




C A P Í T U L O 4

DIAGNÓSTICO PRECOCE E MANEJO TERAPÊUTICO DA SEPSE NEONATAL: ABORDAGENS INOVADORAS E EVIDÊNCIAS ATUAIS

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.669172521084>

Maria Eduarda Silva dos Santos

Universidade de Vassouras
Vassouras - Rio de Janeiro

Ramon Fraga de Souza Lima

Universidade de Vassouras
Vassouras - Rio de Janeiro

RESUMO: Este estudo analisa a importância do diagnóstico precoce e do manejo adequado da sepse neonatal, uma das principais causas de mortalidade em recém-nascidos, especialmente prematuros. Foram revisadas evidências científicas recentes que abordam estratégias de prevenção, diagnóstico e tratamento, como o uso de lactoferrina, colostro orofaríngeo, softwares de doseamento antibiótico, imunoglobulinas e profilaxia com azitromicina. Também foram discutidos os desafios relacionados à resistência antimicrobiana e a importância do cuidado individualizado. Os resultados reforçam que a combinação entre intervenções baseadas em evidência, tecnologia e ações multidisciplinares pode transformar os desfechos clínicos em neonatos sépticos. A pesquisa contribui para uma compreensão mais aprofundada sobre as abordagens atuais e futuras no enfrentamento da sepse neonatal.

PALAVRAS-CHAVE: tratamento, sepse, neonatal

EARLY DIAGNOSIS AND THERAPEUTIC MANAGEMENT OF NEONATAL SEPSIS: INNOVATIVE APPROACHES AND CURRENT EVIDENCE

ABSTRACT: This study analyzes the importance of early diagnosis and proper management of neonatal sepsis, one of the leading causes of mortality in newborns, especially preterm infants. Recent scientific evidence addressing prevention, diagnosis, and treatment strategies was reviewed, including the use of lactoferrin, oropharyngeal colostrum, Bayesian antibiotic dosing software, immunoglobulins, and intrapartum azithromycin prophylaxis. Challenges related to antimicrobial resistance and the need for individualized care were also discussed. The findings highlight that combining evidence-based interventions, advanced technologies, and multidisciplinary actions can significantly improve clinical outcomes in septic neonates. This research contributes to a deeper understanding of current and emerging approaches to combat neonatal sepsis.

KEYWORDS: treatment, sepsis, neonatal

INTRODUÇÃO

A sepse neonatal é uma condição infecciosa sistêmica grave que representa um dos principais motivos de morbimortalidade entre recém-nascidos em todo o mundo. Estima-se que aproximadamente três milhões de recém-nascidos desenvolvam sepse anualmente, sendo a maior incidência observada em países em desenvolvimento, onde a infraestrutura hospitalar e os recursos diagnósticos são frequentemente limitados (TITA et al., 2023). A vulnerabilidade imunológica dessa população torna a sepse um desafio clínico relevante, sendo necessário estabelecer protocolos que garantam a detecção precoce da infecção e iniciem rapidamente o tratamento apropriado (Roca et al., 2023).

A prematuridade e o baixo peso ao nascer figuram entre os principais fatores de risco para a sepse neonatal. Recém-nascidos com menos de 32 semanas de gestação apresentam um sistema imunológico imaturo, além de maior exposição a procedimentos invasivos e internações prolongadas em unidades de terapia intensiva, elementos que favorecem a colonização e a infecção por microrganismos hospitalares (NASSIR et al., 2021). Estratégias de prevenção devem ser prioritárias nessa população, com ações que incluem medidas higiênicas, uso racional de dispositivos e incentivo ao aleitamento materno (BEHROOJ et al., 2025).

O diagnóstico precoce continua sendo uma das maiores dificuldades no manejo da sepse neonatal. Os sinais clínicos iniciais, como taquipneia, hipotermia e letargia, são inespecíficos e frequentemente confundidos com outras condições comuns do

período neonatal (GASTINE et al., 2022). A falta de especificidade clínica leva a um uso profilático indiscriminado de antibióticos, o que, embora protetor em alguns casos, pode gerar efeitos colaterais significativos e contribuir para o desenvolvimento de resistência antimicrobiana (OJEDA et al., 2024).

