UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
FACULDADE DE MEDICINA

JOÃO PEDRO FRANCO LEAL DE OLIVEIRA

ACURÁCIA DO NSOFA (NEONATAL SEQUENTIAL ORGAN FAILURE ASSESSMENT) NA PREDIÇÃO DE MORTE EM PREMATUROS DE MUITO BAIXO PESO COM SEPSE TARDIA

Dissertação de mestrado apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Câmpus de Botucatu, no programa de Pós-Graduação em Medicina - Mestrado Profissional Associado à Residência Médica.

Orientadora: Professora Associada Maria Regina Bentlin

BOTUCATU
2024

JOÃO PEDRO FRANCO LEAL DE OLIVEIRA

ACURÁCIA DO NFOSA (NEONATAL SEQUENTIAL ORGAN FAILURE ASSSESMENT) NA PREDIÇÃO DE MORTE EM PREMATUROS DE MUITO BAIXO PESO COM SEPSE TARDIA

Dissertação de mestrado apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Câmpus de Botucatu, no programa de Pós-Graduação em Medicina - Mestrado Profissional Associado à Residência Médica.

Orientadora: Professora Associada Maria Regina Bentlin

BOTUCATU
2024

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Oliveira, João Pedro Franco Leal de.
Acurácia do nSOFA (Neonatal Sequential Organ Failure Assessment) na predição de morte em prematuros de muito baixo peso com sepse tardia / João Pedro Franco Leal de Oliveira. - Botucatu, 2024

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Medicina, Botucatu
Orientador: Maria Regina Bentlin
Capes: 40101088

1. Escore de disfunção orgânica. 2. Morte. 3. Recém-nascido de muito baixo peso. 4. Septicemia. 5. Escores de disfunção orgânica.

Palavras-chave: Escore de disfunção orgânica; Morte; Prematuro de muito baixo peso; Sepse; nSOFA.

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Botucatu

ATA DA DEFESA PÚBLICA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO DE JOÃO PEDRO FRANCO LEAL DE OLIVEIRA, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA, DA FACULDADE DE MEDICINA.

Aos 23 dias do mês de julho do ano de 2024, às 14:00 horas, por meio de Videoconferência, realizou-se a defesa de DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de JOÃO PEDRO FRANCO LEAL DE OLIVEIRA, intitulada **ACURÁCIA DO nSOFA (NEONATAL SEQUENTIAL ORGAN FAILURE ASSESSMENT) NA PREDIÇÃO DE MORTE EM PREMATUROS DE MUITO BAIXO PESO COM SEPSE TARDIA**. A Comissão Examinadora foi constituida pelos seguintes membros: Profa. Dra. MARIA REGINA BENTLIN (Orientador(a) - Participação Presencial) do(a) Depto. de Pediatria / FM/Botucatu - Unesp, Profa. Dra. LIGIA MARIA SUPPO DE SOUZA RUGOLO (Participação Presencial) do(a) Depto. de Pediatria / FM/Botucatu - Unesp, Profa. Dra. MARIA AUGUSTA BENTO CICARONI GIBELLI (Participação Virtual) do(a) Maternidade São Luiz Star / Rede D'Or São Luiz. Após a exposição pelo mestrando e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, o discente recebeu o conceito final: APROVADO.

Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.

Profa. Dra. MARIA REGINA BENTLIN Maria Regina Bentlin

RESUMO

Introdução: A sepse tardia (ST) é frequente em recém-nascidos (RN) prematuros (PT) e uma das principais causas de morte. O nSOFA (*Neonatal Sequential Organ Failure Assessment*), escore de disfunção orgânica (sistema respiratório, cardiovascular e hematológico) pode ser útil na predição de morte por sepse. **Objetivos:** Determinar a acurácia do nSOFA na predição de morte em PT de muito baixo peso (MBP) com ST confirmada; calcular o *cutoff* em 5 momentos e determinar o de melhor acurácia na predição de morte. **Métodos:** Coorte retrospectiva, com dados coletados de RN PT internados na UTI Neonatal da Faculdade de Medicina de Botucatu UNESP, entre 2017 - 2021, após a aprovação do Comitê de Ética. Foram incluídos todos os PT < 37 semanas de idade gestacional (IG), de MBP ao nascer (<1500g), com diagnóstico de ST (após 72h vida) confirmada por hemocultura (1º episódio), sem malformações maiores/infecções congênitas. Excluídos aqueles sem dados para o cálculo do nSOFA e com crescimento de agentes contaminantes em hemocultura. Amostra foi com os 60 RN que preencheram os critérios. Foram estudadas variáveis maternas, do parto e neonatais. O desfecho foi o óbito. O nSOFA foi calculado em 5 momentos: D-2, D-1, D0 (dia da coleta da hemocultura positiva), D+1 e D+2. Os RN foram comparados em 2 grupos: sobrevida *vs* óbito. Estatística: Comparação entre grupos por testes *t student*, x^2 e distribuição de Poisson, considerando p<0,05; regressão logística para avaliação do risco de morte com ajuste para IG; a acurácia foi calculada pela curva ROC. **Resultados:** Do total de 360PT de MBP internados e que sobreviveram por mais de 3 dias, 60 (16,7%) apresentaram ST confirmada. Entre os PT sépticos a mortalidade foi de 30% (18/60), o peso médio foi de 955gramas e a IG de 27,7 semanas. O grupo óbito apresentou menor IG (28,1 *vs* 26,8semanas; p=0,0203), maior frequência de Apgar de 5º min < 7 (19 *vs* 44%, p=0,0415), de enterocolite necrosante (2,4 *vs* 16,7%; p=0,0421) e o grupo sobrevida maior incidência de displasia broncopulmonar. O nSOFA foi maior no grupo óbito (p<0,0001) em todos os momentos analisados e a regressão logística mostrou que a cada ponto a mais no escore, a chance de óbito aumentou de 34 a 72%, com maior risco nas primeiras 24 horas após o diagnóstico, em D+1 (OR 1,72 (1,3-2,3). A melhor acurácia também ocorreu em D+1 com área sob a curva de 0,911 no *cutoff* de 4, com sensibilidade de 87%, especificidade 86%, valor preditivo negativo de 97% e valor preditivo positivo de 68%. **Conclusão**: O nSOFA foi associado com maior risco de óbito em RNPT de MBP com sepse tardia confirmada e pode ser ferramenta útil na predição de morte.

Palavras chaves: prematuro de muito baixo peso, sepse, morte, nSOFA, escore de disfunção orgânica.

ABSTRACT

Introduction: Late-onset sepsis (LOS) is frequent in preterm infants (PT) and one of the main causes of death.The nSOFA (Neonatal Sequential Organ Failure Assessment), a score to assess organ dysfunction (respiratory, cardiovascular and hematological systems), may be useful in predicting death from sepsis. **Objectives**: To determine the accuracy of the nSOFA in predicting death in very low birth weight (VLBW) PT with confirmed LOS; to calculate the *cutoff* at 5 moments and determine the one with the best accuracy in predicting death. **Methods:** Retrospective cohort, with data collected from PT admitted to the Neonatal Intensive Care Unit from Botucatu Medical School UNESP, between 2017 - 2021, after Ethics Committee approval. All PT < 37 weeks gestational age (GA), VLBW (<1500g), with a diagnosis of LOS (after 72 hours of life) confirmed by blood culture (1st episode) without major malformations/congenital infections were included. Those without data for nSOFA calculation, or with contaminating agents in blood cultures were excluded. The sample consisted of 60 PT who met the criteria. Maternal, birth and neonatal variables were studied. The outcome was death. The nSOFA was calculated at 5 moments: D-2, D-1, D0 (day of positive blood culture), D+1 and D+2. PT were compared in 2 groups: survival *vs* death. Statistical analysis: Comparison between groups by student t-test, x2 and Poisson distribution, considering $p<0.05$. A logistic regression was adjusted to assess the risk of death; accuracy was calculated using the ROC curve. **Results**: Of the total 360 PT with VLBW hospitalized who survived for more than 3 days, 60 (16.7%) had confirmed LOS. Mortality was 30% (18/60), mean weight was 955 grams and GA was 27.7 weeks among septic PT. The death group had a lower GA (28.1 *vs* 26.8 weeks; p=0.0203), a higher frequency of Apgar scores at 5 min < 7 (19 *vs* 44%, p=0.0415) and necrotizing enterocolitis (2.4 *vs* 16.7%; p=0.0421); survivors had a higher incidence of bronchopulmonary dysplasia. The nSOFA was higher in the death group ($p<0.0001$) at all moments and logistic regression showed that for each additional point in the score, the odds of death increased between 34% to 72%, and the highest risk being at the first 24 hours after diagnosis, D+1 (OR 1.72(1.3-2.3). The best accuracy was found at D+1 with area under the curve of 0.911 at a *cutoff* 4, with sensitivity of 87%, specificity of 86%, negative predictive value 97% and predictive value positive 68%. **Conclusion**: nSOFA was associated with a higher risk of death in PT with confirmed late-onset sepsis and may be a useful tool for predicting death.

Key words: very low birth weight preterm infant, sepsis, death, nSOFA, organ dysfunction score.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 8

1.1 Relevância do tema 8

1.2 Incidência e mortalidade da sepse tardia 8

1.1 Fatores de risco para sepse tardia 9

1.2 Agentes etiológicos da sepse tardia 9

1.3 Disfunção orgânica 9

1.4 SOFA – *Sequential organ failure assessment* 10

2 JUSTIFICATIVA – PERGUNTA - HIPÓTESE 12

3 OBJETIVOS 12

3.1 Geral 12

3.2 Específicos 12

4 MÉTODOS 13

4.1 Aspectos éticos 13

4.2 Tipo de estudo, local, período realizado 13

4.3 Critérios de seleção 13

4.4 Critérios de inclusão 13

4.5 Não incluídos 13

4.6 Tamanho amostral 14

4.7 Desfecho 14

4.8 Comparação entre grupos 14

4.9 Definições utilizadas na UTI Neonatal 14

4.10 Variáveis estudadas 14

4.11 Neonatal Sequential Organ Failure Assessment (nSOFA) 15

4.12 Coleta de dados 16

4.13 Análise estatística 17

5 RESULTADOS 17

6 DISCUSSÃO 25

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS 30

8 CONCLUSÕES 31

9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 32

10 ANEXO 1 35

11 ANEXO 2 39

1 INTRODUÇÃO

1.1 Relevância do tema

A sobrevida dos recém-nascidos prematuros de muito baixo peso tem aumentado significativamente em função de avanços tecnológicos e melhoria nas práticas assistenciais como suporte ventilatório e nutricional, monitorização clínica e hemodinâmica[1]. Estima-se que essas intervenções resultem numa redução de até 75% de mortalidade nesses recém-nascidos[2,3]. Entretanto a sepse neonatal, especialmente a sepse tardia, ou seja, aquela que ocorre após 48-72horas de vida, e que se relaciona com fatores ambientais, continua sendo um desafio para neonatologistas e é considerada uma das principais causas de morte em prematuros a partir da segunda semana de vida[4,5,6].

