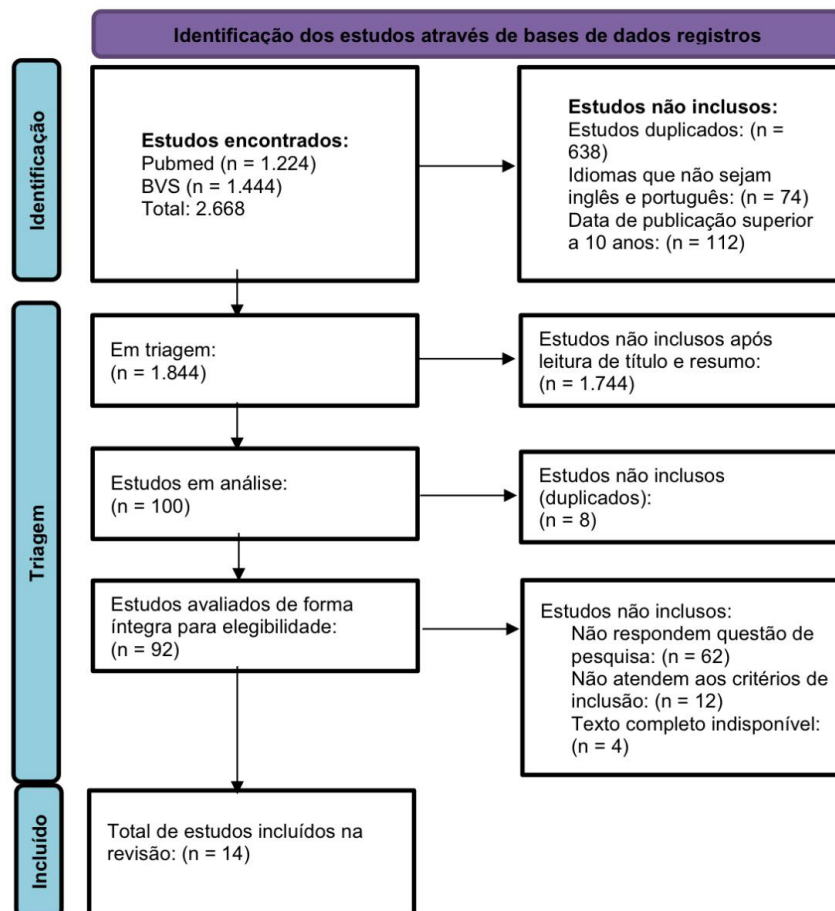
Os estudos sobre biomarcadores emergentes ampliaram as possibilidades de investigação. A IL-6 apresentou resultados relevantes principalmente na sepse de início tardio, enquanto a IL-27 mostrou desempenho promissor em comparação com a proteína C-reativa. O volume médio dos neutrófilos também demonstrou potencial como marcador auxiliar, e os estudos envolvendo microRNAs apontaram para uma possibilidade futura de identificação molecular mais específica da infecção. Apesar desses resultados, a aplicação desses marcadores ainda depende de validação em diferentes populações, padronização dos métodos e definição de pontos de corte que possam ser utilizados de maneira consistente.

Outra linha de investigação identificada correspondeu aos modelos de predição e às estratégias relacionadas à medicina de precisão. Em vez de depender de uma única variável, essas abordagens procuram combinar informações clínicas, fatores de risco e resultados laboratoriais para estimar a probabilidade de sepse em determinado recém-nascido. Essa perspectiva apresenta particular importância em uma condição na qual os sinais clínicos iniciais

podem ser inespecíficos e os resultados microbiológicos podem não estar imediatamente disponíveis.

De maneira geral, os 14 estudos analisados apontaram que o diagnóstico precoce da sepse neonatal não deve depender exclusivamente de um biomarcador ou de uma alteração laboratorial isolada. Os resultados favorecem uma abordagem integrada, na qual características maternas e perinatais, idade gestacional, condição clínica do recém-nascido, parâmetros hematológicos e marcadores inflamatórios sejam interpretados conjuntamente. Os biomarcadores mais recentes apresentam perspectivas relevantes, mas ainda não substituem a avaliação clínica e microbiológica.

Figura 1. Fluxograma do processo de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos estudos selecionados para a revisão de literatura, adaptado das recomendações PRISMA



Fonte: Elaborado pelos autores, 2026.

Após a aplicação das etapas de identificação, triagem e avaliação de elegibilidade, foram selecionados 14 estudos para compor a presente revisão. As publicações incluídas apresentaram diferentes abordagens metodológicas e permitiram reunir evidências sobre fatores maternos, perinatais e neonatais associados à sepse, além de informações relacionadas ao desempenho de métodos hematológicos, marcadores inflamatórios, biomarcadores emergentes e modelos de predição. Esses estudos constituíram a base para a análise dos principais aspectos relacionados ao diagnóstico precoce e aos fatores associados à sepse neonatal, que serão aprofundados na discussão.

4. DISCUSSÃO

4.1. Fatores Maternos e Perinatais Associados à Sepse Neonatal

A ocorrência da sepse neonatal está relacionada a um conjunto de fatores que se estabelecem ainda durante a gestação, no período intraparto e nas primeiras horas de vida. Entre os estudos analisados, os fatores maternos e perinatais assumiram importância particular na sepse de início precoce, uma vez que a exposição do recém-nascido a determinados agentes infecciosos pode ocorrer antes ou durante o nascimento. Infecções maternas, corioamnionite, ruptura prolongada das membranas e outras intercorrências obstétricas podem modificar o risco individual de infecção e, conseqüentemente, a necessidade de vigilância após o nascimento. Essa relação é especialmente relevante porque os sinais clínicos iniciais da sepse podem ser pouco específicos, fazendo com que a identificação prévia de condições associadas ao maior risco contribua para uma avaliação neonatal mais direcionada (Guo et al., 2023; Vulcanescu *et al.*, 2025).