A resistência bacteriana é um dos maiores obstáculos enfrentados atualmente no tratamento da sepse neonatal. O uso precoce e prolongado de antimicrobianos altera a microbiota intestinal, favorecendo a emergência de cepas multirresistentes, como apontado por Ojeda et al. (2024), que observaram aumento da resistência a antibióticos em prematuros expostos precocemente à antibioticoterapia. Este fenômeno compromete a eficácia terapêutica e aumenta a mortalidade em casos de infecção hospitalar grave (OJEDA et al., 2024).

Nesse cenário, o uso racional e direcionado de antibióticos ganha destaque. Estudos farmacocinéticos demonstram que o ajuste da dose de antimicrobianos de acordo com a idade gestacional, peso e função renal pode otimizar a resposta clínica e reduzir eventos adversos. O uso de softwares de doseamento bayesiano, como demonstrado por Chai et al. (2024), exemplifica uma prática promissora que viabiliza a individualização do tratamento, mesmo em ambientes clínicos complexos (CHAI et al., 2024).

Ainda no campo da antibioticoterapia, a eficácia de esquemas tradicionais como a associação de ampicilina com gentamicina continua sendo validada por evidências robustas, desde que acompanhada por monitoramento adequado e ajuste terapêutico conforme a farmacodinâmica neonatal (GASTINE et al., 2022). Estudos comparativos com novos antibióticos, como meropenem, indicam que mudanças empíricas nem sempre trazem benefícios clínicos relevantes, sendo o uso de antibióticos de amplo espectro reservado a casos específicos (LUTSAR et al., 2020).

Além da terapêutica antimicrobiana, estratégias profiláticas durante o parto têm demonstrado eficácia significativa. A administração de azitromicina durante o trabalho de parto, por exemplo, reduziu a incidência de sepse neonatal precoce, especialmente em países de baixa e média renda (TITA et al., 2023; ROCA et al., 2023). A profilaxia materna é uma medida de custo acessível, segura e com forte impacto na prevenção de infecções verticais, destacando a necessidade de integração entre cuidados obstétricos e neonatais.

Terapias adjuvantes, como a administração de imunoglobulina M-enriquecida (Pentaglobin), também surgem como alternativas promissoras no tratamento da sepse neonatal, especialmente em prematuros com quadro clínico grave. Nassir et al. (2021) identificaram melhora no tempo de recuperação e redução da mortalidade em recém-nascidos tratados com essa imunoglobulina, o que reforça a importância de abordar a sepse não apenas combatendo o agente infeccioso, mas também modulando a resposta inflamatória exacerbada (NASSIR et al., 2021).

O uso do colostro orofaríngeo é outra intervenção preventiva que tem ganhado destaque. Por ser rico em fatores imunológicos, o colostro estimula a imunidade mucosa e favorece a colonização por microbiota benéfica, reduzindo a incidência de infecções tardias. Ensaios clínicos recentes confirmam que essa prática reduz significativamente os episódios de sepse em prematuros com menos de 32 semanas de idade gestacional (OUYANG et al., 2021; BEHROOJ et al., 2025). A simplicidade, eficácia e baixo custo dessa intervenção tornam-na viável em diferentes realidades assistenciais.

Em relação ao diagnóstico laboratorial, ferramentas como a reação em cadeia da polimerase (PCR) para detecção do gene 16S-rRNA mostram-se promissoras, com sensibilidade e especificidade superiores à cultura tradicional, e com a vantagem de oferecer resultados em menos tempo. Essa tecnologia permite a identificação rápida do agente etiológico, viabilizando o início da terapia direcionada antes do agravamento clínico, como relatado por İstanbullu et al. (2019) (İSTANBULLU et al., 2019).

