



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA – CAMPUS DE SOBRAL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

NÁDIA DE SOUSA SALES

**FATORES PREDITORES PARA MORTALIDADE POR SEPSE EM UMA
UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA PEDIÁTRICA**

SOBRAL- CE
2018

NÁDIA DE SOUSA SALES

**FATORES PREDITORES PARA MORTALIDADE POR SEPSE EM UMA
UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA PEDIÁTRICA**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Ceará – *Campus* Sobral, como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde. Área de concentração: Doenças crônicas e câncer.

Orientador: Prof. Dr. Silvando Carmo de Oliveira

SOBRAL- CE

2018

NÁDIA DE SOUSA SALES

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo (a) autor (a)

- S1f Sales, Nádía de Sousa.
Fatores preditores para mortalidade por sepse em uma unidade de terapia intensiva pediátrica / Nádía de Sousa Sales. – 2019.
71 f. : il. color.
- Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Campus de Sobral, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Sobral, 2019.
Orientação: Prof. Dr. Silvando Carmo de Oliveira.
1. Sepse. 2. UTI. 3. Pediatria. I. Título.

CDD 610

NÁDIA DE SOUSA SALES

**FATORES PREDITORES PARA MORTALIDADE POR SEPSE EM UMA
UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA PEDIÁTRICA**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Ceará – *Campus* Sobral, como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde. Área de concentração: Doenças crônicas e câncer.

Aprovada em: ___/___/___

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Silvano Carmo de Oliveira (Orientador)
Universidade Federal do Ceará - *Campus* de Sobral

Profa. Dra. Hellíada Vasconcelos Chaves (Examinador)
Universidade Federal do Ceará - *Campus* de Sobral

Prof. Dr. Fernando Daniel de Oliveira Mayorga (Examinador Externo)
Universidade Federal do Ceará - *Campus* de Sobral

A Deus, por seu infinito amor e aos que,
foram para mim, cuidado, sustento e alegria.
Amo-os infinitamente!

AGRADECIMENTOS

A Deus, que me possibilita viver as alegrias desta vida e aos que me mostram seu amor e cuidado todos os dias.

A meus Pais, Iracema Melo e Furtuoso Sales, por serem meus exemplos de dedicação, humildade e amor, obrigada por me apoiarem sempre.

Em especial a Minha Mãe Iracema, que com sua doçura e paciência me orienta, acolhe e fortalece, ela me trouxe até aqui, nunca existirão formas suficientes de agradecer.

A meu irmão, Humberto Sales, pelo respeito, carinho e incentivo e ao demais familiares por me acolherem sempre e com alegria comemorarem minhas vitórias.

Ao meu noivo, grande amor e companheiro de alegrias e lutas, Eliseu Ximenes, obrigada por tanto carinho e ajuda sempre.

A minha amiga e companheira de mestrado Mara Suellem, partilhamos alegrias, dúvidas, angústias e vitórias, obrigada por ser uma irmã em minha vida.

Ao meu orientador Silvando, pela confiança e paciência.

A todos os anjos que facilitaram a realização deste trabalho e aos demais amigos que longe ou perto torcem, oram e sonham por mim.

Grata.

RESUMO

Sepse é uma síndrome causada pela resposta inflamatória sistêmica de origem infecciosa, sendo complexa e caracterizada por diferentes manifestações que podem levar à falência de um ou mais órgãos e até à morte. O presente trabalho tem o objetivo de identificar fatores preditores para mortalidade por sepse em pacientes pediátricos internado em uma Unidade de Terapia Intensiva (UTI). A amostra foi composta de todos os documentos hospitalares de pacientes admitidos no período de abril de 2016 a abril de 2018 com diagnóstico confirmado de sepse, advindos da emergência pediátrica, clínica pediátrica, centro cirúrgico ou encaminhada por outros hospitais e que permaneceram no setor por mais de 24 horas. As variáveis neonatais, pediátricas e intra-hospitalares foram relacionadas ao desfecho utilizando a regressão logística multivariada, por meio do Software R. Foram incluídos 209 prontuários, das quais 11% vieram a óbito, a maioria menores de 1 ano e do sexo feminino. A variável prematuridade está relacionada ao pior desfecho mas, ao fim do ajuste do modelo e exclusão das variáveis não significativas ou viesadas, restaram como significativas, choque séptico ($\exp\{1,257\} = 3,51$), PIM II abaixo de 15%, ($\exp\{1,712\} = 5,54$), internação até o 28º dia de nascimento ($\exp\{1,540\} = 4,66$), e comorbidades ($\exp\{1,129\} = 3,09$). Medidas para redução da prematuridade e manejo durante a internação de recém-nascidos, atenção aos pacientes com múltiplas doenças e atualização dos protocolos de sepse instituídos são medidas que reduziriam o impacto negativo dessas variáveis.

Palavras-chave: Sepse. UTI. Pediatria.

ABSTRACT

Sepsis is a syndrome caused by the systemic inflammatory response of infectious origin, being complex and characterized by different manifestations that can lead to the failure of one or more organs and until death. The present study aims to identify predictive factors for sepsis mortality in pediatric patients hospitalized in an Intensive Care Unit (ICU). The sample consisted of all hospital records of patients admitted from April 2016 to April 2018 with a confirmed diagnosis of sepsis, arising from pediatric emergency, pediatric clinic, surgery center or referred by other hospitals and who remained in the sector for more of 24 hours. Neonatal, pediatric and in-hospital variables were related to the outcome using multivariate logistic regression, using Soltware R. Form included 209 children, of whom 11% died, most of them younger than 1 year and female. The prematurity variable was related to the worst outcome, but at the end of the model adjustment and exclusion of the non-significant or biased variables, there remained as significant, septic shock ($\exp \{1,257\} = 3.51$), IMP II below 15%, $\exp \{1,712\} = 5.54$), hospitalization up to the 28th day of birth ($\exp \{1,540\} = 4.66$), and comorbidities ($\exp \{1,129\} = 3.09$). Measures to reduce prematurity and management during the hospitalization of newborns, attention to patients with multiple diseases and update of established sepsis protocols are measures that would reduce the negative impact of these variables.

Keywords: Sepsis. ICU. Pediatrics.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Parâmetros de normalidade para os critérios de SIRS e pressão arterial de acordo com as faixas etárias. Fonte: ILAS (2016).	23
Quadro 2: Critérios para definição de disfunções orgânicas em pediatria.	24
Quadro 3: Métodos para reavaliação do estado de perfusão e alvos terapêuticos na sepse pediátrica.....	29
Quadro 4: Descrição das variáveis.....	43

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Gráfico de setor da Variável Desfecho.....	44
Figura 2: Gráfico de barras completas da variável Desfecho com Sexo (Esquerda) e Idade (Direita).....	45
Figura 3: Gráfico de barras completas do diagnóstico final (Abdômen Agudo e Pneumonia) pelo tempo de internação no setor de origem.....	46
Figura 4: Gráfico de barras completas do diagnóstico (Abdômen Agudo e Pneumonia) pelo PIM.....	47
Figura 5: Desfecho dos pacientes de acordo com a abertura do protocolo	48
Figura 6: Gráfico de barras completas do PIM por necessidade de VMI	49
Figura 7: Gráfico de barras completas do desfecho do paciente de acordo com a prematuridade	50
Figura 8: Gráfico de barras completas da abertura do protocolo SEPSE por tempo de internação	51
Figura 9: Ajuste do modelo inicial.....	53
Figura 10: Componente do Desvio.....	55

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Diagnóstico (Abdômen Agudo e Pneumonia) estratificado pelo tempo de internação.....	46
Tabela 2: PIM estratificado por diagnóstico (Abdômen Agudo e Pneumonia).....	47
Tabela 3: Desfecho dos pacientes de acordo com a abertura do protocolo.....	48
Tabela 4: PIM por necessidade de VMI	49
Tabela 5: Desfecho do paciente de acordo com a prematuridade	50
Tabela 6: Abertura do protocolo SEPSE por tempo de internação no setor de origem	51
Tabela 7: Ajuste do modelo inicial.....	52
Tabela 8: Ajuste do modelo final	55