1.2 Incidência e mortalidade da sepse tardia

A incidência da sepse tardia (ST), é inversamente proporcional à idade gestacional, mas varia em função do perfil da unidade, de características do próprio recém-nascido e da presença de fatores de risco. Em geral, acomete 20 a 30% dos prematuros com mortalidade entre 15-18%, podendo chegar até 50% a depender do agente etiológico e de condições do próprio paciente[7,8]. Quando comparada aos prematuros não sépticos, a taxa de mortalidade é quase três vezes maior e os sobreviventes são expostos a maior risco de desenvolvimento de morbidades que comprometem a qualidade de vida, como displasia broncopulmonar, hemorragia peri-intraventricular, leucomalácia, retinopatia da prematuridade, déficit auditivo, entre outras[7].

No Brasil, a Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais (RBPN) em um estudo entre os anos de 2006-2008, envolvendo 8 centros universitários e 1507 prematuros de muito baixo peso ao nascer (< 1500g) mostrou incidência e mortalidade respectivamente de 23% e 34% da sepse tardia clínica (sem confirmação por hemocultura) e 24% e 26% da sepse confirmada (com hemocultura positiva) [4]. Outro estudo nacional, unicêntrico, realizado na UTI neonatal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HC FMB) UNESP entre os anos de 2008-2017 com 752 prematuros com idade gestacional (IG) entre 23 e 33 semanas e peso ao nascer entre 400-1500g que sobreviveram por mais que 3 dias, mostrou incidência de ST de 39% (29 % ST confirmada e 10% ST clínica) e alta mortalidade, chegando a 23% na

ST confirmada e a 42% na ST clínica [9], reiterando a importância da sepse tardia na morbimortalidade dos prematuros de muito baixo peso ao nascer.

1.3 Fatores de risco para sepse tardia

Condições intrínsecas ao recém-nascido como a prematuridade e o baixo peso ao nascer, corroboram para o surgimento de ST, além de outros fatores entre eles algumas práticas assistenciais como o uso de cateteres vasculares centrais, nutrição parenteral, intubação endotraqueal e ventilação mecânica, cirurgias, antibioticoterapia nos primeiros 3 dias de vida, jejum prolongado. Problemas estruturais como superlotação de unidades, falta de equipamentos e insumos além da escassez de recursos humanos nas unidades de terapia intensiva neonatal também favorecem a infecção especialmente por transmissão horizontal, pelos próprios profissionais de saúde[4,5,6].

1.4 Agentes etiológicos da sepse tardia

A grande maioria dos episódios de ST são causados por agentes Gram-positivos (70%), sendo o estafilococo coagulase negativa (ECN) um dos mais frequentes (48%), como mostrado no estudo multicêntrico do *National Institute of Child Health and Human Development*. Esse mesmo estudo mostrou uma incidência de Gram-negativos de 18% e fungos de 12%, sendo a *Candida albicans* a mais frequente [10]. Resultados semelhantes foram encontrados no estudo da RBPN com o ECN sendo responsável por 60% dos quadros, seguido de Gram-negativos (15%) e fungos (9,5%)[4]. No estudo de ST em PT MBP do HC FMB UNESP os Gram-positivos responderam por 65% dos casos (55% ECN; 10% *S.aureus*), Gram-negativos por 26% e fungos por 8% [9].

1.5 Disfunção orgânica

A definição geral de sepse é de "disfunção orgânica ameaçadora à vida causada por uma resposta desregulada do hospedeiro frente a uma infecção"[11]. A disfunção orgânica implica em uma patologia de maior complexidade do que a infecção e associa-se a resposta inflamatória sistêmica.

Em neonatologia, não há uma definição consensual que distingue infecção de sepse e tampouco há uma classificação que caracteriza a gravidade da disfunção orgânica. Habitualmente, define-se sepse neonatal como sinais clínicos e laboratoriais de infecção, que são considerados bastante inespecíficos. O padrão ouro é o isolamento do agente em culturas, principalmente em sangue e líquor. Nesses casos a sepse é classificada em confirmada; caso não haja identificação do agente, é considerada sepse clínica[12].

Outra definição utilizada é a de resposta inflamatória sistêmica à infecção, caracterizada por ao menos dois dos seguintes critérios: distermia, alteração respiratória, taquicardia, leucocitose ou leucopenia, sendo que um desses critérios precisa ser a alteração na contagem dos leucócitos ou a distermia[13]. Esses achados também são inespecíficos e comuns em outras condições clínicas não infecciosas.

Essa ausência de parâmetros bem definidos faz com que o diagnóstico por vezes seja superestimado, até mesmo pela preocupação de neonatologistas em deixar de tratar uma condição potencialmente fatal. Nesse sentido, escores que avaliem a disfunção orgânica que ocorre na sepse e que pode levar ao óbito, têm sido propostos na literatura[14].

1.6 SOFA – *Sequential organ failure assessment*

Escores de gravidade de disfunção orgânica como o SOFA – *Sequential organ failure assessment*, são utilizados em pacientes adultos e pediátricos para avaliar os desfechos adversos da sepse, especialmente a morte[11]. O escore mais utilizado em adultos é a versão simplificada do SOFA, o quickSOFA (qSOFA), o qual consiste na avaliação de 3 critérios: frequência respiratória maior do que 22 ipm, pressão sistólica menor do que 100 mmHg e alteração do estado de consciência. Desse modo, pacientes que pontuem nos indicadores do qSOFA, na vigência de uma sepse suspeita, tem maior risco de necessitarem de cuidados intensivos, bem como maior mortalidade[15]. Em pediatria, o escore correspondente é o pediatric SOFA (pSOFA), que ajusta as variáveis cardiovasculares e renais pela faixa etária, além de avaliar a relação de PaO2 ou Saturação de oxigênio sobre fração inspirada de oxigênio como indicador de lesão pulmonar, a contagem plaquetária e os valores de bilirrubinas como marcadores do sistema de coagulação e hepático, e o Glasgow na avalição neurológica. O escore tem pontuação de 0-24, com boa acurácia na predição da necessidade de cuidados intensivos [15].

Em neonatologia, entretanto os critérios clínicos e laboratoriais para definição de sepse são inespecíficos e são inconclusivos para diferenciar infecção de sepse e disfunção orgânica[14].

Em 2017, Wynn et al. publicaram uma revisão retrospectiva avaliando a progressão clínica da sepse fulminante em 679 recém-nascidos pré-termos, com IG média de 25 semanas que morreram em até 3 dias após o diagnóstico de sepse tardia, entre 1997- 2012. Foram coletados dados clínicos e laboratoriais no dia da morte (D0) Os resultados mostraram que a deterioração cardiorrespiratória com aumento das necessidades ventilatórias e de drogas vasoativas somado as alterações hematológicas, especificamente a trombocitopenia, precederam o desfecho morte[16]. Esses dados observacionais sugeriram uma trajetória de parâmetros a serem avaliados para a disfunção orgânica em prematuros com sepse fulminante, orientando para o desenvolvimento do escore nSOFA (neonatal *Sequential Organ Failure Assessment)* [17].

O escore atribui pontos para necessidade de ventilação mecânica, suporte cardiovascular com uso de vasopressores e corticoide, bem como para alterações hematológicas. Os componentes e a pontuação do nSOFA, são mostrados nos métodos (quadro 1), e a pontuação total varia de 0 a 15 [17] . Desde então, o escore *nSOFA* tem sido estudado para avaliação de disfunção orgânica *e* predição de morte em recém-nascidos com sepse tardia[14,17-19].

Em 2020, *Wynn & Polin* publicaram os resultados de um estudo retrospectivo, unicêntrico, incluindo 50 prematuros de muito baixo peso com sepse tardia confirmada, entre os anos de 2012-2016. O nSOFA foi aplicado sequencialmente, -48, -24, -12 e -6 horas antes do diagnóstico de sepse, no momento do diagnóstico (0) e +6, +12, +24, +48 horas após. O escore mostrou diferenças entre os grupos óbito e sobrevida em todos os tempos estudados. Entre prematuros com nSOFA > 4 a mortalidade foi maior quando comparados aos escores ≤ 4. A acurácia foi de 77% no momento do diagnóstico (0), 78% com + 6 horas, 93% com +12 horas[17].

Em 2022, foi publicado um estudo nacional, unicêntrico, retrospectivo, incluindo 114 prematuros de muito baixo peso com sepse tardia confirmada, entre os anos de 2006-2020, onde o nSOFA foi aplicado sequencialmente nos tempos -48, -24, -12, -6, 0, +6, +12, +24, +48 horas em relação ao diagnóstico da sepse. Após análise por regressão logística, observou-se que a cada ponto a mais no escore, maior era o risco de morte, em oito dos nove momentos estudados. O momento de maior acurácia foi o -6 horas com *cutoff* de 5 e acurácia de 88% [18].

Em um estudo de coorte multicêntrica com 653 prematuros de muito baixo peso, menores que 33 semanas, o nSOFA também foi associado a morte por sepse tardia. Ajustes por sexo, por agentes (Gram-positivos ou negativos) ou por IG < 25 semanas não interferiram na associação do nSOFA e morte por infecção, podendo esse escore ser útil como ferramenta para auxiliar no consenso sobre definição de sepse, disfunção orgânica e predição de morte [19].

2 JUSTIFICATIVA – PERGUNTA - HIPÓTESE

Considerando que a sepse tardia é frequente nas unidades de terapia intensiva neonatais e uma das principais causas de morte em prematuros a partir da segunda semana de vida, que o seu diagnóstico é difícil em função da baixa especificidade das manifestações clinicas e laboratoriais, e da baixa positividade em hemoculturas, o que pode atrasar o diagnóstico e comprometer o prognóstico, e tendo em visto que ainda são poucos os estudos sobre esse escore no período neonatal, essa pesquisa foi proposta para responder a seguinte pergunta:

O nSOFA pode ser útil na predição de morte em prematuros com sepse tardia?