O sucesso no enfrentamento da sepse neonatal depende também da integração de equipes multidisciplinares. Enfermeiros, neonatologistas, farmacêuticos e microbiologistas devem atuar de forma coordenada, garantindo o monitoramento rigoroso, o uso criterioso de antibióticos e a aplicação de protocolos clínicos baseados em evidência. A melhoria dos resultados neonatais está diretamente ligada à formação contínua da equipe de saúde e à padronização de condutas (GYLLENSVÄRD et al., 2020; HILL et al., 2022).

Ademais, é fundamental ressaltar que as práticas clínicas devem ser constantemente revistas à luz das novas evidências científicas. Ensaios clínicos como o NeoVanc e o NeoMero contribuem para a redefinição dos protocolos terapêuticos, propondo regimes de dose mais eficazes e seguros. O desafio atual é transformar essas evidências em políticas públicas e rotinas hospitalares padronizadas, promovendo equidade no cuidado neonatal (HILL et al., 2020; LUTSAR et al., 2020).

O objetivo deste trabalho foi analisar, com base na literatura científica recente, as estratégias mais eficazes de diagnóstico precoce e manejo terapêutico da sepse neonatal, considerando a vulnerabilidade dos recém-nascidos, especialmente os prematuros, e os avanços em intervenções preventivas, tecnológicas e farmacológicas. A pesquisa visou identificar os principais desafios enfrentados pelas equipes de saúde, avaliar práticas clínicas inovadoras e evidenciar a importância da atuação multidisciplinar e da individualização do cuidado como formas de reduzir a mortalidade e melhorar os desfechos clínicos em neonatos com sepse.

MÉTODOS

A busca de artigos científicos foi feita a partir do banco de dados contidos no National Library of Medicine (PubMed). Os descritores foram “*treatment, sepsis, neonatal*” considerando o operador booleano “AND” entre as respectivas palavras. As categorias foram: ensaio clínico e estudo clínico randomizado. Os trabalhos foram selecionados a partir de publicações entre 2015 e 2024, utilizando como critério de inclusão artigos no idioma inglês e português. Como critério de exclusão foi usado os artigos que acrescentavam outras patologias ao tema central, desconectado ao assunto proposto. A revisão dos trabalhos acadêmicos foi realizada por meio das seguintes etapas, na respectiva ordem: definição do tema; estabelecimento das categorias de estudo; proposta dos critérios de inclusão e exclusão; verificação e posterior análise das publicações; organização das informações; exposição dos dados.

RESULTADOS

Diante da associação dos descritores utilizados, obteve-se um total de 8882 trabalhos analisados da base de dados PubMed. A utilização do critério de inclusão: artigos publicados nos últimos 11 anos (2015-2025), resultou em um total de 4626 artigos. Em seguida foi adicionado como critério de inclusão os artigos do tipo ensaio clínico, ensaio clínico controlado randomizado ou artigos de jornal, totalizando 293 artigos. Foram selecionados os artigos em português ou inglês, resultando em 286 artigos e depois adicionado a opção texto completo gratuito, totalizando 153 artigos. Após a leitura dos resumos foram excluídos aqueles que não se adequaram ao tema abordado ou que estavam em duplicação, totalizando 25 artigos, conforme ilustrado na Figura 1.