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACCM	American College of Critical Care Medicine
ACCM	American College of Critical Care Medicine
ACCP	American College of Chest Physicians
ADNM	Atraso no Desenvolvimento Neuropsicomotor
AIC	Akaike Information Criterion
ALT	Alamina aminotransferase
Bpm	Batimentos por minuto
CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
CaO₂	Conteúdo Arterial de O ₂
CEP	Comitê de Ética e Pesquisa
CNS	Conselho Nacional de Saúde
CONEP	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
DC	Débito Cardíaco
DP	Desvio Padrão
ECG	Escala de Coma de Glasgow
ECMO	Oxigenação Extracorpórea por Membrana
FC	Frequência Cardíaca
FiO₂	Fração Inspirada de O ₂
FNT-α	Fator de Necrose Tumoral α
FR	Frequência Respiratória
HRN	Hospital Regional Norte
IL-1	Interleucina 1
ILAS	Instituto Latino-Americano de Sepsis
IMC	Índice de Massa Corpórea
lpm	Inspirações por minuto
IPSCC	International Pediatric Sepsis Consensus Conference
JAMA	Journal of the American Medical Association
NA	Não se aplica
OMS	Organização Mundial da Saúde
P5	Percentil 5
P95	Percentil 95
PA	Pressão Arterial
PaCO₂	Pressão Parcial de O ₂ no sangue arterial
PALS	Pediatric Life Support
PAMP	Padrões Moleculares Associados a Patógenos
PaO₂	Pressão Parcial de O ₂ no sangue arterial
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PAV	Pneumonia Associada a Ventilação Mecânica

PCR	Proteína C- reativa
PCT	Procalcitonina
PEG	Gastrostomia Endoscópica Percutânea
PIM II	Pediatric Index of Mortality
PRAS	Pneumonia Associada a Assistência a Saúde
PRRs	Receptores e Reconhecimento de Padrão
RNA	Ácido Ribonucleico
RNI	Razão Normalizada Internacional
RTVC	Teste da Razão de Verossimilhança
RV	Razão de Verossimilhança
RVS	Resistência Vascular Sistêmica
SatO2	Saturação de O2
SCCM	Society Critical Care Medicine
SF	Soro Fisiológico
SIH-SUS	Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome

LISTA DE SÍMBOLOS

% -	Porcentagem
> -	Maior que
<-	Menos que
≥ -	Maior ou igual
≤-	Menor ou igual
a	Anos
Hg-	Mercúrio
ml -	Mililitro
Kg	Quilograma
h -	Hora
dL -	Decilitro
ng -	Nanograma
mm -	Milímetro
°C -	Grau Celsius
O₂-	Oxigênio
CO₂-	Dióxido de carbono
DO₂-	Oferta de oxigênio
CO₂-	Consumo de oxigênio
α -	Alfa
NA-	Sódio
K-	Potássio
ng -	Nanograma
mmol	Milimol
Log	Logaritmo
X²	Qui-quadrado

SUMÁRIO

1.INTRODUÇÃO	17
2.JUSTIFICATIVA E RELEVÂNCIA	18
3.REFERENCIAL TEÓRICO.....	19
3.1 Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica.....	19
3.2 Histórico e conceitos da sepse	21
3.3 Semelhança e diferenças entre a sepse na população pediátrica e adulta.....	25
3.4 Fisiopatologia da sepse pediátrica	27
3.5 Protocolos.....	28
3.6 Fatores preditores	31
4. HIPÓTESE	34
5. OBJETIVOS	34
5.1 Objetivo Geral	34
5.2 Objetivos Específicos	34
6 MATERIAIS E MÉTODOS	35
6.1 Tipos de Estudo	35
6.2 Local e período do estudo.....	35
6.3 Amostra.....	35
6.3.1 Critérios de inclusão	35
6.3.2 Critérios de exclusão	36
6.4Variáveis.....	36
6.4.1Variáveis neonatais	36
6.4.2Variáveis pediátricas.....	37
6.4.3 Variáveis intra-hospitalares.....	37
6.5 Coleta de dados.....	38
6.6 Análise Estatística.....	38
6.6.1. Modelo de regressão logística	38
6.6.2 Estimação dos parâmetros.....	39
6.6.3 Significância das variáveis	40

6.6.4 Teste de Hipóteses.....	41
6.6.4.1 Procedimento para a realização de um teste de Hipóteses.....	41
6.6.4.2 Teste de Hipótese Qui-quadrado	42
6.6.5. Variáveis estudadas	43
7. RESULTADOS.....	44
7.1 Ajuste do modelo	52
7.2 Interpretação dos parâmetros estimados	56
9. CONCLUSÃO	62
REFERÊNCIAS.....	63
ANEXO	71
APÊNDICE.....	72

1. INTRODUÇÃO

Sepse é definida como a síndrome da resposta inflamatória sistêmica (Systemic Inflammatory Response Syndrome- SIRS), associada a uma infecção confirmada ou não (BARRETO et al., 2016). Atualmente passou a ser definida como uma disfunção orgânica potencialmente fatal em virtude de uma resposta desregulada do organismo frente a uma infecção (SINGER et al., 2016; SOUZA; BRANDÃO; PIVA, 2018). Quando a doença evolui para disfunção de um ou mais órgãos é chamada de sepse grave e, se há hipotensão que não responde à reposição fluida, é enquadrada em choque séptico (KOENIG et al., 2010). Pode estar relacionada a qualquer foco infeccioso, sendo as mais comumente associada à pneumonia, responsável pela metade dos casos relatados, à infecção intra-abdominal e à infecção urinária. (KOENIG et al., 2010; ILAS, 2015).

Considerada um problema de saúde pública, apesar de todos os esforços, a sepse grave e o choque séptico permanecem como uma das principais causas de óbitos em crianças (PEDRO; MORCILLO; BARACAT, 2015; BARROS; MAIA; MONTEIRO, 2015; SOUZA; BRANDÃO; PIVA, 2018). As taxas podem chegar a 20% em países desenvolvidos e 50% em países em desenvolvimento, por vários fatores, desde a cobertura vacinal deficiente, à dificuldade de acesso aos serviços de saúde, à falta de leitos hospitalares, até a ausência de protocolos modernos de tratamento ou à adesão a eles (PEDRO; MORCILLO; BARACAT, 2015; LANZIOTTE et al., 2016). A sua incidência nessa população tem aumentado devido ao grande número de recém-nascidos prematuros e à maior sobrevivência de pacientes com doenças graves, que são considerados de maior risco para sepse (GONIN, 2012).

A sepse tem fisiopatologia complexa, sinais clínicos variáveis e inespecíficos, acomete grupos heterogêneos de pessoas, e os fatores determinantes para má evolução e óbito pela doença não estão bem esclarecidos, mas parecem sofrer influências de variáveis epidemiológicas, achados clínicos no momento da admissão, agente etiológico envolvido e presença de comorbidades. O tempo de diagnóstico e as reações de resposta do hospedeiro à infecção, como a presença de imunossupressão decorrente de neoplasias, infecção pelo vírus da imunodeficiência

adquirida ou uso de imunossupressores e características genéticas também são importantes (ILAS, 2015; SOUZA; BRANDÃO; PIVA, 2018).

Júnior S. (2006), em seu estudo incluindo 65 hospitais e 75 UTI Adulto de todas as regiões do Brasil, observou que a mortalidade global dos pacientes sépticos foi de 46,6%. Quando se avaliou os pacientes com choque séptico, a mortalidade encontrada foi de 65,3% e, nos casos de sepse grave, de 34,4%. No Brasil, de acordo com dados do Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde (SIH-SUS), a mortalidade na população pediátrica pode chegar a 20,5%, em sua maioria menores de 1 ano (JÚNIOR S, 2006).

Medidas como internação em UTI, monitorização adequada e tratamento direcionado à estabilização dos parâmetros clínicos e laboratoriais, início de drogas vasoativas em tempo oportuno e sua adequada manipulação determinam a evolução do quadro e a presença ou não de complicações e sequelas (PEDRO; MORCILLO; BARACAT, 2015; BARROS; MAIA; MONTEIRO, 2015). Outro fato é entender as diferenças no manejo e evolução da doença na população pediátrica, como as peculiaridades do perfil hemodinâmico, a resposta farmacocinética e farmacodinâmica à medicação, maior risco de hipoglicemia, evolução mais rápida para quadros de insuficiência respiratória e outras (GONIN, 2012).

