RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 23/07/2025.

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.

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 Ben

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].

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