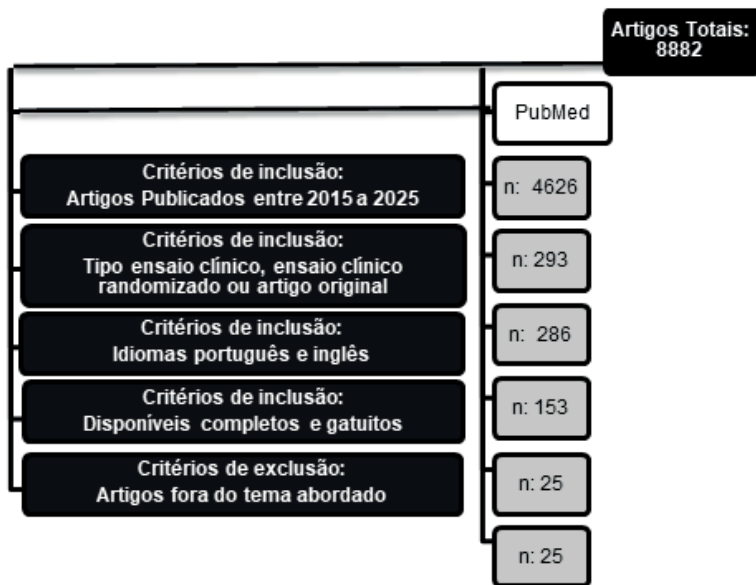


FIGURA 1: Fluxograma para identificação dos artigos no PubMed.

Fonte: Autores (2025)



FIGURA 2: Síntese dos resultados mais encontrados de acordo com os artigos analisados.

Fonte: Autores (2025)

DISCUSSÃO

A sepse neonatal representa uma das principais causas de mortalidade infantil no mundo, especialmente entre recém-nascidos prematuros e de baixo peso. Estudos recentes reforçam a urgência em aprimorar estratégias de prevenção, diagnóstico precoce e manejo clínico. Intervenções como a administração de lactoferrina bovina demonstraram eficácia na prevenção da sepse tardia em neonatos de baixo peso, reduzindo significativamente a incidência de infecção grave nesse grupo vulnerável (ARIFF et al., 2025). Essa evidência encontra suporte em outras pesquisas que destacam a importância de medidas preventivas não invasivas e de baixo custo na primeira semana de vida.

Outro avanço relevante é o uso do colostro por via orofaríngea como forma de estimular o sistema imunológico do recém-nascido. Ensaios clínicos indicam que essa prática, além de segura, reduz a incidência de sepse tardia e pode ser incorporada como rotina nas unidades de terapia intensiva neonatal (BEHROOJ et al., 2025; OUYANG et al., 2021). Essa intervenção reflete um avanço importante no cuidado humanizado e na promoção de uma microbiota protetora, além de evitar o uso precoce e excessivo de antibióticos.

O uso indiscriminado de antimicrobianos nos primeiros dias de vida tem sido associado ao aumento da resistência bacteriana em neonatos, especialmente em prematuros. Estudos como o de Ojeda et al. (2024) apontam que a exposição precoce a antibióticos resulta em alterações significativas na microbiota intestinal, favorecendo infecções por bactérias multirresistentes. Isso reforça a importância de protocolos antibióticos baseados em evidências clínicas e laboratoriais robustas (OJEDA et al., 2024).

A individualização da terapia antibiótica é uma abordagem cada vez mais valorizada. Chai et al. (2024) demonstraram que o uso de softwares de doseamento bayesiano em crianças criticamente enfermas permite atingir rapidamente níveis terapêuticos ideais, reduzindo tanto a toxicidade quanto o risco de resistência microbiana. Esta estratégia se destaca como uma ferramenta de precisão no contexto da sepse neonatal (CHAI et al., 2024).

Por outro lado, terapias profiláticas aplicadas ainda no período intraparto também apresentam resultados promissores. A administração de azitromicina materna antes do parto tem se mostrado eficaz na prevenção da sepse neonatal, com evidências claras de redução na taxa de infecções neonatais precoces e óbitos associados (TITA et al., 2023; ROCA et al., 2023). O impacto é ainda mais significativo em contextos de recursos limitados, onde o acesso ao tratamento pós-natal imediato é escasso.