Outro impacto dessa doença é nos gastos do setor público e privado (BARRETO et al., 2016). As estimativas indicam que o custo da sepse nos Estados Unidos da América é anualmente de cerca de 17 bilhões de dólares, na Europa varia entre 26 a 32 milhões de dólares. No Brasil tais gastos podem chegar a 10.595 dólares, com um gasto diário médio de 1.028 dólares, ocorrendo uma relação direta entre gastos, gravidade e tempo de internação (SOGAYAR et al., 2008). Tais gastos ocorrem em razão da necessidade de terapias para substituição das disfunções orgânicas, medicamentos de alto custo e exigência de seguimento minucioso do paciente por parte da equipe de saúde (NANGINO et al., 2012).

2. JUSTIFICATIVA E RELEVÂNCIA

Até o momento foram realizadas três grandes conferências para atualização dos conceitos da sepse na população adulta, a Sepsis-1, Sepsis-2 e Sepsis-3, nos anos de 1992, 2001 e 2016, respectivamente. No entanto, no contexto pediátrico, tais definições não foram revisadas desde 2005, o que representa uma grande limitação

para um melhor manejo da doença nessa população (SIMPSON, 2018; SCHLAPBACH et al., 2018; SATRIANO, 2018).

Considerando que a maior parte das mortes em crianças menores de cinco anos no mundo são atribuídas a seis grandes causas, que são: diarreia, malária grave, infecção neonatal, pneumonia, parto prematuro ou asfixia neonatal, que as causas infecciosas são responsáveis pela maioria dos casos que evoluem com sepse grave ou choque séptico e, diante das peculiaridades pediátricas, que incluem o sistema imunológico deficiente, doenças congênitas e vulnerabilidades inerentes da infância, reiteram-se a necessidade de novas investigações quanto ao impacto da sepse na população pediátrica e quais fatores estariam relacionados ao mal prognóstico (PEDRO; MORCILLO; BARACAT, 2015).

Apesar dos estudos já realizados em outros centros e países, as características da sepse e a resposta ao tratamento vão depender do local e das condições clínicas que a doença surge, portanto, conhecer essas diferenças contribuirá para uma melhor orientação de protocolos atualizados no diagnóstico e tratamento da sepse e, ao identificar os fatores que influenciam a ocorrência da sepse e seu mau prognóstico, tem-se bases para prevenção de novos casos, tratamento mais adequado, menor mortalidade pela doença e redução de gastos no setor público.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica

A ideia do cuidado intensivo teve origem no conflito da Crimeia, em 1854, quando Florence Nightingale atendeu na Turquia, junto a 38 enfermeiras, soldados britânicos em estado grave e utilizou medidas preventivas para evitar infecções e epidemia com marcada redução de mortalidade dos mesmos (FRANÇA; ALBUQUERQUE; SANTOS, 2013; CAMELO, 2015; JÚNIOR A. et al., 2018).

Evoluindo ao longo do tempo, mas seguindo os mesmos objetivos iniciais, a UTI é definida como serviço hospitalar com o objetivo de atender usuários em condições clínicas graves ou de risco, clínico ou cirúrgico, necessitando de cuidados intensivos, assistência médica, de enfermagem 24 horas por dia, monitorização contínua, além de equipamentos e equipe multidisciplinar especializada (FRANÇA, ALBUQUERQUE; SANTOS, 2013; CÂNDIDA, 2013; SAMPAIO et al., 2017).

As primeiras Unidades de Terapia Intensiva instaladas no Brasil surgiram na década de 1970, com o intuito de concentrar pacientes com alto grau de complexidade em uma área hospitalar adequada, requerendo a disponibilidade de infraestrutura própria, com provisão de equipamentos e materiais, além da capacitação de recursos humanos para o desenvolvimento do trabalho com segurança (MEDEIROS, 2012).

A depender da demanda, as Unidades definem critérios e são nomeadas como UTI Adulto, Pediátrica, Neonatal e Especializada, esta última voltada a atender pacientes em condições específicas, como em queimados e agravos coronarianos (BRASIL, 1998; BRASIL, 2017). Estas devem corresponder a 6% dos leitos totais do serviço hospitalar de nível terciário, quando este tiver capacidade instalada igual ou superior a 100 leitos, sendo necessário o estabelecimento de critérios de classificação, de acordo com a incorporação de tecnologia, especialização de recursos e área física disponível (BRASIL, 1998).

As UTIs pediátricas atendem pacientes de 28 dias a 14 ou 18 anos, variando de acordo com cada rotina hospitalar. Conta com estrutura necessária para atender as crianças gravemente enfermas, com assistência especializada para prestação de cuidados intensivos e tecnologias cada vez mais aprimoradas, na tentativa de preservar a vida desses pacientes. Um conjunto que consome muitos recursos e gera gastos, refletindo o grande desafio não só na assistência, mas também na gestão desses ambientes, garantindo atendimento de qualidade e com menor custo possível (BRASIL, 1998; LINO; CALIL, 2008; NASCIMENTO; ERDMSMM, 2009; DA SILVEIRA FERNANDES et al., 2011; SANTOS et al., 2017).

Junto com as demais unidades de cuidados intensivos, a UTI Pediátrica representa o setor onde mais ocorrem eventos adversos, o que podem estar relacionados ao estado de gravidade dos pacientes admitidos, possibilitando mais falhas assistenciais, ao tempo de internação prolongado, utilização de procedimentos e medicações específicas (PADILHA et al., 2015).

Outra desvantagem é que, diante da rotina do setor, dos recursos técnicos, alarmes de bombas e monitores, o ambiente configura-se como mais agressivo, tenso e traumatizante para as crianças, suas famílias e os profissionais de saúde, representando cenário para o desenvolvimento de protocolos e projetos de humanização (MOLINA et al., 2009; CÂNDIDA, 2013; SAMPAIO et al., 2017)

O perfil dos pacientes internados em uma UTI pediátrica brasileira é específico e varia diante das características sociais e clínicas (EINLOFT, 2002). ALVES (2014)

determina a taxa de mortalidade de 14,2% e a mediana de idade de 11 meses ao estudar 1.186 crianças internadas no período de 1990 a 1994 em uma UTI Pediátrica. Outras literaturas referem-se à média de idade de 17,5 meses (LANETZKI et al., 2012. ALVES, 2014). Einloft (2002) relatam que a idade prevalente é de menores de 1 ano de idade e a maioria do sexo masculino, e que a sepse foi a principal doença associada à maior mortalidade. Weiss et al. (2015), em um estudo realizado em 2015 com 7.000 crianças internadas em uma UTI pediátrica de 26 países, observou que a sepse grave teve prevalência de 8,2%, variando de 6,2% na Europa e 23,1% na África, e a mortalidade por sepse foi de 25%.

As doenças respiratórias dentre os muitos diagnósticos que levam as crianças à UTI Pediátrica, configuram a terceira causa de óbito, subsequente às afecções originadas no período perinatal e às anomalias cromossômicas/malformações congênitas, estado relacionado às peculiaridades anatômicas das vias aéreas a características fisiológicas e imunológicas das crianças (ALVES, 2014; ANDRADE et al., 2016).

3.2 Histórico e conceitos da sepse

O termo sepse (sêpsis) significa carne podre e putrefada (DONOSO et al., 2013; SÃO PEDRO; MORCILLO; BARACAT, 2015 2015; BRAVO; VIQUEIRA; BENCOMO, 2015). Citada ao longo da história nos poemas de Homero (700 a.C), como em *Íliada*: *É já a décima segunda aurora para o cadáver ali jazente, mas nem a carne se decompôs, nem os vermes a consomem, os que comem os homens mortos na guerra*. Hipócrates no século VI a.c., descreve o contexto de seus sinais: a palidez da pele, a frieza de extremidades, o suor frio (DANOSO et al., 2013; BRAVO; VIQUEIRA; BENCOMO, 2015). Pasteur e Koch, no século XIX, definiu o processo de fermentação ou putrefação de matéria orgânica por microorganismos (BRAVO; VIQUEIRA; BENCOMO, 2015). E, no contexto de endemias e epidemias como na epidemia da peste, que, na sua forma septicêmica, dizimou um terço da população europeia no século XIV, teve e tem grande impacto na história da humanidade (SÃO PEDRO; MORCILLO; BARACAT, 2015 2015).

