

DANIELA CARLA DE SOUZA

**Epidemiologia da sepse em crianças internadas
em unidades de terapia intensiva pediátrica da
América Latina**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Doutor em Ciências

Programa de Pediatria

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Juan Troster

**SÃO PAULO
2016**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Souza, Daniela Carla de
Epidemiologia da sepse em crianças internadas em unidades de terapia intensiva
pediátrica da América Latina / Daniela Carla de Souza. -- São Paulo, 2016.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Pediatria.
Orientador: Eduardo Juan Troster.

Descritores: 1.Sepse 2.Criança 3.Epidemiologia 4.Prevalência 5.Mortalidade
6.Unidade de terapia intensiva pediátrica 7.América Latina

USP/FM/DBD-057/16

“Reunir-se é um começo, permanecer juntos é um progresso, e trabalhar juntos é um sucesso.”

Henry Ford

Dedico esta tese à minha melhor produção, à
minha pequena gostosura Alice,

e aos meus alicerces:

ao meu marido Rodolfo, que sempre me apoiou
e incentivou, e ainda aguentou as minhas
ausências e ansiedades,

ao meus irmãos Diana e Marcelo, que sempre
torceram por mim e vibraram com as minhas
conquistas,

e aos meus pais Reni e Elir, que me ensinaram
a andar, falar, pensar, crescer e nunca
mediram esforços para que eu chegasse até
aqui.

Enfim, a todos os que me estimularam a
desenvolver minhas próprias asas, permitindo-
me sobrevoar os diversos campos do saber.

Muito obrigada pelo apoio e pelo amor
incondicional!

AGRADECIMENTOS

Fevereiro de 2016. Parece que, num piscar de olhos, se passaram dez anos. A conclusão deste projeto encerra uma longa jornada. O início foi em 2007 quando li o estudo *Brazilian Sepsis Epidemiological Study (BASES study)* de autoria do Dr. Eliezer Silva e colaboradores. A partir dessa leitura, passei a garimpar estudos de epidemiologia de sepse em crianças, principalmente em países em desenvolvimento e especificamente no Brasil... Na América Latina e no Brasil, nenhum dado consistente!

O interesse maior pela sepse havia sido despertado em mim pelos ensinamentos da Dra. Andrea Ventura, amiga e colega de trabalho. A experiência com trabalhos colaborativos foi iniciada no Mestrado, quando fiz um levantamento da estrutura das unidades de terapia intensiva pediátrica e neonatal do município de São Paulo.

Interiorizei, então, o propósito de traçar um perfil epidemiológico da sepse pediátrica no Brasil. Como se conhece no meio acadêmico, o meu orientador, o Prof. Dr. Eduardo Juan Troster, caracteriza-se por ideias ambiciosas. Resolvemos que iríamos levantar a prevalência de sepse pediátrica em UTIP da América Latina!!!

Mas como viabilizar o projeto?

Após discussão com colegas e pesquisadores experientes em estudos multicêntricos, como o Prof. Dr. Paulo Andrade Lotufo, chegamos à conclusão de que sua viabilidade dependeria da criação de um banco de dados eletrônico, o que, por sua vez, exigiria a disponibilidade de consideráveis recursos financeiros. Buscamos financiamento em uma agência de fomento. Esse primeiro insucesso nos trouxe desânimo.

Quando já estávamos prestes a desistir, socorreu-nos o Dr. Shieh Huei Hsin, um chinês que tem o coração do tamanho do mundo, médico e colega de trabalho, também graduado em Análise e Desenvolvimento de Sistemas. Elaborou ele nosso banco de dados eletrônico e a website do estudo LAPSES (*Latin America Pediatric Sepsis Study* - www.lapsesgroup.com).

Finalmente o projeto saía do papel e se tornava real. Passamos a recrutar UTIP parceiras e colegas, que, como nós, estivessem dispostos a fazer algo pela sepse pediátrica em nossa região e a disponibilizar voluntariamente parte do seu tempo ao projeto. No período de junho a setembro de 2011, coletamos os dados, e durante os 12 meses seguintes, dedicamo-nos à correção de eventuais inconsistências detectadas entre o imenso volume de informações prestadas pelas 21 UTIPs participantes. Aprendi a ser “cara de pau”, obviamente no sentido de livre de timidez. Foram vários e insistentes e-mails pedindo dados e revisão de prontuários.

Nesse período casei, engravidei, fiz minha matrícula na pós-graduação grávida de 12 semanas (muitos achavam uma loucura!) e hoje minha pequena já está com três anos e há pouco iniciou sua longa jornada de estudos.

Com o banco de dados completo e análises concluídas, os passos seguintes seriam a elaboração e a publicação do estudo. Nesse momento, foi fundamental a colaboração de outra colega e amiga da UTIP do HU, a Dra. Eliane R. Barreira, que incansavelmente revisou as várias versões do artigo.

Diante da primeira recusa do artigo, a Eli não deixou que eu desistisse e me incentivou a usar novamente minha “cara de pau” na busca de mais 20 dados de evolução dos pacientes.

Com o Troster, foram inúmeras reuniões ao longo desses dez anos!!! Ele sempre me auxiliando e apoiando!

Nesse período conheci o ILAS (Instituto Latino Americano de Sepse) e o trabalho que realiza para conhecer e melhorar a sepse no Brasil. Participei de quatro edições do Fórum Latino Americano de Sepse. E no ano de 2014, no XI FÓRUM INTERNACIONAL DE SEPSE, o estudo LAPSES foi agraciado com o Prêmio “LUIZ POLI DE FIGUEIREDO” de melhor trabalho científico. Foi um momento de orgulho, emoção, reconhecimento e incentivo. Todo esforço estava valendo a pena!

Agora, resta-me agradecer e realçar que esta tese é fruto de um grande esforço e de muita colaboração. Troster, muito obrigada por me introduzir na terapia intensiva pediátrica e na pós-graduação. A sua disponibilidade, experiência e o seu incentivo foram essenciais. Espero que nossa parceria continue... Transmita meus agradecimentos à sua esposa, a Macky, que gentilmente traduziu todo o projeto e a ficha de coleta de dados para o espanhol.

Não tenho como lhes agradecer, amigos Shieh e Eli. Este trabalho se tornou viável e concreto graças à disponibilidade, o conhecimento e o apoio de vocês.

Colegas da UTIP do HU: Dr. Albert Bousso, Dra. Andrea Ventura, Dra. Eliane Barreira, Dra. Iracema Fernandes, Dr. José Carlos Fernandes, Dra. Patrícia Goes e Dr. Shieh Huei Hsin, obrigada pelo apoio, incentivo e cobertura durante os momentos em que me ausentei da assistência médica e do ensino para realizar esta pesquisa. Do Hospital Universitário, preciso agradecer também o Dr. Rodrigo Locatelli, que gentilmente fez a análise estatística de uma parte dos dados.

Colaboradores do grupo LAPSES: Adriana de Oliveira Mukai (Hospital Universitário de Taubaté, Taubaté, SP, Brasil), Adriana Claudia Bordogna (HIAEP "Sor María Ludovica", La Plata, Buenos Aires, Argentina), Ana Paula de Carvalho Panzeri Carlotti (Hospital Universitário e Unidade de Emergência do Hospital das Clínicas, USP, Ribeirão Preto, SP, Brasil), Artur

F. Delgado (Instituto da Criança da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil), Cintia Vranjac (Hospital Cruz Azul, São Paulo, SP, Brasil), Edward Sugo (Unidade de Emergência do Hospital das Clínicas, USP, Ribeirão Preto, SP, Brasil), Gisella P. Manjarrés (Hospital Español, Buenos Aires, Argentina; Clínica Privada Independencia e Sanatorio Privado Figueroa Paredes, Gran Buenos Aires, Argentina), Gonzalo Soto Germani (Hospital Guillermo Grant Benavente, Concepción, Chile), Gustavo A. González (Complejo Médico de la Policía Federal Argentina "Churruca-Visca", Buenos Aires, Argentina), Hassel Jimmy Jimenez Rolón (Hospital de Clinicas San Lorenzo, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade de Assunção, San Lorenzo, Paraguai), Karina Andrea Cinquegrani (Hospital Nestor Kirchner, Florencio Varela, Gran Buenos Aires, Argentina), Leila Costa Volpon (Hospital Universitário, USP, Ribeirão Preto, SP, Brasil), Lilian Elizabeth Hickmann Opazo (Hospital Guillermo Grant Benavente, Concepción, Chile), Lygia Maria Coimbra (Hospital Vita, Curitiba, PR, Brasil), Mariana Luquez (Hospital Lucio Melendez, Argentina), Mónica G. Garea (Complejo Médico de la Policía Federal Argentina "Churruca-Visca", Buenos Aires, Argentina), Nilzete Liberato Bresolin (Hospital Infantil Joana de Gusmão, Florianópolis, SC, Brasil), Priscila Helena Félix (Hospital Infantil Sabará, São Paulo, SP, Brasil), Rocío Yerovi Santos (Hospital de los Valles, Quito, Ecuador), Salma Brito Saraty (Santa Casa de Belém, Belém, PA, Brasil), Santiago Campos Miño (Hospital de los Valles, Quito, Ecuador), Santiago Hermogenes Esquivel (Hospital Español, Buenos Aires, Argentina; Clínica Privada Independencia e Sanatorio Privado Figueroa Paredes, Gran Buenos Aires, Argentina), Sônia Ferraz de Andrade (Hospital Infantil Joana de Gusmão, Florianópolis, SC, Brasil), Sonia Noemí Alonso Martínez (Hospital de Clinicas San Lorenzo, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade de Assunção, San Lorenzo, Paraguai), Thiago Schioba (Instituto da Criança da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil), Prof. Dr. Werther B. de Carvalho, meu muitíssimo obrigada. A colaboração de vocês foi fundamental! Tenho ampla certeza de que fizemos algo pelas crianças gravemente enfermas e com sepse da nossa região.

Também não poderia esquecer os pacientes e seus familiares que voluntariamente participaram do estudo LAPSES.

Não poderia me esquecer de agradecer ao meu pai, Elir, que me auxiliou na revisão ortográfica.

A todos e a cada um de vocês, colegas e amigos, que direta ou indiretamente colaboraram para a concretização deste projeto, meu sincero reconhecimento. Mais que isso: minha eterna gratidão!

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação.
Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias.

Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentações; 2011.

Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas	
Lista de tabelas	
Lista de gráficos	
Resumo	
Abstract	
1 INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Sepses.....	2
1.2 Definições.....	3
1.3 Relevância da Sepses na População Pediátrica: Frequência (incidência e prevalência), Mortalidade, Utilização de Recursos e Custo.....	10
1.3.1 Frequência: incidência e prevalência.....	11
1.3.2 Mortalidade.....	13
1.3.3 Utilização de recursos e custo.....	14
1.4 Justificativa para a Realização Deste Estudo.....	17
1.5 Hipótese.....	17
2 OBJETIVOS.....	18
2.1 Principais.....	19
2.2 Secundário.....	19
3 MÉTODOS.....	20
3.1 Desenho do Estudo.....	21
3.2 Recrutamento dos Centros Participantes.....	21
3.3 População de Estudo.....	21
3.4 Desenvolvimento do Banco de Dados.....	22
3.5 Coleta dos Dados.....	23
3.6 Cálculo da Prevalência.....	24
3.7 Definições.....	24
3.8 Variáveis de Exposição.....	24
3.9 Análise Estatística.....	29
3.10 Considerações Éticas.....	31
4 RESULTADOS.....	32
4.1 Características Gerais das Unidades Participantes: Estrutura Física, Disponibilidades de Recursos Humanos, Materiais, Equipamentos e Serviços.....	33
4.2 Fluxograma do Estudo.....	39
4.3 Prevalência de Sepses na População de Estudo.....	42
4.4 Características Clínicas e Demográficas dos Pacientes Sépticos.....	42
4.5 Mortalidade por Sepses na População de Estudo.....	57
4.6 Tipo de Hospital: Público ou Privado.....	65

5 DISCUSSÃO.....	73
5.1 Frequência de Sepsis na População Pediátrica.....	75
5.1.1 Análise da frequência de sepsis de acordo com o nível de desenvolvimento socioeconômico.....	77
5.1.2 Análise da frequência de sepsis de acordo com o critério diagnóstico.....	80
5.1.3 Análise da frequência de sepsis de acordo com as políticas de saúde e educação.....	86
5.1.4 Análise da frequência de sepsis de acordo com a sazonalidade.....	88
5.1.5 Análise da frequência de sepsis de acordo com as características clínicas e demográficas dos pacientes.....	89
5.2 Mortalidade por Sepsis em Crianças.....	91
5.2.1 Mortalidade por sepsis em crianças e adesão aos fluxogramas de tratamento de sepsis grave e choque séptico.....	94
5.2.2 Barreiras à adesão aos fluxogramas de tratamento de sepsis grave e choque séptico que influenciam a mortalidade por sepsis.....	97
5.2.3 Tipo de hospital: mortalidade por sepsis pediátrica em hospitais públicos e privados da América Latina.....	106
5.2.4 Características clínicas e demográficas de crianças e a mortalidade por sepsis.....	108
5.3 Pontos Fortes e Pontos Fracos.....	111
5.4 Considerações Finais.....	113
6 CONCLUSÕES.....	115
7 ANEXOS.....	117
8 REFERÊNCIAS.....	129
APÊNDICES.....	149

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACCP	- <i>American College of Chest Physicians</i>
ANZPIC	- <i>Australian and New Zealand Paediatric Intensive Care</i>
Bpm	- Batimentos por minuto
CEP	- Comitê de Ética em Pesquisa
CID-9-MC	- Classificação Internacional de Doenças, 9ª Revisão, Modificação Clínica
CONEP	- Conselho Nacional de Saúde – Ministério da Saúde
DMOS	- Disfunção de Múltiplos Órgãos e Sistemas
DP	- Desvio padrão
ECG	- Eletrocardiograma
Estudo Lapses	- <i>Latin America Pediatric Sepsis Study</i>
Estudo SPROUT	- Global epidemiology of pediatric severe sepsis: the S epsis P revalence, O utcomes, and T herapies study
FC	- Frequência cardíaca
FR	- Frequência respiratória
HR	- <i>Hazard ratio</i>
IC 95%	- Intervalo de Confiança no nível de 95%
IMC	- Índice de Massa Corpórea
IPSCC	- <i>International Pediatric Sepsis Consensus Conference</i>
IQR	- Intervalo interquartil
OMS	- Organização Mundial de Saúde
OR	- <i>Odds ratio</i>
PALS	- <i>Pediatric Advanced Life Support</i>
PCCC	- <i>Pediatric Complex Chronic Conditions definition</i>
PELOD	- <i>Pediatric Logistic Organ Dysfunction</i>
PIM 2	- <i>Paediatric Index of Mortality 2</i>
PO	- Pós-operatório
PRISM	- <i>Pediatric Risk of Mortality</i>

Rpm	- Respirações por minuto
SCCM	- <i>Society of Critical Care Medicine</i>
SDRA	- Síndrome do desconforto respiratório agudo
SFAR	- <i>Société Française d'Anesthésie et de Réanimation</i>
SLACIP	- Sociedade Latino-Americana de Cuidados Intensivos Pediátricos
SMR	- <i>Standardized Mortality Ratio</i> / Taxa de Mortalidade Padronizada
SOFA score	- <i>Sepsis-related organ failure assessment score</i>
SRIS	- Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica
SRU	- <i>Standardized, Severity-Adjusted Resource Use</i>
SSC	- <i>Surviving Sepsis Campaign</i>
USP	- Universidade de São Paulo
UTI	- Unidade de Terapia Intensiva
UTIP	- Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica
VRS	- Vírus Respiratório Sincicial
vs	- <i>Versus</i>
WFPICCS	- <i>World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies</i>

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características gerais dos hospitais e das UTIPs.....	34
Tabela 2 - Disponibilidade de recursos humanos, materiais, equipamentos e serviços	36
Tabela 3 - Número de pacientes incluídos no estudo por país e UTIP.....	41
Tabela 4 - Prevalência de sepse na população estudada (N= 1090).....	42
Tabela 5 - Características clínicas e demográficas nos pacientes com e sem sepse.....	44
Tabela 6 - Presença de doença crônica em pacientes com e sem sepse	48
Tabela 7 - Intervenções terapêuticas e utilização de recursos em pacientes com e sem sepse	50
Tabela 8 - Prevalência de doenças crônica nas diferentes faixas etárias pediátricas em pacientes com sepse	53
Tabela 9 - Sítio de infecção nos pacientes sépticos (N= 444*).....	54
Tabela 10 - Principais agentes infecciosos isolados nos pacientes sépticos (N= 444*)	55
Tabela 11 - Intervenções terapêuticas nos pacientes sépticos durante as primeiras 24 horas de internação na UTIP (N= 464).....	57
Tabela 12 - Descrição da mortalidade em pacientes sépticos - Características gerais	60
Tabela 13 - Resultado do modelo de regressão logística múltipla para explicar a mortalidade nos pacientes com sepse	64
Tabela 14 - Prevalência de sepse em hospitais públicos e privados	66
Tabela 15 - Características gerais dos 464 pacientes com sepse em hospitais públicos e privados	68

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 -	Frequência de sepse nas diferentes faixas etárias pediátricas (N = 464)	51
Gráfico 2-	Mortalidade por sepse na população de estudo	58
Gráfico 3 -	Curva de Kaplan-Meier para sobrevida até 28 dias dos pacientes com e sem sepse	65
Gráfico 4 -	Curva de Kaplan-Meier para sobrevida até 28 dias dos pacientes com sepse de acordo com o tipo de hospital.....	72

RESUMO

Souza DC. *Epidemiologia da sepse em crianças internadas em unidades de terapia intensiva pediátrica da América Latina* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2016.

Introdução: A sepse, ou resposta inflamatória do organismo à infecção, é uma das principais doenças da infância, consome parcela substancial dos recursos financeiros das unidades de terapia intensiva, sendo causa comum de óbito em crianças. Essa doença é considerada um problema de saúde pública em expansão, negligenciada por muitos setores da sociedade.

Objetivo: Descrever a prevalência e mortalidade por sepse em crianças admitidas em Unidades de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP) da América Latina. **Desenho:** Estudo prospectivo, multicêntrico, observacional. **Ambiente:**

Vinte e uma UTIPs de cinco países da América Latina. **Pacientes:** Todas as crianças com idades entre 29 dias e 17 anos admitidas nas UTIPs participantes no período de 1 de junho a 30 de setembro de 2011. Características clínicas, demográficas e dados laboratoriais das primeiras 24 horas de internação na UTIP foram registrados. As crianças foram acompanhadas até a alta da UTIP ou óbito. Sepse foi definida de acordo com a *International Pediatric Sepsis Consensus Conference* (2005).

Intervenções: Nenhuma. **Resultados:** Dos 1090 pacientes incluídos, 464 preenchem os critérios de sepse. A prevalência de sepse, sepse grave e choque séptico foi de 42,6%, 25,9% e 19,8%, respectivamente. A mediana de idade dos pacientes com sepse foi de 11,6 meses (IQR: 3,2 - 48,7), 43% tinham uma ou mais doenças crônicas. A prevalência de sepse foi maior nas crianças menores de 1 ano de idade e caiu drasticamente nos adolescentes (50,4 vs 1,9%; $p < 0,001$). A mortalidade global por sepse foi de 14,2% e foi consistentemente maior com o aumento da gravidade da doença: 4,4% para sepse, 12,3% para sepse grave e 23,1% para choque séptico. Vinte e cinco

por cento dos óbitos ocorreram durante as primeiras 24 horas de internação na UTIP. A análise multivariada demonstrou que os escores PRISM (OR 1,06, IC 95% 1,02 - 1,11; $p= 0,005$) e PELOD (OR 1,06, IC 95% 1,02 - 1,11; $p= 0,001$), a presença de duas ou mais doenças crônicas (OR 2,74, IC 95% 1,40 - 5,36; $p= 0,003$) e a admissão na UTIP proveniente da enfermaria (OR 2,44, IC 95% 1,19 - 5,01; $p= 0,015$) foram fatores independentes associados com o óbito por sepse na população estudada. **Conclusões:** Tanto a prevalência quanto a mortalidade por sepse foram elevadas nessa amostra de crianças admitidas em UTIP da América Latina.

Descritores: Sepse. Criança. Epidemiologia. Prevalência. Mortalidade. Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica. América Latina.

ABSTRACT

Souza DC. *Epidemiology of sepsis in children admitted to Pediatric Intensive Care Units in Latin America* [Thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2016.

Introduction: Sepsis, or the systemic inflammatory response to infection, is a major childhood disease, wastes a substantial amount of the intensive care units' financial resources and is a common cause of death in children. The disease is considered a growing public health problem, often overlooked by several sections of our community. **Objective:** To report the sepsis-related prevalence and mortality among critically ill children admitted to Pediatric Intensive Care Units (PICUs) in Latin America. **Design:** A prospective, multicenter cohort study. **Setting:** Twenty-one PICUs, located in five Latin America countries. **Patients:** All children from 29 days to 17 years old admitted to the participating PICUs from June to September, 2011. Clinical, demographic and laboratory data were registered within the first 24 hours of admission. Outcomes were registered at PICU discharge or death. Sepsis was defined according to the International Pediatric Sepsis Consensus Conference (2005). **Results:** Among 1090 included patients, 464 had sepsis. The prevalence of sepsis, severe sepsis and septic shock was 42.6%, 25.9% and 19.8%, respectively. The median age of sepsis patients was 11.6 months (IQR 3.2-48.7), 43% of whom had one or more prior chronic conditions. The prevalence of sepsis was higher in children under 1 year and very low in adolescents (50.4 vs 1.9%, $p= 0.001$). Sepsis-related mortality was 14.2% and was consistently higher with increasing sepsis severity: 4.4% for sepsis, 12.3% for severe sepsis and 23.1% for septic shock. Twenty-five percent of the deaths occurred within the first 24 hours of admission. Multivariate analysis showed that PRISM (OR 1.06, 95% CI 1.02 - 1.11, $p= 0.005$) and PELOD scores (OR 1.06, 95% CI 1.02 - 1.11, $p= 0.001$), the presence of two

or more chronic conditions (OR 2.74, 95% CI 1.40 - 5.36, $p= 0.003$) and admission from pediatric wards (OR 2.44, 95% CI 1.19 - 5.01, $p= 0.015$) were independently associated with death. **Conclusions:** We observed high sepsis related prevalence and mortality among this sample of children admitted to PICUs in Latin America.

Descriptors: Sepsis. Child. Epidemiology. Prevalence. Mortality. Intensive Care Unit, Pediatric. Latin America.

1 INTRODUÇÃO

1.1 Sepses

A palavra sepsis é derivada do grego (sêpsis) e significa “putrefação” ou “tornar pútrido”. O termo sepsis foi usado pela primeira vez há mais de 2700 anos por Homer. Também foi encontrado nos escritos de Hipócrates (400 AC), que descrevia a doença como um comprometimento biológico, perigoso e odorífero que ocorria no organismo. Somente há pouco mais de um século foi feita a associação entre a presença de bactérias no organismo e os sinais e sintomas de doença sistêmica. Com isso, sepsis tornou-se sinônimo de infecção grave¹⁻³.

Recentemente, foi observado avanços no conhecimento desse mal, sendo reconhecido o papel da resposta imune na fisiopatologia da doença. Hoje, sabe-se que a sepsis, ou resposta sistêmica do organismo à infecção, é um processo complexo e dinâmico que se apresenta por meio de uma variedade de sinais e sintomas inespecíficos, que podem variar de intensidade entre indivíduos e em um mesmo indivíduo durante o curso agudo da doença. Pode ser causada por diversos patógenos, os quais, por sua vez, são capazes de invadir diferentes sítios no organismo^{2,4}.

Essa condição clínica pode evoluir para estágios mais graves e complexos que, na verdade, representam um *continuum* da sepsis e que, se não reconhecidos e tratados precocemente, resultam em disfunção de múltiplos órgãos e eventualmente em morte⁴.

A sepse ainda hoje é considerada por muitos médicos um desafio devido às suas múltiplas apresentações e variadas complicações.

1.2 Definições

Como a sepse é uma doença dinâmica e complexa, de fisiopatologia desconhecida até poucos anos atrás, de apresentação clínica variada e inespecífica, que acomete um grupo heterogêneo de pessoas, não é fácil uma definição simples desse mal.

A síndrome atualmente chamada sepse já teve muitas definições ao longo de sua história. Os trabalhos publicados até o final da década de 80 usavam uma variedade de definições e terminologias, como sepse, septicemia, infecção generalizada, síndrome séptica, choque séptico precoce, choque séptico refratário, o que dificultava a comparação dos resultados.

Uma das primeiras tentativas de definição dessa síndrome foi feita por Roger Bone⁵ em 1989. Esse autor definiu a “síndrome séptica” como a presença de hipotermia (temperatura < 35,5°C) ou hipertermia (temperatura > 38,3°C), de taquicardia (FC > 90 bpm), de taquipneia (FR > 20 rpm), de evidência clínica de infecção e de sinais de hipoperfusão de pelo menos um órgão (alteração do nível de consciência, hipoxemia, elevação do lactato plasmático ou oligúria). Apesar de não definir um grupo homogêneo de pacientes, as definições propostas por Bone foram usadas em muitos estudos clínicos.

Em 1992, foram publicados pelo *American College of Chest Physicians* (ACCP) e pela *Society of Critical Care Medicine* (SCCM) os critérios diagnósticos e definições de síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS), sepse, sepse grave, choque séptico e disfunções orgânicas até hoje utilizados⁶. Essas definições usaram parâmetros específicos de frequência cardíaca, frequência respiratória e pressão arterial da população adulta. O objetivo da força-tarefa foi criar critérios diagnósticos fáceis de serem memorizados e aplicados à beira do leito, favorecendo o diagnóstico e tratamento precoces da doença. Além disso, a conferência também tinha como objetivo definir um grupo homogêneo de pacientes a serem incluídos em futuros estudos clínicos de sepse. Apesar da elevada sensibilidade e baixa especificidade, essas definições se mostraram úteis para melhorar o atendimento dos pacientes com sepse e seu prognóstico.

Em 2001⁷ uma nova conferência foi realizada para rever as definições estabelecidas em 1992. Essa nova conferência tinha como objetivo identificar pontos fortes e fracos das definições propostas anteriormente e identificar formas de melhorar a precisão, a confiabilidade e a utilidade do diagnóstico clínico de sepse, ou seja, aumentar a especificidade das definições até então vigentes. Concluiu-se, então, que os conceitos da conferência anterior eram apropriados e úteis, e que não existiam evidências que justificassem mudanças nas definições propostas pela ACCP/SCCM, embora as mesmas não permitissem caracterizar com precisão a resposta do organismo à infecção. Dessa forma, o comitê ampliou a lista de sinais e sintomas, como a presença de edema e de balanço hídrico positivo, decorrentes do aumento da permeabilidade capilar e a hiperglicemia,

comumente encontrados em pacientes sépticos e que poderiam refletir uma resposta inflamatória à infecção. Foi sugerida também a introdução de alguns biomarcadores de resposta inflamatória, como a proteína C reativa e a procalcitonina.

Nessa conferência também se introduziu a ideia de que a resposta sistêmica do organismo a um agravo infeccioso poderia variar entre os indivíduos em decorrência de características próprias dos indivíduos e do organismo infectante. Tratava-se de uma tentativa de estratificar a doença e de individualizar o tratamento, de acordo com a gravidade de cada paciente. Com base na experiência dos oncologistas no “estadiamento” dos tumores malignos, criou-se o conceito do PIRO: fatores **P**redisponentes, natureza e extensão do agravo **I**nfeccioso, natureza e magnitude da **R**esposta do organismo e presença de disfunção **O**rgânica. Esse sistema foi desenvolvido com o objetivo de ser uma ferramenta capaz de avaliar o risco e prever desfechos em pacientes sépticos.

O progresso no conhecimento dos aspectos clínicos, epidemiológicos e terapêuticos da sepse evidenciaram limitações na definição proposta pela ACCP/SCCM em 1992 para a população adulta. Recentemente essas definições têm sido criticadas e revistas devido à sua elevada sensibilidade e baixa especificidade. Em estudo retrospectivo que avaliou a sensibilidade dos critérios de SRIS para o diagnóstico de sepse grave em adultos, Kaukonen *et al.*⁸ observaram que a necessidade de dois ou mais critérios de SRIS para definir sepse grave excluía um em cada oito pacientes. Esses autores notaram também que 12% dos pacientes com infecção e disfunção orgânica, ou seja, com sepse grave, internados em UTIs não apresentavam

dois ou mais critérios de SRIS. Uma nova revisão desses conceitos está prevista para breve.

Apesar dos avanços nas definições de sepse na população adulta, até 2004 não havia consenso em relação às definições de sepse pediátrica. Alguns pesquisadores utilizavam as definições propostas por Hayden⁹ (Anexo A), enquanto outros se valiam dos critérios de Bone, modificados e adaptados para a faixa etária pediátrica¹⁰. Outros autores criaram suas próprias definições, exclusivamente para o estudo que estavam realizando^{11,12}.

Em 2002 uma força-tarefa composta por membros da SCCM, com interesse especial em suporte hemodinâmico a pacientes pediátricos com sepse, sugeriu um guia de tratamento para crianças e recém-nascidos com choque séptico¹³. Nesse documento os autores propuseram que choque séptico fosse definido como presença de febre ou hipotermia e taquicardia e mais cinco sinais de hipoperfusão: alteração do estado mental, enchimento capilar lento maior que dois segundos ou enchimento capilar rápido, pulsos periféricos reduzidos ou oscilantes, extremidades frias e débito urinário reduzido. Esse fluxograma introduziu os conceitos de choque quente e frio, choque compensado, choque descompensado ou hipotensivo, choque refratário a fluidos¹³, choque resistente à dopamina/refratário a fluidos, choque resistente à catecolamina e choque refratário (Quadro1).

Quadro 1 - Definições de choque (ACCM/PALS)^{13,14}

Choque frio ou quente: sinais de perfusão tecidual inadequada, que se manifesta por estado mental alterado, enchimento capilar > dois segundos (choque frio) ou enchimento capilar rápido (choque quente), pulso periférico reduzido (choque frio) ou oscilante (choque quente), extremidades frias moteadas (choque frio) ou débito urinário reduzido (< 1 mL/kg/h).

Choque compensado: sinais de perfusão tecidual inadequada, mas com pressão arterial sistólica normal, isto é, no mínimo o 5th percentil de pressão arterial sistólica para a idade, ou seja, sinais de perfusão tecidual inadequada com compensação da pressão arterial.

Choque descompensado ou hipotensivo: sinais de perfusão tecidual inadequada e pressão arterial sistólica diminuída (< 5th percentil de pressão arterial sistólica para a idade), uma vez que falham os mecanismos compensatórios.

Choque refratário a fluidos: choque que persiste, isto é, manutenção dos sinais de hipoperfusão tecidual e/ou instabilidade hemodinâmica, apesar da administração rápida e agressiva de soluções cristaloides isotônicas na primeira hora.