A escolha do regime antibiótico ideal continua sendo um desafio. A combinação de ampicilina e gentamicina, por exemplo, permanece como um dos esquemas mais utilizados, sendo respaldado por estudos farmacocinéticos que garantem eficácia contra os patógenos mais comuns, desde que administrados de forma adequada à maturidade fisiológica do recém-nascido (GASTINE et al., 2022). Ao mesmo tempo, agentes alternativos como o meropenem são estudados, mas não demonstram vantagens significativas em relação ao padrão terapêutico, conforme revelado por Lutsar et al. (2020), o que reforça a cautela na adoção de novos antimicrobianos.

Além dos antibióticos, o uso de imunoglobulinas enriquecidas, como o Pentaglobin, vem sendo avaliado como adjuvante terapêutico em neonatos com sepse. Resultados preliminares indicam redução no tempo de internação e na mortalidade entre recém-nascidos com muito baixo peso, apontando para a relevância de se considerar o suporte imunológico complementar (NASSIR et al., 2021). Embora mais estudos sejam necessários, esta pode ser uma estratégia adicional importante no enfrentamento da sepse neonatal grave.

O diagnóstico precoce permanece um dos maiores desafios no tratamento da sepse neonatal, dado que os sinais clínicos são muitas vezes inespecíficos. Ferramentas como a PCR do gene 16S-rRNA, avaliadas por İstanbullu et al. (2019), demonstram sensibilidade elevada para a detecção de patógenos, permitindo a confirmação rápida da infecção e a introdução de tratamento específico antes do agravamento do quadro clínico. A adoção dessas tecnologias pode representar um divisor de águas no diagnóstico da sepse neonatal (İSTANBULLU et al., 2019).

A avaliação clínica baseada em marcadores inflamatórios também mostra resultados positivos. Protocolos guiados por PCR e sintomas clínicos reduziram significativamente o uso desnecessário de antibióticos e o tempo de internação em recém-nascidos a termo, conforme apresentado por Gyllensvärd et al. (2020). Esta abordagem multidisciplinar e baseada em indicadores objetivos tem se revelado eficaz na promoção de práticas clínicas mais seguras e econômicas (GYLLENSVÄRD et al., 2020).

Outros ensaios clínicos, como o NeoVanc, focaram na otimização de regimes de vancomicina para tratamento de sepse causada por microrganismos Gram-positivos. Os resultados demonstraram que o regime otimizado apresentou eficácia semelhante ao convencional, mas com menor toxicidade renal, sugerindo que ajustes individuais de dose devem ser considerados com base em parâmetros clínicos e laboratoriais (HILL et al., 2022; HILL et al., 2020). Tais achados consolidam a tendência de personalização da terapia, alinhada ao perfil farmacocinético específico de cada neonato.

Em última análise, os avanços nas estratégias preventivas, na precisão diagnóstica e na personalização terapêutica indicam uma nova era no combate à sepse neonatal. Iniciativas como o uso de colostro, profilaxia antibiótica intraparto, softwares de

doseamento e terapias imunomoduladoras ilustram um movimento integrado, que exige ação coordenada entre obstetras, neonatologistas, enfermeiros e farmacologistas. A implementação efetiva dessas práticas, baseadas em evidência científica robusta, tem potencial para transformar o prognóstico da sepse neonatal, reduzindo sua letalidade e promovendo o desenvolvimento saudável dos recém-nascidos (OUYANG et al., 2021; NASSIR et al., 2021; CHAI et al., 2024).