Em um caminho para a definição da Sepse, H. Schottmüller, em meados de 1914, observou que a mesma está presente a partir de um foco, do qual, bactérias

patogênicas constantemente ou periodicamente invadem a corrente sanguínea de tal forma que causam sintomas subjetivos e objetivos (DONOSO et al., 2013). A partir desse século e da descrição da fisiologia da sepse, bem como da adoção de novas medidas de tratamento, a mortalidade pela doença foi reduzida, além disso ocorreu a descoberta dos antibióticos o que contribuiu significativamente no seu prognóstico (BRAVO; VIQUEIRA; BENCOMO 2015).

Em 1992, em uma reunião entre a Society Critical Care Medicine (SCCM) e American College of Chest Physicians (ACCP), observaram que as diferentes definições como septicemia, síndrome séptica ou infecção generalizada levava a uma limitação para o tratamento dos pacientes e para desenvolvimentos de pesquisas, e assim foi elaborado um consenso no sentido de padronizar as nomenclaturas que, com algumas limitações, continuam sendo utilizadas até hoje de forma geral (BRAVO; VIQUEIRA; BENCOMO, 2015; RANDOLPH; MCCULLOH, 2018).

Na população pediátrica não existia uma normatização de conceitos da sepse até 2005, mesmo com grande prevalência da doença. A ausência das definições era justificada pelo caráter dinâmico e complexo da sepse e de certas peculiaridades da infância, como os diferentes grupos etários, variações fisiológicas dos sinais vitais, diferentes agentes infecciosos e os fatores predisponentes (ILAS, 2016; RANDOLPH; MCCULLOH, 2018).

Os membros da *International Pediatric Sepsis Consensus Conference* (IPSCC) publicaram, em 2005, definições exclusivas para a faixa etária pediátrica, baseadas nos conceitos de sepse para a população adulta, nas definições de sepse pediátrica de diversos autores e nos escores de disfunção orgânica usados em adultos e em crianças (ILAS, 2016. RANDOLPH; MCCULLOH, 2018). Sendo as seguintes definições:

1. Síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS): presença de pelo menos dois dos seguintes critérios, sendo um deles obrigatoriamente: alteração da temperatura ou do número de leucócitos.

1. Alteração de temperatura corpórea - hipertermia ou hipotermia.

2. Taquicardia - frequência cardíaca (FC) > 2 desvios padrões (DP) acima do normal para idade na ausência de estímulos externos; ou outra elevação inexplicável

por um período de tempo 0,5 a 4 horas OU para criança <1 ano bradicardia, definida como FC < percentil 10 para idade na ausência de estímulos externos, drogas β -bloqueadoras ou doença cardíaca congênita; ou outra redução inexplicável por um período de tempo de 30 minutos.

3. Taquipneia - frequência respiratória (FR)>2DP acima do normal para idade OU necessidade de ventilação mecânica para um processo agudo não relacionado à doença neuromuscular de base ou necessidade de anestesia geral.

4. Alteração de leucócitos – leucocitose ou leucopenia não secundárias à quimioterapia, ou presença de formas jovens de neutrófilos no sangue periférico. (ILAS, 2016)

Quadro 1: Parâmetros de normalidade para os critérios de SIRS e pressão arterial de acordo com as faixas etárias. Fonte: ILAS (2016).

Idade	FC (bpm)		Leucócitos		FR (ipm)	Temperatura (°C)	PAS (mmHg) P5
	P95	P5	P95	P5			
1m-1 ^a	>180 <90	ou	>17,5	ou < 5,0	>34	>38,5 ou <36	<75
>1-5 ^a	>140	NA	>15,5	ou <6,0	>22	>38,5 ou <36	<74
>5-12 ^a	>130	NA	>13,5	ou <4,5	>18	>38,5 ou <36	<83
>12-18 ^a	>110	NA	>11,0	ou <4,5	>14	>38,5 ou <36	<90

2. Infecção: doença suspeita ou confirmada (com base em culturas positivas, anatomia patológica, testes de amplificação de RNA ou ainda por exame clínico, de imagem ou testes laboratoriais), causada por qualquer patógeno infeccioso ou a síndrome clínica associada com alta probabilidade de infecção.

3. Sepsis: se caracteriza pela presença de dois ou mais sinais de SIRS, sendo um deles hipertermia/hipotermia e/ou alteração de leucócitos, concomitantemente à presença de quadro infeccioso confirmado ou suspeito.

4. Sepsis grave: caracteriza-se pela presença de sepsis e disfunção cardiovascular OU respiratória OU duas ou mais disfunções orgânicas entre as demais.

5. Choque séptico: sepsis e disfunção cardiovascular (ILAS, 2016)

Sublinha-se que se ocorrer febre quatro horas antes da chegada do paciente ao hospital, ela deve ser documentada como SIRS e, em casos em que se possa realizar a contagem de leucócitos, deve ser considerada para o diagnóstico de SIRS a presença de alteração de temperatura e da frequência cardíaca ou da frequência respiratória (ILAS, 2016; RANDOLPH; MCCULLOH 2018).

Quadro 2: Critérios para definição de disfunções orgânicas em pediatria. Fonte: ILAS (2016).

Sistemas	Disfunções
Cardiovascular	Apesar da administração de fluídos endovenosos $\geq 40\text{mL/kg}$ em uma hora, presença de: <ul style="list-style-type: none"> - hipotensão arterial OU necessidade de medicação vasoativa para manter a PAS dentro dos valores normais OU dois dos seguintes parâmetros de perfusão orgânica inadequada: <ul style="list-style-type: none"> ° tempo enchimento capilar (TEC) prolongado; ° diferença entre a temperatura central e a periférica $> 3^{\circ}\text{C}$; ° oligúria (débito urinário $< 0,5 \text{ mL/kg/h}$) ° acidose metabólica inexplicável; ° lactato acima de 2 vezes o valor de referência.
Respiratória	<ul style="list-style-type: none"> - $\text{PaCO}_2 > 20 \text{ mmHg}$ acima da $\text{PaCO}_2\text{basal}$ OU - $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ na ausência de cardiopatia cianótica ou doença pulmonar pré-existente OU - Necessidade de $\text{FiO}_2 > 50\%$ para manter $\text{SatO}_2 \geq 92\%$ OU

	- Necessidade de ventilação não invasiva (VNI) ou ventilação mecânica (VM).
Neurológica	- Escala de coma de Glasgow (ECG) ≤ 11 OU - Alteração aguda do nível de consciência com queda ≥ 3 do nível anormal da ECG basal.
Hepática	- Aumento significativo de bilirrubinas totais (≥ 4 mg/dL) OU - ALT/TGP ≥ 2 vezes maior que o limite superior para idade.
Renal	- Creatinina ≥ 2 vezes que o limite superior para idade OU - Aumento de creatinina de 2 vezes em relação ao basal.
Hematológica	- Plaquetas $< 80.000/mm^3$ ou redução de 50% no número de plaquetas em relação ao maior valor registrado nos últimos 3 dias OU - Alteração significativa de RNI (> 2).

Na presença de um quadro infeccioso, convém-se cogitar a presença de sepse e ficar atento a qualquer sinal de gravidade como as alterações do nível de consciência e alterações na perfusão tecidual. Outros sinais e sintomas a serem observados são: febre ou hipotermia, taquicardia inexplicável, taquipneia inexplicável, sinais de vasodilatação periférica, choro inexplicado, e parâmetros laboratoriais ou monitorados de forma invasiva, como diminuição de resistência vascular periférica e débito cardíaco, aumento do consumo de oxigênio, leucocitose e neutropenia, além de acidose láctica, alterações de função renal ou hepática inexplicáveis e trombocitopenia (CARIBÉ, 2013; ILAS, 2016).