A hipótese é que o escore apresenta boa acurácia na predição de morte em prematuros com sepse tardia confirmada e pode ser útil na vigilância desses pacientes.

3 OBJETIVOS

3.1 Geral

- Determinar a acurácia do nSOFA na predição de morte em prematuros de muito baixo peso com sepse tardia confirmada.

3.2 Específicos

- Comparar os valores do nSOFA nos grupos sobrevida e óbito.

- Calcular sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos do escore em 5 momentos: 48 e 24 horas antes do diagnóstico de sepse tardia, no dia do diagnóstico, 24 e 48 horas após.

- Calcular o *cutoff* do escore nos 5 momentos distintos, e determinar qual o de melhor acurácia para a predição de morte.

- Elaborar um protocolo para utilização do escore no serviço.

4 MÉTODOS

4.1 Aspectos éticos

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição, com o parecer CAAE: 58981222.0.0000.5411 **(ANEXO 1)**

4.2 Tipo de estudo, local, período realizado

Trata-se de coorte retrospectiva, unicêntrica, com dados coletados de pacientes admitidos na UTI Neonatal do HC FMB - UNESP, ao longo de 5 anos, de 1 de janeiro de 2017 a 31 de dezembro de 2021. A UTI Neonatal é nível III, pública, de hospital universitário, e atende recém-nascidos do serviço ou externos, pertencentes preferencialmente aos municípios do Departamento Regional de Saúde VI. Possui 17 leitos credenciados pelo Sistema Único de Saúde.

4.3 Critérios de seleção

Foram selecionados todos os recém-nascidos prematuros menores que 1500g, nascidos ou não no serviço sem malformações maiores, sem infecções congênitas sintomáticas, que sobreviveram por mais de 3 dias de vida.

4.4 Critérios de inclusão

Foram incluídos todos os prematuros menores que 37 semanas de idade gestacional, com diagnóstico de sepse tardia (após 72 horas de vida) confirmada por hemocultura. Foi considerado sempre o primeiro episódio de sepse tardia confirmada.

4.5 Não incluídos

Foram considerados perda da coorte, aqueles recém-nascidos onde não foi possível obter as variáveis para cálculo do nSOFA até o momento da coleta da hemocultura ou os que apresentaram crescimento bacteriano em hemocultura por agentes contaminantes de pele (difterióides, *Propionebacterium spp.*, *Bacillus spp*., ou *Micrococcus spp*).

4.6 Tamanho amostral

A amostra foi constituída por todos os prematuros de muito baixo peso que preencheram os critérios de inclusão no período, totalizando de 60 pacientes.

4.7 Desfecho

O desfecho foi o óbito na vigência do tratamento da sepse.

4.8 Comparação entre grupos

Os prematuros de muito baixo peso com sepse tardia confirmada por hemocultura, foram comparados entre si, quanto ao desfecho, caracterizando-se 2 grupos: sobrevida *vs* óbito.

4.9 Definições utilizadas na UTI Neonatal

Sepse tardia foi definida conforme os critérios adotados no Serviço no período do estudo: alterações clínicas (distermia, distúrbios cardiorrespiratórios ou gastrointestinais, alterações neurológicas) e laboratoriais (alterações no hemograma e/ou níveis séricos aumentados de proteína C reativa) sugestivas de infecção. Sepse confirmada foi definida como aquela com identificação do agente em hemocultura e tardia quando ocorreu após 72 horas de vida.

A sepse por estafilococo coagulase negativa foi definida pela presença de 2 hemoculturas positivas para o agente E com tratamento antimicrobiano apropriado, conforme rotina do serviço.

4.10 Variáveis estudadas

Maternas: idade em anos, uso de corticoide antenatal.

Parto: tipo de parto, local de nascimento, sexo, peso ao nascer em gramas, idade gestacional em semanas (melhor estimativa obstétrica ou New Ballard)[20], Apgar de primeiro minuto ≤ 3 e o de quinto minuto < 7, necessidade de reanimação ao nascimento quando houve ao menos a indicação da ventilação com pressão positiva por balão ou ventilador manual em T, com máscara facial ou cânula traqueal.

Neonatais: escore de gravidade SNAPPE II (*Score for Neonatal Acute Physiology Perinatal Extension* II) [21], calculado nas primeiras 24 horas de internação considerado alto se ≥ 40, síndrome do desconforto respiratório (diagnóstico clínico e radiológico), sepse precoce (alterações clinicas e laboratoriais sugestivas de infeção na vigência de fatores de risco, com ou sem hemocultura positiva, nas primeiras 72 horas de vida e que foram tratados com antibioticoterapia por ao menos 5 dias), persistência do canal arterial diagnosticado por ecocardiografia, enterocolite necrosante confirmada (estágio ≥ 2, de acordo com os critérios de *Walsh & Kliegmann*, 1986 [22]), displasia broncopulmonar (dependência de oxigênio com 36 semanas de idade pós conceptual), hemorragia peri- intraventricular grave (graus III e IV) diagnosticada por ultrassom transfontanelar e classificada de acordo com Papile[23], leucomálacia cística diagnosticada por ultrassom transfontanelar, retinopatia da prematuridade em estágio ≥ 2 diagnosticada pelo oftalmologista e o tempo de permanência hospitalar.

Práticas assistenciais: uso de ventilação mecânica, de cateteres vasculares centrais, de nutrição parenteral, de antibióticos nos primeiros 3 dias de vida; necessidade de cirurgia.

Agentes etiológicos: Gram-positivos, Gram-negativos e Fungos.

4.11 Neonatal Sequential Organ Failure Assessment (nSOFA)

O *Neonatal Sequential Organ Failure* Assessment (nSOFA) avalia três sistemas orgânicos, o respiratório, o cardiovascular e o hematológico, cada um deles com critérios específicos de pontuação:

- Respiratório: necessidade de intubação, PaO2/FiO2 ou SatO2/FiO2;
-Cardiovascular: uso de drogas vasoativas (dopamina, dobutamina, adrenalina, noradrenalina, entre outras) e corticoide para choque refratário;
- Hematológico: contagem de plaquetas.

A pontuação total pode chegar a 15 pontos, conforme mostrado no Quadro 1. O nSOFA foi avaliado em 5 momentos, sendo o dia zero (D0) a referência da avaliação, o dia da coleta da hemocultura positiva. Os demais momentos da realização retrospectiva do escore foram: dois dias antes (D-2) e um dia antes (D-1) da coleta da hemocultura positiva e um dia depois (D+1) e dois dias depois (D+2) dessa coleta. Foi computado o pior valor ou pior momento do dia da avaliação. Nos casos de óbitos nas primeiras 48 horas da sepse, considerou-se o escore até o D correspondente.

Quadro 1: Critérios e pontuação do nSOFA (*neonatal Sequential Failure Organ Assessment*).

Pontuação	0	2	4	6	8
Respiratório	Não intubado ou intubado com relação Po2/FiO2 > 300	Intubado com relação Po2/FiO2 < 300	Intubado com relação Po2/FiO2 < 200	Intubado com relação Po2/FiO2 < 150	Intubado com relação Po2/FiO2 < 100
Pontuação	0	1	2	3	4
Cardio vascular	Ausência drogas inotrópicas e ausência corticoide sistêmico	Ausência drogas inotrópicas, mas com corticoide sistêmico	1 droga inotrópica, ausência corticoide sistêmico	2 ou + drogas inotrópicas OU 1 droga inotrópica e corticoide sistêmico	2 ou + drogas inotrópicas e corticoide sistêmico
Pontuação	0	1	2	3	NA
Hematológico	Plaquetas maior ou igual a 150.000	Plaquetas entre 100.000 e 149.000	Plaquetas menor 100.000	Plaquetas menor 50.000	

Adaptado de Wynn & Polin, 2020[17]

4.12 Coleta de dados

Os pacientes foram selecionados no banco de dados de recém-nascidos de muito baixo peso da unidade, e seus dados compilados do prontuário eletrônico. O autor do projeto identificou no prontuário a data da coleta da primeira hemocultura positiva e o nSOFA foi calculado a partir dessa data, de forma retrospectiva, nos 5 momentos definidos, considerando o pior cenário referente aquele período de avaliação. Na ausência de dados sobre a contagem plaquetária no dia do cálculo do escore, considerou-se o valor encontrado no momento mais próximo do cálculo. Os dados foram inseridos em planilha excel para análise estática.

4.13 Análise estatística

Com os dados obtidos, inicialmente foi feita uma análise descritiva com o cálculo de média, desvio padrão, valores mínimo, máximo e mediana para as variáveis quantitativas e frequências e percentuais para variáveis categorizadas. A comparação de médias entre desfechos foi feita utilizando teste t-*Student* para as variáveis que apresentaram distribuição simétrica. Para os escores em cada tempo, foi utilizado um ajuste com a distribuição de Poisson para dados discretos. Associações entre o desfecho e as variáveis categorizadas foram obtidas através do teste qui-quadrado.

Considerando o desfecho como variável resposta e os escores em cada momento como variáveis explanatórias, foi ajustado um modelo de regressão logística binária, obtendo-se os fatores de risco ou proteção para o desfecho, com ajuste para idade gestacional. Comparações de médias e desfecho nos diversos momentos foram feitas utilizando um modelo em medidas repetidas com ajuste de Poisson e teste de comparação múltipla de Wald para avaliar a interação desfecho versus tempos.

Curvas ROC (Receiver Operator Characteristic) foram feitas utilizando o escore em cada tempo com o desfecho, obtendo pontos de corte (*cutoff)* para cada momento. A acurácia foi expressa pela área sob a curva ROC (área under curve – AUC) com cálculo de sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos com os respectivos intervalos de confiança a 95%.

Em todos os testes foi fixado o nível de significância de 5% ou o p-valor correspondente. Todas as análises foram feitas nos programas SAS for Windows, v.9.4 e SPSS for Windows, v.21.

5 RESULTADOS

Entre 2017 e 2021 foram internados na UTI do HC FMB UNESP Neonatal 436 prematuros menores que 1500g sendo que 360 preencheram os critérios de seleção. Destes, 60 prematuros, 16,7% apresentaram sepse tardia confirmada, com mortalidade de 30% (18RN), conforme o Fluxograma abaixo.