CONCLUSÃO

A sepse neonatal permanece como uma das principais causas de mortalidade e morbidade entre recém-nascidos, especialmente aqueles prematuros e com baixo peso ao nascer. Esta condição impõe desafios consideráveis para as equipes de saúde, sobretudo no que tange ao diagnóstico precoce e à implementação imediata de estratégias terapêuticas eficazes. A presente análise evidenciou que o manejo oportuno, baseado em intervenções individualizadas e respaldadas por evidência científica, pode modificar significativamente os desfechos clínicos e reduzir as taxas de complicações e óbitos neonatais. Durante a pesquisa, foi possível verificar que diversas abordagens inovadoras têm contribuído para o aprimoramento do cuidado neonatal, como o uso de lactoferrina e colostro por via orofaríngea, o emprego de softwares de doseamento antibiótico e a profilaxia intraparto com azitromicina. Tais estratégias, quando aplicadas em conjunto com protocolos clínicos padronizados e práticas multidisciplinares, representam um avanço notável no controle da sepse neonatal. Outro ponto relevante identificado é a importância da modulação da resposta inflamatória em neonatos sépticos, utilizando imunoglobulinas como adjuvantes à terapia antimicrobiana convencional. Além disso, tecnologias diagnósticas como o PCR do gene 16S-rRNA podem reduzir o tempo até a confirmação etiológica, viabilizando tratamentos mais rápidos e eficazes. Esses achados demonstram a necessidade de integrar inovação, vigilância clínica e práticas baseadas em evidência para proporcionar um cuidado mais seguro e resolutivo. Por fim, observa-se que o sucesso na redução da mortalidade neonatal por sepse depende da implementação de políticas públicas que favoreçam o acesso a terapias eficazes, treinamento contínuo das equipes e investimento em tecnologias diagnósticas. A sepse neonatal, embora complexa, pode ser enfrentada com resultados positivos quando se prioriza a prevenção, o diagnóstico precoce e o manejo individualizado. A atuação conjunta de profissionais capacitados, protocolos bem estabelecidos e condutas baseadas em evidência são pilares fundamentais para transformar os indicadores de saúde neonatal em contextos diversos e desafiadores.

REFERÊNCIAS

- ARIF S. et al. **Evaluation of Bovine Lactoferrin for Prevention of Late-Onset Sepsis in Low-Birth-Weight Infants: A Double-Blind Randomized Controlled Trial.** *Nutrients*, v. 17, n. 11, p. 1774, maio 2025.
- BEHROOJ N. et al. **Investigating the effect of oropharyngeal colostrum in the prevention of late-onset sepsis in preterm infants: a randomized controlled trial.** *Scientific Reports*, v. 15, n. 1, p. 17390, maio 2025.
- OJEDA A. et al. **Increased antibiotic resistance in preterm neonates under early antibiotic use.** *mSphere*, v. 9, n. 10, e0028624, out. 2024.
- MARTIN J. K. et al. **Neonatal outcomes in term and preterm infants following adjunctive azithromycin antibiotic prophylaxis for non-elective cesarean delivery.** *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, v. 37, n. 1, p. 2367082, dez. 2024.
- CHAI M. G. et al. **Achievement of therapeutic antibiotic exposures using Bayesian dosing software in critically unwell children and adults with sepsis.** *Intensive Care Medicine*, v. 50, n. 4, p. 539-547, abr. 2024.
- ROCA A. et al. **Effect of Intrapartum Azithromycin vs Placebo on Neonatal Sepsis and Death: A Randomized Clinical Trial.** *JAMA*, v. 329, n. 9, p. 716-724, mar. 2023.
- TITA A. T. N. et al. **Azithromycin to Prevent Sepsis or Death in Women Planning a Vaginal Birth.** *New England Journal of Medicine*, v. 388, n. 13, p. 1161-1170, mar. 2023.
- GASTINE S. et al. **Simultaneous pharmacokinetic/pharmacodynamic (PKPD) assessment of ampicillin and gentamicin in the treatment of neonatal sepsis.** *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 77, n. 2, p. 448-456, fev. 2022.
- OBIERO C. W. et al. **Randomised controlled trial of fosfomycin in neonatal sepsis: pharmacokinetics and safety in relation to sodium overload.** *Archives of Disease in Childhood*, v. 107, n. 9, p. 802-810, set. 2022.
- NASSIR K. F. et al. **Pentaglobin (immunoglobulin M-enriched immunoglobulin) as adjuvant therapy for premature and very low-birth-weight neonates with sepsis.** *Indian Journal of Pharmacology*, v. 53, n. 5, p. 364-370, set./out. 2021.
- HILL L. F. et al. **Optimised versus standard dosing of vancomycin in infants with Gram-positive sepsis (NeoVanc): a multicentre, randomised, open-label, phase 2b, non-inferiority trial.** *Lancet Child & Adolescent Health*, v. 6, n. 1, p. 49-59, jan. 2022.