Choque resistente à dopamina / refratário a fluidos: o choque persiste apesar de reanimação com líquidos ≥ 60 mL/kg (quando indicado) e infusão de dopamina até 10 mcg/kg/min.

Choque resistente à catecolamina: o choque persiste apesar do uso de catecolamina de ação direta (epinefrina ou noradrenalina).

Choque refratário: o choque persiste apesar do uso de agentes inotrópicos, vasopressores, vasodilatadores e da manutenção da homeostase metabólica (glicose e cálcio) e hormonal (hormônio tireoideo, insulina e hidrocortisona).

Somente em 2005, os membros da *International Pediatric Sepsis Consensus Conference* (IPSCC)¹⁵ publicaram definições exclusivas para a faixa etária pediátrica, com o objetivo de auxiliar na padronização de estudos observacionais e na avaliação de intervenções terapêuticas em ensaios clínicos destinados a melhorar o prognóstico dessa doença na população infantil. As novas definições foram baseadas nos conceitos atuais de SRIS e sepse para a população adulta, nas definições pediátricas de sepse de diversos autores e nos escores de disfunção orgânica usados em adultos e em crianças.

Considerando que cada faixa etária pediátrica apresenta variações fisiológicas dos sinais vitais e também características individuais, como agentes infecciosos e fatores predisponentes, a infância foi dividida em seis faixas etárias: recém-nascidos, neonatos, lactentes, pré-escolares, escolares, adolescentes e adultos jovens (Anexo B).

As definições pediátricas de SRIS, sepse, sepse grave e choque séptico propostas pela IPSCC em 2005 estão apresentadas no Quadro 2.

Quadro 2 - Definição de SRIS, sepse, sepse grave e choque séptico de acordo com os critérios da IPSCC - 2005¹⁵

SRIS*: presença de pelo menos dois dos quatro critérios abaixo, sendo que um deles deve ser a alteração de temperatura ou do número de leucócitos:

- Temperatura central (retal, vesical, oral ou cateter central): > 38,5° ou < 36°C.
- Taquicardia: Frequência cardíaca > dois desvios padrão acima do normal para a idade, na ausência de estímulos externos, uso crônico de medicações ou estímulo doloroso OU elevação persistente e inexplicada por período superior a 30 minutos a quatro horas OU bradicardia (para crianças < um ano) definida como frequência cardíaca média < percentil 10 para idade, na ausência de estímulo vagal externo, uso de bloqueadores β -adrenérgicos ou doença cardíaca congênita, ou queda persistente e não explicada por período maior que meia hora.
- Taquipneia: Frequência respiratória > dois desvios padrão para a idade OU necessidade de ventilação mecânica para uma doença aguda não relacionada a doença neuromuscular de base ou pós-anestésico.
- Leucocitose ou leucopenia de acordo com a faixa etária (exceto leucopenia secundária a quimioterapia) OU > 10% de formas jovens de leucócitos.

INFECÇÃO: Infecção suspeita ou comprovada (por cultura positiva, coloração de tecido ou teste de reação de polimerase em cadeia) causada por qualquer agente OU síndrome clínica associada à alta probabilidade de infecção. Evidência de infecção inclui achados positivos no exame clínico, exame de imagem ou testes laboratoriais (por exemplo: leucócitos em líquidos estéreis, radiografia compatível com pneumonia, rash petequial ou purpúrico ou púrpura fulminante).

SEPSE: SRIS na presença de, ou como resultado de, infecção suspeita ou confirmada.

SEPSE GRAVE: Sepse + disfunção cardiovascular OU Síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA)[#] OU Sepse + duas ou mais das demais disfunções orgânicas (renal, hematológica, neurológica, hepática).^{##}

CHOQUE SÉPTICO: Sepse + disfunção cardiovascular

*Variáveis fisiológicas e laboratoriais específicas para cada faixa etária - Anexo C.

[#]SDRA: $PaO_2/FiO_2 < 200$ mmHg, infiltrado pulmonar bilateral na radiografia de tórax, início agudo e falta de evidência de insuficiência cardíaca esquerda.

^{##} A definição das disfunções orgânicas é apresentada no Anexo D.

Os autores expuseram que as definições propostas representam uma “*ferramenta em construção*”, as quais ainda merecem maior refinamento e aprimoramento. Diferente das definições de sepse para a população adulta, que foram elaboradas para aprimorar o diagnóstico precoce da doença à beira do leito e, assim, possibilitar a imediata intervenção terapêutica, as definições de sepse pediátrica não foram desenvolvidas para utilização na prática clínica e sim para fins de pesquisa. Apesar disso, as definições propostas pela IPSCC têm sido utilizadas na prática clínica diária em UTIP de todo o mundo. Mais importante, elas formaram a base para o desenvolvimento das diretrizes de tratamento da sepse pediátrica.

1.3 Relevância da Sepse na População Pediátrica: Frequência (incidência e prevalência), Mortalidade, Utilização de Recursos e Custo

A sepse é uma das principais doenças da faixa etária pediátrica tanto em termos de frequência quanto de gravidade, consome parcela substancial dos recursos financeiros das unidades de terapia intensiva (UTI), sendo causa comum de óbito em crianças^{16,17}. Essa doença é considerada um problema de saúde pública em expansão, negligenciada por muitos setores da sociedade.

Apesar de sua importância e gravidade, dados a respeito da epidemiologia da sepse pediátrica são escassos e incompletos, variando entre os diversos países e regiões, principalmente entre países desenvolvidos e em desenvolvimento, e entre populações pediátricas específicas. Em geral, os estudos a respeito da epidemiologia de sepse em crianças envolvem poucos pacientes, com doenças específicas, poucos são multicêntricos e adotam diferentes definições e critérios diagnósticos^{11,18-22}.

1.3.1 Frequência: incidência e prevalência

A sepse é uma doença bastante prevalente, tanto em adultos quanto em crianças, e que vem crescendo em importância, uma vez que vários estudos têm demonstrado um aumento da sua prevalência ao longo das últimas décadas^{16,23-26}. Não obstante sua relevância, tanto em termos clínicos quanto econômicos e sociais, os dados epidemiológicos de sepse pediátrica são conflitantes e ainda hoje não existe uma perspectiva global da frequência da sepse na faixa etária pediátrica, fazendo com que o debate em relação à real prevalência dessa doença nessa população ainda persista.

Antes da publicação da IPSCC em 2005¹⁵, dois estudos relevantes avaliaram a epidemiologia de sepse em crianças norte-americanas^{16,23}. No primeiro, Watson *et al.*¹⁶ fizeram uma análise detalhada da epidemiologia da sepse pediátrica nos EUA. Os autores levantaram dados do sistema de registro de alta hospitalar de sete estados americanos (Flórida, Maryland, Massachusetts, Nova Jersey, Nova York, Virginia e Washington) referentes ao ano de 1995. Sepse grave foi definida por meio de uma estratégia combinada, que foi validada por Angus *et al.*²⁶ em adultos sépticos, e que utiliza os códigos para infecção bacteriana ou fúngica associados a pelo menos um código de disfunção orgânica relacionado na Classificação Internacional de Doenças, 9ª Revisão, Modificação Clínica (CID-9-CM). Com base nos dados levantados, os autores estimaram que nos EUA, em 1995, ocorreram mais de 42.000 casos de sepse grave em crianças. Verificou-se que a idade teve grande influência na epidemiologia da sepse, uma vez que metade das crianças com sepse grave eram lactentes, e, destes, a metade era de recém-nascidos de baixo peso e muito baixo peso.

No outro estudo, Hartman *et al.*²³ atualizaram os dados epidemiológicos de sepse pediátrica nos EUA, com informações adicionais dos anos de 2000 e 2005, dos mesmos sete estados do estudo de Watson *et al.*, obtidas do *Healthcare Cost and Utilization Project*. No período de 1995 a 2005, os autores observaram um aumento de 81% no número de casos de sepse grave em crianças, subindo de 0,56 para 0,89 caso por 1.000 crianças ao longo do período. Apesar do crescimento em todas as faixas etárias pediátricas, o aumento foi maior entre recém-nascidos, onde a incidência de sepse grave mais que dobrou (de 4,5 para 9,7 casos/1.000 nascimentos), e adolescentes, onde foi observado um aumento de 30% (de 0,37 para 0,48 caso/1.000 crianças de 15 a 19 anos). Os autores estimaram que em 2005, nos EUA, ocorreram mais de 75.000 hospitalizações por sepse grave em indivíduos menores de 20 anos, das quais mais de 40.000 eram recém-nascidos.

Também utilizando dados administrativos de sistemas de registro de alta hospitalar, Thompson e Kisson²⁷ relataram que no Canadá, entre 2004 e 2009, a sepse foi responsável por 22% das internações hospitalares de crianças, sendo que os recém-nascidos (56,3%) e os lactentes (18,8%) representaram a maioria dos casos.

Em países em desenvolvimento, inclusive os da América Latina, não existem estimativas globais em relação à epidemiologia da sepse em crianças. Nesses países, os dados disponíveis de sepse na população pediátrica envolvem um número reduzido de UTIs e de pacientes com doenças específicas e heterogêneas^{18,19,21,22,28}. Estudos realizados nesses países mostraram elevada prevalência de sepse grave e choque séptico em UTIPs (10% a 61%) em comparação ao relatado em países desenvolvidos (1% a 4%)^{11,29,30}.

1.3.2 Mortalidade

Segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), em 2013, ocorreram cerca de 6,3 milhões de óbitos em crianças menores de cinco anos de idade. Apesar da evolução das vacinas e antibióticos, mais de 50% dessas mortes decorreram de doenças infecciosas de fácil prevenção, como pneumonia grave (0,935 milhão de óbitos/ano), diarreia grave (0,578 milhão de óbitos/ano) e malária grave (0,456 milhão de óbitos/ano)³¹. A OMS usa o adjetivo “grave” para qualificar o estado de crianças que apresentam sinais e sintomas de hipoperfusão tecidual, como acidose ou hipotensão (ou ambas), ou seja, sinais de sepse grave e choque séptico. A grande maioria desses óbitos (> 80%) ocorreu em países em desenvolvimento.

Uma vez que a sepse é a via comum final desses quadros infecciosos, pode-se afirmar que ela é uma das principais causas de óbito em crianças em países em desenvolvimento. Os dados da OMS demonstram que a sepse grave em crianças tem impacto importante no sistema de saúde³¹⁻³³.

Alguns países desenvolvidos vêm demonstrando progressos no prognóstico da sepse pediátrica. Neles, a mortalidade por essa doença apresentou queda significativa nas últimas quatro décadas, com alguns países registrando taxas tão baixas quanto 5%^{4,23}. No entanto, em consequência do aumento da prevalência da sepse em crianças, o número de óbitos aumentou. Nos EUA²³, em 2005, morreram cerca de 6.800 crianças com sepse grave, o que representou um aumento de 50% do número de óbitos em relação ao ano de 1995.

Os avanços no prognóstico de crianças com sepse observados nesses países ainda não foram globalizados e a mortalidade ainda

permanece bastante elevada em algumas regiões, como demonstrado pelos dados da OMS³¹. Mesmo após a publicação em 2002, em vários idiomas, dos “Parâmetros de prática clínica para suporte hemodinâmico a pacientes pediátricos e neonatais em choque séptico”^{13,34,35}, a mortalidade de crianças sépticas ainda atinge números significativos, com relatos de taxas superiores a 40%^{21,30,36,37}.

Na América Latina, dados a respeito da mortalidade por sepse em crianças são limitados. Estudos realizados nessa região relataram que a mortalidade por sepse grave e choque séptico varia entre 25 a 67%^{18,21,28,36}. Alguns autores sugerem que fatores culturais e socioeconômicos influenciam tanto a prevalência quanto a mortalidade por sepse em países em desenvolvimento. Além disso, as desigualdades de acesso aos serviços de saúde, bem como o pior prognóstico de pacientes sépticos atendidos em serviços públicos, já foram relatadas em países em desenvolvimento³⁸⁻⁴⁰. Essa informação é particularmente relevante em países da América Latina, como o Brasil, onde apenas 20% a 30% da população têm acesso a serviços de saúde suplementares aos oferecidos pela rede pública⁴¹.

1.3.3 Utilização de recursos e custo

Não existem dúvidas de que o tratamento de adultos e crianças com sepse consome parcela substancial dos recursos financeiros destinados à saúde^{16,23,26,39}. Nos EUA, em 2005 o custo médio de uma criança hospitalizada com sepse grave foi de US\$64.000, com mediana do tempo de internação de 16 dias. Segundo Hartman *et al.*²³, o custo anual da sepse

grave pediátrica nos EUA em 2005 foi de US\$ 4,8 bilhões e representou 16% dos recursos financeiros destinados para hospitalização de crianças naquele ano.

Também nos EUA, Ruth *et al.*⁴² relataram que o custo do tratamento hospitalar de crianças com sepse apresentou queda ao longo da última década de US\$ 86.156 em 2004 para US\$ 72.308 em 2012 ($p= 0,002$). Esses autores observaram uma grande variabilidade no custo do tratamento da sepse pediátrica entre os 33 hospitais avaliados, sendo que o mesmo apresentou associação com o tempo de internação hospitalar. O custo do tratamento hospitalar de crianças sépticas foi significativamente maior nos pacientes que evoluíram para óbito, sugerindo que a maior disponibilidade de recursos financeiros não apresenta associação com melhor evolução de crianças com sepse. Nos hospitais avaliados, o custo total do tratamento de crianças com sepse grave durante os nove anos foi de mais de US\$ 6,5 bilhões.

Em geral, os estudos que avaliaram o custo do tratamento de pacientes sépticos levaram em consideração apenas os custos diretos decorrentes do tratamento intra-hospitalar, relacionados com o tempo de internação na UTI e no hospital^{16,23,39,42}. Esses gastos podem ser influenciados por características clínicas e demográficas dos pacientes, por características dos hospitais e das UTIs, pelo estágio evolutivo da doença e pelo local de aquisição da infecção. A maioria dos estudos não avaliou os custos indiretos do tratamento desses pacientes, que estão relacionados com a morbidade associada à doença, seja com a perda de produtividade decorrente de longos períodos de internação, seja em consequência dos

dias e anos de vida produtivos perdidos devido à mortalidade precoce. Segundo Angus *et al.*²⁶, esses custos representam 70% do custo total associado à doença.

Nos últimos anos, as questões de organização e de gestão da qualidade tornaram-se importantes focos de interesse, uma vez que se acredita que esses fatores podem influenciar o custo e a evolução dos pacientes. Rothen *et al.*⁴³ avaliaram a utilização de recursos e a evolução de pacientes gravemente enfermos em 275 UTIs em todo o mundo. Utilizaram como variável de desfecho a Taxa de Mortalidade Padronizada (SMR - *Standardized mortality rate*) e como de utilização de recursos o Uso de Recursos Padronizado (*Standardized, severity-adjusted resource use [SRU]*). O SRU é uma variável que estima a quantidade média de recursos utilizados por sobrevivente em determinada UTI. Os autores observaram que existe uma grande variabilidade entre as UTIs em relação à utilização de recursos e à evolução dos pacientes. Nesse estudo, apenas algumas características estruturais e dos processos das UTIs apresentaram associação com a utilização de recursos e evolução dos pacientes, ou seja, com o uso eficiente da UTI. Os autores concluíram que ainda não existem informações suficientes sobre as causas dessa variabilidade, fazendo-se necessária a realização de novos estudos, inclusive para verificar sua relação com outras variáveis.

Assim, ainda hoje é muito difícil determinar o impacto real da sepse, tanto em termos de morbidade quanto de utilização de recursos, principalmente na América Latina, dada a inexistência de dados consistentes.

1.4 Justificativa para a Realização deste Estudo

Considerando que a sepse é uma importante doença na população pediátrica e, levando-se em conta ainda a inexistência de dados em relação:

a) à prevalência e mortalidade por sepse em crianças na América Latina;

b) ao limitado conhecimento do impacto da disponibilidade de recursos terapêuticos e acesso aos serviços de saúde no desfecho de crianças com sepse;

c) à importância do conhecimento de dados epidemiológicos de sepse em crianças na América Latina no que se refere:

- à identificação de populações de risco,
- à definição de alvos terapêuticos e evolutivos,
- à alocação dos limitados recursos da saúde e,
- à definição de prioridades de investigação.

d) à escassez de estudos em relação à aplicabilidade das definições de sepse para crianças propostas pela *International Pediatric Sepsis Consensus Conference*.

Diante disso, entende-se que seria necessário e oportuno um estudo que completasse essa lacuna de informações sobre dados epidemiológicos de sepse pediátrica na América Latina.

1.5 Hipótese

A prevalência e a mortalidade por sepse em crianças internadas em UTIPs na América Latina são elevadas e são maiores nos hospitais públicos quando comparados com os hospitais privados.

2 OBJETIVOS

2.1 Principais

a) Descrever a prevalência de sepse em crianças durante as primeiras 24 horas após admissão em UTIPs na América Latina.

b) Descrever a mortalidade de crianças diagnosticadas com sepse no primeiro dia de internação em UTIPs na América Latina.

2.2 Secundário

a) Comparar a prevalência e a mortalidade por sepse em UTIPs de hospitais públicos e privados.

3 MÉTODOS

3.1 Desenho do Estudo

Estudo prospectivo, multicêntrico, observacional.

3.2 Recrutamento dos Centros Participantes

As UTIPs vinculadas à Sociedade Latino-Americana de Cuidados Intensivos Pediátricos (SLACIP) foram convidadas, por meio de e-mail, a participarem do estudo. A participação foi voluntária e não houve incentivo financeiro para as instituições.

3.3 População de Estudo

Foram consideradas elegíveis as crianças com idade entre 29 dias e 17 anos internadas nas UTIPs participantes no período de 1 de junho a 30 de setembro de 2011.

Critérios de inclusão: presença de sepse nas primeiras 24 horas de admissão na UTIP.

Critérios de exclusão: admissão na UTIP para realização de procedimentos, readmissão até 72 horas após alta da UTIP, recusa em participar e pacientes em cuidados paliativos.

3.4 Desenvolvimento do Banco de Dados

Foi criado um *website* próprio para a coleta e armazenamento dos dados*. A elaboração e o gerenciamento do *website* e do banco de dados eletrônico foram realizados por um dos autores do estudo, graduado em Medicina e em Análise e Desenvolvimento de Sistemas. No *website*, estavam disponíveis, em Português e Espanhol, o formulário de pesquisa clínica eletrônica, o manual de procedimentos com a descrição detalhada de todos os aspectos do protocolo de estudo, as definições adotadas e as orientações para a coleta dos dados e um fórum de discussões.

O acesso ao formulário de pesquisa clínica só era possível mediante “*login*” e senha individuais liberados pelo centro coordenador do estudo (UTIP/Hospital Universitário/USP), após cadastro da UTIP e de, ao menos, dois pesquisadores em cada local. Esses pesquisadores foram devidamente capacitados em relação às definições de sepse adotadas e à coleta de dados.

Os dados foram centralizados na instituição sede (UTIP/Hospital Universitário/USP), sendo submetidos a auditoria ao final do período de coleta. Se identificadas eventuais inconsistências, a revisão e correção das mesmas foram solicitadas aos pesquisadores do respectivo centro. Cada instituição tinha acesso exclusivamente aos seus próprios dados. Na divulgação dos resultados, as UTIPs participantes foram identificadas por números e não por nomes, garantindo o anonimato da fonte.

Nesta pesquisa, foram adotadas todas as normas de segurança e confidencialidade exigidas para realização de estudos clínicos.

* Disponível em: <http://www.lapsesgroup.com>.

3.5 Coleta dos Dados

Dados demográficos, clínicos e laboratoriais das primeiras 24 horas após admissão na UTIP foram coletados para todos os pacientes incluídos no estudo. Essas informações incluíram idade, gênero, estado nutricional, situação vacinal, tipo de admissão, presença e natureza da doença crônica e de imunodeficiência primária e secundária. Foram colhidos também os seguintes dados: procedência do paciente, sítio de infecção e o grau de escolaridade materna, utilizado como representativo da situação socioeconômica.

A gravidade da doença foi avaliada por meio do *Paediatric Index of Mortality 2 (PIM2)*⁴⁴ e do *Pediatric Risk of Mortality (PRISM)*⁴⁵. As disfunções orgânicas no primeiro dia de internação na UTIP foram classificadas por meio do escore *Pediatric Logistic Organ Dysfunction (PELOD)*⁴⁶. Definiu-se disfunção de múltiplos órgãos e sistemas (DMOS) como a presença de duas ou mais disfunções orgânicas. Para realização dos escores PRISM, PIM2 e PELOD, os exames laboratoriais necessários foram colhidos de acordo com a rotina de cada unidade e a necessidade do paciente, conforme instruções específicas para tal fim.

A adesão à pesquisa não interferiu na prática assistencial das unidades participantes. O paciente participou do estudo com mais de um episódio se admitido na UTI mais de uma vez durante sua internação hospitalar, observado o intervalo mínimo de 72 horas entre as internações.

Os pacientes foram acompanhados até a alta da UTIP ou óbito. Aqueles que permaneceram internados ao fim do estudo foram considerados como sobreviventes.

3.6 Cálculo da Prevalência

A prevalência de sepse foi calculada de acordo com a fórmula:

$$\frac{\text{Número de crianças com sepse nas primeiras 24 horas de internação na UTIP}}{\text{Número de crianças admitidas na UTIP no período de estudo}}$$

3.7 Definições

Sepse, sepse grave e choque séptico foram definidos de acordo com a *International Pediatric Sepsis Consensus Conference: Definitions for Sepsis and Organ Dysfunction in Pediatrics*¹⁵ (Quadro 1).[†]

3.8 Variáveis de Exposição

As seguintes variáveis foram avaliadas em associação com sepse e óbito por sepse:

- **Idade:** as crianças foram divididas em seis faixas etária¹⁶
 - > 28 dias de vida até < um ano,
 - ≥ um ano até < cinco anos,
 - ≥ cinco anos até < 10 anos,
 - ≥ 10 anos até < 15 anos,
 - ≥ 15 anos até < 18 anos.
- **Estado nutricional:** avaliado por meio do cálculo do Escore Z de peso para a idade nas crianças menores de 60 meses e do Escore Z do índice de massa corpórea (IMC) para as crianças acima de cinco

[†] No presente estudo, foi utilizada temperatura axilar e não central, uma vez que a medida da temperatura central poderia não ser rotina nas unidades.

anos. Para o cálculo do Escore Z, foram utilizados os softwares Anthro e AnthroPlus, disponibilizados pela OMS, para avaliar o crescimento e desenvolvimento das crianças de zero a 60 meses e de cinco a 19 anos, respectivamente^{47,48}. Foram considerados o peso e a estatura da admissão na UTIP, registrados em quilogramas e centímetros, respectivamente. O estado nutricional foi classificado em três categorias:

- Estado de magreza: < escore Z (- 2)
- Eutrófico: \geq escore Z (- 2) e \leq Escore Z (+ 2)
- Obesidade: > escore Z (+ 2)
- **Escore de gravidade:** para todos os pacientes foram registrados os escores PRISM e PIM2. Para o cálculo de ambos os escores, utilizou-se o programa disponível no site da *Société Française d'Anesthésie et de Réanimation* - SFAR[‡]. No caso do escore PRISM, foram calculados o valor total e o percentual de risco e no do PIM2, o percentual de risco.
- **Disfunções orgânicas:** foram definidas de acordo com os critérios do PELOD e classificadas em seis tipos:
 - Cardiovascular
 - Respiratória
 - Neurológica
 - Hepática
 - Hematológica

[‡] Disponível em: <http://www.sfar.org/article/315/scores>

- Renal
- **Escore de disfunção orgânica:** foi utilizado o escore PELOD, calculado através do programa disponível no site da SFAR, sendo registrados o valor total e o percentual de risco.
- **Tipo de admissão:**
 - Clínica
 - Cirúrgica (cirurgia eletiva ou urgência)
 - Cirurgia cardíaca
 - Neurocirurgia
 - Trauma
- **Procedência ou local de desenvolvimento da sepse:** local onde o paciente estava internado antes de ser admitido na UTIP
 - Pronto-socorro
 - Enfermaria
 - Centro cirúrgico
 - Outro serviço
- **Doença crônica:** definida de acordo com o *Pediatric Complex Chronic Conditions definition (PCCC)*^{49,50} como qualquer condição médica que tenha grande chance de durar pelo menos 12 meses (a menos que ocorra óbito) e que envolva vários órgãos ou sistemas ou um órgão ou sistema com gravidade suficiente para necessitar acompanhamento pediátrico especializado e provavelmente algum grau de hospitalização em um serviço terciário. De acordo com o PCCC, as doenças crônicas são classificadas em nove categorias,

listadas abaixo. Neste estudo, os autores acrescentaram uma décima categoria (antecedente de prematuridade):

- Neuromuscular
- Cardiovascular
- Respiratória
- Renal
- Gastrointestinal
- Hematológica e Imunológica
- Metabólica
- Neoplásica
- Defeitos congênitos ou genéticos
- Antecedente de prematuridade
- **Imunodeficiência**⁵¹: definida como a presença de defeitos em um ou mais componentes do sistema imune, que faz com que o organismo seja incapaz de se proteger contra agentes causadores de doença ou contra agressão de células malignas, aumentando a susceptibilidade do indivíduo a infecções. As imunodeficiências foram classificadas em dois grupos, definidos abaixo:
 - Imunodeficiências primárias ou congênitas: defeito genético no qual uma deficiência hereditária de algum aspecto do sistema imune inato ou adquirido induz aumento da suscetibilidade a infecções. Na imunodeficiência primária, o defeito está presente ao nascimento, embora possa não se manifestar no início da vida e sim mais tarde.

- Imunodeficiências secundárias ou adquiridas: deficiência do sistema imune adquirida depois do nascimento, em geral, devido à infecção (p. ex., síndrome da imunodeficiência adquirida), e não é relacionada a um defeito genético.
- **Imunossupressão**⁵¹: definida como a inibição de um ou mais componentes do sistema imune como resultado de uma doença subjacente (neoplasia) ou intencionalmente induzida por drogas, com a finalidade de evitar ou tratar rejeição de enxertos ou doença-autoimune (quimioterápicos, terapia com corticosteroide, terapia imunossupressora para a rejeição de transplante de órgãos ou para doenças autoimunes).
- **Situação vacinal**: foi classificada como completa, incompleta ou sem informação, e definida de acordo com o calendário vacinal oficial de cada país participante do estudo.
- **Escolaridade materna**: foi utilizada como representativa do *status* socioeconômico e classificada de acordo com o número de anos completos de estudo em:
 - Analfabetismo funcional: < quatro anos
 - Ensino fundamental: ≥ quatro anos até oito anos completos
 - Ensino médio: ≥ oito anos até 11 anos completos
 - Ensino superior e pós-graduação
- **Sítio de infecção**: cardíaco, abdominal, sistema nervoso central, sistema respiratório, corrente sanguínea, sistema genitourinário, sistema gastrointestinal, tecido cutâneo/partes moles e infecção relacionada a cateter e dispositivos.

- **Tipo de hospital:** foram conceituados como hospitais públicos aqueles onde a principal fonte pagadora, financiadora ou mantenedora era o governo, mesmo que também atendessem a pacientes particulares ou fizessem outras parcerias com o setor privado. Foram considerados hospitais privados aqueles cuja principal fonte mantenedora fosse o próprio paciente ou os planos de saúde. Foram classificados hospitais universitários os ligados a escolas públicas ou privadas da medicina, e não aqueles que unicamente possuísem programa de residência médica. As características dos hospitais e das UTIs, tais como vínculo, tipo, número de leitos, estrutura física e disponibilidade de recursos humanos e materiais foram informadas no momento do cadastro da unidade⁵².

3.9 Análise Estatística

Dados clínicos e demográficos foram descritos para todos os pacientes com sepse incluídos no estudo.

As variáveis categóricas foram descritas através de suas frequências absolutas e relativas, sendo calculados os intervalos de confiança de 95% (IC 95%) para a prevalência de sepse, sepse grave e choque séptico. As associações entre as variáveis de exposição categóricas e a presença de sepse e óbito por sepse foram analisadas através de teste de qui-quadrado ou do teste exato de Fisher.

As variáveis quantitativas foram descritas por meio de suas médias e desvios-padrão (DP) ou medianas e intervalos interquartis, (IQR [p25 - p75])

conforme sua distribuição. As variáveis quantitativas com distribuição normal foram comparadas entre os grupos (com e sem sepse) por meio de teste t e as demais através do teste Mann-Whitney. As mesmas análises foram realizadas considerando a ocorrência ou não de óbito.

Para os pacientes sépticos, desenvolveu-se um modelo de regressão logística múltipla em que a variável resultante foi a ocorrência ou não de óbito e as variáveis intervenientes foram as características demográficas, clínicas e escores de risco que mostraram diferenças entre sobreviventes e não sobreviventes na análise univariada ($p < 0,20$). Foram ainda introduzidas no modelo variáveis clínicas e demográficas consideradas pelos autores como importantes para o desfecho, como idade e gênero.

A sobrevida dos pacientes com e sem sepse nos primeiros 28 dias de internação na UTIP, assim como a sobrevida dos pacientes com sepse admitidos nos hospitais públicos e privados foram mostradas em curvas de Kaplan-Meier e comparadas através do teste log-rank.

Os dados desconhecidos foram relatados, porém excluídos para questões de análise.

Em todas as análises foi adotado um nível de significância de 5%, tendo sido usado o software SPSS 20.0[®] (SPSS Statistics for Windows V20, Chicago, IL) para realizá-las.

3.10 Considerações Éticas

O estudo foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa (CEP) das instituições participantes, que exigiram a assinatura do “Termo de Consentimento Livre e Esclarecido”. Nas instituições sem esse Comitê, o CEP do Hospital Universitário assumiu a responsabilidade da conduta do estudo. O diretor médico de cada unidade firmou carta de anuência (solicitação do CONEP - Registro N^o: 15.181), declarando estar ciente da realização do projeto de pesquisa na sua unidade e que sua execução era viável.

Todos os pacientes que preencheram os critérios de inclusão foram considerados elegíveis e convidados a participar do projeto de pesquisa. Os pacientes ou seus responsáveis legais que concordaram em participar preencheram e assinaram o “Termo de Consentimento Livre e Esclarecido” (Anexo E).

Na divulgação dos resultados, as UTIP participantes do estudo foram identificadas por números e não por nomes, garantindo-se o anonimato dos dados de cada centro.

4 RESULTADOS

4.1 Características Gerais das Unidades Participantes: Estrutura Física, Disponibilidades de Recursos Humanos, Materiais, Equipamentos e Serviços

Entre as 70 UTIPs da América Latina convidadas, 21 (30%) participaram do estudo, representando cinco países dessa região – 10 no Brasil, sete na Argentina, duas no Equador, uma no Chile e uma no Paraguai –, totalizando 257 leitos de UTIP.