3.3 Semelhança e diferenças entre a sepse na população pediátrica e adulta

A evolução da sepse tanto na população adulta quanto pediátrica depende do tempo até o diagnóstico e tratamento. Para as crianças, a cada hora transcorrida, a mortalidade aumenta em 40%. Na presença de hipotensão arterial adiciona-se 4,4%, atraso de enchimento capilar para 7,6%, e, quando ambas as condições estão presentes, aumenta para 27% (DONOSO et al., 2013).

As diferenças quanto aos padrões de resposta envolvem principalmente as adequações cardiovasculares. No adulto, durante o choque séptico, ocorre um aumento do Débito Cardíaco e diminuição da resistência vascular periférica em 90% dos casos, sendo o principal determinante do consumo de oxigênio (VO_2) (DONOSO et al., 2013. GONIN, 2013). O padrão hemodinâmico característico é o de um estado hiperdinâmico associado a vários graus de paralisia vasomotora. A disfunção miocárdica é compensada por dois mecanismos, tais como taquicardia sinusal e dilatação ventricular, apresentando pior prognóstico vital aqueles pacientes que falham no desenvolvimento desses mecanismos de forma eficiente (DONOSO et al., 2013).

Nas crianças, pode ocorrer o mesmo padrão em 20% dos casos, uma diminuição do débito cardíaco e aumento da resistência vascular periférica em 58% ou uma queda de ambos em 22%, e o principal determinante do consumo é a oferta de O_2 (DO_2) (GONIN, 2013). Crianças apresentam pressão arterial (PA) proporcionalmente mais baixa que adultos e utilizam como forma compensatória o aumento da resistência vascular sistêmica e da frequência cardíaca. Ao longo do tempo e do desenvolvimento da infecção, a taquicardia não é mais efetiva e ocorre vasoconstrição que culmina na hipotensão do paciente, justificando a mesma como um sinal tardio em choque séptico na população pediátrica. O choque pode ser classificado como “*quente*” ou “*frio*” em termos de resposta à hipoperfusão, que corresponde à vasodilatação ou vasoconstrição periférica, respectivamente (FREITAS, 2017).

O desequilíbrio entre a oferta e consumo de O_2 leva à hipóxia secundária, e esta ao choque séptico. A DO_2 depende primariamente do débito cardíaco (DC) e do conteúdo arterial de O_2 (CaO_2). O DC depende da interação da pré-carga (volemia), contratilidade (inotropismo) e pós-carga (RVS). Qualquer alteração em um desses componentes ocasiona hipoperfusão tecidual e déficit de DO_2 (GONIN, 2013). Nesse contexto o paciente adulto morre por disfunções vasculares, e o pediátrico por disfunção cardíaca. Uma semelhança entre as populações é que, após a ressuscitação inicial, o desenvolvimento de um estado de imunossupressão é observado (GONIN, 2013).

Outras diferenças estão relacionadas às respostas farmacocinética e farmacodinâmica das medicações, que é alterada em criança, necessitando de maior atenção no tratamento e ajuste de drogas vasoativas. Crianças proporcionalmente

necessitam de maior quantidade de fluidos, com volume de ressuscitação inicial de soro fisiológico de 40 a 60 mL/kg, podendo chegar até 200 mL/Kg (GONIN, 2013).

Além do maior risco de desenvolver hipoglicemia, das dificuldades de acesso central, evolução mais facilmente para insuficiência respiratória e na virtude de uma menor capacidade residual funcional, o sistema imunológico da criança é diferente do adulto quanto à função inata e adaptativa, que só estará totalmente desenvolvida na adolescência, o que acarreta uma maior suscetibilidade a infecções graves de vários organismos (ILAS, 2016).

3.4 Fisiopatologia da sepse pediátrica

As respostas orgânicas frente à sepse envolvem uma série de eventos complexos, incluindo respostas inflamatórias, reações humorais e celulares e anormalidades circulatórias, e as principais variáveis fisiopatológicas incluem a resposta do hospedeiro e as características do organismo infectante (HENKIN et al., 2009).

A inflamação é composta pela imunidade inata, a primeira linha de defesa do organismo, e a adaptativa, que funciona como uma memória imunológica e segunda defesa e se desenvolve diante de um agente infeccioso. Ela é essencialmente protetora, tendo o objetivo de eliminar o agente agressor e reparar os tecidos lesados. Os leucócitos são as principais células da resposta imunológica inata, compostos pelos monócitos, macrófagos, neutrófilos, eosinófilos e basófilos (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2013; RITTER; FLOWER; HENDERSON, 2016).

Os Receptores de Reconhecimento de Padrão (PRRs) presentes em praticamente todos os organismos em células como macrófagos, mastócitos e células dendríticas, e cujo principal são os receptores Toll-like, reconhecem produtos comuns existentes em patógenos, chamados de Padrões Moleculares Associados a Patógenos (PAMP) e ativam a imunidade inata (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2013; RITTER; FLOWER; HENDERSON, 2016)

A partir deste reconhecimento, ocorre a liberação de citocinas, como Interleucina 1 (IL-1) e o Fator de Necrose Tumoral (FNT- α), que levam à vasodilatação e exsudação de fluidos e expressão de moléculas de adesão nas superfícies celulares e posterior ativação da imunidade adaptativa. O exsudado ativa, por meio de seus componentes, quatro cascatas enzimáticas, o sistema complemento, o sistema de

coagulação, o sistema fibrinolítico e o sistema de cininas, estes levando à resposta inflamatória (HENKIN et al., 2009; KUMAR; ABBAS; ASTER, 2013; RITTER; FLOWER; HENDERSON, 2016).

Localmente este processo se apresenta com sinais: calor, rubor, tumor, dor e perda da função. De forma sistêmica: febre, leucocitose, liberação de proteínas como a C-reativa, α 2-macroglobulina, fibrinogênio, α 1-antitripsina, e outros. As citocinas são proteínas multifuncionais e, nesse contexto, são divididas em pro-inflamatórias e anti-inflamatórias e formam uma rede complexa com influências na sua própria produção e produzidas em resposta a um estímulo, desempenham seu papel e logo são degradadas (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2013; RITTER; FLOWER; HENDERSON, 2016).

O desequilíbrio das reações imunes pode resultar em respostas exacerbadas gerando lesão dos tecidos, colapsos de vasos e falência múltiplas de órgãos e até uma resposta hipoinflamatória, um quadro de imunossupressão, que é uma diminuição da resposta imune diante do agressor (SOUZA, 2003; HENKIN et al., 2009; CARIBÉ, 2013). Na sepse, portanto, existe uma alteração do metabolismo celular, um estado hemodinâmico hiperdinâmico e disfunções cardiovasculares (CARIBÉ, 2013).

3.5 Protocolos

Em virtude do impacto da sepse e da característica de suas disfunções, desde 2003 especialistas se reúnem para definir as melhores condutas para tratamento da sepse, segundo estudos e evidências clínicas. Surgiu então o protocolo internacional, um guidelines divulgação pelo American College of Critical Care Medicine (ACCM), revisado ao longo dos anos e já tendo resultados positivos, como a diminuição da taxa de mortalidade e custos no tratamento (ILAS, 2016).

Em pediatria, a suspeita de sepse, sepse grave e choque séptico já são indicação de abrir o protocolo. A instituição, entretanto, decidirá, de acordo com seus recursos financeiros, profissionais e fluxos se será aberto na presença de SRIS e suspeita de infecção ou a partir de presença de disfunção orgânica em pacientes com suspeita de infecção grave, priorizando, nesse caso, o atendimento dos casos mais

graves. O indicado é que deva ser aberto antes que ocorra a hipotensão, que é um sinal muito tardio de choque em crianças (ILAS, 2016; BRAVO, 2015).

Na primeira hora de abertura do protocolo é recomendada uma monitorização hemodinâmica adequada, administração de O₂ com intuito de manter uma SPO₂ >92% por meio de máscara não reinalante, e, se necessário (desconforto respiratório e hipoxemia), CPAP ou cânula nasal de alto fluxo de oxigênio. De acordo com o aumento do esforço respiratório, hipoventilação e alteração do nível de consciência, deve-se avaliar a necessidade de intubação orotraqueal. Além disso deve providenciar acesso venoso, e realizar o kit sepse contendo gasometria e lactato arterial, hemograma completo, creatinina, bilirrubina, coagulograma, hemoculturas e culturas de sítios suspeitos, ficando a critério do médico a coleta de outros exames: ureia, troponina, glicemia, NA/K, cálcio iônico, TGO/TGP (NEUKÖLLN et al., 2013; ILAS, 2016).