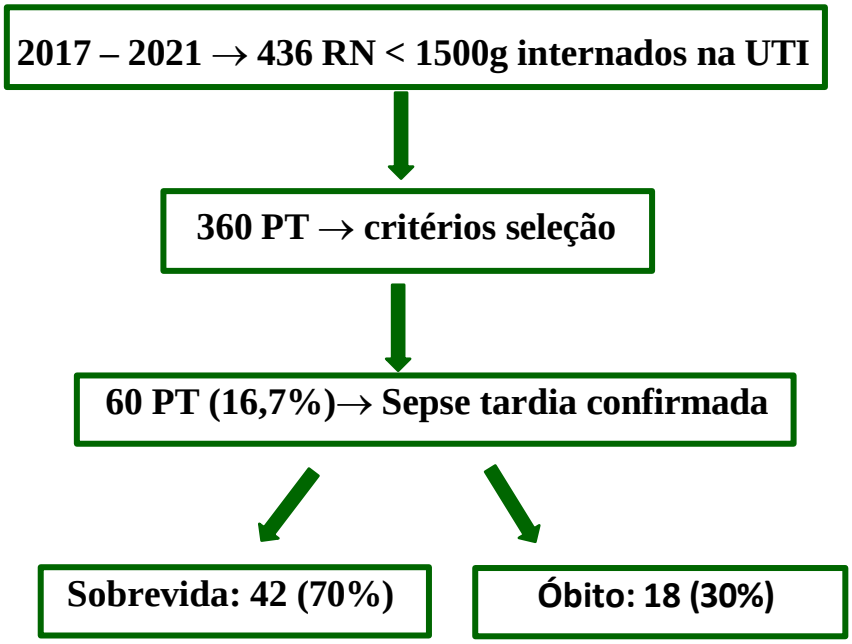


Figura 1. Fluxograma dos recém-nascidos incluídos no estudo, no período de 2017 a 2021.

A média de peso de nascimento e idade gestacional da amostra foi de 954±271 gramas e 27,7±2,4 semanas, respectivamente.

A tabela 1 mostra os principais dados maternos e do parto dos prematuros estudados, nos grupos sobrevida (n=42) e óbito (n=18). Os RN do grupo óbito foram menores em relação a idade gestacional e apresentaram com maior frequência Apgar de 5º minuto < 7.

Tabela 1. Dados maternos e do parto dos 60 PT nos grupos sobrevida e óbito.

Dados maternos e do parto	Sobrevida n=42	Óbito n=18	Valor de p
Idade materna, anos (x±dp)	27,1± 7,1	29,5 ±7,4	0,227*
Corticoide antenatal (%)	35 (83)	18 (100)	0,065**
Procedência externa (%)	2 (4,8)	0	0,346**
Parto cesárea (%)	23 (55)	12 (67)	0,391**
Sexo masculino (%)	19 (45)	13 (72)	0,055**
Peso nascimento (g)	990 ± 274	871 ± 251	0,120*
PIG (%)	15 (36)	6 (33)	0,906**
Idade gestacional (sem)	28,1 ± 2,6	26,8 ± 1,6	0,020*
Apgar 1º min ≤ 3 (%)	15 (36)	10 (56)	0,153**
Apgar 5º min < 7 (%)	8(19)	8 (44)	0,042**
Reanimação ao nascer (%)	30 (71)	15 (83)	0,329**

*Teste t student; ** x^2; x±dp: media ± desvio padrão; g: gramas; sem: semanas; min: minutos

A Tabela 2 apresenta algumas variáveis neonatais e procedimentos assistenciais realizados nos 60 prematuros estudados. Nota-se que o escore de gravidade SNAP PE II na admissão à UTI com pontuação elevada (≥ 40) foi mais frequente no grupo óbito, que também teve maior incidência de enterocolite necrosante, enquanto a displasia broncopulmonar foi mais frequente nos sobreviventes.

Tabela 2. Dados neonatais e procedimentos assistenciais nos 60 PT dos grupos sobrevida e óbito.

Dados neonatais e procedimentos	Sobrevida n=42	Óbito n=18	Valor de p
SNAPPE II ≥ 40 (%)	12 (29)	10 (56)	0,047**
SDR (%)	40 (95)	18 (100)	0,346**
Sepse precoce (%)	2 (5)	1 (6)	0,897**
PCA (%)	20 (48)	8 (44)	0,821**
NEC ≥ estágio 2 (%)	1 (2)	3 (17)	0,042**
DBP (%)	24 (57)	3 (17)	< 0,001**
HPIV graus III e IV (%)	5 (12)	4 (22)	0,305**

Leucomalácia cistica (%)	3 (7)	2 (11)	0,610**
ROP ≥ estágio 2 (%)	11 (26)	1 (6)	0,067**
Ventilação mecânica (%)	35 (83)	18 (100)	0,065**
Cateter umbilical (%)	37 (88)	17 (94)	0,453**
Nutrição parenteral (%)	41 (98)	18 (100)	0,509**
Uso ATB 1º 3 dias vida (%)	21 (50)	8 (44)	0,693**
Cirurgia (%)	12 (29)	5 (28)	0,950**

** Teste x^2; SNAP PE: Score for Neonatal Acute Physiology Perinatal Extension; SDR: Síndrome do Desconforto Respiratório; PCA: Persistência do canal arterial; NEC: Enterocolite Necrotizante ; DBP: Displasia broncopulmonar; HPIV: Hemorragia peri-intraventricular; ROP: retinopatia da prematuridade; ATB: antibiótico.

Os agentes Gram-negativos foram os mais frequentemente isolados em hemocultura nos 60 prematuros com sepse tardia confirmada, correspondendo a 55% (33 RN) da amostra, seguidos dos Gram-positivos em 41,6% dos casos (25 RN) sendo que o *Staphylococcus aureus* ocorreu em 10 RN e o estafilococo coagulase negativa em 9 RN. Os fungos foram responsáveis por 3% dos casos (2RN). A distribuição dos agentes em função dos grupos sobrevida (N=42) e óbito (N=18) é mostrada na figura 2. Não houve diferença entre os grupos quanto à essa distribuição. No grupo óbito houve predomínio de Gram-negativos (11 casos) e *S. aureus* (5 casos). Os óbitos considerados fulminantes, ou seja, até 72 horas do diagnostico da sepse tardia (hemocultura positiva) ocorreram em 8 pacientes, 44% dos óbitos, e foram causados por Gram-negativos e *S.aureus.*

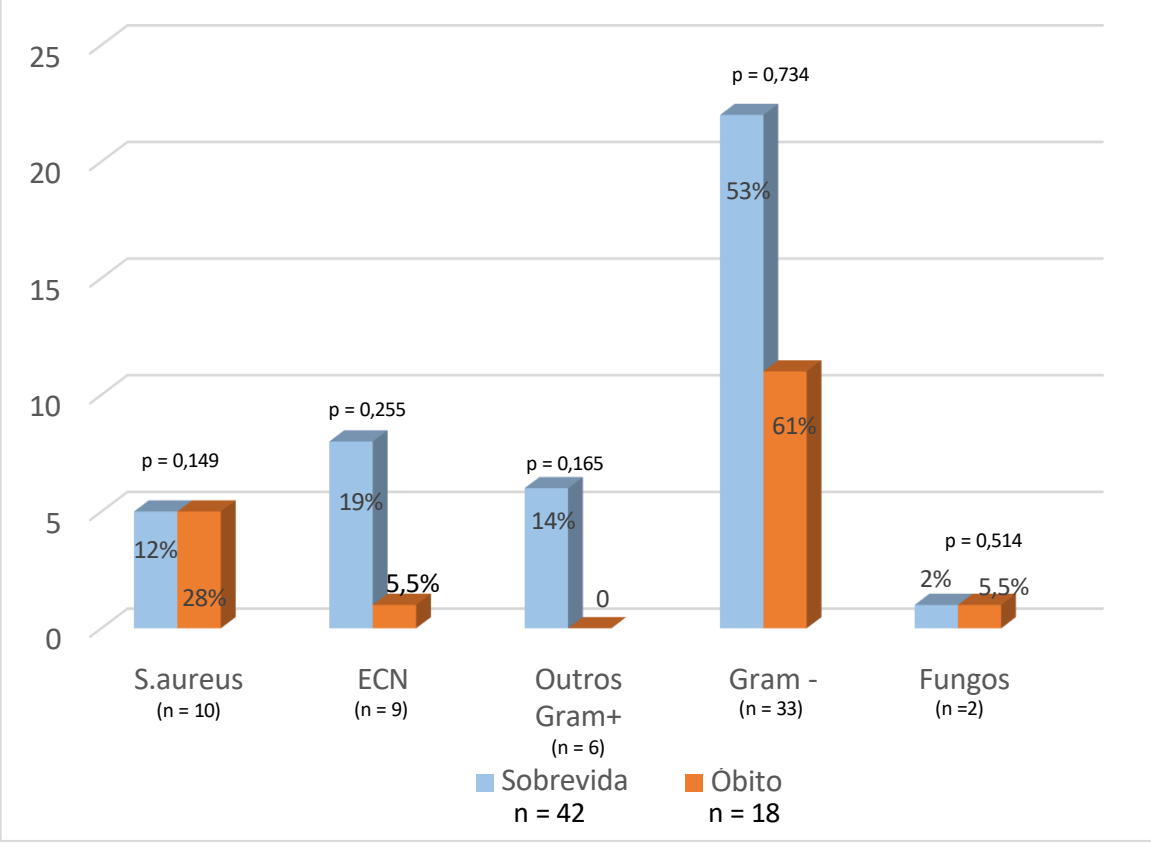


Figura 2. Agentes isolados nos grupos sobrevida e óbito (comparação dos agentes entre grupos sobrevida *vs* óbito: teste do x^2).

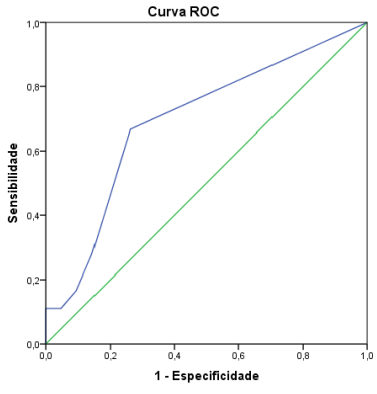
A pontuação média do escore nSOFA nos 60 PT nos 5 momentos estudados, ou seja, em D-2 / D-1 / D0 / D+1 / D+2 foi de 1,37 / 2,43 / 3,83 / 3,25 / 2,31 respectivamente. A comparação do escore nos grupos sobrevida e óbito é mostrada na tabela 3. O nSOFA foi maior no grupo óbito em todos os momentos analisados.