Todas as unidades estavam localizadas em áreas urbanas de capitais ou de grandes centros. A maioria estava instalada em hospitais gerais (76,2%), sendo 81% de médio porte (100 a 500 leitos hospitalares). Das 21 UTIPs participantes, 13 eram públicas e oito privadas. Sete (33,3%) eram universitárias, uma vez que estavam ligadas a escolas públicas ou privadas de Medicina. A maioria (66,7%) das UTIs era pediátrica exclusiva (não admitiam recém-nascidos) e apenas uma (4,8%) atendia exclusivamente pacientes com doenças oncológicas. O número médio de leitos de UTIP foi de $12,3 \pm 5,6$ leitos/centro, sem diferença entre unidades públicas e privadas. Foi observado que um número significativamente superior de UTIs privadas prestava atendimento a pacientes vítimas de trauma (100 vs 46,2%, $p= 0,01$) e pacientes em pós-operatório de cirurgia cardíaca (75 vs 23,1%, $p= 0,03$). As características gerais dos hospitais e das UTIPs são apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1 - Características gerais dos hospitais e das UTIPs

Variável	Total N= 21	Público N= 13	Privado N= 8	Valor de p
Características gerais e estrutura física				
Tipo de Hospital				
Geral, N (%)	16 (76,2)	9 (69,2)	7 (87,5)	0,48 [#]
Pediátrico, N (%)	4 (19,0)	3 (23,1)	1 (12,5)	
Materno infantil, N (%)	1 (4,8)	1 (7,7)	0 (0,0)	
Número de leitos do hospital				
< 100 leitos	2 (9,5)	0 (0,0)	2 (25,0)	0,05 [#]
100 a 500 leitos	17 (81,0)	11 (84,6)	6 (75,0)	
> 500 leitos	2 (9,5)	2 (15,4)	0 (0,0)	
Tipo de UTI				
Mista, N (%)	5 (23,8)	3 (23,1)	2 (25,0)	0,92 [#]
Pediátrica exclusiva, N (%)	14 (66,7)	9 (69,2)	5 (62,5)	
Adulto/Pediátrica, N (%)	2 (9,5)	1 (7,7)	1 (12,5)	
UTIP especializada (oncológica), N (%)				
Número de leitos de UTIP	1 (4,8)	1 (7,7)	0 (0,0)	>0,99
Média ± DP	12,3 ± 5,6	11,5 ± 6,0	13,8 ± 4,9	0,21 ^{**}
Mediana (P25; P75)	12 (8; 15,5)	12 (8; 15,5)	12 (8; 15,0)	
Área física própria	21 (100,0)	13 (100,0)	8 (100,0)	-
Isolamento com antessala	9 (45,0)	8 (61,5)	1 (14,3)	0,07
Isolamento com sistema de pressão negativa	3 (15,0)	2 (15,4)	1 (14,3)	>0,99
Atende pacientes vítimas de trauma	14 (66,7)	6 (46,2)	8 (100,0)	0,01
Atende pacientes em PO de cirurgia cardíaca	9 (42,9)	3 (23,1)	6 (75,0)	0,03
Atende pacientes em PO de neurocirurgia	18 (85,7)	10 (76,9)	8 (100,0)	0,25
Faz transplante de órgãos	4 (19,0)	4 (30,8)	0 (0,0)	0,13

Resultado do teste exato de Fisher; [#] Resultado do teste da razão de verossimilhanças; ^{**} Resultado do teste Mann-Whitney; - Não há casos para calcular.

A disponibilidade de recursos humanos, materiais, equipamentos e serviços das UTIPs estão apresentados na Tabela 2. Todas as unidades tinham pelo menos um médico plantonista e um enfermeiro 24h por dia na UTIP. Oitenta e um por cento delas contavam com programa de residência médica em pediatria e 57%, com programa de residência em terapia intensiva pediátrica. Não foi observada diferença entre unidades públicas e privadas em relação à disponibilidade de recursos humanos, materiais e serviços, exceto em relação à disponibilidade de fisioterapeuta exclusivo para a UTIP, que foi maior nas UTIs privadas (100 vs 46,2%, $p= 0,01$) e programa de residência médica em pediatria que foi maior nos hospitais públicos (100 vs 50%, $p= 0,01$).

Tabela 2 - Disponibilidade de recursos humanos, materiais, equipamentos e serviços

Variável	Total N= 21	Público N= 13	Privado N= 8	p
RECURSOS HUMANOS				
Diretor médico em tempo integral na UTIP	9 (42,9)	5 (38,5)	4 (50,0)	0,67
Médico plantonista 24 horas na UTIP	21 (100,0)	13 (100,)	8 (100,0)	-
Médico diarista com título de especialização em UTIP	17 (81,0)	12 (92,3)	5 (62,5)	0,25
Programa de residência em Pediatria	17 (81,0)	13 (100,0)	4 (50,0)	0,01
Programa de residência em UTIP	12 (57,1)	9 (69,2)	3 (37,5)	0,20
Enfermeiro chefe exclusivo da UTIP	19 (90,5)	12 (92,3)	7 (87,5)	>0,99
Enfermeiro assistencial exclusivo da UTIP	19 (90,5)	12 (92,3)	7 (87,5)	>0,99
Enfermeiro 24 horas/dia na UTIP	21 (100,0)	13 (100,0)	8 (100,0)	-
Relação enfermeiro/número de leitos (até 1/10)	18 (90,0)	12 (100,0)	6 (75,0)	0,14
Relação técnico de enfermagem/leitos (até 1/2)	13 (65,0)	9 (69,2)	4 (57,1)	0,65
Fisioterapeuta exclusivo da UTIP	14 (66,7)	6 (46,2)	8 (100,0)	0,01
Nutricionista atendendo a UTIP	17 (85,0)	10 (76,9)	7 (100,0)	0,52
Farmacêutico atendendo a UTIP	10 (47,6)	6 (46,2)	4 (50,0)	>0,99
Psicólogo atendendo a UTIP (pacientes, familiares e equipe)	16 (76,2)	10 (76,9)	6 (75,0)	>0,99
Terapeuta ocupacional	6 (28,6)	5 (38,5)	1 (12,5)	0,33

Continua

Continuação

Variável	Total N= 21	Público N= 13	Privado N= 8	p
RECURSOS MATERIAIS E EQUIPAMENTOS				
Relação monitor ECG contínuo/leito (1/1)	20 (95,2)	12 (92,3)	8 (100,0)	>0,99
Relação oxímetro de pulso/leito (1/1)	20 (95,2)	12 (92,3)	8 (100,0)	>0,99
Relação ventilador/leito (1/1)	20 (95,2)	12 (92,3)	8 (100,0)	>0,99
Capnógrafo	17 (89,5)	10 (90,9)	7 (87,5)	>0,99
Ventilador de alta frequência	9 (42,9)	5 (38,5)	4 (50,0)	0,67
Ventilação não invasiva	21 (100,0)	13 (100,0)	8 (100,0)	-
Sistema de ventilação com óxido nítrico	8 (38,1)	6 (46,2)	2 (25,0)	0,40
Monitorização de mecânica respiratória	19 (90,5)	11 (84,6)	8 (100,0)	0,50
Monitor de débito cardíaco	12 (57,1)	6 (46,2)	6 (75,0)	0,36
Monitorização hemodinâmica invasiva	15 (71,4)	9 (69,2)	6 (75,0)	>0,99
Monitor de pressão arterial invasiva	20 (95,2)	12 (92,3)	8 (100,0)	>0,99
Monitor de saturação venosa central contínua	4 (19,0)	3 (23,1)	1 (12,5)	>0,99
Monitor de pressão intracraniana	17 (81,0)	9 (69,2)	8 (100,0)	0,13
Sistema de prescrição eletrônica	12 (70,6)	6 (66,7)	6 (75,0)	>0,99

Continua

Variável	Total N= 21	Público N= 13	Privado N= 8	Conclusão	
				p	p
SERVIÇOS					
Laboratório clínico 24 horas/dia	21 (100,0)	13 (100,0)	8 (100,0)	-	-
Centro cirúrgico 24 horas/dia	21 (100,0)	13 (100,0)	8 (100,0)	-	-
Radiologia 24 horas/dia	21 (100,0)	13 (100,0)	8 (100,0)	-	-
Unidade transfusional 24 horas/dia	20 (95,2)	13 (100,0)	7 (87,5)	0,38	0,38
Ecocardiograma na beira do leito	15 (75,0)	9 (75,0)	6 (75,0)	>0,99	>0,99
Tomografia Computadorizada 24 horas/dia	21 (100,0)	13 (100,0)	8 (100,0)	-	-
Ressonância Nuclear Magnética	13 (61,9)	8 (61,5)	5 (62,5)	>0,99	>0,99
Díálise peritoneal	21 (100,0)	13 (100,0)	8 (100,0)	-	-
Hemodiálise na UTIP	14 (66,7)	10 (76,9)	4 (50,0)	0,34	0,34

Resultado do teste exato de Fisher; - Não há casos para calcular

4.2 Fluxograma do Estudo

Durante o período do estudo, de 1 de junho a 30 de setembro de 2011, 1583 pacientes foram admitidos nas 21 UTIPs participantes. Cinquenta e seis pacientes foram considerados não elegíveis; 437 apresentaram critérios de exclusão, dos quais 252 pacientes foram admitidos nas UTIPs em dias nos quais os pesquisadores não estavam presentes na unidade e foram excluídos da análise; 113 não concordaram em participar do estudo; cinco não tinham representante legal; 42 foram admitidos na UTIP para realização de procedimentos e 25 foram readmitidos na UTIP < 72 horas após a alta. Assim, 1090 crianças constituíram a população de estudo (Figura 1).

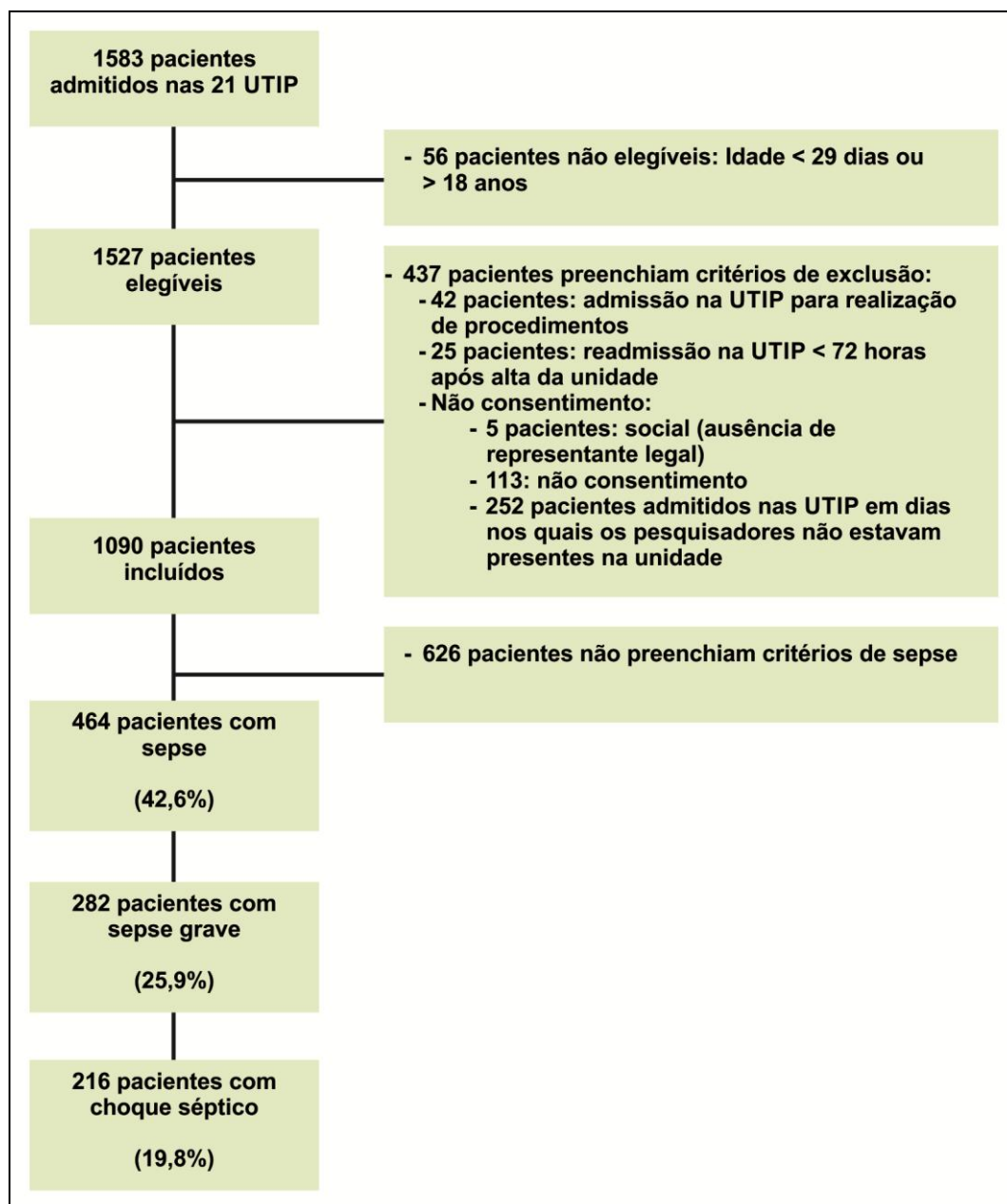


Figura 1 - Fluxograma do estudo

As UTIPs participantes de cada país e o número pacientes incluídos em cada unidade estão apresentados na Tabela 3. O Brasil foi responsável por 55% dos pacientes envolvidos e a Argentina por 25%.

Tabela 3 - Número de pacientes incluídos no estudo por país e UTIP

Variável	N (%)
<i>Brasil</i>	599 (55,0)
Hospital 1, São Paulo, SP	118 (10,8)
Hospital 2, São Paulo, SP	86 (7,9)
Hospital 3, São Paulo, SP	64 (5,9)
Hospital 4, São Paulo, SP	36 (3,3)
Hospital 5, Ribeirão Preto, SP	19 (1,7)
Hospital 6, , Ribeirão Preto, SP	56 (5,1)
Hospital 7, Taubaté, SP	18 (1,7)
Hospital 8, Curitiba, PR	88 (8,1)
Hospital 9, Florianópolis, SC	87 (8,0)
Hospital 10, Belém, PA	27 (2,5)
<i>Argentina</i>	268 (24,6)
Hospital 11, La Plata	114 (10,5)
Hospital 12, Grande Buenos Aires	11 (1,0)
Hospital 13, Grande Buenos Aires	92 (8,4)
Hospital 14, Buenos Aires	12 (1,1)
Hospital 15, Buenos Aires	12 (1,1)
Hospital 16, Buenos Aires	8 (0,7)
Hospital 17, Buenos Aires	19 (1,7)
<i>Chile</i>	129 (11,8)
Hospital 18, Concéption	129 (11,8)
<i>Paraguai</i>	69 (6,3)
Hospital 18, Assunção	69 (6,3)
<i>Equador</i>	25 (2,3)
Hospital 20, Quito	8 (0,7)
Hospital 21, Quito	17 (1,6)

Devido a diferenças temporais do momento de aprovação do protocolo de estudo pelo Comitê de Ética em Pesquisa de cada centro, o período de duração da coleta de dados nas unidades variou de dois a quatro meses (média= 3,2 meses), entre junho a setembro de 2011: nove unidades coletaram dados durante quatro meses, oito durante três meses e quatro durante dois meses.

4.3 Prevalência de Sepse na População de Estudo

Dos 1090 pacientes incluídos, 464 (42,6%) preenchem critérios diagnósticos de sepse, 282 (25,9%) de sepse grave e 216 (19,8%) de choque séptico, segundo os critérios da IPSCC (Tabela 4). Vale ressaltar que um mesmo paciente pode ter sido classificado em mais de uma categoria, tendo em vista os estágios evolutivos da mesma doença.

Tabela 4 - Prevalência de sepse na população estudada (N= 1090)

Variável	N	%	IC (95%)	
			Inferior	Superior
Sepse	464	42,6	39,6	45,5
Sepse Grave	282	25,9	23,3	28,5
Choque Séptico	216	19,8	17,5	22,2

4.4 Características Clínicas e Demográficas dos Pacientes Sépticos

As características clínicas e demográficas dos pacientes com e sem sepse estão demonstradas na Tabela 5. Quando foram comparados pacientes sépticos e não sépticos, observou-se que os pacientes sépticos eram mais jovens (mediana de idade: 11,6 vs 34,1 meses, $p < 0,001$), apresentavam maior gravidade no momento da admissão na UTIP de acordo com o PRISM (10 vs 5, $p < 0,01$), PIM 2 (5,6 vs 1,6, $p < 0,001$), escore PELOD (10,1 vs 4,7, $p < 0,01$) e maior número de disfunções orgânicas na admissão na UTIP (2,0 vs 1,0, $p < 0,01$). Todas as disfunções orgânicas, exceto a neurológica, foram estatisticamente mais frequentes nas crianças com sepse ($p < 0,05$).

Analfabetismo funcional materno (32% vs 20,2%, $p < 0,01$), admissão por razões clínicas (91,6% vs 66,8%, $p < 0,01$) e ingresso na UTIP proveniente da enfermaria (32,3% vs 18,8%, $p < 0,01$) foram mais frequentes nas crianças com sepse. Não foi observada diferença entre sépticos e não sépticos em relação ao gênero ($p = 0,557$), à situação vacinal ($p = 0,762$), estado nutricional ($p = 0,317$) e readmissão na UTIP após 72 horas da alta ($p = 0,432$).

Tabela 5 - Características clínicas e demográficas nos pacientes com e sem sepse

Variável	Sepse		OR IC 95%	Valor de p
	Sim	Não		
Características dos pacientes				
Idade em meses, mediana [IQR]	11,6 [3,2 - 48,7]	34,1 [6,3 - 101,1]	-	<0,001**
Gênero, N (%)				
Feminino	220 (47,6)	285 (45,8)	1,08 (0,85 - 1,37)	0,557
Masculino	242 (52,4)	337 (54,2)	1,00	
PRISM, mediana [IQR]	10 [6 - 17]	5 [2 - 10]	-	<0,001**
PIM 2, mediana [IQR]	5,6 [1,6 - 13,7]	1,6 [0,8 - 5,8]	-	<0,001**
PELOD escore, média ± DP	10,1 ± 9,6	4,7 ± 7,3	-	<0,001**
Nº disfunções orgânicas, média ± DP	1,9 ± 1,4	1,1 ± 1,2	-	<0,001**
Disfunção orgânica, N (%)				
Respiratória	310 (67,1)	227 (36,5)	3,55 (2,75 - 4,57)	<0,001
Cardiovascular	222 (48,1)	126 (20,3)	3,64 (2,79 - 4,76)	<0,001
Hepática	123 (26,8)	115 (18,5)	1,61 (1,21 - 2,16)	0,001
Hematológica	96 (20,8)	93 (15,0)	1,49 (1,09 - 2,04)	0,012
Neurológica	62 (13,4)	84 (13,5)	0,99 (0,70 - 1,41)	0,968
Renal	47 (10,2)	25 (4,0)	2,70 (1,64 - 4,46)	<0,001

Continua

Continuação

Variável	Sepse		OR IC 95%	Valor de p
	Sim	Não		
Escolaridade materna				
Analfabetismo funcional	119 (32,0)	89 (20,2)	1,00	
Ensino fundamental	134 (36,0)	160 (36,3)	0,63 (0,44 - 0,90)	<0,001#
Ensino médio	98 (26,3)	150 (34,0)	0,49 (0,34 - 0,71)	
Ensino superior/Pós-graduação	21 (5,6)	42 (9,5)	0,37 (0,21 - 0,68)	
Tipo de admissão, N (%)				
Clínica	423 (91,6)	413 (66,8)	1,00	
Cirurgia de urgência	22 (4,8)	34 (5,5)	0,63 (0,36 - 1,10)	
Cirurgia eletiva	7 (1,5)	91 (14,7)	0,08 (0,03 - 0,16)	
Trauma	5 (1,1)	43 (7,0)	0,11 (0,04 - 0,29)	<0,001
Cirurgia cardíaca	2 (0,4)	19 (3,1)	0,10 (0,02 - 0,44)	
Neurocirurgia	3 (0,6)	18 (2,9)	0,16 (0,05 - 0,56)	
Procedência, N (%)				
Enfermaria	149 (32,3)	116 (18,8)	1,00	
Pronto Socorro	209 (45,2)	251 (40,6)	0,65 (0,48 - 0,88)	<0,001
Centro Cirúrgico	23 (5,0)	154 (24,9)	0,12 (0,07 - 0,19)	
Outro serviço	81 (17,5)	97 (15,7)	0,65 (0,44 - 0,95)	

Continua

Variável	Sepse		OR IC 95%	Valor de p
	Sim	Não		
Vacinação, N (%)				
Completa	247 (76,2)	332 (75,3)	1,00	0,762
Incompleta	77 (23,8)	109 (24,7)	0,95 (0,68 - 1,33)	
Estado nutricional				
Magreza	115 (29,0)	125 (24,7)	1,26 (0,93 - 1,71)	
Eutrofia	238 (60,1)	327 (64,5)	1,00	0,317
Obesidade	43 (10,9)	55 (10,8)	1,07 (0,70 - 1,66)	
Imunodeficiência, N (%)				
Ausente	398 (86,5)	565 (92,0)	1,00	
Primária	4 (0,9)	6 (1,0)	0,95 (0,27 - 3,38)	0,008#
Secundária	2 (0,4)	0 (0,0)	&	
Imunossupressão	56 (12,2)	43 (7,0)	1,85 (1,22 - 2,81)	
Readmissão na UTIP < 72 horas após alta	19 (4,1)	20 (3,2)	1,29 (0,68 - 2,45)	0,432

Resultado do teste qui-quadrado; # Resultado do teste da razão de verossimilhanças; ** Resultado do teste Mann-Whitney

Conclusão

Cento e noventa e seis pacientes sépticos (43,1%) tinham alguma doença crônica, sendo que as mais comuns eram os defeitos congênitos ou genéticos (9,9%) e as doenças respiratórias (9,0%), neuromusculares (9,0%) e cardiovasculares (7,5%). Quarenta e quatro (9,7%) crianças com sepse tinham antecedente de prematuridade. A presença de doença crônica esteve associada à menor frequência de sepse ($p= 0,014$), exceto a hematológica e o antecedente de prematuridade, que estiveram associados à maior frequência de sepse ($p= 0,049$ e $p= 0,007$ respectivamente). Os pacientes com defeitos congênitos ou genéticos apresentaram estatisticamente menos sepse ($p = 0,039$) (Tabela 6).

Tabela 6 - Presença de doença crônica em pacientes com e sem sepse

Variável	Sepse		OR IC 95%	Valor p
	Sim	Não		
Doença crônica, N (%)	196 (43,1)	313 (50,6)	0,74 (0,58 - 0,94)	0,014
Respiratória	41 (9,0)	56 (9,1)	0,99 (0,65 - 1,52)	0,977
Neuromuscular	41 (9,0)	57 (9,2)	0,97 (0,64 - 1,48)	0,905
Cardiovascular	34 (7,5)	53 (8,6)	0,86 (0,55 - 1,35)	0,513
Renal	8 (1,8)	14 (2,3)	0,77 (0,32 - 1,86)	0,562
Gastrointestinal	18 (4,0)	37 (6,0)	0,65 (0,36 - 1,15)	0,136
Hematológica	23 (5,1)	17 (2,8)	1,88 (0,99 - 3,57)	0,049
Imunológica	7 (1,5)	5 (0,8)	1,92 (0,60 - 6,07)	0,262
Metabólica	4 (0,9)	15 (2,4)	0,36 (0,12 - 1,08)	0,057
Neoplásica	14 (3,1)	34 (5,5)	0,55 (0,29 - 1,03)	0,058
Defeitos congênitos ou genéticos	45 (9,9)	87 (14,1)	0,67 (0,46 - 0,98)	0,039
Antecedente de prematuridade	44 (9,7)	33 (5,3)	1,90 (1,19 - 3,03)	0,007

Resultado do teste qui-quadrado

Em relação à utilização de recursos, os pacientes com sepse tiveram maior tempo de internação na UTIP ($10,6 \pm 12,6$ vs $6,3 \pm 9,1$ dias, $p < 0,001$) e foram submetidos a maior número de intervenções, tais como ventilação mecânica (67,5% vs 39,1%; $p < 0,001$), uso de aminas vasoativas (43,5% vs 14,5%; $p < 0,001$) e de hemoderivados (39,4% vs 23,3%; $p = 0,001$) (Tabela 7).

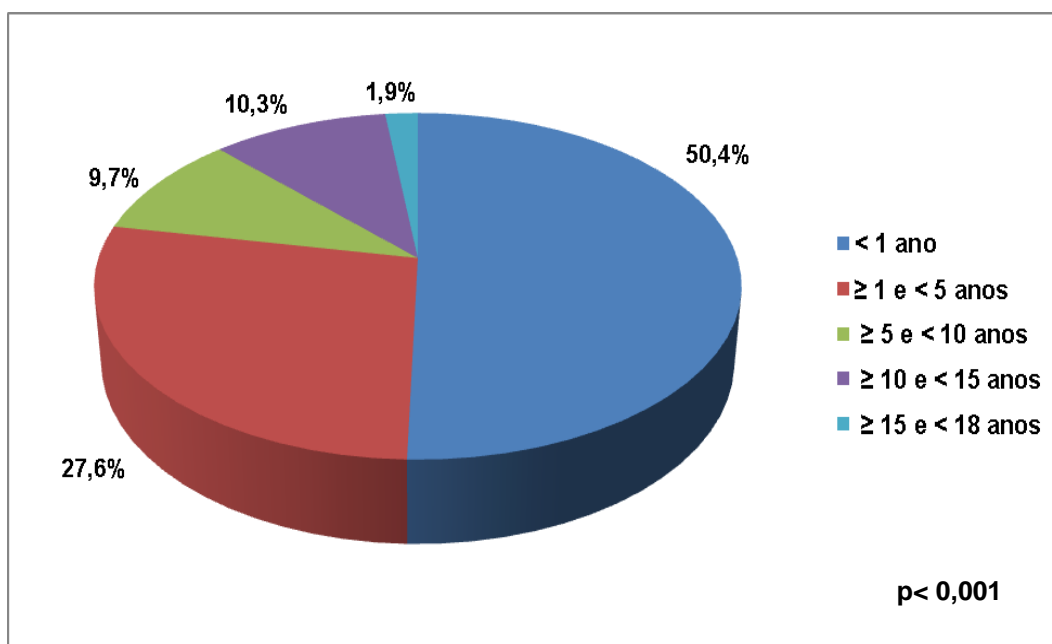
Tabela 7 - Intervenções terapêuticas e utilização de recursos em pacientes com e sem sepse

Variável	Sepse		OR IC 95%	Valor p
	Sim	Não		
Intervenções terapêuticas				
Ventilação mecânica	313 (67,5)	241 (39,1)	3,26 (2,53 - 4,19)	<0,001
Aminas vasoativas	202 (43,5)	91 (14,5)	4,55 (3,41 - 6,07)	<0,001
Hemoderivados	183 (39,4)	146 (23,3)	2,14 (1,64 - 2,78)	<0,001
Terapia de substituição renal	8 (1,7)	17 (2,7)	1,07 (0,42 - 2,73)	0,050 [#]
Utilização de recursos				
Tempo internação UTIP, média ± DP	10,6 ± 12,6	6,3 ± 9,1	-	<0,001**

Resultado do teste qui-quadrado; # Resultado do teste da razão de verossimilhanças; ** Resultado do teste Mann-Whitney

Das 464 crianças com sepse, 52,4% (242) eram do gênero masculino. A mediana de idade dos pacientes sépticos foi de 11,6 (IQR: 3,2 - 48,7) meses. A prevalência de sepse foi maior nas crianças menores de um ano de idade (50,4%) e caiu drasticamente nos adolescentes (1,9%) (Gráfico 1). A mediana do PRISM e do PIM 2 foi de 10 (IQR: 6 - 17) e 5,6 (IQR: 1,6 - 13,7), respectivamente. Mais da metade (55%) dos pacientes apresentava duas ou mais disfunções orgânicas (média: $1,9 \pm 1,4$) no momento da admissão na UTIP, sendo as principais a respiratória (67,1%) e a cardiovascular (48,1%). O tempo médio de internação na UTIP desses pacientes foi de $10,6 \pm 12,6$ dias.

Gráfico 1 - Frequência de sepse nas diferentes faixas etárias pediátricas (N = 464)



A grande maioria (91,6%) dos pacientes sépticos foi admitida na UTIP devido a razões clínicas e era proveniente principalmente do pronto-socorro (45,2%) e da enfermaria (32,3%). A maioria (76,2%) das crianças com sepse estava com o calendário vacinal atualizado e era eutrófica (60,1%). Sessenta e duas (13,5%) apresentavam história de imunodeficiência ou imunossupressão, sendo que a presença de imunossupressão aumentou o risco de sepse, como demonstrado na Tabela 5.

A frequência de doença de base foi significativamente maior nas crianças mais jovens, variando de 36,7% nos lactentes (< um ano) a 3,6% nos adolescentes ($p < 0,001$). Na Tabela 8, pode-se observar a prevalência de doenças crônicas nas diferentes faixas etárias pediátricas em pacientes com sepse. Nas crianças menores de um ano de idade predominaram as doenças cardiovasculares, os defeitos congênitos ou genéticos e as doenças metabólicas, enquanto nas crianças em idade pré-escolar prevaleceram as respiratórias, neuromusculares e hematológicas. As neoplasias foram mais frequentes nos pré-escolares e escolares.

Tabela 8 - Prevalência de doenças crônicas nas diferentes faixas etárias pediátricas em pacientes com sepse

Variável	Doença crônica N	Faixa etária (anos)				Valor de p
		< 1 ano N (%)	≥ 1 a < 5 N (%)	≥ 5 a < 10 N (%)	≥ 10 a < 18 N (%)	
Doença crônica	196	72 (36,7)	64 (32,7)	24 (12,2)	7 (3,6)	<0,001
Respiratória	41	10 (24,4)	22 (53,7)	3 (7,3)	0 (0,0)	0,008
Neuromuscular	41	7 (17,1)	20 (48,8)	5 (12,2)	1 (2,4)	<0,001
Cardiovascular	34	28 (82,4)	3 (8,8)	1 (2,9)	0 (0,0)	<0,001
Renal	8	2 (25,0)	2 (25,0)	2 (25,0)	0 (0,0)	0,076
Gastrointestinal	18	7 (38,9)	6 (33,3)	2 (11,1)	0 (0,0)	0,317
Hematológica	23	2 (8,7)	8 (34,8)	5 (21,7)	2 (8,7)	<0,001
Imunológica	7	2 (28,6)	1 (14,3)	0 (0,0)	2 (28,6)	0,032
Metabólica	4	2 (50,0)	0 (0,0)	2 (50,0)	0 (0,0)	0,746
Neoplásica	14	1 (7,1)	4 (28,6)	4 (28,6)	2 (14,3)	<0,001
Defeitos congênitos ou genéticos	45	31 (68,9)	10 (22,2)	3 (6,7)	0 (0,0)	0,005
Antecedente de prematuridade	44	34 (77,3)	6 (13,6)	3 (6,8)	0 (0,0)	<0,001

*Resultado do teste Mann-Whitney

O sítio de infecção foi identificado em 422 (95,0%) pacientes sépticos, sendo os sítios mais comuns o sistema respiratório (70,3%), seguido de infecção da corrente sanguínea (9,2%) e do sistema nervoso central (6,3%). Quarenta e cinco pacientes (10,1%) tinham mais de um sítio de infecção. A distribuição dos sítios de infecção identificados nos pacientes sépticos está mostrada na Tabela 9.