A presença de infecção ou inflamação materna constitui um dos elementos que merece maior atenção na avaliação do risco neonatal. Processos infecciosos do trato genital ou condições inflamatórias intra-amnióticas podem favorecer a exposição fetal a microrganismos ou a produtos inflamatórios antes mesmo do nascimento. Nesse cenário, o risco não depende exclusivamente da presença de um agente etiológico identificado, mas também da intensidade e da duração do processo infeccioso e das condições obstétricas associadas. Guo *et al.* (2023), ao analisarem fatores perinatais relacionados à sepse neonatal de início precoce, identificaram associações entre diferentes condições maternas e perinatais e o desenvolvimento da infecção. Vulcanescu *et al.* (2025), por sua vez, destacaram a influência conjunta dos fatores maternos, das condições socioeconômicas e das características do recém-

nascido na determinação do risco de sepse precoce, reforçando que a avaliação não deve ser baseada em uma única variável.

A ruptura prolongada das membranas representa outro elemento importante nesse contexto. A perda da integridade das membranas ovulares por período prolongado amplia a possibilidade de ascensão de microrganismos do trato genital materno para o ambiente intrauterino, especialmente quando acompanhada por outros fatores de risco. Entretanto, a presença isolada desse fator não deve ser interpretada como sinônimo de infecção neonatal, pois a probabilidade de sepse resulta da interação entre duração da ruptura, presença de sinais de infecção materna, idade gestacional e condições clínicas do recém-nascido. Essa distinção é relevante para a prática clínica, pois uma estratégia baseada exclusivamente em fatores de risco pode aumentar a exposição de recém-nascidos sem infecção a investigações e tratamentos desnecessários. A utilidade desses fatores está, sobretudo, em modificar a probabilidade clínica inicial e orientar a intensidade da observação e da investigação complementar (Guo *et al.*, 2023; Leeuwen *et al.*, 2024).

A interpretação dos fatores maternos e perinatais também deve considerar a realidade assistencial na qual o recém-nascido está inserido. Condições socioeconômicas, acesso ao pré-natal, identificação e tratamento oportuno de infecções durante a gestação e disponibilidade de assistência obstétrica podem interferir tanto na exposição aos fatores de risco quanto na possibilidade de reconhecimento precoce da doença. Dessa forma, a avaliação do risco de sepse neonatal não deve ser reduzida a uma lista fixa de condições obstétricas, mas incorporada a uma análise individualizada que considere o contexto materno, a história do parto e o estado clínico do recém-nascido. Essa abordagem permite

utilizar os fatores de risco como instrumentos de estratificação, evitando que sejam empregados isoladamente para estabelecer o diagnóstico de sepse (Vulcanescu *et al.*, 2025; Agudelo-Pérez *et al.*, 2021).

4.2. Prematuridade, Vulnerabilidade Neonatal e Sepse de Início Precoce

A prematuridade constitui um dos principais elementos associados à vulnerabilidade para sepse neonatal e apresenta importância ainda maior entre recém-nascidos muito prematuros. A imaturidade imunológica característica desse período é acompanhada por limitações das barreiras físicas e químicas, menor capacidade de resposta a determinados agentes infecciosos e maior dificuldade para desenvolver uma resposta inflamatória eficaz e coordenada. Ao mesmo tempo, recém-nascidos com menor idade gestacional frequentemente necessitam de cuidados intensivos, suporte respiratório, acesso vascular e outros procedimentos invasivos, aumentando as oportunidades de exposição a microrganismos durante a hospitalização. Essa combinação de vulnerabilidade biológica e maior exposição assistencial ajuda a explicar a maior frequência de sepse observada entre os prematuros, tornando a idade gestacional uma variável fundamental na avaliação do risco individual (Li *et al.*, 2026).

A relação entre prematuridade e sepse não depende apenas da idade gestacional, mas também das condições clínicas que acompanham o nascimento prematuro. Recém-nascidos extremamente prematuros podem apresentar maior necessidade de ventilação mecânica, nutrição parenteral, cateteres vasculares e permanência prolongada em unidades de terapia intensiva

neonatal. Cada uma dessas intervenções pode representar uma necessidade terapêutica legítima, mas simultaneamente amplia a exposição a procedimentos e dispositivos associados ao risco infeccioso. Li *et al.* (2026), ao investigarem especificamente a ocorrência e os fatores associados à sepse entre recém-nascidos muito prematuros na China, demonstraram a relevância desse grupo populacional e identificaram características relacionadas à maior vulnerabilidade. A interpretação desses achados evidencia que o risco infeccioso deve ser analisado dentro do conjunto de condições clínicas do prematuro, e não apenas a partir de sua idade gestacional.