Tabela 3. Pontuação do nSOFA em todos os momentos analisados nos 60 PT dos grupos sobrevida e óbito.

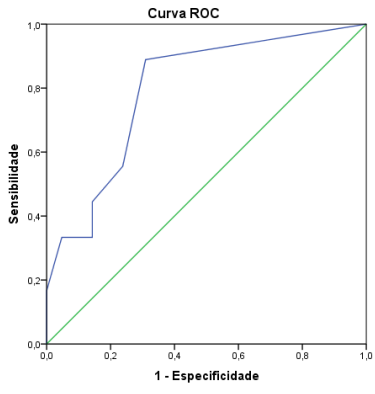
Momento do cálculo do nSOFA	Sobrevida n=42	Óbito n=18	Valor de p
D-2 (x±dp)	0,88 ± 1,76	2,5 ± 3,2	< 0,001#
D-1 (x±dp)	1,45 ± 2,51	4,72 ± 3,75	< 0,001#
D0 (x±dp)	2,36 ± 2,72	7,28 ± 4,36	< 0,001#
D+1 (x±dp)	1,79 ± 2,65	7,33 ± 3,24 (n=15)	< 0,001#
D+2 (x±dp)	1,29 ± 2,81	6,6 ± 4,48 (n=10)	< 0,001#

Distribuição de Poisson; (x±dp): média ± desvio padrão; D: dia

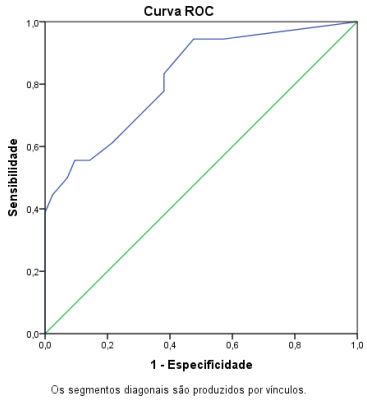
Para todos os 5 momentos foi calculado a curva de operação resposta (ROC). As curvas são mostradas a seguir na Figura 3. A maior área sob a curva ocorreu no momento D + 1, com valor de AUC (*area under curve*) de 0,911. Os *cutoff* e a acurácia do nSOFA calculados a partir da curva ROC em cada momento são mostrados na tabela 4, com destaque para o D + 1 com *cutoff* de 4 que mostrou melhor acurácia entre os momentos analisados.



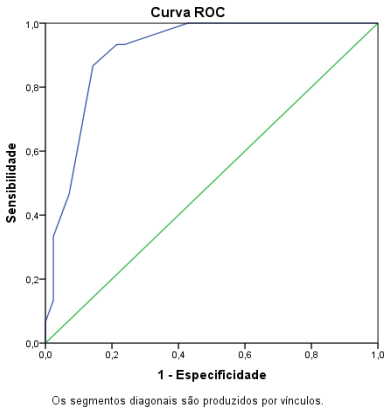
D-2



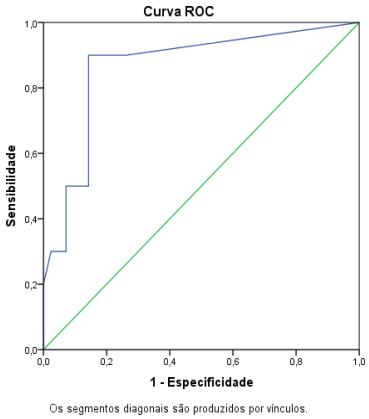
D-1



D0



D+1



D+2

Figura 3. Curvas ROC (*Receiver Operator Characteristc*) do nSOFA nos 5 momentos analisados.

Tabela 4. Acurácia do nSOFA calculada pela curva ROC nos 5 momentos estudados.

Momento	***Cutoff***	**AUC (LI-LS)**	**Acurácia (%)**	**S (IC 95%)**	**E (IC 95%)**	**VPP (IC 95%)**	**VPN (IC 95%)**
D-2	1	0,694 (0,55-0,84)	72	67 (45-88)	74 (61-87)	52 (32-73)	84 (72-96)
D-1	1	0,795 (0,67-0,92)	75	89 (74-100)	69 (55-83)	55 (35-76)	94 (40-70)
D0	4	0,820 (0,70-0,94)	73	61 (39-84)	79 (66-91)	55 (35-75)	83 (70-95)
D+1	4	0,911 (0,84-0,99)	87	87 (70-100)	86 (75-96)	69 (46-89)	95 (86-100)
D+2	3	0,86 (0,73-0,99)	87	80 (55-100)	86 (75-96)	57 (31-83)	95 (88-100)

D: dia da avaliação; AUC: área sob a curva; LI: Limite inferior; LS: Limite superior; S: Sensibilidade; E: Especificidade; VPP: Valor preditivo positivo; VPN: Valor preditivo negativo; IC: Intervalo de confiança

A regressão logística binária, mostrou que em todos os momentos de avaliação do escore, a cada ponto a mais obtido, houve aumento do risco de morte que variou de 34% a 72%, sendo o maior risco no D+1, conforme mostrado na tabela 5. O ajuste pela idade gestacional não interferiu na associação do escore com a predição de morte.

Tabela 5. Predição do risco de morte pelo nSOFA no *cutoff* definido em cada momento (ajuste por idade gestacional).

Momento do cálculo do nSOFA	***Cutoff***	**OR**	**IC 95%**	**Valor p**
D-2	1	1,34	1,02-1,76	0,036
D-1	1	1,38	1,13-1,67	0,002
D0	4	1,44	1,19-1,76	< 0,001
D+1	4	1,72	1,29-2,29	< 0,001
D+2	3	1,40	1,14-1,72	0,001

OR: Odds ratio; IC: Intervalo de confiança

A partir desses resultados, a proposta é apresentar um protocolo de uso do escore na suspeita da sepse tardia no serviço **(anexo 2).**

6 DISCUSSÃO

A sepse tardia é uma doença desafiadora em unidades de terapia intensiva neonatal em todo mundo por ser frequente e grave, o que a torna uma das principais causas de óbito em pré-termos de muito baixo peso a partir da segunda semana de vida, especialmente em países de baixa e média renda [9,24] .

Nesse estudo a incidência de ST confirmada foi de 16,7%, a mortalidade foi de 30% ou seja, quase 1/3 dos casos, com outro dado bastante preocupante que foi a alta frequência de agentes Gram-negativos, que corresponderam a mais da metade dos casos (55%), considerados agentes mais agressivos, com alta morbimortalidade. Os Gram-positivos responderam por 42% dos quadros, mas com número expressivo de *S.aureus* que também é um agente de alta mortalidade. Em contrapartida, os países desenvolvidos apresentam incidência de ST inferior aos países em desenvolvimento, como pode ser observado no estudo multicêntrico da *Vermont Oxford Network* com quase 120 mil prematuros com idade gestacional entre 22-29 semanas, no período de 2018-2020. A incidência de ST confirmada foi de 8,9%, aumentando para 32,2% quando avaliados apenas os prematuros < 24 semanas. A morte ocorreu em 21,8% dos casos mas chegou a quase 40% nos < 24 semanas. Os agentes Gram-positivos foram isolados em 63% dos quadros, com destaque para ECN em 29% e *S. aureus* em 23%, seguidos dos Gram-negativos em 32% dos casos [24].

Quando comparamos nosso estudo com dados nacionais também observamos algumas diferenças. Estudo multicêntrico da RBPN, com mais de 13mil pré-termos de muito baixo peso nascidos no período de 2010-2020 mostrou incidência de ST confirmada de 24,6% e mortalidade de 26%. Os Gram-positivos foram responsáveis por 64% dos casos (ECN em 49%), seguidos de Gram-negativos com 27% e fungos com 9% [25]. A menor incidência de ST confirmada e maior mortalidade encontradas no nosso estudo podem se justificar pelas diferenças nos agentes etiológicos. Sabidamente os ECN, que predominaram na RBPN, apresentam menor mortalidade, enquanto Gram-negativos são mais agressivos e evoluem com mais frequência para choque e morte [6].

Um dado interessante e preocupante foi que nesse mesmo estudo de uma década da RBPN (2010-2020) houve um aumento dos Gram-negativos ao longo dos anos, o que vem de

encontro ao nosso estudo, que mostra predomínio de Gram-negativos no período de 2017-21, final da década de estudo da RBPN [25]. Outros estudos multicêntricos em países em desenvolvimento alertam para o número crescente de Gram-negativos, que além de serem os principais responsáveis pela ST, associam-se a alta mortalidade e morbidades como displasia broncopulmonar, leucomalácia entre outras [26-28] .

Outro ponto a ser considerado é que na nossa coorte só foram incluídos os casos de ST por ECN com crescimento em ao menos 2 hemoculturas, enquanto nos estudos internacionais e no própria RBPN não há a obrigatoriedade do crescimento em duas hemoculturas, o que também pode ser um motivo de divergência nos resultados [24,25] .

A caracterização dos grupos sobrevida e óbito não mostrou diferenças entre si, mas a idade gestacional foi menor no grupo óbito. Os óbitos foram mais frequentes em prematuros extremos, menores que 28 semanas de idade gestacional, que são os mais susceptíveis à infecção, mais expostos à procedimentos invasivos, em geral por tempo mais prolongado o que aumenta o risco de sepse e consequentemente o óbito, especialmente nessa população com predomínio de agentes Gram-negativos e grande número de *S.aureus* [29] .

Todos os prematuros do grupo óbito morreram na vigência do tratamento da sepse e um dado preocupante que dentre os 18 óbitos, 3 ocorreram 24 horas após o diagnostico de ST (hemocultura positiva) e 5 óbitos ocorreram 48 horas após, ou seja, quase metade dos óbitos foram por sepse fulminante, tendo como agentes *S. aureus* e Gram-negativos, ou seja, agentes altamente virulentos.