Quadro 3: Métodos para reavaliação do estado de perfusão e alvos terapêuticos na sepse pediátrica. Fonte: ILAS (2016).

Método de avaliação	Alvos terapêuticos desejáveis da 1ª hora
Tempo de enchimento capilar	≤ 2 segundos
Pressão arterial sistólica	Normal para a faixa etária
Avaliação de pulso	Ausência de diferença entre pulso central e periférico
Presença de diurese	>1mL/kg/h
Extremidades	Aquecidas
Estado neurológico	Estado mental normal
Saturação venosa central	SvcO ₂ ≥ 70%
Índice cardíaco	3,3-6,0 L/min/m
Pressão de perfusão	Normal para a faixa etária

O antibiótico deve ser prescrito e administrado dentro de uma hora e, de acordo com o foco suspeito, pode ser ofertado por via endovenosa ou via oral, no caso de ausência de acesso venoso, e até intramuscular, não devendo sua aplicação retardada em virtude da coleta dos exames. Independente da presença ou não de

hipotensão, para os pacientes com sinais de baixa perfusão tecidual, é indicada a ressuscitação hemodinâmica. O volume inicial para reanimação exige 40 a 60mL/kg ou mais durante as primeiras horas de tratamento com solução salina isotônica (SF 0,9% ou Ringer lactato) ou colóide (Albumina humana) (NEUKÖLLN et al., 2013; ILAS, 2016)

A infusão rápida de volume deve ser mantida até normalização dos sinais de hipoperfusão tecidual ou sinais de hipervolemia. Após reavaliação, se persistirem os sinais de hipoperfusão, recomenda-se iniciar o tratamento com agentes inotrópicos (dopamina ou adrenalina). Crianças com perfil de choque frio/hipodinâmico tem indicação de dopamina ou adrenalina. Crianças que apresentam choque quente/hiperdinâmico tem indicação de vasopressores (NEUKÖLLN et al., 2013; CARIBÉ, 2013).

Após a primeira hora segue-se com a monitorização do paciente, os exames serão realizados para avaliar a perfusão e presença de novas disfunções orgânicas. O perfil hemodinâmico pode ser de baixo débito cardíaco e elevada resistência vascular sistêmica; débito cardíaco elevado e baixa resistência vascular sistêmica; baixo débito cardíaco e baixa resistência vascular sistêmica. E rápidas mudanças no perfil hemodinâmico do choque durante as primeiras 48 horas são comuns, devendo a terapia inotrópica ou vasopressora se adequar a todas essas alterações (ILAS, 2016).

As definições estabelecidas em 2005 na IPSCC, baseadas nas diversas definições pediátricas existentes, nos escores de disfunção orgânica e nos conceitos de SIRS para a população adulta, apesar de não terem sido elaboradas para aprimorar o diagnóstico precoce da doença à beira leito e possibilitar a imediata intervenção terapêutica têm sido utilizadas na prática clínica diária em UTI pediátrica de todo o mundo.

Souza et al. (2018), traz as limitações atuais sobre o consenso já citado, que incluem:

- 1) Imprecisão: em virtude do caráter dinâmico da sepse existem limites discretos entre os estágios da doença, o que faz com que essa classificação dependa da avaliação subjetiva do médico no momento da avaliação do paciente;

- 2) Aplicabilidade: a definição dos seus estágios depende de exames laboratoriais, o que diante de realidades com pouco recursos podem retardar o diagnóstico e tratamento da mesma;
- 3) Baixa sensibilidade e falta de concordância com o diagnóstico clínico: as definições do consenso não foram validadas, não são utilizadas por todos os especialistas na área e parecem serem aplicáveis a uma pequena parte dos pacientes, além de identificar a sepse tardiamente, contrariando os princípios iniciais;
- 4) Bases de dados para extração das variáveis: para realização do consenso foram incluídos estudos envolvendo pacientes adultos com sepse, nos Estados Unidos e Alemanha, e não incluíram causas infecciosas prevalentes em outras regiões do mundo.
- 5) Sensibilidade e especificidade: a SIRS é desconsiderada, como um caminho para aumentar a especificidade, no entanto a perda da sensibilidade gera uma grande perda de diagnóstico, o que representa muitas mortes sem a assistência na fase precoce da doença;
- 6) Disfunção orgânica: A falência de órgãos parece representar uma variável importante no acompanhamento da sepse, com algum valor preditivo para mortalidade, mas sua inclusão na definição ou identificação da sepse não é justificada.
- 7) Hipercalemia: existe inconsistência dos estudos quanto ao lactato ser um marcador de choque séptico, não devendo ser utilizado como guia terapêutico;
- 8) Perfil hemodinâmico: A hipotensão em pediatria é um sinal tardio de choque, a sua utilização na definição do mesmo levará a sua identificação apenas na fase avançada da doença.

3.6 Fatores preditores

A resposta de cada paciente à sepse é individual e depende do foco infeccioso, do patógeno envolvido e das características do próprio hospedeiro. Envolve a presença, aumento ou diminuição de mediadores e biomarcadores que, ao serem identificados, podem ser utilizados na triagem, diagnóstico, prognóstico e

monitorização da resposta terapêutica, podendo ser feita uma relação entre alguns biomarcadores e a gravidade clínica do paciente (LANZIOTTI et al., 2016).

A Proteína C-reativa (PCR) é um dos biomarcadores utilizados há mais tempo na sepse pediátrica. É uma proteína da fase aguda, secretada principalmente pelo fígado logo após o estímulo inflamatório, especificamente por Interleucinas e TNF. Seus níveis caem de forma rápida logo após a resolução da infecção. Como biomarcador diagnóstico, tem papel limitado, visto que não diferencia infecção bacteriana grave e infecção benigna e não bacteriana. Tem valor preditivo quando utilizada a dosagem sérica, sugerindo falha de tratamento e até exclusão de uma infecção ou sepse suspeita, quando no intervalo de 24h os aumentos forem menores que 10 mg/L. É um bom preditor da adequação antibiótica empírica (BUSTOS; PADILLA, 2015; LANZIOTTI et al., 2016. SANTRIANO, 2017).

Outro biomarcador importante relacionado ao diagnóstico é a Procalcitonina (PCT), precursora da calcitonina. Em pacientes saudáveis seus níveis séricos são mínimos e em pacientes com disfunção orgânica, os níveis estarão aumentados. Isso ocorre porque em uma infecção sistêmica o sistema de atuação bacteriana inibe o depósito de calcitonina e procalcitonina nos grânulos secretórios, como normalmente ocorreria através de uma sobre regulação do gene CALC-I, o que estimula a síntese dos precursores da calcitonina – PCT– para a produção da calcitonina em outros tecidos com função semelhante. Outras moléculas, como a Interleucina-1 e TNF α , também induzem a sobre regulação do gene, resultando em grandes quantidades de PCT na circulação. A PCT é biomarcador confiável para diferenciar a sepse de uma SIRS não infecciosa, pode ser útil na determinação do uso ou não de antibiótico e como marcador de prognóstico por sua relação com maior gravidade, falência de órgãos e mortalidade (LANZIOTTI et al., 2016; SATRIANO, 2018).

Pantoja-Chamorro et al. (2018), em um estudo avaliando 325 pacientes menores de 18 anos com sepse, concluíram que crianças com valores de PCT > 10ng / mL têm um aumento no risco de morte de 2 a 6 vezes mais em comparação com aqueles que apresentaram valores inferiores. Bustos e Padilha (2015), ao estudar em 81 pacientes e observarem os níveis plasmáticos de PCT, PCR e lactato no momento da admissão na unidade de terapia intensiva, revelaram um poder discriminante favorável do PCT para predizer choque séptico e mortalidade.