A prematuridade também dificulta o diagnóstico da sepse porque diversos sinais clínicos e alterações laboratoriais podem ocorrer mesmo na ausência de infecção. Instabilidade térmica, alterações respiratórias, apneia, intolerância alimentar, alterações da perfusão e mudanças no comportamento podem representar manifestações de sepse, mas também podem decorrer da própria imaturidade fisiológica ou de outras complicações frequentes no período neonatal. Essa sobreposição torna particularmente difícil estabelecer um diagnóstico exclusivamente clínico e aumenta a importância da avaliação seriada. Ao mesmo tempo, alterações no hemograma e em marcadores inflamatórios podem apresentar comportamento diferente conforme a idade gestacional e o momento da coleta, limitando a utilização de valores isolados para excluir ou confirmar a infecção. Hyde *et al.* (2025) demonstraram que os parâmetros do hemograma apresentam desempenho variável na identificação de sepse confirmada por cultura, reforçando a necessidade de interpretar esses resultados dentro do contexto clínico.

A vulnerabilidade dos prematuros também possui implicações para a utilização racional de antimicrobianos. Diante de sinais inespecíficos e da possibilidade de rápida deterioração clínica, existe uma tendência compreensível de iniciar tratamento empírico diante da suspeita de sepse. Entretanto, quando a probabilidade pré-teste é baixa, a manutenção prolongada de antimicrobianos sem confirmação da infecção pode representar exposição desnecessária a medicamentos e interferir na microbiota e em outros aspectos da saúde neonatal. Nesse sentido, a identificação dos fatores associados à sepse e a utilização de ferramentas capazes de melhorar a estratificação de risco podem contribuir para decisões mais individualizadas. A combinação entre idade gestacional, características maternas e perinatais, evolução clínica e exames complementares apresenta maior potencial de utilidade do que a dependência de um único marcador, perspectiva compatível com os modelos de predição e estratégias de medicina de precisão investigados nos estudos selecionados (Sahu *et al.*, 2022; Agudelo-Pérez *et al.*, 2021).

4.3. Parâmetros Hematológicos no Diagnóstico da Sepse Neonatal

Os parâmetros hematológicos permanecem entre os exames mais utilizados na investigação inicial da sepse neonatal, principalmente por serem amplamente disponíveis, apresentarem baixo custo e poderem ser obtidos de maneira relativamente rápida. O hemograma permite avaliar alterações na contagem de leucócitos, neutrófilos e plaquetas, além de diferentes índices relacionados à resposta celular diante de processos infecciosos. Entretanto, os resultados dos estudos analisados indicam que essas alterações apresentam desempenho diagnóstico variável e devem ser

interpretadas com cautela. A própria fisiologia neonatal sofre modificações importantes nas primeiras horas e dias de vida, fazendo com que determinadas alterações hematológicas possam ocorrer em recém-nascidos saudáveis ou em condições não infecciosas. Dessa forma, embora o hemograma seja uma ferramenta importante na avaliação inicial, seus resultados isolados apresentam limitações para confirmar ou excluir a sepse neonatal (Hyde *et al.*, 2025).

A utilidade dos parâmetros hematológicos também é influenciada pelo momento em que a amostra é coletada. A resposta leucocitária diante de uma infecção pode se modificar durante a evolução do quadro, e um hemograma obtido muito precocemente pode não apresentar alterações significativas mesmo diante de uma infecção em desenvolvimento. Essa característica reduz a segurança de utilizar um resultado inicial negativo como argumento isolado para afastar a hipótese de sepse. A interpretação deve considerar, portanto, a evolução clínica e, quando indicado, a realização de avaliações seriadas. Na revisão sistemática e metanálise conduzida por Hyde *et al.* (2025), diferentes componentes do hemograma demonstraram capacidades distintas para identificar casos de sepse confirmada por cultura, sem que um parâmetro isolado apresentasse desempenho suficiente para substituir a avaliação clínica e microbiológica.

A comparação entre diferentes parâmetros hematológicos também demonstra que alguns índices podem apresentar desempenho superior a outros, embora nenhum deles seja suficiente, individualmente, para estabelecer o diagnóstico. Huang *et al.* (2025), ao realizarem uma metanálise em rede, analisaram diferentes parâmetros hematológicos empregados na identificação da sepse

neonatal e observaram diferenças na capacidade diagnóstica entre os indicadores estudados. Esse resultado é relevante porque demonstra que o termo “hemograma alterado” representa um conjunto heterogêneo de informações, e não um marcador único. A interpretação de contagens celulares, índices derivados e alterações na distribuição das células pode acrescentar informações distintas ao processo diagnóstico. Mesmo assim, a variabilidade entre populações, critérios diagnósticos e pontos de corte dificulta a definição de um parâmetro hematológico universalmente aplicável à prática neonatal.

Entre as novas possibilidades dentro da avaliação hematológica encontra-se o volume médio dos neutrófilos, que busca explorar alterações morfológicas e funcionais dessas células durante a resposta inflamatória. O interesse por esse marcador decorre da possibilidade de que modificações na ativação e no tamanho dos neutrófilos ocorram durante processos infecciosos e possam ser identificadas por analisadores hematológicos convencionais. Mishra *et al.* (2025), em revisão sistemática e metanálise, encontraram potencial diagnóstico para o volume médio dos neutrófilos na sepse neonatal, embora tenham destacado limitações relacionadas à heterogeneidade dos estudos e aos diferentes pontos de corte utilizados. Assim, o marcador representa uma possibilidade adicional de investigação, mas sua utilização deve ser entendida como complementar aos demais dados clínicos e laboratoriais, e não como substituta da avaliação convencional.