Tabela 9 - Sítio de infecção nos pacientes sépticos (N= 444*)

Variável	N (%)
Sítio primário de infecção	422 (95,0)
Respiratório	312 (70,3)
Corrente sanguínea	41 (9,2)
Sistema nervoso central	28 (6,3)
Trato gastrointestinal	27 (6,1)
Geniturinário	23 (5,2)
Abdominal	21 (4,7)
Cutâneo/partes moles	14 (3,2)
Relacionado a cateteres	4 (0,9)
Cardíaco	4 (0,9)

*20 pacientes sem informação de sítio de infecção e culturas

Dentre os 464 pacientes com sepse, 444 tiveram exames de investigação etiológica colhidos. Resultados positivos foram obtidos em 218 (49,1%), sendo 51 (11,5%) hemoculturas. Os agentes etiológicos mais frequentemente isolados foram as bactérias Gram negativas em 93 amostras (20,9% dos casos de sepse com etiologia investigada), seguidos dos vírus em 76 amostras (17,1% dos casos investigados) e das bactérias Gram positivas em 74 amostras (16,7% dos casos investigados). A Tabela 10 mostra a relação dos agentes etiológicos identificados nos 444 pacientes com sepse que tiveram exames de investigação etiológica colhidos.

Tabela 10 - Principais agentes infecciosos isolados nos pacientes sépticos (N= 444*)

Agentes infecciosos	n (%)
Bactérias gram negativas	93 (20,9)
Meningococcus	6 (1,4)
<i>Haemophilus influenzae</i>	5 (1,1)
<i>Haemophilus</i> spp	3 (0,7)
Escherichia coli	15 (3,4)
Pseudomonas aeruginosa	19 (4,3)
Bordetella pertussis	15 (3,4)
Klebsiella pneumoniae	9 (2,0)
Outras bactérias gram negativas	21 (4,7)
Bactérias gram positivas	74 (16,7)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	23 (5,2)
<i>Streptococcus</i> spp	7 (1,6)
<i>Streptococcus</i> grupo A	2 (0,5)
<i>Staphylococcus aureus</i> metilino-sensíveis	19 (4,3)
<i>Staphylococcus aureus</i> metilino-resistentes	12 (2,7)
Enterococcus	6 (1,4)
Outras bactérias gram positivas	5 (1,1)
Vírus	76 (17,1)
VRS	60 (13,5)
Influenza A	5 (1,1)
Adenovirus	2 (0,5)
Outros vírus respiratórios	7 (1,6)
Enterovirus	1 (0,2)
Vírus da imunodeficiência humana (HIV)	1 (0,2)
Fungos	16 (3,6)
Candida albicans	7 (1,6)
Candida tropicalis	2 (0,5)
Aspergillus spp	2 (0,5)
Outro fungo	5 (1,1)

*20 pacientes sem informação em relação ao sítio de infecção e resultado de culturas

Trezentos e treze (67,5%) pacientes com sepse fizeram uso de ventilação mecânica invasiva e 202 (43,5%) usaram aminas vasoativas durante as primeiras 24 horas de internação na UTIP. A amina vasoativa mais utilizada foi a dopamina (29,9%), seguida da norepinefrina (13,8%), dobutamina (8,8%), milrinona (8,0%) e epinefrina (6,9%). Durante o período de pesquisa, uma UTIP realizou um estudo duplo cego de aminas vasoativas (dopamina ou adrenalina) para tratamento inicial do choque séptico, abrangendo 1,9% dos pacientes com sepse que usaram drogas vasoativas. Apenas oito enfermos necessitaram de terapia de substituição renal (diálise peritoneal). Cento e oitenta e três (39,4%) usaram hemoderivados, sendo os mais frequentes o concentrado de hemácias (36,2%) e o plasma fresco congelado (10,6%). As intervenções terapêuticas utilizadas nas primeiras 24 horas de internação nos pacientes com sepse são mostradas na Tabela 11.

Tabela 11 - Intervenções terapêuticas nos pacientes sépticos durante as primeiras 24 horas de internação na UTIP (N= 464)

Intervenções terapêuticas	N (%)
Ventilação mecânica invasiva	313 (67,5)
Aminas vasoativas	202 (43,5)
Dopamina	139 (29,9)
Epinefrina	32 (6,9)
Dobutamina	41 (8,8)
Norepinefrina	64 (13,8)
Milrinone	37 (8,0)
Protocolo	9 (1,9)
Hemoderivados	183 (39,4)
Concentrado de hemácias	168 (36,2)
Plasma fresco	49 (10,6)
Plaquetas	19 (4,1)
Albumina	26 (5,6)
Terapia de substituição renal	8 (1,7)
Diálise peritoneal	8 (1,7)
Hemodiálise	0

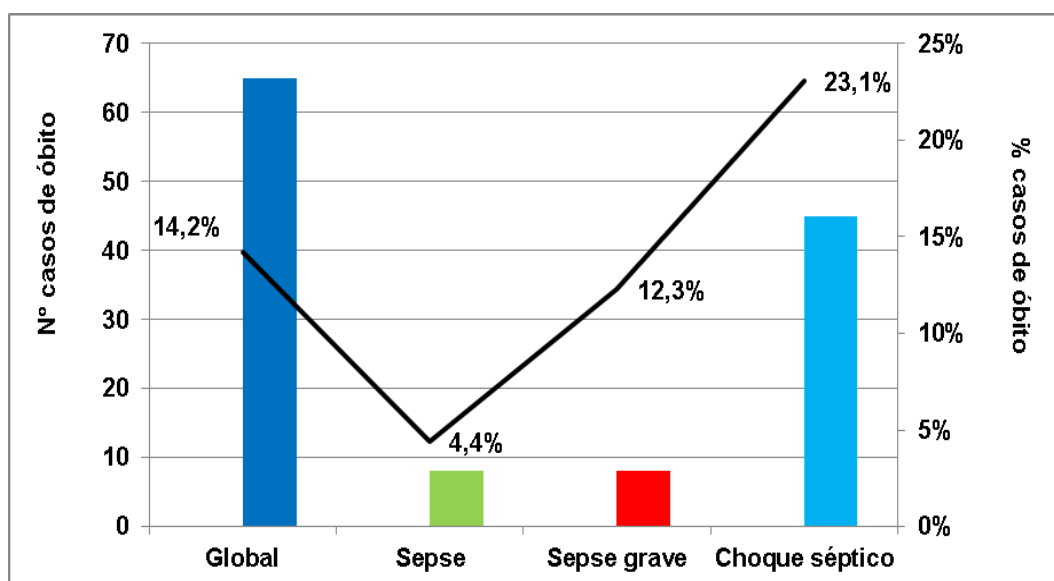
4.5 Mortalidade por Sepse na População de Estudo

Para análise de óbito foram incluídos 458 pacientes, uma vez que para seis (1,3%) pacientes não havia informações em relação a esse desfecho. Os seis casos perdidos para análise de óbito foram admitidos em unidades públicas e apresentavam como diagnóstico de admissão patologias de baixo risco de óbito (bronquiolite: cinco casos e pneumonia com derrame pleural: um caso).

Entre os 458 pacientes com diagnóstico de sepse durante as primeiras 24 horas de admissão na UTIP, 65 (14,2%) evoluíram para óbito

antes da alta da UTIP. A mortalidade por sepse, sepse grave e choque séptico foi de 4,4% (8/181), 12,3% (8/65) e 23,1% (49/212), respectivamente (Gráfico 2). Um em cada quatro óbitos (16 óbitos) dos pacientes com sepse ocorreu nas primeiras 24 horas após admissão na UTIP. Os pacientes sépticos que evoluíram para óbito eram mais graves, uma vez que apresentavam escores prognósticos e de disfunção orgânica maiores, no momento da admissão, do que os pacientes que sobreviveram ($p < 0,001$). Neste estudo, tanto a presença de disfunção de qualquer órgão, quanto a presença de duas ou mais disfunções apresentaram associação estatisticamente significativa com a mortalidade por sepse ($p < 0,05$). O tempo de internação das crianças com sepse que evoluíram para óbito foi significativamente menor do que os que sobreviveram ($8,3 \pm 11,9$ vs $11,9 \pm 15,4$, $p < 0,001$).

Gráfico 2- Mortalidade por sepse na população de estudo



Na análise univariada, além dos escores de gravidade e de disfunção orgânica ($p < 0,001$), o gênero feminino ($p = 0,030$), a internação na enfermaria antes da admissão na UTIP ($p = 0,009$), o antecedente de imunodeficiência ($p = 0,001$), a presença de duas ou mais doenças crônicas ($p < 0,001$), o tipo de hospital ($p = 0,005$) e a presença de choque séptico ($p < 0,001$) apresentaram associação com o óbito de crianças com sepse (Tabela 12).

Tabela 12 - Descrição da mortalidade em pacientes sépticos - Características gerais

Variável	Óbito		OR IC 95%	Valor p
	Sim N = 65	Não N = 393		
Características dos pacientes				
Idade em meses, mediana [IQR]	16,6 [3,9 - 85,1]	11,5 [3,2 - 45,7]	-	0,398**
Gênero, N (%)				
Feminino	39 (60,0)	178 (45,5)	1,79 (1,05 - 3,03)	0,030
Masculino	26 (40,0)	213 (54,5)	1,00	
PRISM, mediana [IQR]	17,0 [12,8 - 28,0]	9,0 [5,0 - 16,0]	-	<0,001**
PIM 2, mediana [IQR]	13,8 [6,4 - 41,5]	4,8 [1,4 - 11,2]	-	<0,001**
PELOD score, mediana [IQR]	21 [11,0 - 30,0]	10 [1,0 - 12,0]	-	<0,001**
N° disfunções orgânicas, média ± DP	3,0 ± 1,4	1,7 ± 1,3	-	<0,001**
Disfunção orgânica, N (%)				
Respiratória	55 (85,9)	250 (63,8)	3,47 (1,67 - 7,23)	<0,001
Cardiovascular	43 (67,2)	177 (45,2)	2,49 (1,41 - 4,35)	<0,001
Hepática	34 (53,1)	88 (22,6)	3,88 (2,25 - 6,69)	<0,001
Hematológica	25 (39,1)	71 (18,1)	2,90 (1,65 - 5,10)	<0,001
Neurológica	14 (21,9)	48 (12,2)	2,01 (1,03 - 3,90)	0,037
Renal	18 (38,3)	29 (7,4)	4,90 (2,52 - 9,51)	<0,001

Continua

Continuação

Variável	Óbito		OR IC 95%	Valor p
	Sim N = 65	Não N = 393		
Nº de disfunções orgânicas				
< 2	13 (20,3)	192 (49,0)	1,00	
≥ 2	51 (79,7)	200 (51,0)	3,77 (1,99 - 7,15)	<0,001
Tempo internação UTIP (em dias), média ± DP	8,3 ± 11,9	11,9 ± 15,4	-	<0,001**
Imunodeficiência, N (%)				
Ausente	44 (68,8)	348 (89,2)	1,00	
Primária	1 (1,6)	3 (0,8)	2,64 (0,27 - 25,9)	
Secundária	1 (1,6)	1 (0,3)	7,91 (0,49 - 128,7)	0,001#
Imunossupressão	18 (28,1)	38 (9,7)	3,75 (1,97 - 7,12)	
Número de doenças crônicas				
< 2	40 (61,5)	321 (81,9)	1,00	
≥ 2	25 (38,5)	71 (18,1)	2,83 (1,61 - 4,96)	<0,001
Procedência, N (%)				
Pronto socorro	23 (35,4)	184 (47,1)	1,00	
Enfermaria	33 (50,8)	114 (29,2)	2,32 (1,30 - 4,14)	
Centro cirúrgico	2 (3,1)	21 (5,4)	0,76 (0,17 - 3,46)	0,009#
Outro serviço	7 (10,8)	72 (18,4)	0,78 (0,32 - 1,89)	

Continua

Continuação

Variável	Óbito		OR IC 95%	Valor p
	Sim N = 65	Não N = 393		
Tipo de admissão, N (%)				
Clínica	63 (96,9)	355 (90,8)	1,00	
Cirúrgica de urgência	1 (1,5)	21 (5,4)	0,27 (0,04 - 2,03)	
Cirúrgica eletiva	0	6 (1,5)	&	0,311#
Trauma	1 (1,5)	4 (1,0)	1,41 (0,16 - 12,8)	
Cirurgia cardíaca	0	2 (0,5)	&-	
Neurocirurgia	0	3 (0,8)	&	
Vacinação, N (%)				
Completa	30 (83,3)	212 (75,2)	1,00	0,280
Incompleta	6 (16,7)	70 (24,8)	0,61 (0,24 - 1,52)	
Estado nutricional				
Magreza	18 (30,5)	96 (28,7)	1,15 (0,62 - 2,15)	
Eutrofia	33 (55,9)	203 (60,8)	1,00	0,710
Obesidade	8 (13,6)	35 (10,5)	1,41 (0,60 - 3,30)	

Continua

Variável	Óbito		OR IC 95%	Valor p
	Sim N = 65	Não N = 393		
Escolaridade materna				
Analfabetismo funcional	23 (46,9)	94 (29,7)	1,00	
Ensino fundamental	13 (26,5)	118 (37,2)	0,45 (0,22 - 0,94)	
Ensino médio	12 (24,5)	85 (26,8)	0,58 (0,27 - 1,23)	0,077 [#]
Ensino superior/Pós graduação	1 (2,0)	20 (6,3)	0,20 (0,03 - 1,60)	
Tipo de hospital				
Público	60 (92,3)	303 (77,1)	3,57 (1,39 - 9,09)	
Privado	5 (7,7)	90 (22,9)	1,00	0,005

Resultado do teste qui-quadrado; # Resultado do teste da razão de verossimilhanças; ** Resultado do teste Mann-Whitney; & Não é possível estimar

Na análise de regressão logística múltipla (Tabela 13), foi observado que tanto o escore PRISM quanto o PELOD influenciaram a mortalidade no paciente séptico. O aumento de uma unidade tanto em um quanto no outro escore acarretou acréscimo de 6% na chance de óbito. Pacientes sépticos com duas ou mais doenças crônicas mostraram 2,74 vezes mais chances de óbito quando comparados àqueles com apenas uma doença crônica. Também nos sépticos, a internação na enfermaria antes da admissão na UTIP aumentou a chance de morte em 2,44 vezes quando comparados com os pacientes admitidos na UTIP provenientes do pronto-socorro.

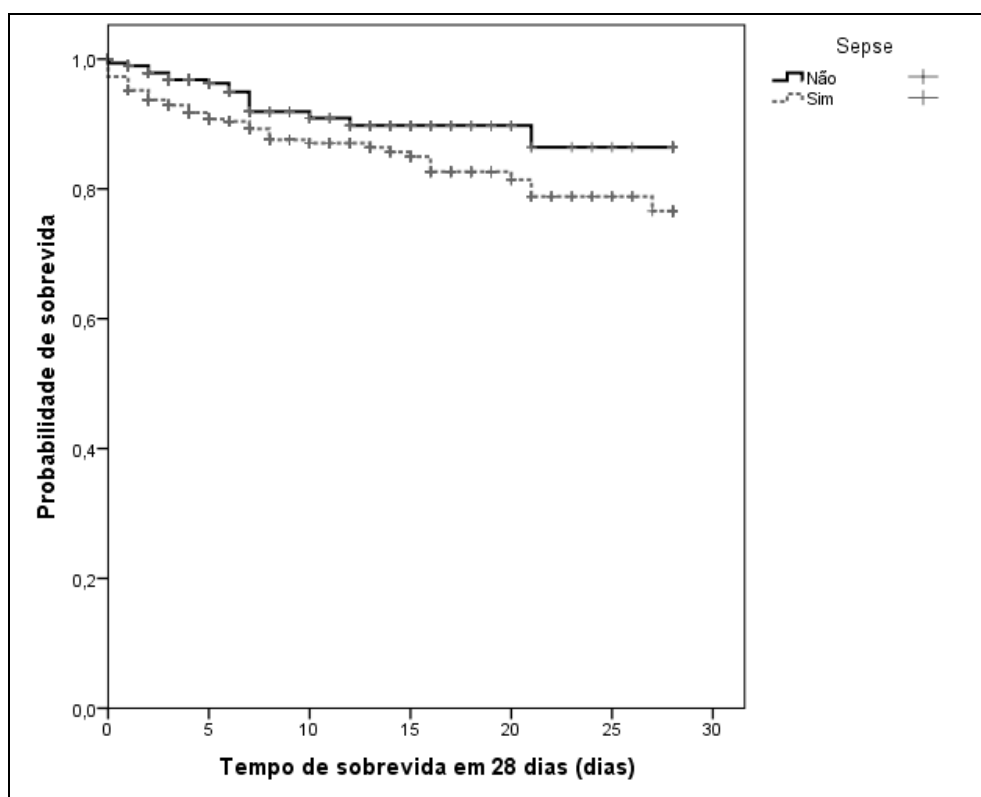
Tabela 13 - Resultado do modelo de regressão logística múltipla para explicar a mortalidade nos pacientes com sepse

Óbito nos sépticos				
Variável	OR	IC (95%)		P
		Inferior	Superior	
Procedência				
Pronto-Socorro	1,00			
Enfermaria	2,44	1,19	5,01	0,015
Centro Cirúrgico	1,80	0,32	10,24	0,506
Outro Serviço	1,42	0,53	3,82	0,486
Doenças crônicas				
< 2	1,00			
2 ou mais	2,74	1,40	5,36	0,003
Escore PRISM	1,06	1,02	1,11	0,005
Escore PELOD	1,06	1,02	1,11	0,001

Após análise multivariada, não foi observada a associação entre a presença de choque séptico na admissão na UTIP com o óbito (OR 1,70, IC 95% 0,68 - 4,27, $p= 0,256$).

O Gráfico 3, apresenta a curva de Kaplan-Meier para sobrevida até 28 dias dos pacientes com e sem sepse. Após admissão na UTIP a sobrevida de crianças com sepse na população estudada foi significativamente menor do que na população sem sepse (HR=1,98, 95% C 1,20 - 2,35, *long rank* p= 0,006).

Gráfico 3 - Curva de Kaplan-Meier para sobrevida até 28 dias dos pacientes com e sem sepse



4.6 Tipo de Hospital: Público ou Privado

Dos 464 pacientes com sepse, 369 foram admitidos em hospitais públicos e 95 em privados. A prevalência de sepse, sepse grave e choque séptico nos hospitais públicos em comparação aos privados foi de 43,8% vs 38,3% (p= 0,122), 26,8 vs 22,6% (p= 0,178) e 21,5 vs 14,1% (p= 0,010), respectivamente (Tabela 14).

Tabela 14 - Prevalência de sepse em hospitais públicos e privados

Variável	Hospital Público N= 842	Hospital Privado N = 248	Valor de <i>p</i>
Sepse, n (%)	369 (43,8)	95 (38,3)	0,122
Sepse grave, n (%)	226 (26,8)	56 (22,6)	0,178
Choque séptico, n (%)	181 (21,5)	35 (14,1)	0,10

As características clínicas, demográficas e as intervenções terapêuticas dos pacientes com sepse nos dois tipos de hospitais são apresentadas na Tabela 15. Não foi observada diferença entre os pacientes sépticos admitidos nos dois tipos de hospital em relação à idade, ao gênero, ao tipo de admissão e à situação vacinal. A gravidade da doença nas primeiras 24 horas de internação na UTIP foi maior nos pacientes sépticos admitidos nos hospitais públicos, uma vez que eles apresentavam maior PRISM (mediana: 11 vs 8, $p=0,005$) e PIM2 (mediana:6,3 vs 2,5, $p< 0,001$). Esses pacientes também apresentavam maior escore PELOD ($11,2 \pm 9,8$ vs $5,7 \pm 7,2$, $p < 0,001$) e número médio de disfunções orgânicas ($2,1 \pm 1,4$ vs $1,1 \pm 1$; $p< 0,001$) na admissão na UTIP significativamente maiores do que os doentes internados nas unidades privadas.

As crianças com sepse admitidas nos hospitais públicos apresentavam maior frequência de doenças crônicas (46,5% vs 29,8%, $p= 0,003$) e de imunodeficiência (16,2% vs 3,2%, $p= 0,007$) em comparação àquelas internadas nos hospitais privados. Também naqueles hospitais, o percentual de analfabetismo funcional materno foi maior do que nos privados (36,1% vs 17,9%, $p< 0,01$).

Nos hospitais privados, 58,5% dos pacientes sépticos foram admitidos na UTIP provenientes do pronto-socorro. Já nos públicos esse percentual foi menor (41,8%). Nesses hospitais, 34,5% eram provenientes da enfermaria ($p= 0,037$).

Tabela 15 - Características gerais dos 464 pacientes com sepse em hospitais públicos e privados

Variável	Público N = 369	Privado N = 95	Valor de p
Características dos pacientes			
Idade em meses, mediana [IQR]	11,3 [3,2 - 52,2]	13 [3,4 - 43]	0,777**
Gênero, N (%)			
Feminino	180 (48,9)	40 (42,6)	0,271
Masculino	188 (51,1)	54 (57,4)	
PRISM, mediana [IQR]	11 [6 - 17,3]	8 [5 - 14,8]	0,005**
PIM 2, mediana [IQR]	6,3 [1,9 - 15,1]	2,5 [1 - 8]	<0,001**
PELOD score, média ± DP	11,2 ± 9,8	5,7 ± 7,2	<0,001**
Nº disfunções orgânicas, média ± DP	2,1 ± 1,4	1,1 ± 1	<0,001**
Disfunção orgânica, N (%)			
Respiratória	249 (67,8)	61 (64,2)	0,501
Cardiovascular	201 (54,8)	21 (22,1)	<0,001
Hepática	119 (32,6)	4 (4,3)	<0,001
Hematológica	92 (25,1)	4 (4,2)	<0,001
Neurológica	46 (12,5)	16 (16,8)	0,272
Renal	46 (12,5)	1 (1,1)	<0,001
Doença crônica, N (%)	168 (46,5)	28 (29,8)	0,003
Imunodeficiência, N (%)			
Ausente	306 (83,9)	92 (96,8)	
Primária	3 (0,8)	1 (1,1)	0,007#
Secundária	2 (0,5)	0 (0,0)	
Imunossupressão	54 (14,8)	2 (2,1)	

Continua

Continuação

Variável	Público N = 369	Privado N = 95	Valor de p
Escolaridade materna, N (%)			
Analfabetismo funcional	104 (36,1)	15 (17,9)	
Ensino fundamental	104 (36,1)	30 (35,7)	
Ensino médio	74 (25,7)	24 (28,6)	<0,001#
Ensino superior/Pós-graduação	6 (2,1)	15 (17,9)	
Procedência, N (%)			
Pronto Socorro	154 (41,8)	55 (58,5)	
Enfermaria	127 (34,5)	22 (23,4)	
Centro Cirúrgico	19 (5,2)	4 (4,3)	0,037#
Outro Serviço	68 (18,5)	13 (13,8)	
Tipo de admissão, N (%)			
Clínica	335 (91)	88 (93,6)	
Cirurgia de urgência	19 (5,2)	3 (3,2)	
Cirurgia eletiva	6 (1,6)	1 (1,1)	
Trauma	4 (1,1)	1 (1,1)	0,837#
Cirurgia cardíaca	2 (0,5)	0 (0,0)	
Neurocirurgia	2 (0,5)	1 (1,1)	
Vacinação, N (%)			
Completa	173 (74,2)	74 (81,3)	
Incompleta	60 (25,8)	17 (18,7)	0,179
Tempo internação UTIP, mediana [IQR]	7 [3 - 14]	8 [3 - 16]	0,417**

Continua

Variável	Público N = 369	Privado N = 95	Valor de p
Intervenções terapêuticas			
Ventilação mecânica	261 (70,7)	52 (55,3)	0,004
Aminas vasoativas	168 (45,7)	34 (35,8)	0,084
Hemoderivados	158 (43,1)	25 (26,6)	0,004
Terapia de substituição renal	8 (2,2)	0 (0,0)	0,369*
Evolução			
Mortalidade global, N (%)	60 (16,5)	5 (5,3)	0,005
Mortalidade precoce (<24 h), N (%)	16 (4,4)	0 (0,0)	0,002
Mortalidade tardia (>24h), N (%)	44 (12,1)	5 (5,3)	

Resultado do teste qui-quadrado; # Resultado do teste da razão de verossimilhanças; **Resultado do teste Mann-Whitney; * Resultado do teste exato de Fisher

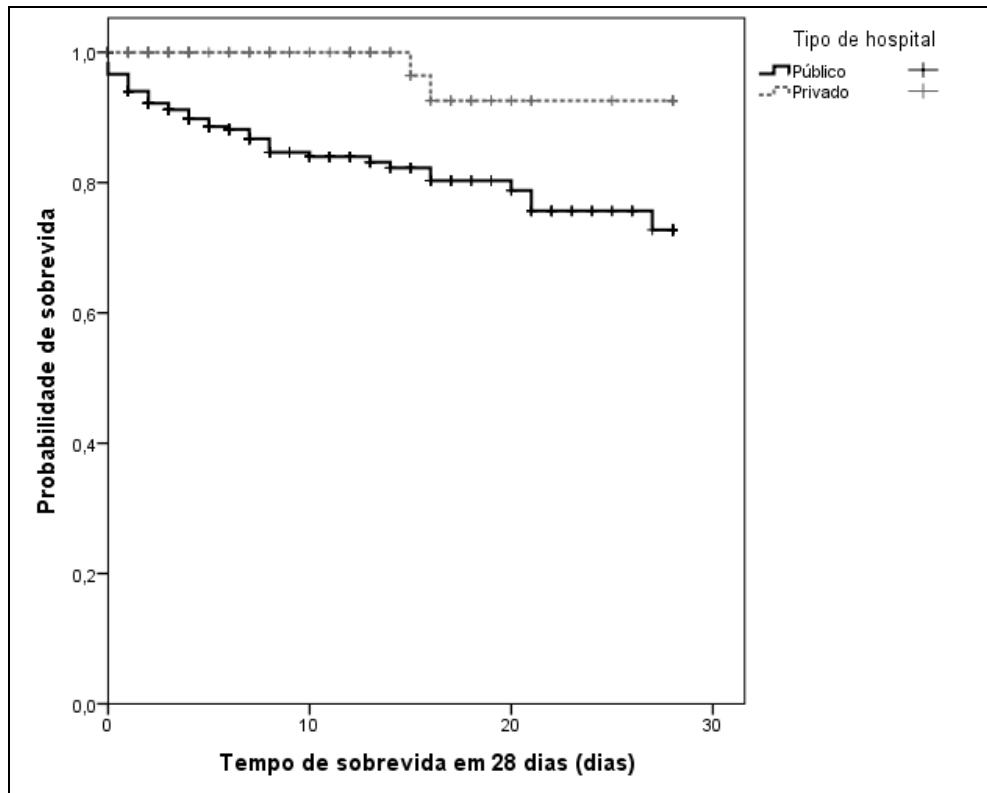
Conclusão

Não foi observada diferença entre hospitais públicos e privados em relação ao tempo de internação na UTIP dos pacientes com sepse ($p=0,417$). Também não foi notada diferença entre os dois tipos de hospital quanto ao uso de aminas vasoativas ($p=0,084$) e de terapia de substituição renal ($p=0,369$). Nos hospitais públicos o uso de ventilação mecânica e hemoderivados nos pacientes sépticos foi significativamente maior do que nos hospitais privados ($p=0,004$).

A mortalidade por sepse foi estatisticamente maior nas unidades públicas (16,5 vs 5,3%; $p=0,005$). Nesses hospitais, um em cada quatro óbitos por sepse (16 no total) ocorreu durante as primeiras 24 horas após admissão na UTIP, enquanto nas unidades privadas não foram observados óbitos durante as primeiras 24 horas. Após análise multivariada, não foi observada associação entre o tipo de hospital (público ou privado) e a mortalidade em crianças com sepse (OR 1,46, IC 95% 0,52 - 4,09, $p=0,477$).

O Gráfico 4, apresenta a curva de Kaplan-Meier para sobrevida de até 28 dias de acordo com o tipo de hospital (público e privado). Com 28 dias, a sobrevida relatada por sepse na população estudada foi significativamente menor nas UTIPs públicas vs privadas (HR= 7,06, 95% CI 1,72 – 8,97, *long rank* $p=0,001$).

Gráfico 4 - Curva de Kaplan-Meier para sobrevida até 28 dias dos pacientes com sepse de acordo com o tipo de hospital



5 DISCUSSÃO

Este foi o primeiro estudo prospectivo e multicêntrico de que se tem conhecimento que avaliou a prevalência e a mortalidade por sepse em crianças admitidas em UTIPs de diferentes países na América Latina. Constatou-se elevada prevalência da doença, que representou uma causa frequente de admissão nas UTIPs participantes. Tanto a mortalidade global quanto a mortalidade por sepse, sepse grave e choque séptico, apesar de ainda elevadas, foram semelhantes à de outros estudos. Observou-se também elevada frequência de óbitos precoces (< 24 horas), possivelmente decorrentes do não reconhecimento dos sinais clínicos de gravidade (hipoperfusão) e do atraso no diagnóstico e no tratamento. Pode-se concluir que, assim como em outras regiões, também na América Latina a sepse pediátrica representa um problema de saúde pública e um ônus para a sociedade.

Este foi também o primeiro estudo que comparou a prevalência e a mortalidade por sepse em crianças admitidas em UTIPs de hospitais públicos e privados na América Latina. Tanto a prevalência de choque séptico, o estágio mais avançado da doença, quanto a mortalidade por sepse foram maiores nas unidades públicas. A análise multivariada mostrou que a maior mortalidade não se relacionou ao tipo de hospital (público ou privado), mas às características dos pacientes. Nos hospitais públicos, os

pacientes eram mais graves, uma vez que apresentavam piores escores prognósticos e maior número de disfunções orgânicas na admissão na UTIP, assim como maior frequência de doenças crônicas.

5.1 Frequência de Sepse na População Pediátrica

A sepsé é uma doença frequente na população pediátrica e que tem ganho importância devido ao aumento do número de casos nas últimas duas décadas^{23,42,53,54}. Apesar da relevância dessa doença em crianças, até 2005 ainda não havia uma perspectiva global da sua frequência, uma vez que a literatura médica apontava dados bastante heterogêneos.