Esse fato valoriza ainda mais a realização desse estudo, que propõe uma maior vigilância a esses prematuros com diagnóstico de ST, na tentativa de prever e evitar o óbito por infecção, visto que os resultados mostram uma associação entre nSOFA e morte. O estudo que deu origem ao nSOFA, publicado em 2017 por Wynn et al. avaliou a deterioração clínica em episódios de ST fulminante em pré-termos extremos, que morreram em até 3 dias após o diagnóstico, mostrando que a piora cardiovascular, respiratória e a necessidade de aminas vasoativas/corticoide, juntamente com a plaquetopenia, precediam a morte dos prematuros [16].

Até o momento, as pesquisas com nSOFA e sepse tardia confirmam a associação de altos valores dos escores com morte [17-19] . Em nosso estudo, optamos por avaliar o escore em 5 momentos e não em 9 momentos como no trabalho original, pela dificuldade em saber o exato momento da coleta dos dados e isso impactaria na avaliação 24 horas antes e 24 horas após a coleta da hemocultura positiva, visto que nesse período as avaliações de acordo com o trabalho original, ocorreriam a cada 6 horas. Outro ponto que nos motivou a fazer essa avalição foi a pontuação do escore hematológico. Não é rotina do nosso serviço a coleta de hemograma

a cada 6 horas, e nessas avaliações a pontuação da contagem plaquetária seria de acordo com o valor mais próximo obtido por coleta. Também optamos por fazer a avaliação do sistema respiratório com os valores da PaO2/FiO2 para assegurarmos maior objetividade dos valores, visto que a pontuação por valores baseados na oximetria de pulso, são variáveis ao longo do dia e podem sofrer influencias da temperatura corporal, da perfusão, tecidual e essa avaliação também é permitida nos escores SOFA (adulto e pediátrico)[11,15].

Apesar dessas diferenças, nosso estudo mostrou pontuações maiores no grupo óbito comparado com o grupo sobrevida, em todos os momentos analisados e como na maioria dos estudos o *cutoff* considerado de risco foi 4. Após a análise de regressão o momento de avaliação que se associou ao maior risco de óbito foi D+1, ou seja, 24 horas após a coleta de hemocultura, com aumento de aproximadamente 70% na chance de óbito. No momento da coleta, ou seja no D0, o escore também tinha valor de 4 com chance de óbito de 44%. O estudo nacional de Lobo et al, publicado em 2022 [18] , encontrou o maior risco de óbito com 6 horas antes da coleta da hemocultura, enquanto Wynn & Pollin, 2020[17] encontraram essa associação 12 horas após a hemocultura positiva. Considerando que a hemocultura é coletada no momento que se faz a hipótese de sepse e é a partir desse momento que são tomadas condutas para seu controle, faz sentido que a evolução do paciente nas primeiras 24h sejam determinantes para o seu prognóstico e é isso que o nosso estudo também mostrou.

Mais recentemente, estudo unicentrico alemão avaliou o nSOFA em uma coorte de 106 recém-nascidos muito prematuros com 120 episódios de sepse tardia, sendo 25% destes, fatais. O grupo óbito foi menor em relação ao peso de nascimento, e o valor do escore foi maior em todos os momentos analisados, antes da investigação da sepse, no momento da coleta da cultura e após investigação. A maior associação do escore com chance de morte, se deu no momento da investigação da sepse, com nSOFA maior que 4, aumentando de 7 a 16 vezes esse risco. Essa associação se manteve, e até aumentou o risco para 18 vezes, mesmo após ajuste para o peso de nascimento, contagem de linfócitos e monócitos que foram variáveis que diferiram entre grupos [30] . Embora nossa maior associação tenha se dado com 24horas de avaliação, o momento da suspeita de sepse com a coleta de hemocultura, também apresentou alto risco para morte, com chance de 44% no escore > 4, mesmo após ajuste para idade gestacional que foi a variável que diferiu nossos grupos óbito e sobrevida.

Outro estudo interessante publicado por Poggi et al em 2023, avaliou o nSOFA com os critérios utilizados para diagnóstico da síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SRIS) na predição de morte em 112 recém-nascidos com idade gestacional ≤ 32 semanas com diagnóstico de sepse tardia confirmada. O desfecho foi a morte na vigência do tratamento da

sepse e os momentos de avaliação foram o início da sepse T0 (momento da coleta de hemocultura), 6 ± 1 hora após (T1), 12 ± 3 horas (T2) e 24 ± 3 horas após (T3). O nSOFA foi maior no grupo óbito em todos os momentos analisados mostrando maior capacidade discriminatória de morte do que os critérios de SRIS. Em T0 a área sob a curva ROC (AUC) foi maior no nSOFA comparado com os critérios de SRIS (0,950 *vs* 0,569) e o momento de melhor acurácia foi TO com escore de 4. Após análise multivariada, T0 e T1 permaneceram como momentos de melhor acurácia para avaliação [31] . Em comparação ao nosso estudo, a área sob a curva foi de 0,820 em D0 que é considerada boa, mas a maior área sob a curva ROC se deu em até 24 horas após a hemocultura com valor de 0,911, considerado melhor valor.

O maior estudo do nSOFA até o momento foi de Fleiss et al, publicado em 2021 [19] . Trata-se de uma coorte multicêntrica, num período de 10 anos, 2010-2020, com 653 prematuros com idade gestacional e peso de nascimento médios, respectivamente de 25,5 semanas e 780g com diagnóstico de sepse tardia confirmada. O desenho do estudo foi semelhante aos demais já citados, e o escore foi aplicado em nove momentos, antes, no momento e após o diagnóstico da sepse tardia. Houve associação do nSOFA com morte, e as maiores pontuações se deram nos momentos T0 e T+6horas. A área sob a curva ROC para a predição de morte variou de 0,71 a 0,95 em T0 entre os 7 centros, de 0,77 a 0,96 em T+6h e 0,78 a 0,96 em T +12h. Na construção da curva com dados agregados de todos os centros, a AUC foi de 0,88 entre T0 e T+6h. O ajuste por sexo, agentes etiológicos e por restrição de crescimento em menores de 25 semanas de idade gestacional não interferiu na associação do nSOFA com morte por sepse [19] .

Na coorte nacional, unicêntrica, publicada por Lobo et al em 2022, embora o melhor momento de avaliação tenha sido 6 horas antes da coleta da hemocultura a AUC correspondente a esse período foi de apenas 0,76, com valores de maior acurácia a partir de T + 6 horas [18]. No nosso estudo, em D0 a AUC foi de 0,82 e em D+1 foi maior, de 0,911. Há que se considerar que não temos com precisão o momento exato do cálculo nessas 24 horas, pois foi considerado o pior momento de avaliação do período.

Com a boa acurácia do escore nesses estudos [17-19,30,31], pesquisa publicada em 2023 propôs a implantação de uma plataforma automatizada para cálculo do escore no prontuário médico eletrônico, em vários momentos durante a internação, com o objetivo de alertar o neonatologista para valores do escore considerados altos e de maior risco para óbito. Nesse estudo retrospectivo eles incluíram recém-nascidos com sepse tardia, idade gestacional < que 33 semanas. Foi realizado cálculo automatizado do nSOFA de hora em hora (48 horas antes e 48 horas depois da avaliação inicial da sepse). Foram identificados 80 episódios de sepse tardia (67 sobreviventes, 13 óbitos). O grupo óbito apresentou pontuação mais alta a partir de 12

horas da coleta da hemocultura e persistiu elevada até o óbito. A AUC de maior sensibilidade foi para o nSOFA maior que 2, com um valor 0,744; limiares maiores que 3 ou maiores que 4 produziram uma AUC menor [32] . O interessante desse estudo foi mostrar que o escore pode ser útil na predição de morte ao se mostrar persistentemente elevado, com a possibilidade de utiliza-lo direto no prontuário eletrônico, em intervalos curtos, alertando o médico a partir de um certo valor considerado preditor de morte. A despeito da facilidade de métodos eletrônicos, o escore é bastante simples de ser aplicado e sua aplicação manual em intervalos curtos é bastante viável.

Essa facilidade de aplicação e a boa acurácia do escore na predição de morte, tem feito com que o nSOFA seja comparado a outros escores e aplicado em outras situações que também podem cursar com disfunção orgânica e consequentemente levar ao óbito. Um exemplo é a enterocolite necrosante. Estudo retrospectivo, unicêntrico, realizado entre 2011-2019, com prematuros de muito baixo peso ao nascer, comparou o nSOFA com características de variações de frequência de cardíaca (Heart Rate Characteristics (HRC) Index - HeRO score). O HRC ou HeRO score foi validado em estudo multicêntrico e alerta para deterioração iminente a partir de registros de variações de frequência cardíaca em monitor cardíaco. Por exemplo um HRC de 2 aumenta em 2 vezes o risco de sepse nas 24 horas subsequentes. Neste estudo foram avaliados 179 episódios de sepse tardia/enterocolite necrosante, com hemocultura positiva. Foi observado aumento do índice HRC antes da coleta da hemocultura, enquanto o nSOFA aumentou no momento da coleta. Ambas as pontuações foram mais altas no grupo óbito em comparação com grupo sobrevida. O nSOFA 12 horas após o momento da hemocultura previu a mortalidade durante o tratamento melhor do que qualquer outro momento analisado, com uma área sob a curva de 0,91 [33] .

A comparação do nSOFA com outros escores utilizados em neonatologia como o *Score for Neonatal Acute Physiology with Perinatal Extension* II (SNAP PE II) também pode ser interessante em algumas situações. Entretanto há que se considerar que o SNAP PE II não é específico para população que desenvolve sepse, sua aplicação é nas primeiras 12 -24 horas de internação e não leva em consideração complicações que podem ocorrer após este período. Nesse estudo mais que 50% dos prematuros apresentavam SNAP PE II > 40 na admissão à UTI, ou seja eram mais graves na admissão, o que pode predizer um risco de morte superior a 15%. Entretanto a mortalidade no grupo desse estudo foi maior, 30%, o que pode reforçar a hipotese que o SNAP PE II não seja bom preditor de mortes tardias ou que merece mais estudos a esse respeito.