4.4. Proteína C-Reativa e Procalcitonina na Identificação Precoce

A proteína C-reativa e a procalcitonina estão entre os biomarcadores mais utilizados na investigação de processos infecciosos neonatais e

representam ferramentas importantes na tentativa de complementar a avaliação clínica. Ambas podem apresentar alterações durante a resposta inflamatória associada à infecção, mas possuem características cinéticas diferentes, o que interfere diretamente na interpretação de seus resultados. Na sepse neonatal, essa questão assume particular importância porque a resposta inflamatória pode estar em estágio inicial no momento da primeira avaliação. Consequentemente, um resultado normal obtido nas primeiras horas não necessariamente exclui uma infecção em desenvolvimento. A utilidade desses marcadores está, portanto, relacionada não apenas ao valor encontrado, mas também ao momento da coleta e à evolução clínica do recém-nascido (Sundara *et al.*, 2025).

A proteína C-reativa apresenta a vantagem de ser amplamente disponível e relativamente simples de utilizar na rotina assistencial. Entretanto, sua elevação pode ocorrer em diferentes situações inflamatórias e não exclusivamente diante de uma infecção bacteriana, reduzindo sua especificidade quando interpretada de maneira isolada. Além disso, existe um intervalo entre o início do processo infeccioso e o aumento mensurável da concentração sérica, o que limita sua capacidade de detectar alguns casos muito precocemente. A análise realizada por Sundara *et al.* (2025) evidenciou que a PCR apresenta utilidade no diagnóstico da sepse neonatal, mas sua interpretação deve considerar as características temporais da resposta inflamatória. Essa limitação ajuda a explicar por que um único resultado negativo não deve ser utilizado como justificativa suficiente para interromper a investigação quando existem sinais clínicos ou fatores de risco relevantes.

A procalcitonina apresenta características diferentes e tem sido investigada como alternativa ou complemento à proteína C-reativa. Sua concentração pode aumentar em resposta a processos infecciosos e, em determinados contextos, apresentar alterações mais precoces que a PCR. Entretanto, a interpretação da procalcitonina no período neonatal também é complexa, especialmente porque seus níveis podem sofrer variações fisiológicas relacionadas às primeiras horas de vida e à idade gestacional. Assim, valores elevados não devem ser interpretados automaticamente como evidência de sepse, principalmente quando não há correspondência com o quadro clínico. A revisão de Sundara *et al.* (2025), ao comparar PCR e procalcitonina, reforçou que ambos possuem utilidade como ferramentas auxiliares, mas apresentam limitações que impedem sua utilização como testes diagnósticos isolados.

A utilização conjunta de biomarcadores pode ser particularmente interessante diante dessas limitações. A associação entre marcadores com diferentes características cinéticas pode ampliar a capacidade de identificar uma infecção em momentos distintos de sua evolução, sobretudo quando os resultados são interpretados juntamente com a história materna, as condições perinatais e a evolução clínica. Rees *et al.* (2023), ao analisarem biomarcadores empregados no diagnóstico da sepse neonatal em países de baixa e média renda, destacaram a variabilidade do desempenho dos marcadores entre diferentes contextos e populações. Essa heterogeneidade demonstra que a escolha de um biomarcador deve considerar não apenas sua acurácia em estudos específicos, mas também sua disponibilidade, custo, facilidade de execução e aplicabilidade ao cenário assistencial. Dessa maneira, PCR e procalcitonina permanecem relevantes na abordagem diagnóstica,

mas seu maior valor está na integração com outras informações, e não na interpretação isolada de seus resultados.

4.5. Interleucinas e Outros Biomarcadores Inflamatórios

A busca por biomarcadores capazes de identificar a sepse neonatal em fases mais precoces tem ampliado o interesse por mediadores da resposta inflamatória, especialmente as interleucinas. Entre esses marcadores, a interleucina-6 (IL-6) apresenta particular relevância por participar da resposta inflamatória desencadeada diante da presença de agentes infecciosos. Diferentemente de marcadores que podem necessitar de maior tempo para apresentar alterações séricas, a IL-6 pode sofrer elevação durante fases iniciais da resposta inflamatória, o que sustenta seu potencial para auxiliar na identificação precoce da sepse. Essa característica é especialmente importante no período neonatal, no qual a progressão de uma infecção pode ser rápida e os sinais clínicos iniciais frequentemente são inespecíficos. A utilização de marcadores capazes de refletir precocemente a ativação imunológica pode, portanto, acrescentar informações relevantes à avaliação clínica convencional (Alansari *et al.*, 2025).

A IL-6, entretanto, não deve ser considerada um marcador específico de infecção bacteriana. Sua concentração também pode aumentar diante de situações inflamatórias não infecciosas, incluindo condições relacionadas ao próprio nascimento e determinadas complicações perinatais. Essa característica interfere na especificidade do exame e reforça a necessidade de considerar o contexto clínico no momento da interpretação. Alansari *et al.* (2025), em revisão sistemática e metanálise direcionada à sepse neonatal de início tardio, identificaram capacidade diagnóstica relevante para

a IL-6, mas também evidenciaram diferenças entre os estudos incluídos. Variações relacionadas aos pontos de corte, ao momento da coleta, à população neonatal e aos critérios utilizados para definir sepse contribuem para que os resultados não sejam diretamente generalizáveis para todos os recém-nascidos.

A interleucina-27 (IL-27) representa outra possibilidade investigada recentemente como biomarcador para sepse neonatal. Seu interesse decorre da participação dessa citocina na regulação da resposta imunológica e da possibilidade de apresentar alterações associadas à presença de infecção. Liu *et al.* (2026), em revisão sistemática e metanálise atualizada, avaliaram o desempenho diagnóstico da IL-27 em conjunto com a proteína C-reativa, ampliando a discussão sobre estratégias capazes de combinar diferentes componentes da resposta inflamatória. A análise desses marcadores é particularmente importante porque a sepse neonatal não constitui um processo uniforme: diferentes fases da infecção podem produzir respostas imunológicas distintas, e a intensidade dessa resposta pode variar conforme idade gestacional, agente etiológico e condições clínicas do recém-nascido.