Em 2005, a publicação da IPSCC¹⁵ teve como objetivo diminuir a heterogeneidade nos estudos e permitir uma avaliação mais uniforme da epidemiologia da sepsé na população pediátrica. Desde então, oito estudos sobre epidemiologia de sepsé foram publicados, três em países desenvolvidos⁵⁴⁻⁵⁶, três em países em desenvolvimento⁵⁷⁻⁵⁹ e dois que envolveram UTIPs e Serviços de Emergência de diferentes países e regiões^{60,61} (Anexo F). Apesar de adotarem as mesmas definições, a prevalência de sepsé nesses estudos variou de 1% a 27%. Comparada com essas pesquisas, a prevalência de sepsé no presente nosso estudo foi elevada (42,6%). No entanto, vale ressaltar, que os estudos apresentaram disparidades de critérios de inclusão e metodologia, alguns foram prospectivos e outros retrospectivos, alguns incluíram recém-nascidos e outros não, enquanto alguns foram realizados nos serviços de emergência e outros nas UTIs.

Segundo Fontela e Lacroix⁶², a frequência de sepse pode variar em função das diferentes definições e critérios diagnósticos adotados, do desenho do estudo (prospectivo ou retrospectivo), do país ou região (nível de desenvolvimento socioeconômico, políticas de saúde), da época da coleta dos dados, das características clínicas e demográficas da população estudada, da fonte de dados utilizada, em decorrência de viés de seleção e até mesmo em decorrência do acaso.

As explicações possíveis para a prevalência elevada de sepse observada no presente estudo poderiam ser: a primeira delas refere-se ao desenho do estudo, onde os pacientes foram incluídos em mais de uma categoria, uma vez que sepse, sepse grave e choque séptico são estágios evolutivos de uma mesma doença e, assim, um paciente em choque séptico por definição também tem sepse grave e sepse. Uma segunda explicação se relaciona à busca ativa de casos durante o período de estudo. A terceira explicação está relacionada às políticas de saúde da região, onde a carência de leitos de terapia intensiva pediátrica pode ter levado à seleção de pacientes mais graves, com instabilidade hemodinâmica e choque para serem admitidos nas UTIPs. Por último, o período de coleta de dados nos meses de junho a setembro, nos quais a frequência de doenças infecciosas pulmonares é maior e essas, por sua vez, representam o sítio de infecção mais frequente em pacientes com sepse.

5.1.1 Análise da frequência de sepse de acordo com o nível de desenvolvimento socioeconômico

Os dados da literatura apontam que a sepse pediátrica é uma doença bastante prevalente tanto em países desenvolvidos quanto em desenvolvimento, sendo que nestes últimos a sepse representa um problema médico, social e econômico mais grave^{11,16,19,21,23,27,29,42,53,54,56-60}.

Estudos epidemiológicos conduzidos em países em desenvolvimento demonstraram uma maior prevalência de sepse na população pediátrica do que a relatada em países desenvolvidos. Na Colômbia, Jamarillo *et al.*⁵⁷, utilizando os critérios diagnósticos propostos pela IPSCC, avaliou a frequência de sepse em crianças de um mês a 17 anos admitidas em 19 UTIPs de 10 cidades colombianas. No período de março de 2009 a fevereiro de 2010, os autores registraram 1.051 casos de sepse durante as primeiras 24 horas de internação na UTIP. Desses, 27,3% tinham sepse, 24,8% sepse grave e 47,9% choque séptico. Vale ressaltar que os autores não avaliaram a prevalência da sepse nas UTIPs estudadas, e sim a frequência da doença, uma vez que não relataram o número total de crianças admitidas nas UTIPs no período de estudo, e optaram por classificar os pacientes em apenas uma categoria, conforme o estágio evolutivo da doença. Diferente, portanto, do critério usado neste estudo, que classificou os pacientes em mais de uma categoria, uma vez que, vale repetir, sepse, sepse grave e choque séptico representam estágios evolutivos da mesma doença. Uma menor prevalência de sepse foi observada em um estudo retrospectivo, realizado em uma UTIP no Paquistão, onde 17,3% das crianças de um mês a 14 anos tinham sepse⁵⁸.

Na China, Wang *et al.*⁵⁹ realizaram um grande estudo prospectivo de sepse pediátrica em crianças hospitalizadas. Os autores relataram que a prevalência de sepse foi de 5,5%. Entre as 1.530 crianças que preenchiam critérios diagnósticos de sepse, 121 (7,9%) tinham sepse grave e 32 (2,1%) tinham choque séptico. Nesse estudo, a grande maioria (91,5%) dos pacientes preenchiam os critérios diagnósticos de sepse durante as primeiras 24 horas após admissão hospitalar. Com base nesses dados, os autores estimaram que a incidência de sepse em crianças chinesas foi de 181 casos para cada 100.000 crianças.

Disparidades significativas na frequência de sepse também já foram observadas entre populações de países desenvolvidos. Isso sugere que o nível de desenvolvimento pode desempenhar um papel importante, mas não absoluto, na incidência de doenças infecciosas, pois outras condicionantes também podem influenciar a frequência de sepse numa determinada população. Em um estudo retrospectivo que analisou a incidência de sepse em crianças menores de 16 anos na Austrália e Nova Zelândia, Schlapbach *et al.*⁵⁴ relataram que entre as 97.127 crianças admitidas nas UTIPs participantes durante o período de 2002 a 2013 (ANZPIC Registry), 11,9% tinham infecções graves, sendo que 6,9% tinham infecções invasivas, 2,9% sepse e 2,1% choque séptico. Ao longo dos 12 anos de estudo, os autores observaram um aumento de 0,09 e 0,08 casos para cada 100.000 crianças por ano na incidência de sepse e choque séptico, respectivamente. Uma menor prevalência de sepse em crianças foi observada em um estudo prospectivo realizado em nove UTIPs médico-cirúrgicas no Japão, onde

Shime *et al.*⁵⁵ relataram que a sepse grave representou 1,4% do total de admissões das UTIs. Na Espanha, Pérez *et al.*⁵⁶ avaliaram prospectivamente a incidência de sepse e choque séptico em sete UTIPs terciárias. Nesse estudo, que excluiu recém-nascidos com sepse neonatal precoce, os autores identificaram 136 casos de sepse, sendo que, desses, 88 pacientes (64,7%) apresentavam critérios diagnósticos de choque séptico. Os autores estimaram que, na Espanha, a incidência de sepse foi de cerca 5,6 casos por 100.000 habitantes por ano.

O estudo SPROUT⁶⁰, publicado em 2015, avaliou a prevalência e a mortalidade por sepse grave em 6.925 crianças admitidas em 128 UTIPs de 26 países. Trata-se do estudo mais atual e abrangente de epidemiologia de sepse pediátrica. Nele, a prevalência de sepse grave foi de 8,2%, semelhante à relatada em adultos com sepse grave. Os autores observaram uma ampla variação na prevalência de sepse grave em crianças entre os continentes, variando de 6,2% na Europa até 23,1% na África ($p < 0,001$). Na América do Sul, a prevalência de sepse grave foi de 16,3%, bastante diferente da observada nesta pesquisa (25,9%). Essa diferença pode ser decorrente de características próprias dos pacientes e das UTIs. Os resultados do estudo SPROUT indicam que uma UTIP, com uma média de 16 leitos, provavelmente trata pelo menos uma criança com sepse grave em um determinado momento.

Diante do exposto acima, pode-se dizer que ainda existe grande disparidade de dados em relação à prevalência de sepse na população pediátrica, seja nas comparações entre países desenvolvidos e em

desenvolvimento, seja mesmo entre países e regiões com características socioeconômicas semelhantes. Novas pesquisas são necessárias para avaliar com mais profundidade as causas dessas disparidades na prevalência da sepse pediátrica entre os diferentes países.

5.1.2 Análise da frequência de sepse de acordo com o critério diagnóstico

Alguns autores já demonstraram que a prevalência de sepse pode variar dependendo da definição de sepse, da metodologia utilizada e da época da coleta dos dados. De acordo com Gaieski *et al.*⁶³, em uma mesma população, números diferentes de pacientes com graus variados de gravidade podem ser identificados dependendo do critério diagnóstico utilizado para definir sepse. Aquele autor coloca que as definições mais abrangentes identificam um grupo de pacientes com menor espectro de gravidade, refletindo a verdadeira frequência da doença na população, enquanto as definições mais restritas identificam um menor grupo de pacientes com maior gravidade.

Dessa forma, dependendo do contexto no qual o diagnóstico de sepse é realizado - quer na prática clínica à beira do leito, quer na identificação de potenciais pacientes a serem incluídos em estudos clínicos ou para fins administrativos, utilizando códigos da doença em bancos de dados de sistema de informações hospitalares, pode-se identificar uma ampla variação na prevalência de sepse como foi demonstrado em dois estudos recentes conduzidos nos EUA^{42,53}. Tanto Balamuth *et al.*⁵³ quanto Ruth *et al.*⁴²

reportaram dados epidemiológicos de sepse pediátrica baseados em banco de dados de sistemas nacionais de informação de hospitais pediátricos. Os dois autores utilizaram os mesmos critérios diagnósticos para identificar sepse grave na população pediátrica e observaram grande variação na sua prevalência.

Balamuth *et al.*⁵³ observaram que a prevalência de sepse grave em crianças hospitalizadas pode variar até sete vezes, dependendo da estratégia utilizada para identificar a doença. Nesse estudo, a prevalência de sepse foi de 0,45% quando foi utilizado o código para sepse grave e choque séptico do CID-9-MC e de 3,1% quando se utilizou a estratégia combinada validada por Angus *et al.*²⁶ em adultos sépticos.

No mesmo período de 2004 a 2012, Ruth *et al.*⁴² estimaram que nos EUA a prevalência de sepse grave em UTIP foi de 7,7%, variando de 3,1%, quando usou os códigos para sepse grave e choque séptico do CID-9-MC, até 6,2%, quando usou a estratégia combinada. Os autores relacionaram a “elevada” prevalência de sepse no seu estudo, ao elevado percentual (74%) de pacientes com doenças crônicas.

A dificuldade de comparar estudos epidemiológicos de sepse, que incluem definições diferentes, populações heterogêneas e cenários distintos, foi demonstrada em estudo realizado por Weiss *et al.*⁶⁴. Esses autores avaliaram o grau de concordância de três critérios diagnósticos de sepse pediátrica em uma UTIP americana. Nesse estudo, 9,2% das crianças internadas na UTIP apresentavam pelo menos um dos critérios de sepse grave ou choque séptico, variando de 5,2% quando utilizados os critérios diagnósticos propostos pela IPSCC, 5,6% quando utilizados critérios clínicos

e 6,0% quando sepse grave e choque séptico foram definidos com base nos critérios propostos por Angus *et al.*²⁶ Eles observaram que, aproximadamente, um terço das crianças com diagnóstico clínico de sepse não foi identificado quando se fez uso dos critérios da IPSCC ou os códigos do CID-9-MC e apenas um quarto (27,7%) dos pacientes foi identificado por todos os critérios utilizados.

Em 2015, esses mesmos autores avaliaram o grau de concordância entre o diagnóstico clínico à beira do leito e os critérios da IPSCC para identificar crianças com sepse grave em uma rede internacional de UTIPs. Weiss *et al.*⁶⁵ observaram uma moderada concordância entre os dois critérios diagnósticos. Do total de 706 crianças diagnosticadas com sepse grave, 19,4% foram identificadas apenas por meio de critérios clínicos durante a prática diária à beira do leito, 42,6% por meio dos dois critérios diagnósticos e 38% apenas por meio dos critérios da IPSCC. Esses achados sugerem que os resultados de estudos de sepse que utilizam os critérios diagnósticos da IPSCC não podem ser aplicados para cerca de um terço das crianças com diagnóstico de sepse internadas em UTIP. Além disso, em cerca de metade dos pacientes identificados com sepse grave pela IPSCC, e, portanto, elegíveis para participação em ensaios clínicos, o diagnóstico não foi corroborado pelo intensivista pediátrico durante sua prática diária na UTIP.

Em concordância com o que foi relatado por Gaieski *et al.*⁶³, Weiss *et al.*⁶⁵ observaram que os pacientes identificados por meio da IPSCC (definições mais restritas) apresentaram maior gravidade, avaliada por meio dos escores de gravidade e disfunção orgânica, maior frequência de

patologias crônicas e maior mortalidade. Por outro lado, os pacientes diagnosticados com base em critérios clínicos (definições mais abrangentes) eram mais jovens, apresentaram menor gravidade, menor frequência de disfunção orgânica e provavelmente foram identificados e tratados mais precocemente, de acordo com as diretrizes da *Surviving Sepsis Campaign* (SSC)^{66,67} e do fluxograma de tratamento de sepse grave e choque séptico proposto pela ACCM/PALS³⁴, o que acarreta menor mortalidade.

Diante do exposto, pode-se afirmar que as definições atuais de sepse em crianças, particularmente as propostas pela IPSCC, apresentam limitações e deficiências, e ainda não conseguiram sanar os problemas relacionados ao diagnóstico dessa importante doença da infância e às discrepâncias de seus dados epidemiológicos.

Foram identificadas algumas dificuldades associadas à aplicabilidade de definições de sepse em crianças. A primeira está relacionada ao caráter dinâmico e complexo da sepse, que se apresenta por uma variedade de sinais e sintomas inespecíficos, em contraste ao caráter, por natureza, estático e categórico das definições. Assim, muitas vezes se torna difícil enquadrar o paciente perfeitamente em uma determinada categoria, uma vez que existe uma linha tênue e artificial entre os diferentes estágios evolutivos da doença.

Uma segunda dificuldade refere-se ao fato de que a faixa etária pediátrica apresenta particularidades que podem tornar as premissas anteriores mais difíceis de serem aplicadas. Deve ser destacado que as crianças, diferente dos adultos, podem apresentar choque sem a presença de hipotensão. Assim, nelas a delimitação entre sepse grave e choque

séptico pode ser artificial e as duas categorias podem estar descrevendo a mesma gravidade quando aplicadas a crianças. Os próprios autores da IPSCC¹⁵ admitem que a definição de choque séptico permanece problemática, uma vez que as definições propostas para sepse grave e choque séptico (sepse associada à disfunção cardiovascular) descrevem o mesmo estágio da doença. Isso faz com que a classificação do paciente na categoria sepse grave ou choque séptico dependa do julgamento individual do médico que está assistindo o paciente.

Uma terceira dificuldade refere-se ao fato de que lactentes e crianças mais velhas representarem populações distintas com diferentes incidências, doenças crônicas, sítios de infecção, disfunções orgânicas e organismos infectantes. Esses grupos de pacientes também diferem entre si em termos de fisiopatologia, fatores predisponentes e estratégias terapêuticas. Além disso, nas crianças, as alterações das frequências cardíaca e respiratória são comuns, variam nas diferentes faixas etárias, e não necessariamente indicam um processo infeccioso. Uma quarta dificuldade para o diagnóstico de sepse em crianças está relacionada aos valores de corte das variáveis fisiológicas e dos exames laboratoriais para cada uma das seis faixas etárias pediátricas.

Esforços estão sendo direcionados no sentido de identificar quais os melhores critérios clínicos e valores de corte das variáveis fisiológicas para identificar precocemente as crianças com sepse⁶⁸⁻⁷¹. Thompson *et al.*⁶⁹ observaram que, apesar da recomendação do *National Institute for Health and Clinical Excellence*, a frequência de avaliação de alguns sinais vitais em crianças febris que são levadas a serviços de emergência ainda é baixa e

que o valor discriminatório de um único sinal vital anormal para prever infecção grave é pobre. Contudo, esses autores observaram que a combinação de sinais vitais, particularmente temperatura $> 39^{\circ}\text{C}$, saturação de oxigênio $< 94\%$, FC $>$ percentil 90 para a idade e o tempo de enchimento capilar prolongado ($>$ dois segundos) foram bons preditores de infecção grave em crianças. Outros dois estudos realizados na Índia⁷⁰ e na Letônia⁷¹ também demonstraram que a associação de sinais vitais anormais, no caso, a alteração de temperatura e de frequência respiratória, foram bons preditores de SRIS em crianças hospitalizadas.

Apesar de algumas limitações, como a elevada sensibilidade e a baixa especificidade, os erros de medida, a dificuldade da definição de faixa normal de sinais vitais em cada faixa etária pediátrica e a falta de evidência em relação ao valor preditivo de cada um desses parâmetros, os especialistas ainda reforçam a importância dos critérios de SRIS e da avaliação dos sinais e sintomas clínicos antes da realização de exames complementares, para identificar crianças gravemente enfermas e com risco aumentado de evolução desfavorável, principalmente em cenários com recursos limitados^{14, 34, 69,71}.

É sabido e desejável que as definições de sepse sejam ferramentas de diagnóstico sensível, de fácil memorização e aplicabilidade à beira do leito, sempre levando em conta a natureza dinâmica da doença. Uma quinta dificuldade que se observou neste trabalho em relação à aplicabilidade das definições propostas em 2005¹⁵ refere-se aos complexos critérios utilizados para definir as diferentes disfunções orgânicas, que são de difícil memorização e aplicação na prática clínica diária. Sabe-se também que em

determinados cenários com limitação de recursos, a utilização dessas definições de disfunção orgânica pode ficar comprometida, uma vez que demanda a realização de exames laboratoriais e a medida de temperatura central, que muitas vezes não estão disponíveis.

Acredita-se que a atenção global da sepse pediátrica só pode ser alcançada com a padronização das definições e dos critérios de diagnóstico, a fim de incorporar os aspectos regionais e as necessidades das diferentes populações. Wiens *et al.*⁷² expõem que, assim como os fluxogramas de tratamento de sepse, as definições de sepse pediátrica devem ser adaptadas de acordo com as capacidades e limitações de cada região, sempre visando o diagnóstico e o tratamento precoces e prevenindo uma condição mais grave que coloque o paciente em risco de morte. A busca de critérios de diagnóstico que possam ser facilmente aplicados à beira do leito poderá representar o primeiro passo para reduzir a carga inquestionável da sepse pediátrica em todo o mundo.

5.1.3 Análise da frequência de sepse de acordo com as políticas de saúde e educação

É sabido que o desenvolvimento socioeconômico e as políticas de saúde são fatores que também podem influenciar e explicar as diferentes prevalências de sepse entre países e regiões, principalmente entre países desenvolvidos e em desenvolvimento. Além disso, o papel de programas de imunização na incidência de doenças infecciosas na infância não pode ser subestimado. Desde a década de 90 quando foram implementados programas de vacinação contra o *Haemophilus influenzae* Tipo B, e mais

recentemente contra o *Streptococcus pneumoniae* e contra a *Neisseria meningitidis*, a prevalência dessas doenças apresentou queda significativa em algumas regiões⁷³.

No presente estudo, o *Streptococcus pneumoniae* e a *Bordetella pertussis*, agentes infecciosos que se previnem por meio de programas universais de imunização, foram alguns dos principais agentes etiológicos isolados nas crianças com sepse. A baixa taxa de pacientes com vacinação completa (75%) pode, portanto, estar relacionada com a alta prevalência de sepse observada.

Outros marcadores de desenvolvimento socioeconômico, como saneamento básico e grau de escolaridade materna, já foram associados com maior ou menor frequência de sepse. No Brasil, Mangia *et al.*⁷⁴, em estudo retrospectivo com dados levantados no Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde, observaram redução de 64% na incidência da sepse pediátrica no período de 1992 a 2006, fato associado à implementação no país do *Brazilian Millennium Development Goals*: cobertura vacinal de 93%, aumento do uso da terapia de reidratação oral nos casos de diarreia aguda, queda da incidência de diarreia em decorrência de melhoras no saneamento básico, no tratamento de água e na coleta de lixo.

Embora no presente estudo não tenham sido avaliados os aspectos sanitários, pode-se observar a associação entre analfabetismo funcional materno e a prevalência de sepse. Dados semelhantes foram observados por Gavidia *et al.*⁷⁵, em El Salvador. Eles também observaram associação entre o grau de escolaridade materna (OR 3,17, IC 95% 1,24 - 8,11; p= 0,016) e a crença nas alterações climáticas como fator desencadeante de

febre (OR 2,67, IC 95% 1,22 - 5,85; $p= 0,014$) com a ocorrência de sepse em crianças em tratamento de câncer. Esses autores sugerem que o baixo nível socioeconômico (analfabetismo funcional e pobreza) está associado com atraso no diagnóstico e no tratamento de crianças gravemente enfermas e, conseqüentemente, com o prognóstico desses pacientes.

5.1.4 Análise da frequência de sepse de acordo com a sazonalidade

Vale também ressaltar o papel da variação sazonal na prevalência das doenças infecciosas. A coleta desta pesquisa ocorreu em um período limitado de tempo, nos meses de junho a setembro, ou seja, predominantemente nos meses do inverno, estação associada com maiores taxas de infecções respiratórias bacterianas e virais, que estão relacionadas com maior incidência de sepse. Esse fato, já demonstrado previamente por Danai *et al.*⁷⁶, pode ter contribuído para a elevada prevalência de sepse neste estudo.

É sabido que qualquer infecção pode causar sepse, sendo que as infecções bacterianas, virais e fúngicas são as mais comuns. Assim como outros autores^{23,55,57,60}, constatou-se que as bactérias gram negativas foram os agentes mais frequentes isolados nas crianças com sepse, seguida dos vírus e das bactérias gram positivas.

Estudos recentes têm demonstrado que os vírus estão se tornando importantes agentes etiológicos em crianças com pneumonia e sepse^{23,42,57,60,61,77}. Neste estudo, o VRS, importante agente causador de bronquiolite em lactentes jovens, foi, isoladamente, o germe mais frequentemente

identificado nos pacientes com sepse, confirmando a importância dos vírus na etiologia da sepse pediátrica.

Além disso, segundo Randolph e McCulloh⁷⁸, as infecções virais, em geral, precedem e predispoem as crianças à infecção bacteriana secundária. Esses pacientes, em geral, apresentam uma resposta inflamatória mais exacerbada e imunoparalisia, o que aumenta a chance de infecção secundária. Verificou-se neste trabalho que 28,3% das 60 crianças com diagnóstico de bronquiolite por VRS tinham coinfeção bacteriana confirmada por alguma outra cultura positiva em sítio estéril.

O aumento da frequência de sepse relacionada a infecções virais, observado em estudos recentes de sepse pediátrica, alerta para a importância de iniciativas que visem à redução da ocorrência e da disseminação de doenças infectocontagiosas, incluindo as virais.

5.1.5 Análise da frequência de sepse de acordo com as características clínicas e demográficas dos pacientes

A frequência de sepse também é influenciada por uma variedade de características próprias dos indivíduos, sendo a idade um fator importante que influencia a ocorrência de sepse, assim como a presença de doença crônica^{16,17}. Embora os dados da literatura demonstrem grandes variações na prevalência de sepse, no geral as características clínicas e demográficas das crianças com a essa doença são bastante semelhantes nos diversos estudos. Assim como outros autores^{16,23,42,53-61}, observou-se que a sepse foi mais frequente nos lactentes e nas crianças do gênero masculino; parcela substancial das crianças com sepse tinham antecedente de doença crônica;

a maioria dos pacientes sépticos foi admitida na UTIP por razões clínicas e o sistema respiratório foi o sítio de infecção mais frequente, sendo que o agente etiológico da sepse foi identificado em metade dos pacientes.

Na literatura, o percentual de pacientes com doença crônica e sepse varia de 7% a 70%, dependendo da população, do tipo de UTIP e da época da coleta dos dados^{16,23,42,53-61}. No presente estudo 43% das crianças com sepse apresentavam alguma doença crônica, sendo que as mais frequentes foram os defeitos congênitos ou genéticos, as doenças respiratórias e neuromusculares. Assim como Watson *et al.*¹⁶, pode-se observar que o tipo de doença crônica variou entre os diferentes grupos etários: nos lactentes (< um ano), foram mais frequentes as doenças respiratórias e as cardíacas congênitas, enquanto nos pré-escolares e escolares predominaram as doenças neuromusculares. As doenças malignas foram mais comuns nos adolescentes.

As DMOS são frequentes em UTIP, afetam 10 a 67% dos pacientes, com maiores taxas relatadas em países em desenvolvimento e, segundo alguns autores, ocorrem simultaneamente no curso agudo da doença^{21,29,42,56,59,60,79,80}. No presente estudo, observou-se que mais da metade das crianças sépticas apresentava DMOS à admissão na UTIP. Tal fato já foi relatado em outros estudos e levanta uma indagação: a presença de disfunções orgânicas em crianças sépticas na admissão na UTIP ocorre em decorrência de atraso no diagnóstico da sepse, realizado em um estágio tardio da doença, ou se as disfunções, diferente dos adultos, realmente são precoces e ocorrem simultaneamente no curso agudo da doença? Novos estudos são necessários para esclarecer essa questão.

Independente de todas as dificuldades associadas ao diagnóstico e às definições de sepse na população pediátrica é fato que tem ocorrido um aumento da prevalência dessa doença na população infantil, sobretudo relacionada, entre outros fatores, à maior sobrevivência dos recém-nascidos prematuros e de baixo peso e de crianças com doenças crônicas. Parece não haver dúvidas de que a sepse pediátrica é uma doença frequente e representa um problema de saúde pública, tanto em países desenvolvidos quanto em desenvolvimento. No entanto, a elevada variabilidade na frequência de sepse pediátrica nos diversos estudos publicados na literatura, incluindo este, sugere que a falta de uma definição única ainda representa um obstáculo importante para o seu estudo e para a implementação de novas terapias para crianças com essa doença, assim como para a determinação da sua real epidemiologia.

5.2 Mortalidade por Sepse em Crianças

Apesar de numerosos esforços para melhorar o diagnóstico e tratamento da sepse pediátrica, tais como o fluxograma de tratamento de sepse grave e choque séptico em crianças proposto pela ACCM/PALS^{13,34}, a campanha “*Global Pediatric Sepsis Initiative*” lançada em 2007 pela “*World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*” (WFPICCS)^{81,82} e a Campanha Sobrevivendo a Sepse (SSC)^{66,67}, a mortalidade por sepse ainda permanece elevada. O problema parece ser mais grave em países em desenvolvimento, onde a baixa taxa de cobertura vacinal e as precárias condições sanitárias estão associadas à maior incidência e mortalidade por

doenças infecciosas³¹. Neste trabalho observou-se que a mortalidade (14,2%) por sepse foi elevada, porém semelhante à de outros estudos epidemiológicos de sepse em crianças que utilizaram as definições propostas pela IPSCC (4,5% - 35%)⁵⁵⁻⁶¹.

A elevada mortalidade por sepse ainda hoje observada em crianças sugere relação com o atraso no diagnóstico, na admissão hospitalar e na UTIP, e com a baixa adesão às diretrizes de tratamento da sepse publicadas. Embora essas informações não tenham sido avaliadas, acredita-se que esses fatores podem ter influenciado a mortalidade verificada nesta pesquisa, uma vez que a maior gravidade à admissão relacionou-se com maior mortalidade. Ressalta-se ainda que, em países em desenvolvimento, com limitação de recursos, não se pode nos esquecer das características do sistema de saúde, como a dificuldade de acesso aos serviços de saúde, a falta de sistema de referência e contrarreferência, a inexistência de serviço de transporte especializado de crianças gravemente enfermas e a carência de leitos de terapia intensiva, fatores esses que podem também contribuir para atrasar ainda mais o diagnóstico e o tratamento e influenciar a mortalidade por sepse na população estudada.

A WFPICCS reconhece que crianças gravemente enfermas são encontradas em todas as regiões do planeta, em maiores proporções nos países em desenvolvimento, onde os recursos financeiros são escassos. Essa entidade acredita que a elaboração e execução de estudos colaborativos e a troca de experiências entre os diferentes países poderão contribuir para a redução da morbidade e mortalidade das crianças criticamente enfermas. Ela tem como meta o conhecimento da real

epidemiologia da sepse em crianças no mundo e, a partir daí, a promoção de programas educacionais específicos para cada região, sempre visando à redução da morbidade e da mortalidade na infância⁸¹.

A WFPICCS lançou em 2007 o “*Global Pediatric Sepsis Initiative*”⁸¹ com base em estudos prévios que mostraram que intervenções simples, como programas de imunização, de suplementos vitamínicos e minerais, de uso precoce de antibióticos, da ressuscitação fluídica e de drogas inotrópicas, podem reduzir a mortalidade por sepse. Esse programa reconhece a questão crucial da disparidade de recursos entre as regiões e propõe recomendações específicas para o tratamento da sepse em crianças baseado no grau de desenvolvimento socioeconômico da cada região e na disponibilidade de recursos de saúde.

De acordo com os dados da “*Global Pediatric Sepsis Initiative*”⁸², a mortalidade por sepse na infância parece não estar relacionada diretamente com a disponibilidade de recursos financeiros e com o nível de desenvolvimento socioeconômico de cada região, mas sim à adesão aos fluxogramas de tratamento de sepse grave e choque séptico, que ainda é muito baixa, tanto em países desenvolvidos quanto em desenvolvimento. Naquele estudo, a mortalidade por sepse grave foi maior nos países em desenvolvimento (30% vs 11%), onde as taxas de adesão aos pacotes de tratamento foram menores (23,8% vs 51,9%) do que em países desenvolvidos.

Os resultados de outros grandes estudos epidemiológicos de sepse grave, tanto em adultos quanto em crianças, também não observaram associação direta entre as condições socioeconômicas e a mortalidade por

sepse^{60,83,84}. No estudo SPROUT⁶⁰, que envolveu 128 UTIPs, 87% delas ligadas a instituições de ensino, os autores não observaram diferença na mortalidade por sepse na UTIP quando compararam países desenvolvidos e em desenvolvimento (23% vs 29%, $p= 0,23$). Vários autores sugerem que fatores educacionais e não econômicos estão associados à mortalidade por sepse^{54,85,86}. Obviamente, a educação é fortemente dependente do nível de desenvolvimento socioeconômico.

5.2.1 Mortalidade por sepse em crianças e adesão aos fluxogramas de tratamento de sepse grave e choque séptico

O impacto do reconhecimento precoce e da adesão às diretrizes de tratamento de sepse grave e choque séptico publicadas é, sem dúvida, de extrema importância para o prognóstico desses pacientes, conforme já demonstrado em vários estudos. Em um estudo retrospectivo observacional realizado no *Children's Hospital of Pittsburgh*, Han *et al.*⁸⁷ demonstraram que a reanimação, realizada por médicos da comunidade de acordo com as diretrizes de tratamento propostas pela ACCM/PALS foi associada ao aumento significativo na sobrevivência e que cada hora de atraso na reversão do choque resultou em aumento de mais de duas vezes na mortalidade por sepse em crianças. A baixa mortalidade (4,5%) por sepse relatada por Van de Voorde *et al.*⁶¹ em serviços de emergência da Europa, Ásia e América também foi associada à adesão ao fluxograma de tratamento de sepse grave em crianças durante as primeiras 6 horas de admissão hospitalar. No Brasil, Oliveira *et al.*⁸⁸ evidenciaram redução de 27% na

mortalidade por sepse grave após implementação da ressuscitação baseada na *Early Goal Directy Therapy*, que incluiu a monitorização contínua da saturação venosa central de oxigênio.