Extrapolando a predição de morbimortalidade pelo nSOFA na sepse tardia, a literatura também começa a investigar outras associações. Estudo recente investigou biomarcadores de inflamação (proteína C reativa, procalcitonina e interleucina 6), gravidade da sepse (nSOFA) e avaliação de neurodesenvolvimento (escalas Bayley-III-NL) até 2 anos de idade corrigida, em 410 prematuros menores que 30 semanas de idade gestacional. O desfecho foi a ocorrência de atraso no neurodesenvolvimento avaliado por essas escalas. Altas concentrações da proteína C reativa e nSOFA ≥ 4 durante episódios de sepse foram associadas a um risco aumentado de atraso no neurodesenvolvimento (OR 2,01, (IC 95% 1,34; 3,03)), abrindo outra oportunidade de pesquisa sobre alterações de neurodesenvolvimento com grau de inflamação e gravidade de sepse [34] .

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A sepse é uma doença desafiadora, em especial em países em desenvolvimento, porque se associa às práticas assistenciais que são fundamentais para manutenção da vida dos recém-nascidos prematuros. A despeito de sabermos quais são os fatores associados ao risco de sepse, fica claro que programas de qualidade, com foco na melhoria das práticas assistenciais, especialmente nos seus processos de execução, são urgentes e necessárias. Entretanto, até que se consiga a implantação dessas medidas, uma ferramenta que possa auxiliar na predição do risco de morte nos casos de sepse, é uma oportunidade de vida para esses pacientes. E é isso que esse estudo ajuda a consolidar: o nSOFA como ferramenta útil na predição do risco de morte e consequentemente na redução desse desfecho. Mais pesquisas ainda precisam ser conduzidas para avaliar o real potencial do nSOFA na predição de morte, não só na sepse tardia, mas em doenças onde se tem disfunção orgânica com risco de morte.

Esse estudo apresenta limitações que incluem o fato de ser unicêntrico, com pequeno tamanho amostral e a não precisão do momento exato da coleta do dado para cálculo do escore. Como pontos fortes confirma a utilidade do escore na predição de morte de um centro universitário terciário que reflete a realidade de centros de países de baixa e média renda e reitera a exequibilidade e facilidade da realização do escore. Até mesmo o fato de ser amostra de um único centro, garante a homogeneidade da abordagem dos pacientes e pode ser considerada como ponto positivo.

8 CONCLUSÕES

O nSOFA mostrou-se útil com boa acurácia na predição do risco de morte em prematuros de muito baixo peso ao nascer com sepse tardia confirmada.

O nSOFA é uma ferramenta objetiva e de simples aplicabilidade.

A pontuação do escore foi mais alta em todos os momentos avaliados no grupo óbito.

O momento de avaliação que mostrou melhor acurácia foi o D +1, ou seja, até 24 horas após o diagnóstico de sepse, com escore > 4.

9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lawn JE, Davidge R, Paul VK, von Xylander S, de Graft Johnson J, Costello A et al. Born too soon: care for the preterm baby. Reprod Health 2013;10(Suppl 1):S5. doi: 10.1186/1742-4755-10-S1-S5
2. Akseer N, Lawn JE, Keenan W, Konstantopoulos A, Cooper P, Ismail Z et al. Ending preventable new-born deaths in a generation. Int J Gynaecol Obstet 2015;131(Suppl1):S43–8.
3. Bhutta ZA, Das JK, Bahl R, Lawn JE, Salam RA, Paul VK et al. Can available interventions end pre-ventable deaths in mothers, newborn babies, and stillbirths, and at what cost? Lancet 2014;384:347–70.
4. de Souza Rugolo LM, Bentlin MR, Mussi-Pinhata M, de Almeida MF, Lopes JM, Marba ST, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight infants: a brazilian neonatal research network study. J Trop Pediatr 2014;60:415-21.
5. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Critérios diagnósticos de infecção associada à assistência à saúde em neonatologia.2ª ed. Brasília, DF, 2017, 65p.
6. Bentlin MR, Rugolo LMSS. Late onset sepsis: epidemiology, evaluation and outcome. NeoReviews 2010;11:e426-35.
7. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Walsh MC, Carlo WA, Shankaran S, et al. Trends in care practices, morbidity, and mortality of extremely preterm neonates, 1993-2012. JAMA 2015;314:1039-51.
8. Greenberg RG, Kandefer S, Do BT, Smith PB, Stoll BJ, Bell EF et al; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Late-onset sepsis in extremely premature infants: 2000-2011. Pediatr Infect Dis J 2017;36:774-9.
9. Gerios L, Rodrigues VHB, Corrente JE, Lyra JC, Rugolo LMSS, Bentlin MR. Late-onset sepsis in very low birth weight premature infants: a 10-year review of a brazilian tertiary university hospital-the challenge remains. Am J Perinatol 2024; 41(S 01):e1725-e31. doi: 10.1055/s-0043-1768702.
10. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD neonatal research network. *Pediatrics* 2002;110:285–291.
11. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Haru M, Annane D, Bauer M et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). JAMA 2016; 315: 801–10.
12. Sola A, Mir R, Lemus L, Farina D, Ortiz J, Golombek S; members of th 10th SIBEN Clinical Consensus. Suspected neonatal sepsis: tenth clinical consensus of the ibero-american society of neonatology. Neoreviews 2020;21:e505-e5034.
13. McGovern M, Giannoni E, Kuester H, Turner MA, van der Hoogen A, Bliss JM et al. Chalenges in developing a consensus definition of neonatal sepsis. Pediatr Res 2020;88:14-26.

14. Fleiss N, Polin RA. Sequential organ failure assessment scores to predict outcomes: from adults to neonates. Curr Opin Pediatr 2023;35:218-222.
15. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A et al. Assessment of clinical criteria for sepsis: for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). JAMA 2016;315:762–74.
16. Wynn JL, Kelly MS, Benjamin DK, Clark RH, Greenberg R, Benjamin Jr et al. Timing of multiorgan dysfunction among hospitalized infants with fatal fulminant sepsis. Am J Perinatol 2017; 34:633–639.
17. Wynn JL, Polin RA. A neonatal sequential organ failure assessment score predicts mortality to late-onset sepsis in preterm very low birth weight infants Pediatr Res 2020;88:85-90.
18. Lobo BBP, Marba STM, Machado HC, Caldas JPS. Neonatal sequential organ failure assessment as late-onset sepsis mortality predictor in very low birth weight newborns: a brazilian cohort study. Eur J Pediatr 2022;181:3767-74.
19. Fleiss N, Coggins SA, Lewis AN. Evaluation of the neonatal sequential organ failure assessment and mortality risk in preterm infants with late-onset infection. JAMA 2021;4(2):e2036518. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.36518.
20. Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, Wang L, Eilers-Walsman BL, Lipp R. New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. J Pediatr. 1991;119:417-23.
21. Richardson DK, Corcoran JD, Escobar GJ, Lee SK. SNAP-II and SNAPPE-II: simplified newborn illness severity and mortality risk scores. J Pediatr 2001;138:92-100.
22. Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. Pediatr Clin North Am 1986;33:179-201.
23. Papile L, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weight less than 1500gm. J Pediatr 1978;94:529-34.
24. Flannery DD, Edwards EM, Coggins SA, Horbar JD, Puopolo KM. Late-onset sepsis among very preterm infants. Pediatrics 2022;150(6):e2022058813. doi: 10.1542/peds.2022-058813.
25. Castro RSAP. Epidemiologia da sepse neonatal precoce e tardia em prematuros de muito baixo peso, na Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais, de 2010 a 2020. 2024. Tese (Doutorado em Tocoginecologia).Faculdade de Medicina de Botucatu – Universidade Estadual Paulista Julio de Mesquita Filho – UNESP, 2024.
26. Piening BC, Geffers C, Gastmeier P, Schwab F. Pathogen-specific mortality in very low birth weight infants with primary bloodstream infection. PLoS One. 2017;12(6):e0180134. doi: 10.1371/journal.pone.0180134.
27. Dong Y, Glaser K, Speer CP. Late-onset sepsis caused by Gram-negative bacteria in very low birth weight infants: a systematic review. Expert Rev Anti Infect Ther 2019;17(3):177-88.
28. Ombelet S, Barbé B, Affolabi D, Ronat JB, Lompo P, Lunguya O, et al. Best practices of blood cultures in low- and middle-income countries. Front Med (Lausanne) 2019;6:131. doi: 10.3389/fmed.2019.00131.
29. Coggins SA, Glaser K. Updates in Late-Onset Sepsis: Risk Assessment, Therapy, and Outcomes. Neoreviews. 2022;23(11):738-55.

30. Kraja E, Demirtas F, Kostecki YE, Turker N, Okulu E, Erdeve O et al. Evaluation of the "Neonatal Sequential Organ Failure Assessment" to Predict Mortality in Late-Onset Sepsis in Very Preterm Infants. Z Geburtshilfe Neonatol 2024; 228:174-80.
31. Poggi C, Ciarcià M, Miselli F, Dani C. Prognostic accuracy of Neonatal SOFA score versus SIRS criteria in preterm infants with late-onset sepsis. Eur J Pediatr 2023; 182:4731-9.
32. Husain AN, Eiden E, Vesoulis ZA. Use of an electronic medical record to optimize a neonatal sepsis score for mortality prediction. J Perinatol 2023; 43:746-51.
33. Zeigler AC, Ainsworth JE, Fairchild KD, Wynn JL, Sullivan BA. Sepsis and Mortality Prediction in Very Low Birth Weight Infants: Analysis of HeRO and nSOFA. Am J Perinatol 2023; 40:407-14.
34. Kurul S, Beckers FLM, Vermeulen MJ, Suurland J, Hasbek E, Ramakers CRB etl al. Inflammation, sepsis severity and neurodevelopmental outcomes of late-onset sepsis in preterm neonates. Pediatr Res 2023; 94:2026-32.

10 ANEXO 1

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ACURÁCIA DO nSOFA (NEONATAL SEQUENTIAL ORGAN FAILURE ASSESSMENT) NA PREDIÇÃO DE MORTE EM PREMATUROS DE MUITO BAIXO PESO COM SEPSE TARDIA

Pesquisador: JOAO PEDRO FRANCO LEAL DE OLIVEIRA

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 58981222.0.0000.5411

Instituição Proponente: Departamento de Pediatria

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.509.949

Apresentação do Projeto:

As informações apresentadas nos campos “Apresentação do Projeto”, “Objetivo da Pesquisa” e “Avaliação dos Riscos e Benefícios” foram retiradas do arquivo Informações Básicas da Pesquisa.