A sepse leva a um aumento da resistência nas microcirculações, o que compromete o fluxo sanguíneo, uma diminuição da extração do oxigênio e hipóxia

tecidual, iniciando no corpo um processo de metabolismo anaeróbio que resulta na síntese de lactato. A identificação de altos níveis de lactato pode servir de triagem, identificando pacientes com hipoperfusão tecidual, antes do desenvolvimento de sinais clínicos de choque séptico. As diretrizes de gestão de sepse estabelecem que os níveis de lactato > 4 mmol / L são indicativos de sepse choque grave ou séptico (LANZIOTTI et al., 2016; SATRIANO, 2018).

A Interleucina- 6 é uma citocina pró-inflamatória, seus níveis estão aumentados em crianças com sepse se comparado com as crianças com SIRS e está associada aos casos de maior gravidade, sendo um bom preditor de sepse grave. Já a Interleucina- 8 que também é pró-inflamatória pode predizer um melhor prognóstico das crianças com sepse, seus níveis estão mais altos nos casos de pacientes com choque séptico que evoluíram para óbito (LANZIOTTI et al., 2016).

Kaur et al. (2014), ao estudar em crianças de 1 mês a 14 anos admitidas em uma UTI pediátrica com diagnóstico de sepse, sepse grave, ou choque séptico e avaliando o valor preditivo de parâmetros demográficos, hemodinâmicos e laboratoriais dos pacientes concluíram que a mortalidade entre elas não foi predita por nenhum fator individual, incluindo o tempo decorrido até a transferência da UTIP, a duração da permanência na UTIP, a presença de disfunção de múltiplos órgãos e escore PRISM na admissão. West (2017) incluiu pacientes com a mesma faixa etária no nordeste da Tailândia com sepse estafilocócica grave. Em seus resultados a presença de coagulopatia e insuficiência respiratória predizeram a morte, e a IL-8 no plasma melhorou esta previsão.

Schlapbach et al. (2016), em um estudo de coorte multicêntrico, incluindo crianças internadas com sepse ou choque séptico em UTIs na Austrália e Nova Zelândia, avaliaram os critérios de choque séptico na admissão para definir a severidade da sepse. Para eles o choque séptico foi sensível, mas não específico para predizer a mortalidade pela doença, os marcadores de oxigenação, suporte ventilatório, hipotensão, parada cardíaca, lactato sérico, responsividade pupilar e imunossupressão foram preditores com melhor desempenho e concluíram que algumas variáveis disponíveis dentro de 60 minutos de internação na UTI, em particular lactato, podem estratificar as crianças em grupos sépticos com risco substancialmente maior de mortalidade.

4. HIPÓTESE

Sepse é uma síndrome causada pela resposta inflamatória sistêmica de origem infecciosa, sendo complexa e caracterizada por diferentes manifestações que podem levar à falência de um ou mais órgãos e até à morte. Alguns fatores podem estar associados ao prognóstico da mesma, tais como foco infeccioso, pneumonia como doença inicial, mais de três órgãos em falência, oligúria e níveis de lactato aumentado no momento da admissão na UTI. Supõe-se, entretanto, que existam outros fatores que predigam e influenciem a mortalidade por sepse em pediatria, e que estes determinantes estariam relacionados a variáveis de ocorrência no período neonatal, no contexto pediátrico e/ou ocorridos após a hospitalização, denominada de intra-hospitalares.

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo Geral

Identificar fatores preditores para mortalidade por sepse em pacientes pediátricos internado em uma Unidade de Terapia Intensiva (UTI).

5.2 Objetivos Específicos

Identificar os pacientes admitidos com o diagnóstico de sepse em uma UTI pediátrica;

Avaliar a evolução dos pacientes sépticos quanto à ocorrência de óbito e ao perfil dos mesmos;

Relacionar as variáveis neonatais, pediátricas e intra-hospitalares com os casos de mortalidade por sepse.

6 MATERIAIS E MÉTODOS

6.1 Tipos de Estudo

Estudo de campo do tipo analítico, retrospectivo e transversal, com abordagem quantitativa realizado por meio da análise de prontuários de pacientes internados na UTI pediátrica do Hospital Regional Norte de Sobral (HRN) /CE.

6.2 Local e período do estudo

A pesquisa foi realizada no Hospital Regional Norte (HRN), o maior hospital de alta complexidade do interior do Norte e Nordeste, com 57. 813,70 metros quadrados de área construída. É referência para cerca de 1,6 milhão de habitantes dos municípios de cinco regiões de saúde que formam a macrorregião Norte do Estado do Ceará. Presta serviço público em sua totalidade, com diferentes especialidades, dentre as quais, obstetrícia, pediatria, neonatologia, radiologia, cirurgia geral, cirurgia vascular, cirurgia torácica, cirurgia neurológica e otorrinolaringologia.

O período do estudo foi retrospectivo, correspondendo aos meses de Abril de 2016 a Abril de 2018. O marco inicial para coleta nos prontuários foi determinado pela implantação do Protocolo de Sepsis no referido hospital. O protocolo teve início no eixo pediátrico, mais especificamente na UTI pediátrica, com o intuito de melhorar o manejo da sepsis, realizar uma detecção precoce da mesma e evitar óbitos e agravos pela doença. Foi elaborado de acordo com as orientações do Instituto Latino-Americano de Sepsis (ILAS). (Anexo).

6.3 Amostra

A amostra foi composta de todos os documentos hospitalares de pacientes admitidos no período de abril de 2016 a abril de 2018 com diagnóstico confirmado de sepsis advindos da emergência pediátrica, clínica pediátrica, centro cirúrgico ou encaminhada por outros hospitais e que permaneceram no setor por mais de 24 horas ou que evoluíram com sepsis durante a internação na UTI.

6.3.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos os prontuários de pacientes admitidos com sepsis, sepsis grave

e choque séptico, admitidos de abril de 2016 a abril de 2018, ou que evoluíram com esse diagnóstico ao longo do internamento, com idade entre 29 dias e 13 anos 11 meses e 29 dias, de ambos os sexos, tendo ocorrido ou não a abertura do protocolo sepse no setor de origem e com evolução ou não para óbito.

6.3.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos os prontuários de pacientes que foram a óbito ou transferido para outro hospital antes de 24h de internação no setor, devido à ausência de informações necessárias, e os pacientes cujo prontuário não continham informações básicas como nome do paciente, nome da mãe, data de nascimento e número do prontuário e as demais informações a serem coletadas. Em casos de mais de uma admissão com o diagnóstico de inclusão para o mesmo paciente, apenas a primeira admissão foi incluída.

6.4 Variáveis

As variáveis analisadas foram divididas em neonatais, pediátricas e intra-hospitalares.

6.4.1 Variáveis neonatais

Foram observadas a presença ou não de prematuridade, internações logo após o nascimento (até 28 dias de vida), necessidade de VMI durante internação e a presença de doenças congênitas. É dita prematura, ou pré-termo, a criança nascida com menos de 37 semanas de gestação. Em consequência do incompleto desenvolvimento fetal e de sua maior suscetibilidade às infecções, a criança prematura tem maior morbimortalidade em geral, sendo a mais importante causa de óbitos neonatal e a segunda em menores de 5 anos (WINCK et al., 2015; DE AZEVEDO GUIMARÃES et al., 2018).

Muitos nascidos pré-termo evoluem com sequelas neurológicas, oftalmológicas ou pulmonares, com grande risco de necessitarem de VMI e provável internação prolongada nas unidades neonatais. Esse contexto somado à presença de doenças congênitas, que inclui toda anomalia funcional ou estrutural do desenvolvimento do feto decorrente de fator originado antes do nascimento, seja genético, ambiental ou desconhecido, aumenta a susceptibilidade a infecções e agravos a condição de saúde

das crianças (HOROVITZ et al., 2005). Tais dados foram coletados da descrição médica, de enfermagem ou demais categorias profissionais ao longo do internamento.

6.4.2 Variáveis pediátricas

Foram relacionados aos casos de óbito, a idade, entre 29 dias e 13 anos, 11 meses e 29 dias de acordo com os critérios de inclusão do estudo, o sexo, o estado nutricional, que terá como base a avaliação nutricional presente nos prontuários, a qual utiliza a diferenciação de pontos de corte em percentil e desvio padrão (escore z), que utiliza indicadores antropométricos, tais como, estatura para a idade (E/I), Índice de Massa Corporal (IMC) para idade (IMC/I) e peso para a idade (P/I) (ARAÚJO; CAMPOS, 2009; NUNES; FUKURO, 1017). As avaliações dos prontuários coletados utilizavam o IMC/I que definem:

Magreza acentuada: < Escore z - 3;

Magreza: ≥ Escore z -3 a < Escore z -2;

Eutrofia: ≥Escore z -2 a ≤Escore z +1;

Sobrepeso: > Escore z +1 a ≤ Escore z +2;

Obesidade: > Escore z + 2 a ≤ Escore z +3;

Obesidade grave: > Escore z +3.