A possibilidade de combinar diferentes biomarcadores representa um dos principais caminhos para aumentar a precisão diagnóstica. Em vez de depender de uma única variável, a combinação de marcadores com mecanismos e padrões temporais diferentes pode permitir uma avaliação mais abrangente da resposta do organismo à infecção. A IL-6 e a IL-27, por exemplo, podem fornecer informações relacionadas à ativação imunológica, enquanto a PCR acrescenta dados sobre uma resposta inflamatória que pode apresentar comportamento diferente ao longo da evolução clínica. Liu *et al.* (2026) demonstraram a relevância dessa abordagem ao

avaliar conjuntamente IL-27 e PCR, enquanto Alansari *et al.* (2025) reforçaram o potencial da IL-6 na identificação da sepse de início tardio. Apesar dos resultados promissores, a aplicação desses marcadores na rotina ainda depende de padronização dos pontos de corte, definição do melhor momento para coleta e validação em diferentes populações neonatais.

4.6. Biomarcadores Moleculares e Novas Estratégias para o Diagnóstico Precoce

O desenvolvimento de biomarcadores moleculares representa uma etapa mais recente na investigação diagnóstica da sepse neonatal. Entre as alternativas estudadas encontram-se os microRNAs (miRNAs), pequenas moléculas de RNA não codificante capazes de participar da regulação da expressão gênica e de diferentes processos relacionados à resposta inflamatória e imunológica. A identificação de alterações específicas na expressão desses componentes durante a sepse despertou interesse pela possibilidade de utilizá-los como indicadores biológicos da presença de infecção. Zhao *et al.* (2024), em revisão sistemática e metanálise, avaliaram a capacidade diagnóstica dos miRNAs na sepse neonatal e encontraram resultados que sustentam seu potencial como biomarcadores. Essa perspectiva amplia o campo de investigação para além dos marcadores hematológicos e inflamatórios tradicionalmente empregados.

Uma das possíveis vantagens dos miRNAs está relacionada à sua participação em múltiplas vias celulares, permitindo que determinadas alterações moleculares reflitam processos fisiopatológicos que não são necessariamente identificados por exames laboratoriais convencionais. Na sepse, a resposta do

organismo envolve ativação de células imunes, produção de citocinas, alterações metabólicas e modificações na expressão de genes relacionados à inflamação. Dessa maneira, alterações nos perfis de miRNAs podem representar uma espécie de assinatura molecular associada ao processo infeccioso. Apesar dessa possibilidade, a aplicação clínica ainda enfrenta obstáculos importantes. Diferentes estudos utilizam diferentes miRNAs, métodos de detecção e critérios diagnósticos, dificultando a comparação direta dos resultados. Zhao *et al.* (2024) demonstraram justamente a necessidade de maior padronização antes que essas ferramentas possam ser incorporadas de maneira ampla à prática neonatal.

Outra estratégia investigada envolve características celulares que podem ser obtidas a partir de análises hematológicas mais sofisticadas. O volume médio dos neutrófilos, por exemplo, tem sido estudado como possível indicador de ativação celular associada à infecção. Durante uma resposta inflamatória, os neutrófilos podem sofrer alterações funcionais e morfológicas, que eventualmente podem ser detectadas por analisadores automatizados. Mishra *et al.* (2025) encontraram potencial diagnóstico para esse parâmetro na sepse neonatal, sugerindo que informações adicionais presentes no hemograma podem ser exploradas sem necessariamente exigir tecnologias moleculares complexas. Essa possibilidade é particularmente interessante em serviços nos quais a disponibilidade de testes moleculares avançados é limitada, pois permite investigar novos indicadores utilizando plataformas laboratoriais já existentes.

Apesar dos avanços, a incorporação de novos biomarcadores à rotina neonatal exige mais do que a demonstração de uma associação

estatística com a sepse. Um marcador clinicamente útil precisa apresentar desempenho consistente em diferentes populações, possibilidade de reprodução dos resultados, ponto de corte aplicável e capacidade de modificar decisões clínicas relevantes. Além disso, questões relacionadas ao custo, tempo necessário para obtenção do resultado e disponibilidade da tecnologia podem determinar sua aplicabilidade em diferentes sistemas de saúde. Rees *et al.* (2023) demonstraram que o desempenho de biomarcadores pode variar conforme o contexto e os recursos disponíveis, enquanto Zhao *et al.* (2024) apontaram desafios relacionados à heterogeneidade dos estudos envolvendo miRNAs. Portanto, embora os biomarcadores moleculares e os novos parâmetros celulares representem perspectivas importantes para o diagnóstico precoce, sua incorporação deve ocorrer de forma gradual e baseada em validação clínica adequada.