KURUL S. et al. **Protocol: Pentoxifylline optimal dose finding trial in preterm neonates with suspected late onset sepsis (PTX-trial).** BMC Pediatrics, v. 21, n. 1, p. 517, nov. 2021.

OUYANG X. et al. **Oropharyngeal administration of colostrum for preventing necrotizing enterocolitis and late-onset sepsis in preterm infants with gestational age ≤ 32 weeks: a pilot single-center randomized controlled trial.** International Breastfeeding Journal, v. 16, n. 1, p. 59, ago. 2021.

GYLLENSVÄRD J. et al. **C-reactive protein- and clinical symptoms-guided strategy in term neonates with early-onset sepsis reduced antibiotic use and hospital stay: a quality improvement initiative.** BMC Pediatrics, v. 20, n. 1, p. 531, nov. 2020.

HILL L. F. et al. **An optimised dosing regimen versus a standard dosing regimen of vancomycin for the treatment of late onset sepsis due to Gram-positive microorganisms in neonates and infants aged less than 90 days (NeoVanc): study protocol for a randomised controlled trial.** Trials, v. 21, n. 1, p. 329, abr. 2020.

LUTSAR I. et al. **Meropenem vs standard of care for treatment of neonatal late onset sepsis (NeoMero1): A randomised controlled trial.** PLoS One, v. 15, n. 3, p. e0229380, mar. 2020.

OCHOA T. J. et al. **Randomized Controlled Trial of Bovine Lactoferrin for Prevention of Sepsis and Neurodevelopment Impairment in Infants Weighing Less Than 2000 Grams.** Journal of Pediatrics, v. 219, p. 118-125.e5, abr. 2020.

İSTANBULLU K. et al. **The potential utility of real-time PCR of the 16S-rRNA gene in the diagnosis of neonatal sepsis.** Turkish Journal of Pediatrics, v. 61, n. 4, p. 493-499, 2019.

DORLING J. et al. **Controlled Trial of Two Incremental Milk-Feeding Rates in Preterm Infants.** New England Journal of Medicine, v. 381, n. 15, p. 1434-1443, out. 2019.

ABDELKAREEM M. et al. **Comparison of Soybean-based Oil and MCT-olive-fish-soy Oil Intravenous Lipid Emulsions on Soluble Adhesion Markers in Preterm Neonates with Sepsis: A Randomized Controlled Trial.** Indian Pediatrics, v. 56, n. 10, p. 841-844, out. 2019.

DITAI J. et al. **Preventing neonatal sepsis in rural Uganda: a cross-over study comparing the tolerance and acceptability of three alcohol-based hand rub formulations.** BMC Public Health, v. 18, n. 1, p. 1279, nov. 2018.

SALMAN S. et al. **Effects of maturation and size on population pharmacokinetics of pentoxifylline and its metabolites in very preterm infants with suspected late-onset sepsis or necrotizing enterocolitis: a pilot study incorporating clinical outcomes.** British Journal of Clinical Pharmacology, v. 85, n. 1, p. 147-159, jan. 2019.

JAJOO M. et al. **Alarming rates of antimicrobial resistance and fungal sepsis in outborn neonates in North India.** PLoS One, v. 13, n. 6, p. e0180705, jun. 2018.

WADHWA N. et al. **Zinc as an adjunct treatment for reducing case fatality due to clinical severe infection in young infants: study protocol for a randomized controlled trial.** BMC Pharmacology and Toxicology, v. 18, n. 1, p. 56, jul. 2017.

ALCOCK G. et al. **Prevention of neonatal late-onset sepsis: a randomised controlled trial.** BMC Pediatrics, v. 17, n. 1, p. 98, abr. 2017.