PROJETO: ACURÁCIA DO nSOFA (NEONATAL SEQUENTIAL ORGAN FAILURE ASSESSMENT) NA PREDIÇÃO DE MORTE EM PREMATUROS DE MUITO BAIXO PESO COM SEPSE TARDIA

Aluno(a): Joao Pedro Franco Leal de Oliveira

Orientador(a): Maria Regina Bentlin

Instituição: Faculdade de Medicina de Botucatu

Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos “Apresentação do projeto”, “Objetivo da pesquisa” e “Avaliação de riscos e benefício”, foram retiradas do arquivo “Informações básicas da Pesquisa” (PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1947654.pdf de 24/05/2022) e/ou “projeto Detalhado (nSOFAemprematurosMBP.pdf de 24/05/2022): RESUMO, HIPÓTESE, METODOLOGIA, CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.

Resumo

Introdução: A sepse tardia é uma das principais causas de morbimortalidade em recém-nascidos

prematuros, com incidência entre 20-30% e mortalidade entre 15-20%. Em neonatologia, não há uma definição consensual que distingue infecção de sepse, nem uma classificação de gravidade da disfunção orgânica. Para estabelecer uma definição de disfunção orgânica que fosse capaz de demonstrar quais pré- termos, com infecção presumida, teriam maior risco de morte, surge o escore nSOFA (Neonatal Sequential Organ Failure Assessment) um escore de predição de risco de morte. Objetivo: Determinar a acurácia do nSOFA na predição de morte em prematuros de muito baixo peso com sepse tardia confirmada; calcular sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos do escore em 5 momentos da avaliação; comparar os valores do nSOFA nos grupos óbitos e sobreviventes; elaborar um protocolo para utilização do escore no serviço. Métodos: coorte retrospectiva, com dados coletados de pacientes internados na UTI Neonatal do HC -FMB – UNESP, entre 2017 - 2021, após a aprovação do Comitê de Ética. Serão incluídos todos os prematuros menores que 37 semanas de idade gestacional, de muito baixo peso ao nascer (<1500g), nascidos ou não no serviço, com diagnóstico de sepse tardia (após 72horas de vida) confirmada por hemocultura (1º episódio). Excluídos aqueles com malformações múltiplas, infecções congênitas sintomáticas, ausência de dados para o cálculo do nSOFA. Amostra será constituída por todos que preencherem os critérios de inclusão, estimativa de 60 pacientes. Variáveis a serem estudadas: maternas, dados do parto, neonatais, práticas assistenciais. O desfecho será óbito. O nSOFA será calculado em 5 momentos considerando T0 o dia da primeira hemocultura positiva; T-2; T-1 respectivamente 48 e 24 horas antecedendo a hemocultura positiva; T+1, T+2 correspondendo a 24 e 48 horas após a hemocultura positiva. A pontuação do nSOFA pode variar de 0 a 15, em 3 critérios analisados: respiratório (se houve ou não necessidade de intubação e a relação SpO2/FiO2); cardiovascular (uso de drogas vasoativas e de corticóide); hematológicos (contagem plaquetária). O escore será calculado com o pior momento ou maior valor das 24 horas que estarão sendo analisadas. Os prematuros serão selecionados no banco de dados da unidade, e as informações obtidas pelo prontuário eletrônico. Obitos e sobreviventes serão comparados entre si. Analise estatística: comparação entre grupos por testes paramétricos e não paramétricos, com significância de 5%. Calculo da acurácia por área sob a curva de operação resposta (curva ROC) e cálculo de sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos do escores nos momentos propostos.

Hipótese

A hipótese é que o escore apresenta boa acurácia na predição de morte em prematuros com sepse tardia confirmada e que sua implementação na rotina assistencial pode vigiar os pacientes de

maior risco, melhorando assim esse desfecho.

Propõe dispensa do TCLE com a justificativa: Em função da alta mortalidade da sepse tardia em prematuros de muito baixo peso, ou seja, nos menores que 1500g, e da dificuldade de seguimento ambulatorial dos sobreviventes, solicitamos dispensa da aplicação do termo de consentimento livre e esclarecido. Reiteramos que os dados serão obtidos apenas do prontuário e que será mantido anonimato de todos os pacientes incluídos no estudo.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo primário:

Determinar a acurácia do nSOFA na predição de morte em prematuros de muito baixo peso com sepse tardia confirmada.

Específicos:

- Calcular sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos do escore em 5 momentos: 48 e 24 horas antes do diagnóstico de sepse tardia, no dia do diagnóstico, 24 e 48 horas após.
- Comparar os valores do nSOFA nos grupos óbitos e sobreviventes.
- Elaborar um protocolo para utilização do escore no serviço.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Riscos mínimos de confidencialidade inerentes à própria pesquisa.

Benefícios: Espera-se que o nSOFA possa identificar os recém-nascidos prematuros de muito baixo peso com sepse tardia confirmada de alto risco para óbito, e a partir dessa informação propor estratégia de vigilância para redução do risco de morte.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo nacional e unicêntrico, de coorte retrospectivo, não randomizado. Caráter acadêmico, realizado para a obtenção do título de Mestre. Patrocinador: não há. País de Origem: Brasil. Número de participantes incluídos: 60. Previsão de início e encerramento do estudo: outubro de 2022 a novembro de 2023. Local da pesquisa: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Vide campo “conclusões ou pendências e lista de inadequações”

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após análise em REUNIÃO ORDINÁRIA, o Colegiado deliberou APROVAÇÃO do PROJETO de Pesquisa apresentado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Conforme deliberação do Colegiado, em REUNIÃO ORDINÁRIA do Comitê de Ética em Pesquisa FMB/UNESP, realizada em 04/07/2022, do PROJETO de Pesquisa apresentado encontra-se APROVADO. O projeto de pesquisa deverá ter início somente após aprovação deste CEP.

Ao final da execução da pesquisa, o Pesquisador deverá enviar o Relatório Final de Atividades, na forma de Notificação, via Plataforma Brasil.

Atenciosamente,

Comitê de Ética em Pesquisa FMB/UNESP

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1947654.pdf	24/05/2022 14:54:44		Aceito
Outros	TermoDeAnuenciaInstitucional.pdf	24/05/2022 14:53:50	MARIA REGINA BENTLIN	Aceito
Declaração de concordância	anuenciadogestordautin.pdf	24/05/2022 14:52:44	MARIA REGINA BENTLIN	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	AnuenciaHcfmbSipe1502022.pdf	24/05/2022 14:49:39	MARIA REGINA BENTLIN	Aceito
Outros	AnaliseDeViabilidadeDoProjetoDePesquisaSipe1502022.pdf	24/05/2022 14:45:38	MARIA REGINA BENTLIN	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	nSOFAemprematurosMBP.pdf	24/05/2022 14:44:13	MARIA REGINA BENTLIN	Aceito
Folha de Rosto	FolhaDeRostoAssinadaportodos.pdf	24/05/2022 14:40:54	MARIA REGINA BENTLIN	Aceito

Situação do Parecer:
Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:
Não

BOTUCATU, 05 de Julho de 2022

Assinado por:
SILVANA ANDREA MOLINA LIMA
(Coordenador(a))

Endereço: Chácara Butignolli , s/n
Bairro: Rubião Junior **CEP:** 18.618-970
UF: SP **Município:** BOTUCATU
Telefone: (14)3880-1609 **E-mail:** cep@fmb.unesp.br

ANEXO 2

NOME:_____RG:_____
DATA DE NASCIMENTO:___/___/_____ Sexo ( )M ( ) F IG:_____
PESO DE NASCIMENTO:_____ APGAR:_____
DATA DA SUSPEITA DA SEPSE:_____ DIAS DE VIDA NA SUSPEITA:_____
DATA(s) HEMOCULTURA(s_____ AGENTE ISOLADO_____
DATA LÍQUOR_____ AGENTE ISOLADO_____
EVOLUÃO: ( ) choque ( ) sobrevida ( ) morte (( ) durante tratamento ( ) na internação)
ATB:_____ Expansão:_____
Drogas:_____ Corticoide_____

nSOFA	**RESPIRATÓRIO (0-8)**	**CARDIOVASCULAR (0-4)**	**HEMATOLÓGICO (0-3)**	**PONTUAÇÃO TOTAL (0-15)**	**LACTATO**
T0 (DIA DA HMC)	Não intubado ( ) Intubado: SatO2/fiO2: _____	Sem DVA, sem Corticoide ( ) DVA (quais): Corticoide:	Plaquetas:		
T1 (6h após)	Não intubado ( ) Intubado: SatO2/fiO2: _____	Sem DVA, sem Corticoide ( ) DVA (quais): Corticoide:	Plaquetas:		
T2 (12h após)	Não intubado ( ) Intubado: SatO2/fiO2: _____	Sem DVA, sem Corticoide ( ) DVA (quais): Corticoide:	Plaquetas:		
T3 (24h após)	Não intubado ( ) Intubado: SatO2/fiO2: _____	Sem DVA, sem Corticoide ( ) DVA (quais): Corticoide:	Plaquetas:		
T4 (48h após)	Não intubado ( ) Intubado: SatO2/fiO2: _____	Sem DVA, sem Corticoide ( ) DVA (quais): Corticoide:	Plaquetas:		
T5 (72após)	Não intubado ( ) Intubado: SatO2/fiO2: _____	Sem DVA, sem Corticoide ( ) DVA (quais): Corticoide:	Plaquetas:		

Quadro 1: Critérios e pontuação do nSOFA (neonatal sequential failure organ).					
Pontuação	**0**	**2**	**4**	**6**	**8**
Respiratório	Não intubado ou intubado com relação Po2/FiO2 > 300	Intubado com relação Po2/FiO2 < 300	Intubado com relação Po2/FiO2 < 200	Intubado com relação Po2/FiO2 < 150	Intubado com relação Po2/FiO2 < 100
Pontuação	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**
Cardiovascular	Ausência drogas inotrópicas e ausência corticoide sistêmico	Ausência drogas inotrópicas, mas com corticoide sistêmico (ex. insuf. adrenal)	1 droga inotrópica, ausência corticoide sistêmico	2 ou + drogas inotrópicas OU 1 droga inotrópica e corticoide sistêmico	2 ou + drogas inotrópicas e corticoide sistêmico
Pontuação	**0**	**1**	**2**	**3**	**NA**
Hematológico	Plaquetas maior ou igual a 150.000	Plaquetas entre 100.000 e 149.000	Plaquetas menor 100.000	Plaquetas menor 50.000	