4.7. Modelos Preditivos e Medicina de Precisão no Diagnóstico da Sepse Neonatal

A dificuldade em reconhecer precocemente a sepse neonatal tem estimulado o desenvolvimento de estratégias que ultrapassam a interpretação isolada de sinais clínicos ou de exames laboratoriais. Nesse contexto, os modelos preditivos procuram reunir diferentes variáveis clínicas, laboratoriais e perinatais para estimar a probabilidade de ocorrência da doença antes que manifestações mais graves estejam estabelecidas. Essa abordagem é particularmente relevante na neonatologia porque os sinais iniciais de infecção podem ser discretos e semelhantes aos observados em outras condições próprias do período neonatal. Sahu *et al.* (2022), ao analisarem modelos destinados à detecção precoce da sepse neonatal, destacaram o potencial dessas ferramentas para identificar

combinações de fatores capazes de antecipar a suspeita diagnóstica e auxiliar na tomada de decisão clínica.

A utilização de modelos preditivos permite incorporar informações que já estão disponíveis no momento da avaliação inicial, como idade gestacional, peso ao nascimento, características maternas, condições do parto e manifestações clínicas apresentadas pelo recém-nascido. Posteriormente, podem ser acrescentados resultados de hemograma, marcadores inflamatórios e outros exames, permitindo que a estimativa de risco seja atualizada conforme a evolução do quadro. Essa característica é particularmente interessante diante da natureza dinâmica da sepse neonatal, na qual a probabilidade de infecção pode mudar rapidamente. Em vez de estabelecer uma decisão definitiva a partir de um único momento, modelos desse tipo possibilitam uma avaliação progressiva, acompanhando a evolução clínica e laboratorial do paciente (Sahu *et al.*, 2022; Guo *et al.*, 2023).

A medicina de precisão representa uma extensão dessa perspectiva ao considerar que recém-nascidos com a mesma hipótese diagnóstica podem apresentar riscos e respostas biológicas diferentes. A idade gestacional, as características perinatais, os fatores maternos, o perfil inflamatório e a evolução clínica podem modificar substancialmente a probabilidade de sepse. Agudelo-Pérez *et al.* (2021) discutiram a aplicação de estratégias de medicina de precisão no diagnóstico da sepse neonatal, ressaltando a possibilidade de utilizar diferentes informações individuais para melhorar a classificação dos pacientes. Essa abordagem pode ser particularmente útil para reduzir dois problemas opostos: o tratamento excessivo de recém-nascidos sem infecção e o atraso na

administração de antimicrobianos para aqueles que realmente apresentam doença.

Apesar desse potencial, modelos preditivos não devem ser incorporados à prática clínica apenas com base em sua capacidade estatística de discriminar pacientes com e sem sepse. É necessário verificar se o modelo apresenta desempenho semelhante quando aplicado a populações diferentes daquela em que foi desenvolvido, além de avaliar sua calibração, facilidade de utilização e impacto sobre os desfechos clínicos. Diferenças entre unidades neonatais, prevalência de microrganismos, disponibilidade de exames e características dos pacientes podem modificar significativamente o desempenho de uma ferramenta preditiva. Assim, a incorporação desses modelos deve ocorrer de maneira criteriosa, como complemento à avaliação médica, utilizando as informações produzidas pelo algoritmo para apoiar, e não substituir, o julgamento clínico (Sahu *et al.*, 2022; Agudelo-Pérez *et al.*, 2021).

4.8. Integração das Ferramentas Diagnósticas e Desafios para o Diagnóstico Precoce

Os resultados reunidos nesta revisão indicam que o diagnóstico precoce da sepse neonatal depende da integração de diferentes fontes de informação. Nenhum dos métodos analisados apresenta características suficientes para funcionar isoladamente como uma ferramenta diagnóstica definitiva em todos os recém-nascidos. A avaliação clínica continua sendo fundamental, especialmente porque sinais como alteração do padrão respiratório, instabilidade térmica, apneia, alteração da perfusão, redução da atividade e intolerância alimentar podem representar manifestações iniciais da doença. Entretanto, a inespecificidade desses sinais torna necessária

a associação com dados maternos, perinatais, laboratoriais e, quando disponíveis, biomarcadores mais específicos. Essa integração permite estabelecer uma estimativa mais individualizada da probabilidade de infecção e acompanhar sua evolução ao longo do tempo (Leeuwen *et al.*, 2024; Vulcanescu *et al.*, 2025).

A cultura microbiológica permanece importante para a confirmação etiológica, mas apresenta limitações práticas que dificultam sua utilização como único recurso para decisões imediatas. O resultado não está disponível instantaneamente e pode ser influenciado pela quantidade de sangue coletada, pelo momento da coleta, pela exposição prévia a antimicrobianos e por outras características relacionadas ao processamento da amostra. Por essa razão, diante de um recém-nascido com sinais compatíveis e fatores de risco relevantes, a decisão clínica frequentemente precisa ser tomada antes da confirmação microbiológica. Nesse intervalo, os biomarcadores podem desempenhar papel complementar, contribuindo para estimar a probabilidade de infecção e acompanhar a resposta ao longo da evolução. Leeuwen *et al.* (2024) demonstraram, em uma síntese de evidências sobre biomarcadores maternos, do sangue de cordão e neonatais, que diferentes marcadores apresentam capacidades diagnósticas distintas, reforçando a necessidade de uma abordagem combinada.

A heterogeneidade dos resultados constitui um dos principais desafios para a incorporação dos novos métodos à prática. Diferenças na definição de sepse, utilização de cultura como padrão de referência, idade gestacional dos participantes, classificação entre sepse precoce e tardia, momento da coleta e pontos de corte dos biomarcadores dificultam a comparação direta entre os estudos. Essa questão aparece tanto nos marcadores tradicionais quanto nas

ferramentas mais recentes. Huang *et al.* (2025) encontraram diferenças no desempenho dos parâmetros hematológicos, enquanto Liu *et al.* (2026) e Alansari *et al.* (2025) demonstraram resultados promissores para marcadores inflamatórios, mas em contextos metodológicos distintos. Portanto, resultados elevados de acurácia encontrados em uma determinada população não devem ser automaticamente transferidos para todos os cenários neonatais sem validação adicional.