Por outro lado, os estudos que demonstraram elevada mortalidade por sepse em crianças associaram as elevadas taxas ao atraso no diagnóstico e no tratamento da doença e à não adesão aos fluxogramas recomendados. No Reino Unido, Inwald *et al.*⁸⁹ observaram que o fluxograma de tratamento de sepse grave, especificamente a ressuscitação fluídica e o manejo de aminas vasoativas proposto pela ACCM/PALS não foi seguido nos serviços pré-hospitalares na maioria dos pacientes. Nessa pesquisa, muitos pacientes (139/200) permaneciam em choque à admissão na UTIP, o que aumentou 3,8 vezes a chance de óbito. Em um estudo multicêntrico, prospectivo realizado em UTIPs italianas, a elevada mortalidade por choque séptico (51%) também foi associada à não adesão aos fluxogramas de tratamento de sepse grave³⁰.

Na China, Wang *et al.*⁵⁹ relataram mortalidade de 34,6% em crianças com sepse grave e choque séptico, sendo que mais de 70% dessas mortes ocorreram nas primeiras 72 horas após a admissão hospitalar. Os autores atribuíram a elevada mortalidade ao atraso no diagnóstico, ao atraso na admissão hospitalar, que ocorreu em média no terceiro dia de doença, ao atraso no início do tratamento e à não adesão às diretrizes internacionais de tratamento de sepse grave e choque séptico. De modo semelhante, um estudo retrospectivo realizado no Brasil, no Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,

demonstrou que a administração de menos do que 40 mL/kg de fluidos na primeira hora e o atraso no início do tratamento superior a 30 minutos após o diagnóstico de sepse resultou em taxas de mortalidade mais elevadas⁹⁰.

Embora não se tenha avaliado o tempo entre o início dos sintomas e o início do tratamento e nem as taxas de adesão aos fluxogramas de tratamento de sepse pediátrica, acredita-se que os mesmos fatores citados anteriormente podem ter influenciado a mortalidade dos nossos pacientes, considerando a elevada mortalidade precoce por sepse (25%). O atraso do diagnóstico também pode ser suspeito por outros dados observados na nossa população de estudo: mais da metade dos pacientes tinha duas ou mais disfunções orgânicas na admissão na UTIP, um quinto foi admitido no estágio mais grave da doença, o choque séptico, e um elevado percentual de pacientes com sepse foram admitidos na UTIP provenientes da enfermaria.

Diante das evidências disponíveis na literatura, parece não haver dúvidas de que o diagnóstico precoce e o tratamento estruturado baseado em alvos terapêuticos contribuem para um melhor prognóstico das crianças com sepse grave e choque séptico. No entanto, novos estudos precisam esclarecer se a queda da mortalidade por sepse está associada a medidas específicas direcionadas à sepse ou ao processo de educação na implementação dos protocolos de tratamento que envolve uma combinação de fatores, como a disseminação do conhecimento, a preocupação com a sepse, a reversão rápida da hipoperfusão tecidual e a erradicação do foco infeccioso.

Ante a complexidade da sepse, acredita-se ser improvável que uma única medida tenha impacto na sobrevida desses pacientes. Trabalhos recentes demonstraram que independente do alvo terapêutico, o importante é adoção de um protocolo e a busca de uma meta adaptada para cada cenário^{91,92}. Na Austrália e na Nova Zelândia, Schlapbach *et al.*⁵⁴ observaram uma queda na mortalidade por sepse em crianças internadas em UTIs. Segundo os autores, esse declínio da mortalidade nas unidades estudadas não esteve relacionado a intervenções específicas para sepse, mas sim a melhorias gerais no processo de assistências nas UTIs.

5.2.2 Barreiras à adesão aos fluxogramas de tratamento de sepse grave e choque séptico que influenciam a mortalidade por sepse

Assim como outros autores⁹³⁻⁹⁵, acredita-se que existem várias explicações para o atraso no diagnóstico e no tratamento e para a baixa adesão aos fluxogramas de tratamento de sepse, resultando em maior gravidade e pior prognóstico desses pacientes, o que pode ter influenciado a taxa de mortalidade por sepse nesta pesquisa. Sugere-se que, mais do que a limitação de recursos, fatores educacionais e institucionais, como o desconhecimento da doença, as dificuldades de acesso aos serviços públicos, o próprio processo de elaboração das diretrizes de tratamento, não alinhadas com a estrutura de cada serviço, a falta de interesse e motivação dos profissionais de saúde e das próprias instituições e as barreiras culturais são causas determinantes de uma baixa adesão aos fluxogramas e, conseqüentemente, de uma elevada mortalidade por sepse na população pediátrica.

A) Desconhecimento da doença

Estudos já demonstraram que a sepse é uma doença desconhecida pelo público leigo e até pelos profissionais de saúde e que esse desconhecimento contribui para o atraso na busca de um serviço médico e do diagnóstico. Rubulotta *et al.*⁹⁶ realizaram uma pesquisa com mais de 5000 pessoas em seis países da Europa e América do Norte para verificar o grau de conhecimento da população leiga sobre a sepse. O estudo mostrou que a maioria desconhecia a doença e até aqueles que já tinham ouvido falar do termo sepse ignoravam os seus sinais de alerta. Tal realidade certamente atrasa a busca de assistência médica, o diagnóstico da doença e o início do tratamento e contribui para maior mortalidade por sepse. Dados semelhantes foram relatados em Singapura e no Brasil^{97,98}. Nesses dois países, a despeito da mortalidade por sepse ser superior à do acidente vascular cerebral e do infarto agudo do miocárdio, o conhecimento do público sobre sepse foi restrito. O problema parece ser maior em países em desenvolvimento, em razão de causas já relatadas anteriormente.

Outro ponto crítico refere-se ao conhecimento limitado dos médicos em relação ao diagnóstico e tratamento da sepse e à qualidade, formação e treinamento dos profissionais de saúde que prestam assistência a crianças com sepse. Tanto Kisson⁹³ quanto Nadel⁹⁴ sugerem que um dos principais fatores que contribuem para baixa aderência aos fluxogramas de tratamento de sepse é a incapacidade do médico em reconhecer a sepse como uma doença, e a sua falta de familiaridade com os sinais de gravidade e com as diretrizes de tratamento dessa doença.

Assunção *et al.*⁵² compilaram dados de 917 questionários aplicados em 21 hospitais públicos, privados e universitários com questões sobre definições de SRIS, infecção, sepse, sepse grave e choque séptico. Observaram que apenas 27,3% dos médicos foram capazes de identificar casos de sepse, enquanto 56,7% identificaram casos de sepse grave. Os resultados desse estudo demonstraram que os conhecimentos desses profissionais em relação aos conceitos de sepse são insatisfatórios, mesmo entre os intensivistas e emergencistas. Os autores observaram que, no Brasil, os médicos que prestavam serviços em hospitais públicos apresentaram piores desempenhos em relação às definições de sepse, o que pode ser um fator para a maior mortalidade nesses serviços.

Na Índia, Santhanam *et al.*⁹⁹ avaliaram o conhecimento de pediatras e anestesistas em relação à sepse e seu tratamento. Nesse estudo, embora cerca de 40% dos médicos avaliados tenham demonstrado conhecimento das diretrizes de tratamento de sepse grave e choque séptico em crianças, 90% não aplicavam essas diretrizes na prática clínica. A não adesão ao fluxograma proposto pela ACCM/PALS se deveu à falta de habilidade no uso de aminas vasoativas, no manejo de via aérea e na realização de procedimentos no setor de emergência: 20% dos médicos nunca tinham realizado uma intubação traqueal, 78% não tinham passado cateter venoso central e 76% jamais haviam feito a passagem de cateter para monitorização de pressão arterial invasiva. Os autores concluíram que, diante desse quadro, as diretrizes da ACCM/PALS não poderiam ser aplicadas na Índia, e inferiram que a implementação de programas de educação para pediatras e

a elaboração de diretrizes mais simples adequadas à realidade local poderiam salvar muitas crianças naquele país.

A importância da assistência médica a crianças com choque séptico por profissionais qualificados e experientes foi demonstrada por Ninis *et al.*¹⁰⁰ Esses autores identificaram três fatores independentes associados com o aumento do risco de óbito em crianças com doença meningocócica e choque séptico: a ausência de pediatra, a ausência de supervisão dos médicos residentes e a falha na administração de aminas vasoativas. A incapacidade de reconhecer as complicações da doença foi um importante fator de risco para óbito dessas crianças gravemente enfermas, embora não de forma independente da ausência de cuidados pediátricos. Os autores concluíram que o tratamento de crianças com doença meningocócica e choque por profissionais inexperientes ou não familiarizados com a doença reduz significativamente a probabilidade de sobrevivência desses pacientes.

Estudos em adultos e crianças já demonstraram que programas de educação são eficazes para aumentar o conhecimento em relação à sepse, a adesão aos pacotes de tratamento de sepse grave e choque séptico e reduzir a mortalidade por essa doença^{85-87,101}. Diante disso, parece que um ponto primordial para melhorar o prognóstico de crianças com sepse grave e choque séptico refere-se à educação e à “popularização” da sepse tanto entre os médicos quanto entre a população leiga.

B) Políticas de saúde

Outra barreira à adesão aos fluxogramas de tratamento de sepse grave e choque séptico está relacionada às políticas de saúde e às características dos sistemas de saúde de cada região, que por vezes dificultam o acesso imediato aos serviços médicos e hospitalares. Em países em desenvolvimento, a dificuldade financeira da família, o acesso restrito ao sistema de saúde, a falta de infraestrutura dos serviços de saúde, a carência de serviços especializados em transporte infantil e de leitos de terapia intensiva pediátrica e a descentralização dessas unidades são fatores que atrasam a admissão no hospital e na UTIP e influenciam o prognóstico dos pacientes^{57,75,102,103}.

Estudos prévios demonstraram que no Brasil a implementação dos serviços de terapia intensiva pediátrica foi feita sem planejamento adequado e em desacordo com a legislação vigente^{104,105}. Tal fato resultou em carência de leitos, com desigualdades locais, regionais e nacionais, e em dificuldade de acesso aos serviços dessa espécie, principalmente na rede pública. Outros problemas observados em países em desenvolvimento são a falta de qualidade dos serviços no atendimento de crianças gravemente enfermas, a ausência e/ou insuficiência de equipamentos e materiais, assim como a sobrecarga de trabalho dos profissionais da saúde e sua insuficiente qualificação.

A importância da organização dos serviços de saúde e da centralização do atendimento de pacientes gravemente enfermos para redução da mortalidade já foi relatada por diversos autores. Na Inglaterra,

Booy *et al.*¹⁰¹ demonstraram redução significativa da mortalidade por doença meningocócica após a introdução de programas de educação dos médicos generalistas, centralização do atendimento de pacientes gravemente enfermos e da implementação de sistema de transporte especializado. Nos EUA, Ruth *et al.*⁴² observaram uma ampla variabilidade tanto na prevalência (3,5% a 13,1%) quanto na mortalidade por sepse grave (3,9% a 23,0%) entre as 33 UTIPs estudadas. Nesse estudo, os autores observaram uma associação inversa tanto entre a prevalência de sepse grave e a mortalidade, quanto entre o volume de pacientes com sepse atendidos em cada centro e a mortalidade. Esses autores sugerem que o prognóstico dos pacientes com sepse está relacionado com o volume de pacientes atendidos, ou seja, com a centralização do atendimento de crianças com sepse, o que proporcionou maior familiaridade com os sinais e sintomas de gravidade e maior habilidade dos profissionais no atendimento desses pacientes.

Segundo Ralston *et al.*¹⁰⁶ uma melhor assistência a crianças gravemente enfermas com sepse grave e choque séptico em países em desenvolvimento pode ser alcançada por meio da melhoria do acesso aos serviços de saúde e da utilização eficiente dos recursos existentes.

C) Outras barreiras associadas à baixa aderência aos fluxogramas de tratamento de sepse grave e choque séptico: processo de elaboração e implementação dos fluxogramas, falta de interesse e de motivação e barreiras culturais

Existem vários fluxogramas de diagnóstico e tratamento precoce de sepse grave e choque séptico, tanto para crianças quanto para os adultos. Os mesmos foram desenvolvidos para serem utilizados tanto em países desenvolvidos quanto em desenvolvimento, tanto em serviços públicos quanto em privados, tanto nos serviços de emergência quanto em enfermarias e em unidades de terapia intensiva. No entanto, o contexto no qual as diretrizes são utilizadas pode determinar o sucesso ou insucesso do tratamento.

É sabido que a aderência aos fluxogramas de tratamento de sepse grave e choque séptico ainda é deficitária, mesmo em países desenvolvidos, onde a limitação de recursos não representa uma barreira⁸². Segundo Kisson⁹³, o principal motivo para a baixa aderência aos fluxogramas de tratamento de sepse grave e choque séptico está relacionado a falhas no seu processo de elaboração e implementação, não se levando em consideração a capacitação dos profissionais, a disponibilidade de recursos e a rotina de atendimento de pacientes com sepse em diferentes cenários.

A pouca preocupação da instituição com a implementação dos fluxogramas, a falta de clareza e de evidência no processo de elaboração, a ausência de motivação, de incentivo e as características do fluxograma são importantes fatores que influenciam as taxas de adesão e empenho dos profissionais envolvidos. Fluxogramas de tratamento de sepse muito detalhados, que exigem monitorização frequente e coleta de vários exames,

que são a realidade em países desenvolvidos, não serão executados plenamente em locais onde há carência de recursos humanos e materiais.

A falta de infraestrutura e, mais especificamente, de organização e comunicação, podem representar outra barreira ao reconhecimento da sepse, de seus sinais de gravidade e da adoção das diretrizes de tratamento de sepse grave em crianças em diferentes cenários dentro do hospital. Weiss *et al.*¹⁰⁷ demonstraram que crianças que tiveram o diagnóstico e o tratamento inicial de sepse realizados em enfermarias demoraram mais tempo para receber a terapêutica inicial, especificamente a antibioticoterapia, resultando em uma associação independente com a mortalidade. Essa demora foi decorrente de atraso no fluxo da comunicação entre os médicos e a equipe de enfermagem.

Assim como outros autores^{55,60}, observou-se que parcela considerável das crianças sépticas foi admitida na UTIP proveniente da enfermaria. No presente estudo, essas crianças apresentaram um risco aumentado de óbito (2,44 vezes maior), quando comparadas com as originárias dos serviços de emergência. Acredita-se que a associação entre a mortalidade por sepse e a admissão na enfermaria antes da internação na UTIP, pode ser atribuída ao atraso no diagnóstico e no tratamento, em decorrência de dificuldades de execução dos fluxogramas de tratamento de sepse grave nesse cenário.

Os dados de Weiss *et al.*¹⁰⁷, assim como os deste estudo, chamam a atenção para a necessidade de melhor atendimento à sepse que se desenvolve durante uma internação. Esses pacientes representam uma parcela considerável dos casos de sepse que podem apresentar fatores que aumentam a chance de um quadro infeccioso mais grave, como a

imunodepressão, as doenças crônicas, a desnutrição e a infecção hospitalar. Além disso, na enfermagem podem ocorrer situações que dificultam o reconhecimento da sepse, de seus sinais de gravidade e da adoção das diretrizes de tratamento diferentes das do pronto-socorro.

Fatores culturais, como o ceticismo em relação aos fluxogramas e a crença de que a adoção de uma nova diretriz implica o conceito de incorreção ou inadequação da prática até então realizada, podem representar outra barreira à utilização de diretrizes de tratamento de sepse. Acrescente-se ainda a suspeita de que a nova norma terá como objetivos a medida de desempenho dos profissionais e a crítica à qualidade do atendimento prestado, e conseqüente limitação da autonomia dos médicos.

Todas essas dificuldades podem ser vencidas com liderança, compromisso, educação, treinamento, criatividade, advocacia, disposição e motivação^{93,95}. A WFPICCS reafirma que a limitação de recursos não deve ser uma barreira para adesão aos fluxogramas, uma vez que vários estudos já demonstraram que a queda da mortalidade por sepse pode ser atingida por meio de medidas simples, como programas de educação, implementação do conhecimento científico na beira do leito e o uso eficiente dos recursos^{81,82}. Aquela entidade recomenda que as diretrizes de tratamento de sepse em crianças podem e devem ser adaptadas para cada região ou cenário. O fundamental é não atrasar o diagnóstico e o tratamento da sepse.

5.2.3 Tipo de hospital: mortalidade por sepse pediátrica em hospitais públicos e privados da América Latina

A América Latina é uma sub-região das Américas, com países diferentes em vários aspectos, como a distribuição de renda, o acesso à saúde, à educação e ao saneamento básico e o uso de tecnologia. A pobreza continua sendo um dos seus principais desafios. A desigualdade socioeconômica tem reduzido o seu potencial de crescimento e prejudicado o bem-estar de sua população. Nessa região, especialmente as classes privilegiadas se beneficiam do processo evolutivo da medicina, com exclusão da parcela mais numerosa e carente da população. Nos países participantes deste estudo, uma minoria (20% a 30%) da população tem acesso ao setor privado de saúde⁴¹. Nesses países, a grande maioria depende exclusivamente dos serviços públicos, onde, sabe-se, as deficiências e carências são enormes.

No presente estudo observou-se que tanto a prevalência de choque séptico quanto a mortalidade por sepse em crianças foi maior naquelas admitidas em UTIPs públicas, apesar de não terem sido observadas grandes diferenças na disponibilidade de recursos humanos, materiais, serviços e equipamentos entre hospitais públicos e privados. Essa diferença na mortalidade por sepse entre UTIPs públicas e privadas não foi associada ao tipo de hospital e sim à maior gravidade dos pacientes admitidos nas unidades públicas, uma vez que eles apresentavam piores escores de gravidade e de disfunção orgânica, maior número de doenças crônicas e que um maior percentual foi admitido na UTIP no estágio mais avançado da doença, o choque séptico. Acredita-se que a maior gravidade e mortalidade

por sepse em crianças admitidas em serviços públicos pode estar associada à admissão tardia na UTIP, em consequência das características do sistema de saúde da rede pública das regiões estudadas.

A elevada mortalidade por sepse em serviços públicos já foi relatada em outros estudos e também foi associada ao atraso no diagnóstico e no tratamento, atraso na admissão na UTIP e não à disponibilidade de recursos³⁸⁻⁴⁰. Em um estudo que analisou fatores associados com a mortalidade por sepse em adultos admitidos em hospitais públicos e privados, Conde *et al.*¹⁰², demonstraram que a admissão nas unidades públicas apresentou associação independente não só com a maior mortalidade por sepse, como também com o atraso no reconhecimento dos sinais e sintomas da doença. Isso provavelmente contribuiu para maior escore SOFA e maior número de disfunções orgânicas na admissão na UTI. Os dados de Conde *et al.*¹⁰², assim como desta pesquisa, reforçam a hipótese de que pacientes sépticos são reconhecidos tardiamente nos serviços públicos e a sua admissão na UTI ocorre também tardiamente no curso da doença, quando já estão presentes várias disfunções orgânicas.

Em outro estudo que avaliou a epidemiologia de sepse pediátrica na Colômbia, Jaramillo *et al.*⁵⁷ relataram que mais da metade dos pacientes foi admitida na UTIP no estágio mais avançado da doença, o choque séptico, e mais de 40% apresentavam DMOS, o que, segundo os autores, determinou a elevada mortalidade (34%) por choque séptico. Na Colômbia, os autores observaram que a população com menos recursos financeiros apresentou maior probabilidade de ficar doente do que a com melhores condições de

vida: 75% das crianças com sepse pertenciam a um estrato socioeconômico baixo, sem que isso seja relacionado ao fato de terem acesso a um determinado tipo de UTIP pública ou privada. Nesse estudo, outros fatores, que não o tipo de UTIP, pública ou privada, influenciaram a mortalidade por sepse na população de estudo. Eles também sugerem que esses pacientes foram admitidos tardiamente na UTIP o que acarretou maior morbidade e mortalidade, assim como maiores custos sociais e econômicos.

Não existem dados na literatura comparando a mortalidade por sepse em crianças entre serviços públicos e privados. Os resultados deste estudo suportam a ideia de que a mortalidade por sepse na população pediátrica está relacionada à educação e às políticas de saúde, e não propriamente à disponibilidade de recursos e ao tipo de hospital.

5.2.4 Características clínicas e demográficas de crianças e a mortalidade por sepse

Além de fatores relacionados à estrutura e aos processos de atendimento das crianças com sepse, a mortalidade por essa doença é influenciada por características próprias dos indivíduos, por fatores genéticos, por fatores ambientais e culturais e por características do agente invasor^{7,15,108}. Em crianças, a idade, o gênero, a presença de doenças crônicas, especificamente de doença hematológica, neoplásica e de imunodeficiência, a presença de desnutrição, de choque e de DMOS já foram associadas à maior mortalidade por sepse^{16,23,29,42,55-57,59,60,109}.

Segundo Watson *et al.*¹⁶, a idade é o principal fator determinante tanto da prevalência quanto da mortalidade por sepse na população pediátrica.

Alguns estudos já demonstraram que a mortalidade por sepse é significativamente maior nos lactentes e nas crianças do gênero masculino^{16,23,42,53}. Os resultados do presente estudo diferem daqueles estudos, uma vez que não foram observadas tais associações, seja no que se refere à mortalidade dos lactentes seja com relação ao gênero masculino. Uma das hipóteses para a falta de associação entre a idade e a mortalidade por sepse neste estudo refere-se ao fato de não terem sido incluídos os recém-nascidos, que são uma população de risco elevado para evolução desfavorável e óbito por sepse.

A maior sobrevida de crianças com doenças crônicas, mais especificamente as com neoplasias, tem influenciado os dados epidemiológicos de sepse, uma vez que esses pacientes têm risco aumentado de desenvolver sepse e maior mortalidade por essa doença. Assim como publicado por Van de Voorde *et al.*⁶¹, neste estudo não foi observada associação entre a presença de uma única doença crônica e a mortalidade por sepse. Por outro lado, observou-se associação entre a presença de duas ou mais doenças crônicas e a mortalidade por sepse.

Crianças com sepse e com DMOS apresentam elevada mortalidade e a mortalidade apresenta relação direta com o número de disfunções orgânicas^{19,21,27,30,57,58}. No estudo de Typpo *et al.*¹⁰⁹, a presença de DMOS durante as primeiras 24 horas de internação na UTIP aumentou 11 vezes a chance de óbito de crianças sépticas. No presente estudo, a constatação de qualquer disfunção orgânica à admissão na UTIP mostrou associação com a mortalidade e esta também esteve associada com o número de DMOS à

admissão na UTIP. Após análise multivariada, a mortalidade por sepse em crianças apresentou associação com o escore PELOD realizado no primeiro dia de internação na UTIP: o aumento de uma unidade no escore PELOD acarretou acréscimo de 6% na chance de óbito de crianças sépticas. Nossos dados foram semelhantes aos relatados por Leclerc *et al.*²⁹ que avaliaram a influência cumulativa da disfunção orgânica e da sepse na mortalidade de crianças gravemente enfermas. Esses autores observaram que o risco de óbito aumenta com a gravidade da DMOS avaliada por meio do escore PELOD, com o número de disfunções orgânicas e com o estágio evolutivo da sepse.

Outro fator significativo associado com a mortalidade por sepse é a presença de choque. Em nove UTIPs médico-cirúrgicas no Japão, Shime *et al.*⁵⁵ observaram que a mortalidade em crianças com sepse e choque foi significativamente maior do que a daquelas que não evoluíram com choque (28 vs 5%, $p < 0,001$). Em outro estudo realizado em 19 UTIPs na Colômbia⁵⁷, a presença de choque aumentou em quase seis vezes a chance de óbito de crianças com sepse internadas em UTIP, enquanto a presença de DMOS aumentou cinco vezes a chance de desfecho desfavorável. No estudo colombiano, todos os pacientes sépticos que evoluíram para óbito tinham pelo menos uma das duas condições anteriores.

Diferente do relatado por esses autores, neste estudo, após a análise multivariada, constou-se que a presença de choque não demonstrou associação com a mortalidade. Vale ressaltar que a estimativa pontual (OR= 1,7) foi alta, porém após a análise multivariada, considerando os potenciais

fatores de confusão (escores PRISM e PELOD, o número de doenças crônicas e a procedência do paciente) esses achados não foram significativos. A perda de significância pode ter sido devido ao pequeno número absoluto de óbitos em cada extrato. Outra possibilidade refere-se ao fato que, segundo os critérios diagnósticos da IPSCC, tanto sepse grave como choque séptico podem ser definidos pela presença de sepse associada à disfunção cardiovascular, o que permite a sobreposição de ambos os diagnósticos.

5.3 Pontos Fortes e Pontos Fracos

O presente estudo, assim como muitos outros, apresenta pontos fortes e limitações. Em nosso conhecimento, como já relatado, este estudo foi pioneiro na avaliação da prevalência e mortalidade por sepse de crianças em diversos países da América Latina. Também foi o primeiro que comparou a prevalência e mortalidade por sepse de crianças admitidas em hospitais públicos e privados. Outro ponto forte é a sua natureza internacional, que proporcionou a coleta de dados de diversos grupos de pacientes de regiões geográficas distintas e com características socioeconômicas muitas vezes desfavoráveis. O estudo LAPSES demonstrou que é possível e viável obter dados epidemiológicos de sepse pediátrica em um grande continente por meio de registros em um “*website*”. Os dados foram coletados prospectivamente por um ou dois médicos previamente treinados de cada unidade, o que fortaleceu a uniformidade do diagnóstico. O tamanho robusto da amostra de pacientes é outro aspecto importante a ser ressaltado.

No entanto, o estudo apresenta algumas limitações como as listadas a seguir: a. A amostra não abrange toda a América Latina, pois se limitou a cinco dos seus 21 países. b. Os hospitais participantes estavam localizados em regiões metropolitanas e podem não ser representativos de toda a região, o que limita a generalização de nossos resultados. c. A prevalência de sepse apenas à admissão na UTIP, não registrando, portanto, eventuais casos que evoluíram durante a internação na UTI ou tratados em outros setores hospitalares. d. A avaliação da frequência de sepse somente em UTIs e não em outros setores do hospital pode ter resultado na seleção de casos mais graves, além de possivelmente se relacionar à maior ou menor disponibilidade de leitos de terapia intensiva. e. Neste estudo não foi avaliado o impacto das intervenções terapêuticas na evolução dos pacientes, assim como o tempo decorrido entre o início dos sintomas, o início do tratamento e a admissão na UTIP.

Ressalta-se também que a coleta dos dados ocorreu em apenas alguns meses do ano e pode não refletir com exatidão a taxa de prevalência anual da sepse pediátrica na região objeto da pesquisa. Outra questão que vale à pena ser colocada refere-se ao fato de não se ter avaliada a mortalidade por sepse após a alta da UTIP, o que pode ter resultado em subestimativa da mortalidade. No entanto, cabe realçar que o número de óbitos verificados nas UTIPs estudada certamente está relacionado ao episódio de sepse propriamente dita, enquanto a mortalidade tardia, após a alta da UTIP, pode ser contaminada por eventos outros, não relacionados à sepse.

5.4 Considerações Finais

Os dados deste estudo, assim como os de outros autores, confirmam que a sepse é uma doença comum na população pediátrica e representa uma das principais causas de admissão em UTIPs da América Latina. Sua prevalência tem aumentado ao longo dos anos e, apesar de numerosos esforços, a sepse grave continua sendo uma importante causa de morbidade e mortalidade na população pediátrica. A redução da mortalidade por sepse na infância ainda hoje representa um desafio no mundo inteiro, especialmente nos países em desenvolvimento, onde se registra o maior número de casos, são mais escassos os recursos financeiros e onde ocorre a maioria dos óbitos. O problema não parece ser primordialmente a limitação ou disponibilidade de recursos, mas sim a falta de educação em relação à sepse que determina atraso no diagnóstico e tratamento, e a baixa adesão aos fluxogramas de tratamento. Para a consecução do objetivo de melhoria do tratamento, o primeiro passo é o reconhecimento por parte da população, médicos e autoridades de que a sepse é uma emergência médica que, se não reconhecida e tratada precocemente, relaciona-se a graves consequências.

Vale ressaltar que apesar da importância da sepse pediátrica em todo o mundo, com maior destaque para os países em desenvolvimento, essa doença raramente é reconhecida como a principal causa de óbito em crianças fora do período neonatal. Os programas e dados da OMS são de natureza vertical e discutem o diagnóstico e o tratamento de doenças infecciosas específicas, como a malária, a pneumonia e a diarreia¹¹⁰. Esses programas não discutem a importância dos sinais de resposta inflamatória e de hipoperfusão tecidual, demonstrativos da presença de sepse em

indivíduos com doenças infecciosas e que se não reconhecidos e tratados podem levar à disfunção progressiva de órgãos, choque e morte.

Pode-se ressaltar também que mesmo após a publicação das definições de sepse pediátrica propostas pela IPSCC em 2005, os estudos epidemiológicos de sepse publicados desde então ainda apresentam resultados divergentes e pouco comparáveis, fazendo com que ainda não seja possível ter uma perspectiva global da sepse pediátrica.

Estudos epidemiológicos são importantes para aprofundar o conhecimento da frequência e evolução da sepse em diferentes regiões e países e, com isso, otimizar a utilização de recursos e melhorar o prognóstico da doença. Esta pesquisa apresenta dados preliminares em relação à epidemiologia da sepse pediátrica na América Latina. Acredita-se que os resultados do presente estudo servirão de pontos de referência inicial a serem complementados e enriquecidos por estudos futuros. Também poderão servir de subsídio a hospitais da América Latina que desejarem rever e otimizar seus procedimentos no atendimento de crianças com sepse e aos órgãos públicos na elaboração de políticas de saúde. Os resultados também sugerem que existem oportunidades de melhoria de tratamento da sepse pediátrica na América Latina. No entanto, novas pesquisas são necessárias para a investigação mais profunda do papel da educação, da disponibilidade de recursos e do acesso aos serviços de saúde na epidemiologia e desfechos da sepse pediátrica na América Latina, o que poderá auxiliar a implementação de medidas específicas para reduzir o impacto médico e social da sepse pediátrica.

6 CONCLUSÕES

a) A prevalência de sepse em crianças durante as primeiras 24 horas após admissão nas UTIP na América Latina foi elevada. Essa doença representou uma causa comum de admissão nas UTIP participantes do estudo.

b) A mortalidade na UTI de crianças diagnosticadas com sepse no primeiro dia de internação em UTIPs na América Latina foi elevada.

c) A prevalência do estágio mais grave da sepse - choque séptico - e a mortalidade por sepse foram maiores nos hospitais públicos.