A principal perspectiva para o diagnóstico precoce parece estar, portanto, na construção de estratégias multimodais capazes de combinar fatores de risco, manifestações clínicas, parâmetros hematológicos e biomarcadores convencionais ou emergentes. Um sistema desse tipo poderia utilizar inicialmente informações maternas e perinatais para estabelecer o risco basal, incorporar a avaliação clínica seriada e, posteriormente, utilizar exames laboratoriais para modificar essa estimativa conforme a evolução do recém-nascido. Modelos preditivos poderiam integrar essas informações, enquanto biomarcadores como IL-6, IL-27, miRNAs e novos parâmetros hematológicos poderiam acrescentar informações relacionadas à resposta biológica à infecção. Essa combinação apresenta maior plausibilidade clínica do que a busca por um único teste capaz de diagnosticar todos os casos de sepse neonatal, embora sua implementação ainda dependa de validação, padronização e avaliação de custo-efetividade em diferentes contextos assistenciais (Sahu *et al.*, 2022; Zhao *et al.*, 2024; Liu *et al.*, 2026).

5. CONCLUSÃO

A sepse neonatal permanece como uma importante condição clínica na assistência ao recém-nascido, principalmente pela dificuldade de reconhecer precocemente os casos diante da apresentação clínica frequentemente inespecífica e da rápida evolução que pode ocorrer nos pacientes acometidos. A análise dos estudos selecionados permitiu identificar que o diagnóstico precoce não depende de um único achado clínico ou laboratorial, mas da integração entre características maternas e perinatais, condições do recém-nascido, avaliação clínica seriada e utilização criteriosa de exames complementares. Nesse contexto, fatores como prematuridade, baixo peso ao nascer, corioamnionite, ruptura prematura de membranas e necessidade de intervenções invasivas devem ser considerados na estratificação individual do risco.

Os parâmetros hematológicos e os biomarcadores inflamatórios permanecem importantes ferramentas auxiliares, especialmente por apresentarem disponibilidade relativamente ampla e possibilidade de utilização durante a investigação inicial. Entretanto, alterações no hemograma, proteína C-reativa e procalcitonina apresentam limitações relacionadas ao momento da coleta, às alterações fisiológicas próprias do período neonatal e à ocorrência de condições não infecciosas capazes de modificar seus valores. Dessa forma, resultados isolados, particularmente quando obtidos nas primeiras horas de vida, não devem ser utilizados de maneira independente para confirmar ou excluir sepse. A utilização de avaliações seriadas e a interpretação conjunta com os dados clínicos e epidemiológicos apresentam maior potencial para aumentar a segurança diagnóstica e reduzir tanto o atraso terapêutico quanto o uso desnecessário de antimicrobianos.

Os estudos mais recentes também apontam perspectivas promissoras para a incorporação de novos marcadores, incluindo interleucinas, microRNAs, parâmetros hematológicos avançados e estratégias baseadas em medicina de precisão. Alguns desses métodos apresentam resultados diagnósticos superiores aos marcadores tradicionalmente empregados, mas ainda existem limitações relacionadas à heterogeneidade dos estudos, aos diferentes pontos de corte, ao momento da coleta, às características das populações avaliadas e à disponibilidade dessas tecnologias na prática clínica. Assim, apesar do potencial dos novos biomarcadores, sua implementação rotineira exige validação em diferentes cenários e definição de protocolos que permitam estabelecer sua real contribuição para a tomada de decisão.

Conclui-se, portanto, que o diagnóstico precoce da sepse neonatal deve ser compreendido como um processo dinâmico e multimodal, no qual nenhuma ferramenta isolada apresenta capacidade suficiente para substituir a avaliação clínica. A associação entre identificação dos fatores de risco, acompanhamento clínico contínuo, exames hematológicos, biomarcadores convencionais e, quando disponíveis, marcadores mais recentes e modelos preditivos pode proporcionar uma abordagem mais individualizada. O desenvolvimento de estratégias diagnósticas capazes de identificar precocemente os recém-nascidos de maior risco, sem ampliar indiscriminadamente a exposição aos antimicrobianos, constitui um dos principais desafios para a neonatologia. Nesse sentido, pesquisas futuras devem priorizar a padronização dos métodos diagnósticos, a validação externa dos modelos preditivos e a avaliação da aplicabilidade desses recursos em diferentes realidades assistenciais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGUDELO-PÉREZ, S. I.; MOLINA-CASTAÑO, C.; QUINTERO, L. Precision medicine for the diagnosis of neonatal sepsis: systematic review and meta-analysis. **Revista Chilena de Infectología**, v. 38, n. 5, p. 678-687, 2021. DOI: <https://doi.org/10.4067/S0716-10182021000500678>.

ALANSARI, A. N.; ZAAZOUUE, M. S.; ELSHANBARY, A. A. A.; MANI, S.; MESSAOUD, M. Diagnostic accuracy of interleukin-6 (IL-6) as a significant biomarker in late-onset neonatal sepsis: an updated systematic review and meta-analysis. **European Journal of Pediatrics**, v. 184, n. 9, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00431-025-06409-w>.

GUO, L.; HAN, W.; YAN, S.; WANG, N.; CHEN, X.; MA, J.; LIANG, J.; LÜ, H.; REN, C. Perinatal risk factors for neonatal early-onset sepsis: a meta-analysis of observational studies. **Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine**, v. 36, n. 2, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1080/14767058.2023.2259049>.

HUANG, R.; LU, T.-L.; LIU, R.-H. Comparison of the accuracy of hematological parameters in the diagnosis of neonatal sepsis: a network meta-analysis. **Infection**, v. 53, n. 1, p. 231-239, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1007/s15010-024-02354-2>.

HYDE, E.; ANTHONY, M.; KENNEDY, S.; VATISH, M. Role of complete blood count in the diagnosis of culture-proven neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis. **Archives of Disease in Childhood**, v. 110, n. 10, p. 811-818, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2025-328523>.

LI, Y.; GUO, X.; ZHOU, K.; FENG, J.; RAO, D.; DU, G.; YU, Z.; ZHENG, H. Prevalence and risk factors for neonatal sepsis among very preterm

infants in China: a systematic review and meta-analysis. **Frontiers in Pediatrics**, v. 14, 2026. DOI: <https://doi.org/10.3389/fped.2026.1815128>.

LIU, W.; ZHANG, Y.; LIU, W.; LUO, J. Diagnostic performance of interleukin-27 and C-reactive protein in neonatal sepsis: an updated systematic review and meta-analysis. **Frontiers in Pediatrics**, v. 14, 2026. DOI: <https://doi.org/10.3389/fped.2026.1781391>.

MISHRA, A.; JENA, P. K.; PANDA, S. K. The diagnostic performance of mean neutrophil volume in neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis. **Pediatrics and Neonatology**, v. 66, n. 1, p. 71-75, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2024.03.007>.

REES, C. A.; LIM, J.; WESTBROOK, A. L.; EL HELOU, R.; SCHMID, A.; RUBIN-SMITH, J.; SHREEVE, K.; ROTMAN, C.; GOVINDAPILLAI, S.; DORNEY, K.; NIESCIERENKO, M. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic value of four biomarkers in detecting neonatal sepsis in low- and middle-income countries. **BMJ Paediatrics Open**, v. 7, n. 1, e001627, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjpo-2022-001627>.

SAHU, P.; STANLY, E. A. R.; LEWIS, L. E. S.; PRABHU, K.; RAO, M.; KUNHIKATTA, V. Prediction modelling in the early detection of neonatal sepsis. **World Journal of Pediatrics**, 2022, p. 1-16. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12519-021-00505-1>.

SUNDARA, S. V.; LU, X.; BUSMAIL, H.; WEERAKOON, S.; AVULA, S.; MANDEFRO, B. T.; MOHAMMED, L. C-reactive protein versus procalcitonin in the early diagnosis of neonatal sepsis: a systematic review. **Cureus**, 2025. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.90353>.

VAN LEEUWEN, E.; FOURIE, E.; VAN BEKKER, V.; VAN HOUTEN, M. Diagnostic value of maternal, cord blood and neonatal biomarkers for early onset sepsis: a systematic review and meta-analysis. **Clinical Microbiology and Infection**, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2024.03.005>.

VULCANESCU, A.; SIMINEL, M.-A.; DINESCU, S.-N.; BOLDEANU, M.-V.; DIJMĂRESCU, A.-L.; MANOLEA, M.-M.; VĂDUVA, C.-C. Systematic review: maternal risk factors, socioeconomic influences, neonatal biomarkers and management of early-onset sepsis in late preterm and term newborns—a focus on European and Eastern European contexts. **Life**, v. 15, n. 2, p. 292, 2025. DOI: <https://doi.org/10.3390/life15020292>.

ZHAO, Y.; ZHU, R.; HU, X. Diagnostic capacity of miRNAs in neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis. **The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine**, v. 37, n. 1, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1080/14767058.2024.2345850>.

¹ Centro Universitário Afya (UNINOVAFAPI), Teresina-PI. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#)

² Faculdade Morgana Potrich (FAMP), Mineiros-GO. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#)

³ Universidade Nove de Julho (UNINOVE), Vergueiro-SP. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#)

⁴ Universidade Nove de Julho (UNINOVE), Vergueiro-SP. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#)

⁵ Universidade Nove de Julho (UNINOVE), Vergueiro-SP. E-mail:

[acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#)

⁶ Faculdade Metropolitana, Porto Velho-RO. E-mail: [acesse o artigo](#)

[original para visualizar o e-mail](#)

⁷ Universidade de Cuiabá (UNIC), Cuiabá-MT. E-mail: [acesse o artigo](#)

[original para visualizar o e-mail](#)

⁸ Centro Universitário UniFTC, Salvador-BA. E-mail: [acesse o artigo](#)

[original para visualizar o e-mail](#)

⁹ Centro Universitário de Mineiros (UNIFIMES), Mineiros-GO. E-mail:

[acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#)

¹⁰ Centro universitário INTA (UNINTA), Sobral-CE. E-mail: [acesse o](#)

[artigo original para visualizar o e-mail](#)

¹¹ Faculdade Morgana Potrich (FAMP), Mineiros-GO. E-mail: [acesse o](#)

[artigo original para visualizar o e-mail](#)

¹² Faculdade Morgana Potrich (FAMP), Mineiros-GO. E-mail: [acesse o](#)

[artigo original para visualizar o e-mail](#)

¹³ Centro universitário Afya (UNINOVAFAPI), Redenção-PA. E-mail:

[acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#)