7 ANEXOS

Anexo A - Definições de sepse para faixa etária pediátrica

Hayden⁹ recomenda a utilização das definições propostas pela ACCM/SCCM (1992) em crianças, com algumas alterações

	Definição
SRIS	Resposta sistêmica a uma variedade de agravos clínicos (infecção, trauma, queimadura). A resposta é manifestada por 2 ou + dos seguintes critérios: <ul style="list-style-type: none"> - T° > 38°C ou < 36°C - FC > 2x DP acima do normal para a idade - FR > 2x DP acima do normal para a idade - Leucócitos > 12000 mm³, < 4000 mm³, ou > 10% de formas jovens
Sepse	SRIS + Infecção
Sepse grave	Sepse grave: Sepse + disfunção orgânica, hipoperfusão, ou hipotensão. Hipoperfusão e anormalidades da perfusão incluem, mas não se limitam a, acidose lática, oligúria, ou alteração aguda do nível de consciência
Choque séptico	Choque séptico: Sepse + sinais de hipoperfusão ou hipotensão apesar de adequada ressuscitação fluidica. Pacientes em uso de agentes inotrópicos ou vasopressores podem não apresentar hipotensão
Hipotensão	Hipotensão: Pressão sistólica < 2x DP abaixo da média para a idade

Anexo B - Grupos estários pediátricos para definição de sepse e seus estágios evolutivos¹⁵

Classificação	Idade
Recém-nascido	0 a 7 dias
Neonato	> 7 dias até 1 mês
Lactente	> 1 mês a 1 ano
Pré-escolar	2 a 5 anos
Escolar	6 a 12 anos
Adolescente e adulto jovem	13 a < 18 anos

Anexo C - Sinais vitais e variáveis fisiológicas específicos de cada faixa etária

Valores inferiores de FC, número de leucócitos e PAS são referentes ao P5 e valores superiores de FC, FR ou número de leucócitos são referentes ao P95

Grupo Etário	FC, bpm		FR, rpm	Contagem de leucócitos Leucócitos x 10 ³ /mm ³	PAS, mmHg
	Taquicardia	Bradicardia			
0 a 1 semana	> 180	< 100	> 50	> 34	< 65
1 semana a 1 mês	> 180	< 100	> 40	> 19,5 ou < 5	< 75
1 mês a 1 ano	> 180	< 90	> 34	> 17,5 ou < 5	< 100
2 a 5 anos	> 140	NA	> 22	> 15,5 ou < 6	< 94
6 a 12 anos	> 130	NA	> 18	> 13,5 ou < 4,5	< 105
13 a < 18 anos	> 110	NA	> 14	> 11 ou < 4,5	< 117

NA, não aplicável

FC, Frequência cardíaca; bpm, batimentos por minuto

FR, Frequência respiratória; respirações por minuto

PAS, Pressão arterial sistólica

Anexo D - Critérios de disfunção orgânica (PCCM 2005)¹⁵

CARDIOVASCULAR: apesar de infusão fluídica ≥ 40 ml/kg em 1 hora, persiste com:

- Hipotensão arterial (PAS < percentil 5 para idade ou PAS < 2 desvios padrão abaixo do normal para a idade).

OU

- Necessidade de medicação vasoativa para manter a PA dentro dos valores normais (exceto dopamina $\leq 5\mu\text{g/Kg/min}$).

OU

- Duas das seguintes características de perfusão orgânica inadequada:
 - Acidose metabólica não explicada (Déficit de Base > 5 mEq/l)
 - Lactato arterial > 2 vezes o limite superior de normalidade
 - Oligúria (débito urinário < 0,5 ml/kg/h)
 - Tempo de enchimento capilar prolongado (> 5 segundos)
 - Diferença entre a temperatura central e a periférica > 3°C.

RESPIRATÓRIA

- $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ na ausência de cardiopatia congênita cianótica ou doença pulmonar pré-existente.

OU

- $\text{PaCO}_2 > 65$ mmHg ou 20 mmHg acima do valor basal.

OU

- Necessidade comprovada de $\text{FiO}_2 > 50\%$ para manter saturação de oxihemoglobina > 92% (comprovada por necessidade de aumento do fluxo após tentativa de redução).

OU

- Necessidade de ventilação mecânica não eletiva (invasiva ou não invasiva).

NEUROLÓGICA

- Glasgow ≤ 11 .
- Mudança aguda do estado neurológico, com diminuição da Glasgow ≥ 3 em relação ao basal.

HEMATOLÓGICA

- Plaquetas $\leq 80.000/\text{mm}^3$ ou queda de 50% da contagem de plaquetas a partir do maior valor registrado nos últimos 3 dias (para pacientes crônicos hematológicos/oncológicos).
- INR > 2.

RENAL

- Creatinina ≥ 2 vezes o valor normal para idade ou aumento de 2 vezes a partir de valores basais.

HEPÁTICA

- BT ≥ 4 mg/dl.
- TGP > 2 vezes o limite normal para idade.

Anexo E - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE

Português



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:
 DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: M F
 DATA NASCIMENTO:/...../.....
 ENDEREÇO: Nº: APTO:
 BAIRRO: CIDADE:
 CEP: TELEFONE: DDD (.....)
2. RESPONSÁVEL LEGAL
 NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
 DOCUMENTO DE IDENTIDADE: SEXO: M F
 DATA NASCIMENTO:/...../.....
 ENDEREÇO: Nº: APTO:
 BAIRRO: CIDADE:
 CEP: TELEFONE: DDD (.....)

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA:

"EPIDEMIOLOGIA DA SEPSE E SEUS ESTÁGIOS EVOLUTIVOS EM CRIANÇAS INTERNADAS EM UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA PEDIÁTRICA"

2. PESQUISADOR: **Dra. Daniela Carla de Souza** CARGO/FUNÇÃO: **Médica.**

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 84.793

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA: **RISCO MÍNIMO**

4. DURAÇÃO DA PESQUISA: **3 meses**



O paciente acima identificado, que está internado nesta Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP), está sendo convidado a participar do estudo “**EPIDEMIOLOGIA DA SEPSE E SEUS ESTÁGIOS EVOLUTIVOS EM CRIANÇAS INTERNADAS EM UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA PEDIÁTRICA**”, sob responsabilidade da Dra. Daniela Carla de Souza. Gostaríamos de solicitar **sua colaboração e de seus responsáveis legais** para o desenvolvimento desta pesquisa.

Em casos como o do paciente acima, as infecções graves, que são chamadas pelos médicos de sepsse, são frequentes causas de internação de crianças em UTIP e são também importantes causas de morte destas crianças. Os hospitais gastam grande parte de seus recursos financeiros no tratamento destas crianças. Sepsse é hoje considerada um problema de saúde pública e merece grande atenção dos médicos e administradores da saúde.

Essas informações estão sendo fornecidas para a participação voluntária do paciente acima neste estudo, que visa conhecer a verdadeira frequência desta doença nas crianças internadas nas UTIs. Não há benefício direto para os participantes. Porém, os dados finais da pesquisa serão importantes para os governantes e administradores dos serviços de saúde, que poderão destinar recursos financeiros mais adequados para o tratamento desta doença e os médicos poderão indicar o melhor tratamento para cada criança com infecção grave.

Iremos coletar apenas dados clínicos e laboratoriais já que fazem parte da rotina da UTIP e necessários para o diagnóstico e tratamento. Desta forma, não há riscos associados ao estudo.

A realização da pesquisa não modificará em nada o tratamento do paciente. A qualquer momento, os senhores terão acesso às informações sobre a pesquisa e sobre os dados relativos ao paciente. A equipe médica estará disponível a qualquer momento para esclarecimentos de qualquer dúvida relacionada ao tratamento e à pesquisa. O paciente ou seus responsáveis legais poderão retirar seu consentimento para a pesquisa em qualquer momento se assim o desejarem, sem que isto traga qualquer prejuízo ao tratamento.

O principal investigador é o **Dra. Daniela Carla de Souza**, que pode ser encontrada no endereço: Avenida Professor Lineu Prestes, 2565 (Hospital Universitário – USP – UTIP), Cidade Universitária, São Paulo, Brasil. O telefone da UTIP é: 55-11-3091-9248. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o **Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Avenida Prof. Lineu Prestes, 2565 – 3º andar – tel: 3091 – E-mail: cep@hu.usp.br**

As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente. Você terá o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores. O pesquisador responsável tem o compromisso de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

A participação é voluntária e não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação.



Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo "EPIDEMIOLOGIA DA SEPSE E SEUS ESTÁGIOS EVOLUTIVOS EM CRIANÇAS INTERNADAS EM UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA PEDIÁTRICA".

Eu discuti com o **Dra. Daniela Carla de Souza** sobre a minha decisão participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que a minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

_____ Data _____, ____/____/____
Assinatura do paciente / responsável legal

_____ Data _____, ____/____/____
Assinatura da testemunha

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

_____ Data _____, ____/____/____
Assinatura do responsável pela pesquisa

Espanhol



TERMO DE CONSENTIMIENTO LIBRE Y ESCLARECIDO (TCLE)

DATOS DE IDENTIFICACIÓN DEL SUJETO DE LA PESQUISA O SU RESPONSABLE LEGAL

1. NOMBRE:
 DOCUMENTO DE IDENTIDAD N°: SEXO: M F
 FECHA DE NACIMIENTO:/...../.....
 DIRECCIÓN: N° APTO:
 BARRIO: CIUDAD:
 CP: TELÉFONO: DDD (.....)
2. RESPONSABLE LEGAL
 NATURALEZA (grado de parentesco, tutor, curador etc.)
- DOCUMENTO DE IDENTIDAD: SEXO: M F
 FECHA DE NACIMIENTO:/...../.....
 DIRECCIÓN: N° APTO:
 BARRIO: CIUDAD:
 CP: TELÉFONO: DDD (.....)

DATOS SOBRE LA PESQUISA

1. TÍTULO DEL PROTOCOLO DE LA PESQUISA:

"EPIDEMIOLOGIA DE LA SEPSIS Y SUS ETAPAS EVOLUTIVAS EN NIÑOS INTERNADOS EN UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA PEDIÁTRICA"

2. PESQUISADORA : **Dra. Daniela Carla de Souza** CARGO/FUNCIÓN: **Médica.**
 INSCRIPCIÓN EN EL CONSEJO REGIONAL N° 84.793

3. AVALUACIÓN DEL RIESGO DE LA PESQUISA: **RIESGO MÍNIMO**

4. DURACIÓN DE LA PESQUISA : **3 meses**



Señores padres o responsables.

Estamos invitando a su hijo, que está internado en nuestra Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP), a participar del estudio "EPIDEMIOLOGIA DE LA SEPSIS Y SUS ETAPAS EVOLUTIVAS EN NIÑOS INTERNADOS EN UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA PEDIÁTRICA", bajo la responsabilidad de la Dra. Daniela Carla de Souza. Les pedimos su colaboración para el desarrollo de esta pesquisa.

En casos como el de su hijo, las infecciones graves, que son llamadas por los médicos de sepsis, son una causa frecuente de internación de niños en UTIP, y son también una causa importante de muerte de estos niños. Los hospitales gastan una gran parte de sus recursos financieros en el tratamiento de estos niños. La sepsis es considerada un problema de salud pública y merece gran atención de los médicos y administradores de salud.

Estas informaciones están siendo fornecidas para la participación voluntaria de su hijo en este estudio, que tiene como objetivo conocer la verdadera frecuencia de esta enfermedad en niños internados en UTIs. No hay beneficio directo para los participantes. Entretanto, los datos finales de la pesquisa serán de suma importancia para los gobernantes y administradores de los servicios de salud, que podrán alocar recursos financieros mas adecuados para el tratamiento de esta enfermedad y los médicos podrán indicar el tratamiento mas adecuado para cada niño con infección grave.

Colectaremos apenas los datos clínicos de su hijo y los datos de los exámenes de laboratorio, que ya hacen parte de la rutina de la UTIP y son necesarios para el diagnostico y tratamiento. De esta forma, no hay riesgos asociados al estudio.

La realización de esta pesquisa no afectará en nada el tratamiento de su hijo. A todo momento, ustedes tendrán acceso a las informaciones sobre la pesquisa y los datos relativos a su hijo. El equipo de médicos estará disponible a todo momento para aclarar cualquier duda que tengan con relación al tratamiento y a la pesquisa. Los responsables podrán retirar su consentimiento para la pesquisa a cualquier momento se así lo desean, sin que traiga ningún perjuicio al tratamiento de su hijo.

El investigador principal es la **Dra. Daniela Carla de Souza**, que puede ser encontrada en la siguiente dirección: Avenida Professor Lineu Prestes, 2565 (Hospital Universitário – USP – UTIP), Cidade Universitária, São Paulo, Brasil. El telefono de la UTIP es: 55-11-3091-9248. Caso usted tenga alguna consideración o duda sobre la ética de la pesquisa, puede entrar en contacto con el **Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Avenida Prof. Lineu Prestes, 2565 – 3º andar – tel: 3091 – E-mail: cep@hu.usp.br**

Las informaciones obtenidas serán analizadas en conjunto con otros pacientes, sin la divulgación de la identidad de ningún paciente. Usted tendrá el derecho de que lo mantengan actualizado sobre los resultados parciales de la pesquisa, cuando en estudios abiertos, o de resultados que sean del conocimiento de los pesquisadores. Es pesquisador responsable tiene el compromiso de usar los datos y el material colectado únicamente para esta pesquisa.

La participación es voluntaria y no hay costos personales para el participante en ningún momento del estudio, incluyendo exámenes y consultas. Tampoco hay cualquier compensación financiera relacionada a su participación.



Creo estar suficientemente informado a respecto de las informaciones que leí o que me fueron leídas, describiendo el estudio "EPIDEMIOLOGIA DE LA SEPSIS Y SUS ESTAPAS EVOLUTIVAS EN NIÑOS INTERNADOS EN UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA PEDIÁTRICA".

Discutí con la **Dra. Daniela Carla de Souza** sobre mi decisión de autorizar la participación de mi hijo en este estudio. Tengo claros cuales son los propósitos de este estudio, los procedimientos que serán realizados, sus desconfortos y riesgos, las garantías de confidencialidad y de esclarecimientos permanentes. También quedó claro que la participación de mi hijo no tendrá costos y que tengo garantía de acceso al tratamiento hospitalar cuando necesario. Estoy de acuerdo, por mi voluntad, de que mi hijo haga parte de este estudio y que podré retirar mi consentimiento a cualquier momento, antes o mismo durante, sin penalidades o perjuicio o pérdida de cualquier beneficio que pueda haber adquirido, o en mi atendimento en este servicio.

Firma del paciente/responsable legal

Fecha _____, ____/____/____

Firma de testigo

Fecha _____, ____/____/____

Declaro que obtuve de forma apropiada y voluntaria el Consentimiento Libre y Esclarecido de este paciente o de su representante legal para la participación en este estudio.

Firma del responsable por la pesquisa

Fecha _____, ____/____/____

Anexo F - Principais estudos em relação à epidemiologia de sepse IPSCC (2005)

Autor, ano (referência)	País	Desenho	Cenário	População de estudo (idade)	Frequência de sepse	Mortalidade (%)
Austrália/Nova Zelândia						
Schlapbach <i>et al.</i> (2015) ⁵⁴	Austrália/Nova Zelândia	Retrospectivo	31 UTI/UTIP	Crianças < 16 anos	11,9%	Sepse: 5,6 Choque séptico: 17,0
Europa						
Pérez <i>et al.</i> (2014) ⁵⁵	Espanha	Prospectivo	7 UTIP	7 dias - 18 anos	5,6/100.000 habitantes/ano Choque séptico: 64,7%	Global: 12,5
Ásia						
Shime <i>et al.</i> (2012) ⁵⁵	Japão	Prospectivo	9 UTIP	Crianças < 15 anos	Sepse grave: 1,4%	Mortalidade 28 dias: 18,9 Global: 24 Sepse grave: 2,7 Choque séptico: 32,6
Khan <i>et al.</i> (2012) ⁵⁸	Paquistão	Retrospectivo	1 UTIP	1 mês - 14 anos	Sepse: 17,3%	Global: 3,5 Sepse grave / Choque séptico: 34,6
Wang <i>et al.</i> (2015) ⁵⁹	China	Prospectivo	11 Hospitais*	28 dias - 15 anos	Sepse: 5,5% Sepse sem hipoperfusão: 90% Sepse grave: 7,9% Choque séptico: 2,1%	Global: 18,3 Sepse: 1 Sepse grave: 5,5 Choque séptico: 34
América Latina						
Jaramillo-Bustamante <i>et al.</i> (2012) ⁵⁷	Colômbia	Prospectivo	19 UTIP	1 mês - 18 anos	Sepse: 27,3% Sepse grave: 24,8% Choque séptico: 47,9%	Global: 4,5 Hospitalar: 25 UTIP: 24
Estudos Multicêntricos Internacionais						
Van de Voorde <i>et al.</i> (2013) ⁶⁰	12 países	Retrospectivo	16 Serviços de Emergência	Crianças	176 casos/270.461 admissões	Global: 4,5
Estudo SPROUT (2015) ⁶⁰	26 países	Prospectivo	128 UTIP	Crianças < 18 anos	Sepse grave: 8,2%	Hospitalar: 25 UTIP: 24

*Hospital (incluiu pronto Socorro, enfermaria e UTIP)

8 REFERÊNCIAS

1. Funk DJ, Parrillo JE, Kumar A. Sepsis and septic shock: a history. *Crit Care Clin.* 2009; 25(1):83-101, viii.
2. Vincent JL, Martinez EO, Silva E. Evolving concepts in sepsis definitions. *Crit Care Clin.* 2009; 25(4):665-75, vii.
3. Silva E, Passos RaH, Ferri MB, de Figueiredo LF. Sepsis: from bench to bedside. *Clinics (Sao Paulo).* 2008; 63(1):109-20.
4. Carcillo JA. Pediatric septic shock and multiple organ failure. *Crit Care Clin.* 2003;19(3):413-40, viii.
5. Bone RC, Fisher CJ, Clemmer TP, Slotman GJ, Metz CA, Balk RA. Sepsis syndrome: a valid clinical entity. Methylprednisolone Severe Sepsis Study Group. *Crit Care Med.* 1989; 17(5):389-93.
6. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med.* 1992; 20(6):864-74.
7. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med.* 2003; 31(4):1250-6.

8. Kaukonen KM, Bailey M, Bellomo R. Systemic Inflammatory Response Syndrome Criteria for Severe Sepsis. *N Engl J Med.* 2015; 373(9):881.
9. Hayden WR. Sepsis terminology in pediatrics. *J Pediatr.* 1994; 124(4):657-8.
10. Barton P, Kalil AC, Nadel S, Goldstein B, Okhuysen-Cawley R, Brilli RJ, Takano JS, Martin LD, Quint P, Yeh TS, Dalton HJ, Gessouron MR, Brown KE, Betts H, Levin M, Macias WL, Small DS, Wyss VL, Bates BM, Utterback BG, Giroir BP. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of drotrecogin alfa (activated) in children with severe sepsis. *Pediatrics.* 2004; 113(1 Pt 1):7-17.
11. Proulx F, Fayon M, Farrell CA, Lacroix J, Gauthier M. Epidemiology of sepsis and multiple organ dysfunction syndrome in children. *Chest.* 1996; 109(4):1033-7.
12. Sáez-Llorens X, McCracken GH. Sepsis syndrome and septic shock in pediatrics: current concepts of terminology, pathophysiology, and management. *J Pediatr.* 1993; 123(4):497-508.
13. Carcillo JA, Fields AI, Members ACoCCMTFC. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal patients in septic shock. *Crit Care Med.* 2002; 30(6):1365-78.
14. Association AH, Pediatrics AAo. *Suporte Avançado de Vida em Pediatria. Manual do Profissional.* 2012.

15. Goldstein B, Giroir B, Randolph A, Sepsis ICCoP. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med.* 2005; 6(1):2-8.
16. Watson RS, Carcillo JA, Linde-Zwirble WT, Clermont G, Lidicker J, Angus DC. The epidemiology of severe sepsis in children in the United States. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 167(5):695-701.
17. Watson RS, Carcillo JA. Scope and epidemiology of pediatric sepsis. *Pediatr Crit Care Med.* 2005; 6(3 Suppl):S3-5.
18. Sáez-Llorens X, Vargas S, Guerra F, Coronado L. Application of new sepsis definitions to evaluate outcome of pediatric patients with severe systemic infections. *Pediatr Infect Dis J.* 1995; 14(7):557-61.
19. Goh A, Lum L. Sepsis, severe sepsis and septic shock in paediatric multiple organ dysfunction syndrome. *J Paediatr Child Health.* 1999; 35(5):488-92.
20. Kutko MC, Calarco MP, Flaherty MB, Helmrich RF, Ushay HM, Pon S, et al. Mortality rates in pediatric septic shock with and without multiple organ system failure. *Pediatr Crit Care Med.* 2003; 4(3):333-7.
21. Tantaleán JA, León RJ, Santos AA, Sánchez E. Multiple organ dysfunction syndrome in children. *Pediatr Crit Care Med.* 2003; 4(2):181-5.

22. Carvalho PR, Feldens L, Seitz EE, Rocha TS, Soledade MA, Trotta EA. Prevalence of systemic inflammatory syndromes at a tertiary pediatric intensive care unit. *J Pediatr (Rio J)*. 2005; 81(2):143-8.
23. Hartman ME, Linde-Zwirble WT, Angus DC, Watson RS. Trends in the epidemiology of pediatric severe sepsis*. *Pediatr Crit Care Med*. 2013; 14(7):686-93.
24. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med*. 2003; 348(16):1546-54.
25. Dombrovskiy VY, Martin AA, Sunderram J, Paz HL. Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: A trend analysis from 1993 to 2003. *Crit Care Med*. 2007; 35:1244-50
26. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*. 2001; 29(7):1303-10.
27. Thompson GC, Kissoon N. Sepsis in Canadian children: a national analysis using administrative data. *Clin Epidemiol*. 2014; 6:461-9.
28. Ribeiro AM, Moreira JL. Sepsis in childhood: epidemiological profile and microbiologic diagnosis. *J Pediatr (Rio J)*. 1999; 75(1):39-44.

29. Leclerc F, Leteurtre S, Duhamel A, Grandbastien B, Proulx F, Martinot A, Gauvin F, Hubert P, Lacroix J. Cumulative influence of organ dysfunctions and septic state on mortality of critically ill children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 171(4):348-53.
30. Wolfler A, Silvani P, Musicco M, Antonelli M, Salvo I, Group IPSSS. Incidence of and mortality due to sepsis, severe sepsis and septic shock in Italian Pediatric Intensive Care Units: a prospective national survey. *Intensive Care Med.* 2008; 34(9):1690-7.
31. Liu L, Oza S, Hogan D, Perin J, Rudan I, Lawn JE, Cousens S, Mathers C, Black RE. Global, regional, and national causes of child mortality in 2000-13, with projections to inform post-2015 priorities: an updated systematic analysis. *Lancet.* 2015; 385(9966):430-40.
32. Liu L, Johnson HL, Cousens S, Perin J, Scott S, Lawn JE, Rudan I, Campbell H, Cibulskis R, Li M, Mathers C, Black RE, Child Health Epidemiology Reference Group of WHO and UNICEF. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet.* 2012; 379(9832):2151-61.
33. Black RE, Cousens S, Johnson HL, Lawn JE, Rudan I, Bassani DG, Jha P, Campbell H, Walker CF, Cibulskis R, Eisele T, Liu L, Mathers C; Child Health Epidemiology Reference Group of WHO and UNICEF. Global, regional, and national causes of child mortality in 2008: a systematic analysis. *Lancet.* 2010; 375(9730):1969-87.

34. Brierley J, Carcillo JA, Choong K, Cornell T, Decaen A, Deymann A, et al. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: 2007 update from the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med.* 2009; 37(2):666-88.
35. Carcillo JA, Fields AI, Força-Tarefa Cd. [Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal patients in septic shock]. *J Pediatr (Rio J).* 2002;78(6):449-66.
36. Pizarro CF, Troster EJ, Damiani D, Carcillo JA. Absolute and relative adrenal insufficiency in children with septic shock. *Crit Care Med.* 2005; 33(4):855-9.
37. Maat M, Buysse CM, Emonts M, Spanjaard L, Joosten KF, de Groot R, Hazelzet JA. Improved survival of children with sepsis and purpura: effects of age, gender, and era. *Crit Care.* 2007; 11(5):R112.
38. Silva E, Pedro MeA, Sogayar AC, Mohovic T, Silva CL, Janiszewski M, Cal RG, de Souza EF, Abe TP, Andrade J, Matos JD, Rezende E, Assunção M, Avezum a, Rocha Pc, Matos GF, Bento AM, Corrêa AD, Vieira PC, Knobel e, Brazilian Sepsis Epidemiological Study. Brazilian Sepsis Epidemiological Study (BASES study). *Crit Care.* 2004; 8(4):R251-60.

39. Sogayar AM, Machado FR, Rea-Neto A, Dornas A, Grion CM, Lobo SM, Tura BR, Silva CL, Cal Rg, Beer I, Michels V, Safi J, Kayath M, Silva e, Costs Study Group - Latin American Sepsis Institute. A multicentre, prospective study to evaluate costs of septic patients in Brazilian intensive care units. *Pharmacoeconomics*. 2008; 26(5):425-34.
40. Latin American Sepsis Institute (ILAS): *Campanha Sobrevivendo à Sepse. Relatório Nacional*. Disponível em: <<http://www.sepsisnet.org/pg.php?v=dados-brasileiros>>. Acesso em 18 dez. 2014
41. Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS): Taxa de cobertura (%) por planos privados de Saúde (Brasil – 2003-2014). Disponível em: <<http://www.ans.gov.br/perfil-do-setor/dados-gerais>>. Acesso em 18 dez 2014.
42. Ruth A, McCracken CE, Fortenberry JD, Hall M, Simon HK, Hebbar KB. Pediatric severe sepsis: current trends and outcomes from the pediatric health information systems database*. *Pediatr Crit Care Med*. 2014; 15(9):828-38.
43. Rothen HU, Stricker K, Einfalt J, Bauer P, Metnitz PG, Moreno RP, Takala J. Variability in outcome and resource use in intensive care units. *Intensive Care Med*. 2007; 33(8):1329-36.
44. Slater A, Shann F, Pearson G, Group PloMPS. PIM2: a revised version of the Paediatric Index of Mortality. *Intensive Care Med*. 2003; 29(2):278-85.

45. Pollack MM, Ruttimann UE, Getson PR. Pediatric risk of mortality (PRISM) score. *Crit Care Med.* 1988; 16(11):1110-6.
46. Leteurtre S, Martinot A, Duhamel A, Proulx F, Grandbastien B, Cotting J, Gottesman R, Joffe A, Pfenninger J, Hubert P, Lacroix J, Leclerc F. Validation of the paediatric logistic organ dysfunction (PELOD) score: prospective, observational, multicentre study. *Lancet.* 2003; 362(9379):192-7.
47. World Health Organization: *The WHO Child Growth Standards*. Acesso em: <<http://www.who.int/childgrowth/en/>>. Acesso em: 18 mar. 2013.
48. World Health Organization: Growth reference data for 5-19 years. Disponível em: <<http://www.who.int/growthref/en/>>. Acesso em: 18 mar. 2013.
49. Feudtner C, Christakis DA, Connell FA. Pediatric deaths attributable to complex chronic conditions: a population-based study of Washington State, 1980-1997. *Pediatrics.* 2000; 106(1 Pt 2):205-9.
50. Feudtner C, Feinstein JA, Zhong W, Hall M, Dai D. Pediatric complex chronic conditions classification system version 2: updated for ICD-10 and complex medical technology dependence and transplantation. *BMC Pediatr.* 2014; 14:199.
51. Abbas KA, Lichtman AH, Pober JS. Imunodeficiências congênitas e adquiridas. In: Abbas KA, Lichtman AH, Pober JS (Eds). *Imunologia celular e molecular*. 4ª ed. São Paulo: Revinter. 2002. p. 445-467.

52. Assunção M, Akamine N, Cardoso GS, Mello PV, Teles JM, Nunes AL, Maia MO, Realizado em São Paulo - SP,-Neto A, Machado FR, Sepses Study Group. Survey on physicians' knowledge of sepsis: do they recognize it promptly? *J Crit Care*. 2010; 25(4):545-52.
53. Balamuth F, Weiss SL, Neuman MI, Scott H, Brady PW, Paul R, Farris RW, McClead R, Hayes K, Gaieski D, Hall M, Shah SS, Alpern ER. Pediatric Severe Sepsis in U.S. Children's Hospitals*. *Pediatr Crit Care Med*. 2014; 15(9):798-805.
54. Schlapbach LJ, Straney L, Alexander J, MacLaren G, Festa M, Schibler A, Slater A, ANZICS Paediatric Study Group. Mortality related to invasive infections, sepsis, and septic shock in critically ill children in Australia and New Zealand, 2002-13: a multicentre retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2015; 15(1):46-54.
55. Shime N, Kawasaki T, Saito O, Akamine Y, Toda Y, Takeuchi M, Sugimura H, Sakurai Y, Iijima M, Ueta I, Shimizu N, Nakagawa S. Incidence and risk factors for mortality in paediatric severe sepsis: results from the national paediatric intensive care registry in Japan. *Intensive Care Med*. 2012; 38(7):1191-7.
56. Vila Pérez D, Jordan I, Esteban E, García-Soler P, Murga V, Bonil V, Ortiz I, Flores C, Bustnza A, Cambra FJ. Prognostic factors in pediatric sepsis study, from the Spanish Society of Pediatric Intensive Care. *Pediatr Infect Dis J*. 2014; 33(2):152-7.

57. Jaramillo-Bustamante JC, Marín-Agudelo A, Fernández-Laverde M, Bareño-Silva J. Epidemiology of sepsis in pediatric intensive care units: first Colombian multicenter study. *Pediatr Crit Care Med.* 2012; 13(5):501-8.
58. Khan MR, Maheshwari PK, Masood K, Qamar FN, Haque AU. Epidemiology and outcome of sepsis in a tertiary care PICU of Pakistan. *Indian J Pediatr.* 2012; 79(11):1454-8.
59. Wang Y, Sun B, Yue H, Lin X, Li B, Yang X, Shan C, Fan Y, Dong M, Zhang Y, Lin W, Zuo X, Su P, Heng Y, Xu J, Kissoon N. An epidemiologic survey of pediatric sepsis in regional hospitals in china*. *Pediatr Crit Care Med.* 2014; 15(9):814-20.
60. Weiss SL, Fitzgerald JC, Pappachan J, Wheeler D, Jaramillo-Bustamante JC, Salloo A, Singhi SC, Erickson S, Roy JA, Bush JL, Nadkarni VM, Thomas NJ; Sepsis Prevalence, Outcomes, and Therapies (SPROUT) Study Investigators and Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators (PALISI) Network.. Global epidemiology of pediatric severe sepsis: the sepsis prevalence, outcomes, and therapies study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015; 191(10):1147-57.
61. Van de Voorde P, Emerson B, Gomez B, Willems J, Yildizdas D, Iglowstein I, Kerkhof E, Mullen N, Pinto CR, Detaille T, Qureshi N, De Dooy J, Van Lancker R, Dupont A, Boelsma N, Mor M, Walker D, Sabbe M, Hachimi-Idrissi S, Da Dalt L, Waisman H, Biarent D, Maconochie I, Moll H, Benito J. Paediatric community-acquired septic shock: results from the REPEM network study. *Eur J Pediatr.* 2013; 172(5):667-74.

62. Fontela P, Lacroix J. Sepsis or SEPSIS: does it make a difference? *Pediatr Crit Care Med.* 2014; 15(9):893-4.
63. Gaieski DF, Edwards JM, Kallan MJ, Carr BG. Benchmarking the incidence and mortality of severe sepsis in the United States. *Crit Care Med.* 2013; 41(5):1167-74.
64. Weiss SL, Parker B, Bullock ME, Swartz S, Price C, Wainwright MS, Goodman DM. Defining pediatric sepsis by different criteria: discrepancies in populations and implications for clinical practice. *Pediatr Crit Care Med.* 2012; 13(4):e219-26.
65. Weiss SL, Fitzgerald JC, Maffei FA, Kane JM, Rodriguez-Nunez A, Hsing DD, et al. Discordant identification of pediatric severe sepsis by research and clinical definitions in the SPROUT international point prevalence study. *Crit Care.* 2015; 19:325.
66. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med.* 2008; 34(1):17-60.
67. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med.* 2013; 39(2):165-228.

68. Raimer PL, Han YY, Weber MS, Annich GM, Custer JR. A normal capillary refill time of ≤ 2 seconds is associated with superior vena cava oxygen saturations of $\geq 70\%$. *J Pediatr*. 2011; 158(6):968-72.
69. Thompson M, Coad N, Harnden A, Mayon-White R, Perera R, Mant D. How well do vital signs identify children with serious infections in paediatric emergency care? *Arch Dis Child*. 2009; 94(11):888-93.
70. Ganjoo S, Ahmad K, Qureshi UA, Mir ZH. Clinical Epidemiology of SIRS and Sepsis in Newly Admitted Children. *Indian J Pediatr*. 2015; 82(8):698-702.
71. Pavare J, Grope I, Gardovska D. Prevalence of systemic inflammatory response syndrome (SIRS) in hospitalized children: a point prevalence study. *BMC Pediatr*. 2009; 9:25.
72. Wiens MO, Kumbakumba E, Kissoon N, Ansermino JM, Ndamira A, Larson CP. Pediatric sepsis in the developing world: challenges in defining sepsis and issues in post-discharge mortality. *Clin Epidemiol*. 2012; 4:319-25.
73. Martin NG, Sadarangani M, Pollard AJ, Goldacre MJ. Hospital admission rates for meningitis and septicaemia caused by *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, and *Streptococcus pneumoniae* in children in England over five decades: a population-based observational study. *Lancet Infect Dis*. 2014; 14(5):397-405.

74. Mangia CM, Kissoon N, Branchini OA, Andrade MC, Kopelman BI, Carcillo J. Bacterial sepsis in Brazilian children: a trend analysis from 1992 to 2006. *PLoS One*. 2011; 6(6):e14817.
75. Gavidia R, Fuentes SL, Vasquez R, Bonilla M, Ethier MC, Diorio C, Caniza M, Howard SC, Sung L. Low socioeconomic status is associated with prolonged times to assessment and treatment, sepsis and infectious death in pediatric fever in El Salvador. *PLoS One*. 2012; 7(8):e43639.
76. Danai PA, Sinha S, Moss M, Haber MJ, Martin GS. Seasonal variation in the epidemiology of sepsis. *Crit Care Med*. 2007; 35(2):410-5.
77. Jain S, Williams DJ, Arnold SR, Ampofo K, Bramley AM, Reed C, et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. children. *N Engl J Med*. 2015; 372(9):835-45.
78. Randolph AG, McCulloh RJ. Pediatric sepsis: important considerations for diagnosing and managing severe infections in infants, children, and adolescents. *Virulence*. 2014; 5(1):179-89.
79. Wilkinson JD, Pollack MM, Glass NL, Kanter RK, Katz RW, Steinhart CM. Mortality associated with multiple organ system failure and sepsis in pediatric intensive care unit. *J Pediatr*. 1987; 111(3):324-8.
80. Proulx F, Joyal JS, Mariscalco MM, Leteurtre S, Leclerc F, Lacroix J. The pediatric multiple organ dysfunction syndrome. *Pediatr Crit Care Med*. 2009; 10(1):12-22.

81. Kissoon N, Argent A, Devictor D, Madden MA, Singhi S, van der Voort E, Latour JM. World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies-its global agenda. *Pediatr Crit Care Med*. 2009; 10(5):597-600.
82. Kissoon N, Carcillo JA, Espinosa V, Argent A, Devictor D, Madden M, Singhi S, van der Voort E, Latour J, Global Sepsis Initiative Vanguard Center Contributors. World Federation of Pediatric Intensive Care and Critical Care Societies: Global Sepsis Initiative. *Pediatr Crit Care Med*. 2011; 12(5):494-503.
83. Beale R, Reinhart K, Brunkhorst FM, Dobb G, Levy M, Martin G, Ramsey G, Silva E, Vallet B, Bincent JL, Janes JM, Sarwat S, Williams MD, PROGRESS Advisor Board. Promoting Global Research Excellence in Severe Sepsis (PROGRESS): lessons from an international sepsis registry. *Infection*. 2009; 37(3):222-32.
84. Silva E. Sepse: um problema de todos. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2011; 23(2):115-116.
85. Noritomi DT, Ranzani OT, Monteiro MB, Ferreira EM, Santos SR, Leibel F, Machado FR. Implementation of a multifaceted sepsis education program in an emerging country setting: clinical outcomes and cost-effectiveness in a long-term follow-up study. *Intensive Care Med*. 2014; 40(2):182-91.

86. Ferrer R, Artigas A, Levy MM, Blanco J, González-Díaz G, Garnacho-Montero J, Ibáñez J, Palencia E, Quintana M, de la Torre-Prados MV, Edusepsis Study Group. Improvement in process of care and outcome after a multicenter severe sepsis educational program in Spain. *JAMA*. 2008; 299(19):2294-303.
87. Han YY, Carcillo JA, Dragotta MA, Bills DM, Watson RS, Westerman ME, Orr RA. Early reversal of pediatric-neonatal septic shock by community physicians is associated with improved outcome. *Pediatrics*. 2003; 112(4):793-9.
88. de Oliveira CF, de Oliveira DS, Gottschald AF, Moura JD, Costa GA, Ventura AC, Fernandes JC, VAz FA, CArcillo JA, Rivers EP, Troster EJ. ACCM/PALS haemodynamic support guidelines for paediatric septic shock: an outcomes comparison with and without monitoring central venous oxygen saturation. *Intensive Care Med*. 2008; 34(6):1065-75.
89. Inwald DP, Tasker RC, Peters MJ, Nadel S, (PICS-SG) PICSSG. Emergency management of children with severe sepsis in the United Kingdom: the results of the Paediatric Intensive Care Society sepsis audit. *Arch Dis Child*. 2009; 94(5):348-53.

-
90. Oliveira CF, Nogueira de Sá FR, Oliveira DS, Gottschald AF, Moura JD, Shibata AR, Troster EJ, Vaz Fa, CArcillo JA. Time- and fluid-sensitive resuscitation for hemodynamic support of children in septic shock: barriers to the implementation of the American College of Critical Care Medicine/Pediatric Advanced Life Support Guidelines in a pediatric intensive care unit in a developing world. *Pediatr Emerg Care*. 2008; 24(12):810-5.
 91. ARISE Investigators; ANZICS Clinical Trials Group, Peake SL, Delaney A, Bailey M, Bellomo R, Cameron PA, Cooper DJ, Higgins AM, Holdgate A, Howe BD, Webb SA, Williams P. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med*. 2014; 371(16):1496-506.
 92. ProCESS Investigators, Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, Barnato AE, Weissfeld LA, Pike F, Terndrup T, Wang HE, Hou PC, LoVecchio F, Filbin MR, Shapiro NI, Angus DC. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med*. 2014; 370(18):1683-93.
 93. Kisson N. Sepsis guideline implementation: benefits, pitfalls and possible solutions. *Crit Care*. 2014; 18(2):207.
 94. Nadel S, Britto J, Booy R, Maconochie I, Habibi P, Levin M. Avoidable deficiencies in the delivery of health care to children with meningococcal disease. *J Accid Emerg Med*. 1998; 15(5):298-303.

95. Kisson N. Sepsis guidelines: Suggestions to improve adherence. *J Infect.* 2015; 71(Suppl 1):S36-41.
96. Rubulotta FM, Ramsay G, Parker MM, Dellinger RP, Levy MM, Poeze M, Surviving Sepsis Campaign Steering Committee; European Society of Intensive Care Medicine; Society of Critical Care Medicine. An international survey: Public awareness and perception of sepsis. *Crit Care Med.* 2009; 37(1):167-70.
97. Phua J, Lim HF, Tay CK, Aung NW. Public awareness of sepsis and stroke in Singapore: a population-based survey. *Ann Acad Med Singapore.* 2013; 42(6):269-77.
98. Azevedo LCP CF, Machado FR, Lubarino J, Salomão R, Costa Filho RC. Conhecimento do público leigo sobre sepse no Brasil: uma comparação com infarto agudo do miocárdio. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2014; Supl.(1):S12.
99. Santhanam I, Kisson N, Kamath SR, Ranjit S, Ramesh J, Shankar J. GAP between knowledge and skills for the implementation of the ACCM/PALS septic shock guidelines in India: is the bridge too far? *Indian J Crit Care Med.* 2009; 13(2):54-8.
100. Ninis N, Phillips C, Bailey L, Pollock JI, Nadel S, Britto J, Maconochie I, Winrow A, Coen PG, Booy R, Levin M. The role of healthcare delivery in the outcome of meningococcal disease in children: case-control study of fatal and non-fatal cases. *BMJ.* 2005; 330(7506):1475.

101. Booy R, Habibi P, Nadel S, de Munter C, Britto J, Morrison A, Levin M, Meningococcal Research Group. Reduction in case fatality rate from meningococcal disease associated with improved healthcare delivery. *Arch Dis Child*. 2001; 85(5):386-90.
102. Conde KA, Silva E, Silva CO, Ferreira E, Freitas FG, Castro I, Realizado em São Paulo - SP,-Neto A, Grion CM, Moura AD, Lobo SM, Azevedo LC, Machado FR. Differences in sepsis treatment and outcomes between public and private hospitals in Brazil: a multicenter observational study. *PLoS One*. 2013; 8(6):e64790.
103. Bozza FA, Salluh JI. An urban perspective on sepsis in developing countries. *Lancet Infect Dis*. 2010; 10(5):290-1.
104. de Souza DC, Troster EJ, de Carvalho WB, Shin SH, Cordeiro AM. Availability of pediatric and neonatal intensive care units in the city of São Paulo. *J Pediatr (Rio J)*. 2004; 80(6):453-60.
105. Barbosa AP, da Cunha AJ, de Carvalho ER, Portella AF, de Andrade MP, Barbosa MC. Neonatal and pediatric intensive care in Rio de Janeiro: distribution of beds and analysis of equity. *Rev Assoc Med Bras*. 2002; 48(4):303-11.
106. Ralston ME, Day LT, Slusher TM, Musa NL, Doss HS. Global paediatric advanced life support: improving child survival in limited-resource settings. *Lancet*. 2013; 381(9862):256-65.

-
107. Weiss SL, Fitzgerald JC, Balamuth F, Alpern ER, Lavelle J, Chilutti M, Grundmeier R, Nadkarni VM, Thomas NJ. Delayed antimicrobial therapy increases mortality and organ dysfunction duration in pediatric sepsis. *Crit Care Med.* 2014; 42(11):2409-17.
 108. Wong HR, Cvijanovich N, Allen GL, Lin R, Anas N, Meyer K, Freishtat RJ, Monaco M, Odoms K, Sakthivel B, Shanley TP, Genomics of Pediatric SIRS/Septic Shock Investigators. Genomic expression profiling across the pediatric systemic inflammatory response syndrome, sepsis, and septic shock spectrum. *Crit Care Med.* 2009; 37(5):1558-66.
 109. Typpo KV, Petersen NJ, Hallman DM, Markovitz BP, Mariscalco MM. Day 1 multiple organ dysfunction syndrome is associated with poor functional outcome and mortality in the pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med.* 2009; 10(5):562-70.
 110. Collaborators GMaCoD. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2015; 385(9963):117-71.

APÊNDICES

Apêndice A - Prêmio “LUIZ POLI DE FIGUEIREDO” de melhor trabalho científico no XI FÓRUM INTERNACIONAL DE SEPSE, realizado pelo Instituto Latino-Americano de Sepse, São Paulo, SP, Brasil - setembro/2014



Apêndice B - Carta PCCM

Letters to the Editor

- Intermittent Superior Venacaval Oxygen Saturation Monitoring: A Prospective Cohort Study. *Pediatr Crit Care Med* 2014; 15:157–167
6. Russell JA, Phang PT: The oxygen delivery/consumption controversy. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:533–537
7. Ceneviva G, Paschall JA, Maffei F, et al: Hemodynamic support in fluid-refractory pediatric septic shock. *Pediatrics* 1998; 102:e19
8. Tibby SM, Hatherill M, Marsh MJ, et al: Clinicians' abilities to estimate cardiac index in ventilated children and infants. *Arch Dis Child* 1997; 77:516–518
9. Raimor PL, Han YY, Weber MS, et al: A normal capillary refill time of ≤ 2 seconds is associated with superior vena cava oxygen saturations of $\geq 70\%$. *J Pediatr* 2011; 158:968–972

DOI: 10.1097/PCC.0000000000000375

The authors reply:

We cannot agree more with the points highlighted by the authors in their letter to editor (1). The authors have once again highlighted the physiology and relationship of oxygen consumption (V_{O_2}), oxygen delivery (DO_2), and oxygen extraction (OER) the understanding of which is central to the management of shock. At the onset of tissue hypoperfusion or shock, the oxygen consumption and oxygen delivery are independent of each other and a change in oxygen delivery usually does not affect the oxygen consumption. When tissue hypoperfusion/ischemia continues, the critical DO_2 and OER are reached, meaning that the delivery is not adequate to maintain tissue oxygenation and the oxygen consumption then becomes dependant entirely on the oxygen delivery. The only way to know that the critical OER or the critical DO_2 is reached is by assessing the oxygen content of blood reaching the heart from the tissues as measured by the mixed venous oxygen saturation (SV_{O_2}) or by markers of anaerobic metabolism at the tissue level such as lactate. The clinical parameters may be normal at this stage making them unreliable for guiding resuscitative efforts based on only these parameters. Therefore, assessing this parameter particularly in patients with low oxygen delivery in the initial stages of shock is very important (2). There are no clinical "reference standards" as of yet for identifying severely impaired circulation or shock. Therefore, there is no one sign that may be used to direct resuscitative efforts. A constellation of clinical signs and biochemical parameters should be used instead. With the current understanding of the pathophysiology of shock, it appears that SV_{O_2} or its surrogate (Scv_{O_2}) and lactate are the two potential bedside markers that can help refine the management of shock.

As rightly observed by the authors (1), all the three studies that had evaluated early goal directed resuscitation using Scv_{O_2} as a marker showed significant benefits in mostly those patients who had low Scv_{O_2} values at presentation (3–5). This suggests that these patients had come at a stage where the critical DO_2 and OER had reached, and administration of more fluids, inotropes, and blood possibly improved the SV_{O_2} . In contrast, patients with normal or high Scv_{O_2} values did not show improvement because either they had yet not reached the critical DO_2 stage or they had reached a stage at

which the tissues were no longer able to extract any oxygen (late stage).

Thus, at this point, we would like only to reiterate that there is no "reference standard" or gold standard marker for identifying patients who would respond to resuscitative efforts and till such time a constellation of signs and symptoms including tissue markers of hypoperfusion such as Scv_{O_2} and lactate could be used to guide resuscitative efforts. And therapy has to be individualized as has been rightly pointed out by the authors: "the right therapy at the right time in the right patient."

The authors have disclosed that they do not have any potential conflicts of interest.

Jhuma Sankar, MD, M. Jeeva Sankar, MD, DM,
Department of Pediatrics, All India Institute of Medical
Sciences, New Delhi, India

REFERENCES

1. Bronicki R, Anas NG: The Right Therapy at the Right Time in the Right Patient. *Pediatr Crit Care Med* 2015; 16:389–390
2. Smith L, Hernan L: Shock states. In: *Pediatric Critical Care*. Fuhrman BP, Zimmerman JJ (Eds). Third Edition. Philadelphia, Mosby Elsevier, 2005, pp 394–410
3. Oliveira CF, Oliveira DS, Gottschald AF, et al: ACCM/PALS haemodynamic support guidelines for paediatric septic shock: An outcomes comparison with and without monitoring central venous oxygen saturation. *Intensive Care Med* ; 2008; 34:1065–1075. doi: 10.1007/s00134-008-1085-9
4. Sankar J, Sankar MJ, Suresh CP, et al: Early goal-directed therapy in pediatric septic shock: comparison of outcomes "with" and "without" intermittent superior venacaval oxygen saturation monitoring: a prospective cohort study*. *Pediatr Crit Care Med* 2014; 15:e157–e167
5. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al: Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group: Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345:1368–1377

DOI: 10.1097/PCC.0000000000000392

Sepsis Is SEPSIS! It's High Time to Globalize Pediatric Sepsis

To the Editor:

We read with great interest the three excellent articles on pediatric sepsis epidemiology published on the recent issue of the *Pediatric Critical Care Medicine* (1–3). These studies, added to the previously published literature, confirm that sepsis is a major life-threatening disease among children. Despite all efforts made to improve pediatric sepsis care—Surviving Sepsis Campaign guidelines, Global Sepsis Alliance, Sepsis practice parameters—sepsis remains an important cause of morbidity and mortality in the pediatric population (4–6).

Data on pediatric sepsis epidemiology are still scarce and incomplete, with contrasting information deriving from studies conducted in developed and developing countries. The three studies published in volume 15 of *Pediatric Critical Care Medicine* have shown a wide variation in prevalence and mortality of sepsis among children. Two studies conducted in the

United States by Balamuth et al (3) and Ruth et al (1) showed prevalence of sepsis ranging from 0.7% to 7.7%, with mortality rates varying from 8.2% to 14.4%. Interestingly, significant differences in prevalence and mortality were also observed by the authors with the use of two sepsis coding strategies. Although the *International Classification of Diseases* combination code (infection plus organ dysfunction) resulted in higher prevalence and lower mortality rates, the use of the Clinical Modification code for sepsis and septic shock showed lower prevalence and higher mortality rates for pediatric sepsis, with only a minority of patients being diagnosed by both methods. In the study conducted by Wang et al (2) in China, the reported prevalence and mortality rates of pediatric sepsis were 5.5% and 3.5%, respectively. The Latin American Pediatric Sepsis Study study, conducted by our group, whose results are still unpublished, used the same diagnostic criteria applied by Wang et al and observed a 42.6% prevalence and a 14.2% mortality rate for sepsis in children from 21 PICUs in five countries of Latin America.

As many authors have pointed out, several factors, such as the definition criteria, population, study design, geographic region, and timing of data collection, may influence the observed prevalence of sepsis, which may result in up to 3.5-fold difference in rates according to the methods used (7). The high variability in the data presented in these studies, including ours, suggests that the lack of a unique definition is an important obstacle for a more comprehensive understanding of the differences in epidemiology and outcome patterns of pediatric sepsis in different regions and populations over the world.

Global initiatives have proven effective in reducing the morbidity and mortality of severe adult diseases, such as sepsis, stroke, and ischemic heart diseases. We believe that it is time to do the same with pediatric sepsis. Nevertheless, global attention of pediatric sepsis can only be achieved with the standardization of definitions and diagnostic criteria, in order to incorporate the regional aspects and necessities among different populations. The search for diagnostic criteria that can be easily applied at the bedside, regardless of the differences in medical practices or economic development, may represent the first step to reduce the unquestionable burden of pediatric sepsis worldwide.

This study was performed at the Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brazil.

The authors have disclosed that they do not have any potential conflicts of interest.

Daniela C. Souza, MD, Eliane R. Barreira, MD, Hueli H. Shieh, MD, Albert Bouso, MD, PhD, Pediatrics Division, Pediatric Intensive Care Unit, Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brazil

REFERENCES

1. Ruth A, McCracken CE, Fortenberry JD, et al: Pediatric Severe Sepsis: Current Trends and Outcomes From the Pediatric Health Information Systems Database. *Pediatr Crit Care Med* 2014; 15:828–838
2. Wang Y, Sun B, Yue H, et al: An epidemiological survey of pediatric sepsis in regional hospitals in China. *Pediatr Crit Care Med* 2014; 15:814–820
3. Balamuth F, Weiss SL, Neuman MI, et al: Pediatric severe sepsis in U.S. children's hospitals. *Pediatr Crit Care Med* 2014; 15:798–805

4. Kissoon N, Carcillo JA, Espinosa V, et al: Global Sepsis Initiative Vanguard Center Contributors: World Federation of Pediatric Intensive Care and Critical Care Societies: Global sepsis initiative. *Pediatr Crit Care Med* 2011; 12:494–503
5. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al: Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including The Pediatric Subgroup: Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med* 2013; 39:165–228
6. Brierley J, Carcillo JA, Choong K, et al: Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: 2007 update from the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med* 2009; 37:666–688
7. Gaieski DF, Edwards JM, Kallan MJ, et al: Benchmarking the incidence and mortality of severe sepsis in the United States. *Crit Care Med* 2013; 41:1167–1174

DOI: 10.1097/PCC.0000000000000376

The authors reply:

We thank the authors for their interest in our study and for their appreciation of the effort to better describe the current prevalence of sepsis in American PICUs. Souza et al (1) rightly point out that a paucity of data exists regarding the epidemiologic characteristics of global pediatric severe sepsis and note the variability of prevalence in these three recently published studies (2–4). In the United States, we are fortunate to have access to large pediatric administrative and clinical databases that allow analysis of multiple centers. However, Souza et al (1) appropriately characterize the dilemma of depending on subjective *International Classification of Diseases*, 9th Edition (ICD-9) coding-based data for sepsis definition. Wang et al (4) prospectively collected data using the more clinically driven 2005 International Pediatric Sepsis Consensus Conference criteria. Meanwhile, the two American studies used ICD-9 and coding data for retrospective analysis of the Pediatric Health Information Systems (PHIS) database. We need to point out that differences in pediatric population chosen for study can account for variability in reported prevalence. In our study (2), we chose to focus on incidence of sepsis (whether using ICD-9 sepsis codes or infection plus organ dysfunction criteria) specifically in pediatric ICU patients, excluding neonates. In contrast, Balamuth et al (3), evaluated sepsis in both neonates and children, likely including both PICU and neonatal ICU patients from the PHIS database.

Regardless of differences in design of these studies, we agree that increased attempts to use global sepsis criteria would allow an “apples to apples” comparison within institutions and also across international boundaries. A recent editorial by Kissoon (6) similarly highlighted the need of a consistent global definition. Coupling of administrative databases such as PHIS with clinical databases such as VPS offers one opportunity for enhanced consistency, but likely does not allow for international comparison. A simple bedside checklist consisting of objective clinical variables would be an alternative tool that could be easy to use internationally and in both resource-rich and resource-poor settings. For any such effort, however, ongoing

Apêndice C - Utilização de recursos em crianças com sepse admitidas em 20 UTIP da América do Sul - SRU (*Standardized, severity-adjusted resource use*)

Objetivo: descrever a utilização de recursos em crianças com sepse internadas em 20 UTIPs da América do Sul.

Material e métodos: Esse estudo foi baseado no banco de dados do Estudo LAPSES (Latin American Pediatric Sepsis Study), um estudo observacional, prospectivo e multicêntrico que avaliou a prevalência e a mortalidade por sepse em crianças admitidas em 21 UTIPs da América Latina. O SRU (*Standardized, severity-adjusted resource use*) foi usado para estimar a quantidade média de recursos utilizados por sobrevivente em uma UTIP. O tempo de internação na UTIP foi usado como representativo da utilização de recursos. A medida do SRU foi ajustada pela gravidade do paciente, que no presente estudo foi estimada pelo escore PRISM. O SRU reflete a razão entre a quantidade de recursos utilizados observados em uma UTI específica e a esperada de acordo com a análise de um determinado grupo de UTIP ($SRU = \frac{\sum \text{tempo de internação na UTIP}_{\text{observado}}}{\sum \text{tempo de internação na UTIP}_{\text{esperado}}}$). O SRU para uma UTIP específica é o produto da “utilização de recursos esperada” em cada uma das cinco classes de gravidade de acordo com o PRISM, multiplicado pelo número total de crianças com sepse que sobreviveram em cada classe. Quanto maior o SRU, maior a quantidade de recursos utilizados para “produzir” o número de sobreviventes.

- Passos para o cálculo do SRU:

1. “Utilização de recursos esperada” por sobrevivente

1.1. Todos os pacientes com sepse internados nas 20 UTIP foram estratificados em cada uma das cinco classes do PRISM, coletado nas primeiras 24 horas de internação na UTIP.

1.2. Para cada uma das cinco classes do PRISM foi calculada a soma do tempo total de internação na UTIP de todos os pacientes.

1.3. A soma do tempo total de internação na UTIP de todos os pacientes em cada classe foi dividida pelo número de sobreviventes com sepse naquela classe, resultando no número médio de dias de UTIP usados por sobrevivente com sepse naquela classe. Unidades que não tiveram nenhum sobrevivente foram excluídas da análise.

2. Cálculo do SRU específico para cada UTIP

2.1. Para calcular o SRU específico de cada unidade, a “utilização de recursos esperada” para cada classe do PRISM foi primeiramente multiplicada pelo número total de sobreviventes com sepse em cada classe naquela UTIP. Esse produto é o número médio total de dias esperado para a UTIP “produzir” o número de pacientes sobreviventes naquela classe do PRISM em uma UTIP específica.

2.2. A soma do número de dias esperado em todas as classes do PRISM em uma determinada UTIP ($\sum \text{Tempo de internação UTIP}_{\text{esperado}}$), representa a soma do total de dias ajustado pela gravidade, que por sua vez representa o número médio de dias que a UTIP usa para “produzir” o número de pacientes sobreviventes observados na unidade.

2.3. Finalmente, o SRU para a UTIP é definido como a soma do tempo de internação total de todos os pacientes (Σ Tempo de internação UTIP_{observado}) dividido pelo número total de dias de internação esperado de todas as classes (Σ Tempo de internação UTIP_{esperado}).

$$\text{SRU} = \Sigma \text{ tempo de internação UTIP}_{\text{observado}} / \Sigma \text{ tempo de internação UTIP}_{\text{esperado}}$$

Resultados: Na tabela 1, apresentamos a “utilização de recursos esperada” para cada uma das cinco classes do PRISM. Na classe 1 do PRISM, a “utilização de recursos esperada” para cada criança com sepse foi de 7,97 dias, e na classe 5 do PRISM, a “utilização de recursos esperada” por criança com sepse sobrevivente foi de 30,95 dias. O tempo de internação na UTIP/sobrevivente em cada classe do PRISM é o número total esperado de dias que uma UTIP usaria para “produzir” o número observado de crianças sobreviventes sepse.

Tabela 1: “Utilização de recursos esperada”: Tempo de internação na UTIP por sobrevivente com sepse, estratificado pelo PRISM

Classes PRISM*	Pontos	Média	Número total de pacientes com sepse	Número total de Sobreviventes	Tempo de internação UTIP de todos os pacientes com sepse (dias)	Tempo de internação UTIP (dias)/Sobrevivente
1	0 - 5	3,1	101	99	789	7,97
2	6 - 10	7,8	120	114	1028	9,02
3	11 - 15	13,0	77	65	1041	16,02
4	16 - 25	19,1	80	62	1367	22,05
5	> 25	30,2	38	22	681	30,95

Na tabela 2, damos um exemplo do cálculo do SRU específico de uma das 20 UTIP participantes do estudo.

- Exemplo: A UTIP 1 gastou em média 378 dias para “produzir” 64 sobreviventes, enquanto o esperado seria que ela gastasse 688 dias. Podemos dizer que a UTIP 1 utilizou menos recursos do que o esperado para “produzir” seus 64 sobreviventes.

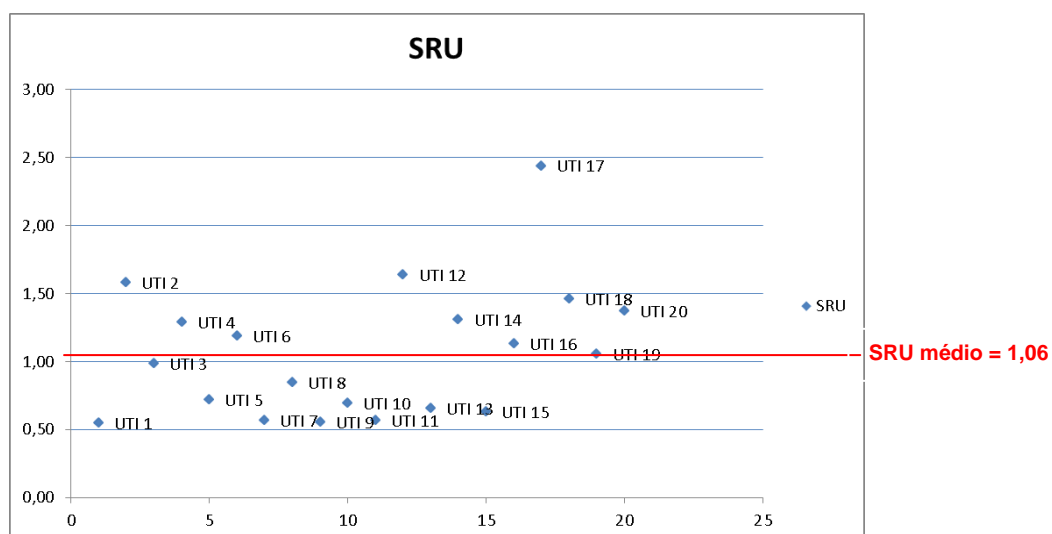
Tabela 2: SRU específico para a UTIP 1

Classes do PRISM	Pontos	Nº pacientes c/ sepse	Nº de sobreviventes	Σ Tempo de internação UTIP de todos os pacientes c/ sepse (dias)	“Utilização de recursos esperada”	Nº médio de dias de internação na UTIP para “produzir” seus sobreviventes (dias)	SRU
1	0 - 5	25	25	100	7,97	199,2	
2	6 - 10	27	27	174	9,02	243,5	
3	11 - 15	6	6	61	16,02	96,1	
4	16 - 25	4	4	23	22,05	88,2	
5	> 25	3	2	20	30,95	61,9	
Soma	-	65	64	378*	-	688#	0,548692

$$*(\Sigma \text{ Tempo de internação UTIP}_{\text{observado}} ; \# \Sigma \text{ Tempo de internação UTIP}_{\text{esperado}})$$

Nas 20 UTIPs incluídas, o SRU médio foi de 1,06, variando de 0,55 - 2,44 (Gráfico 1), o que demonstra ampla variabilidade na utilização de recursos no tratamento de crianças com sepse nas UTIPs estudadas.

Gráfico 1: SRU específico para cada uma das UTIP participantes do estudo



Conclusão: Assim como Rothen (43), observamos uma grande variabilidade na quantidade de recursos utilizados para o tratamento de crianças com sepse nesta amostra de 20 UTIPs na América do Sul. Não pudemos identificar as causas dessa ampla variabilidade na utilização de recursos. Mais estudos são necessários para elucidar os fatores associados a essa variabilidade e determinar o valor ideal de recursos a serem utilizados no tratamento de crianças com sepse na América do Sul.