A presença ou não de comorbidade foi definida em virtude da influência na ocorrência da sepse e sua gravidade, sendo considerada como qualquer doença associada à doença principal, como cardioparias, encefalopatia crônica da infância, convulsão, displasia broncopulmonar e outras.

As limitações físicas e cognitivas foram definidas de acordo com as descrições no prontuário quando o mesmo apresentava características como, Atraso no Desenvolvimento Neuropsicomotor (ADNM), paresia, plegias, dificuldade na fala, na interação e locomoção não condizentes com a idade. O local de origem foi descrito de acordo com a admissão do paciente.

6.4.3 Variáveis intra-hospitalares

Neste contexto foram descritos o tempo de permanência no setor de origem, seja ele Reanimação Pediátrica, Intermediária Pediátrica, Clínica Pediátrica e CCG, até ser encaminhado à UTI pediátrica. A abertura ou não do protocolo sepse

institucionalizado, que poderá ter sido iniciado no setor de origem, logo após admissão na UTI ou ao longo do internamento na mesma. Necessidade de ventilação mecânica durante internamento e agravos adquiridos na UTI, tais como Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica (PAV), Pneumonia Associada à Assistência à Saúde (PRAS), broncoaspiração, extubação acidental e outros.

6.5 Coleta de dados

A coleta de dados teve início após aprovação do projeto pelo Comitê de ética e pesquisa e de acordo com as normas em pesquisa do HRN-Sobral. Os prontuários foram detalhadamente analisados para definição da presença ou não das variáveis neonatais, pediátricas e intra-hospitalares, utilizando uma ficha (Apêndice) que foi a base para coleta, cujo dados posteriormente foram dispostos em uma planilha eletrônica (Excel – Microsoft Office 2010). Foram analisados fatores considerados importantes para o desfecho (óbito ou alta) de 209 crianças através do Software R, que é voltado para manipulação de dados, cálculos e apresentações gráficas e pode ser utilizado livremente.

6.6 Análise Estatística

27

Para avaliar os impactos da sepse, utilizou-se o modelo de regressão logística, visto que a variável dependente do estudo é o desfecho dos pacientes, dado por duas categorias: óbito e alta. O que torna essa metodologia a mais adequada. Além disso, para avaliar a relação de dependência entre os fatores estudados, foi utilizado o teste Qui-quadrado, que consiste basicamente em testar se uma variável está associada a outra. Por exemplo, uma das suposições verificadas era se havia evidências estatísticas para comprovar que o tempo de internação do paciente depende do diagnóstico inicial do mesmo.

6.6.1. Modelo de regressão logística

Por meio do modelo logístico pode-se avaliar como os fatores clínicos das crianças podem influenciar no desfecho delas. Então, o objetivo dessa modelagem é, basicamente verificar quais características são mais significativas para o óbito ou para

a alta dos pacientes avaliados. Após o ajuste do modelo logístico (etapa em que são selecionados todos os fatores importantes para o desfecho), foi possível verificar a chance de óbito na presença dessas variáveis significativas.

Note que não há ordenação nas categorias alta e óbito, em outras palavras, não é possível fazer uma ordenação de qualificação destas variáveis é possível aplicar o modelo logístico.

Assim, considerando um conjunto de variáveis $\mathbf{X} = (X_1, \dots, X_p)$ o modelo é dado por:

$$p(x) = \frac{\exp(\boldsymbol{\beta}'x)}{1 + \exp(\boldsymbol{\beta}'x)} = \frac{\exp(\beta_0 + \sum_{k=1}^p \beta_k x_k)}{1 + (\beta_0 + \sum_{k=1}^p \beta_k x_k)}, \quad (1)$$

em que $\mathbf{x} = (1, x_1, \dots, x_p)$ denota o vetor com a constante 1 e os valores observados dos fatores das crianças \mathbf{X} , β_0 é uma constante e β_k ($k = 1, \dots, p$) os p parâmetros de regressão. O modelo apresentado fornece a probabilidade de uma criança vir a óbito de acordo com os valores observados \mathbf{x} . Então, $1 - p(x)$ representa a probabilidade da criança ter alta.

Observe ainda que a transformação em $p(x)$ definida pelo logaritmo natural da razão entre $p(x)$ e $1 - p(x)$, fornece uma ligação linear também denominada de logito:

$$\ln \left[\frac{p(x)}{1 - p(x)} \right] = \boldsymbol{\beta}'\mathbf{x} \Rightarrow \text{chance} = \frac{p(x)}{1 - p(x)} = \exp(\boldsymbol{\beta}'\mathbf{x})$$

No contexto de modelos lineares generalizados uma função monótona e derivável que relaciona a média ao preditor linear é denominada função de ligação (MCCULLAGH; NELDER, 1989). Sendo assim $\eta = \ln \left[\frac{p(x)}{1 - p(x)} \right]$ é a função de ligação canônica associada ao modelo binomial.

6.6.2 Estimação dos parâmetros

Estimação do vetor de parâmetros β em regressão logística é realizada, em geral, pelo método de máximo verossimilhança. Sendo assim, é necessário obter a função de verossimilhança, que expressa a probabilidade dos dados observados como uma função dos parâmetros desconhecidos. Os estimadores de máxima

verossimilhança dos parâmetros que compõem o vetor β serão os valores que maximizam esta função.

Por definição, a função de verossimilhança para um conjunto de n indivíduos independentes ($l = 1, \dots, n$) é expressa pelo produto de suas contribuições individuais, isto é,

$$L(\beta) = \prod_{l=1}^n P(Y = y_l | x_l)$$

Como para o modelo de regressão logística tem-se de (1) que a contribuição dos indivíduos em que $Y_l = 1$ é dada por $p(x_l) = P(Y = 1 | x_l)$, bem como a dos indivíduos em que $y_l = 0$ por $1 - p(x_l) = P(Y = 0 | x_l)$, segue que

$$L(\beta) = \prod_{l=1}^n [p(x_l)]^{y_l} [1 - p(x_l)]^{1-y_l}$$

sendo $y_l = 1$ se o l -ésimo indivíduo apresentou a resposta e 0, caso contrário.

6.6.3 Significância das variáveis

Após estimar os parâmetros do modelo é necessário escolher quais variáveis são mais importantes para o mesmo. Então, será utilizado o Teste da Razão de Verossimilhanças Generalizadas (TRVG), e sob hipótese nula o mesmo segue uma distribuição Qui-quadrado.

Apresentado por Wilks (1938), o teste tem como interesse obter o máximo da log-verossimilhança para os modelos com todos os parâmetros fixos e modelos com um número reduzido de parâmetros. E para obter a estatística de teste, utilizamos duas vezes a diferença log-verossimilhança sob esses dois modelos.

O teste da Razão de Verossimilhanças (RV) pode ser útil quando temos o interesse de verificar se o modelo com mais parâmetros não se ajusta significativamente melhor do que um modelo restrito (com um número menor de parâmetros). Além disso, o teste da razão de verossimilhanças, em particular, não é indicado quando o tamanho amostral é pequeno, tornando assim os procedimentos inferenciais aproximados pouco satisfatórios. A estatística da RV é dada por:

$$Q_{RV} = -2(L_1 - L_2),$$

em que L_1 representa o máximo da log-verossimilhança sob o modelo restrito (encaixado), e L_2 é a log-verossimilhança correspondente do modelo com r variáveis

adicionais, e $l(\cdot)$ corresponde à log-verossimilhança. Temos que Q_{RV} segue uma distribuição qui-quadrado com r graus de liberdade.

6.6.4 Teste de Hipóteses

O teste de hipótese consiste em testar uma afirmação feita com respeito a uma característica da população, que denominamos por parâmetro, (ex: a média da população), a partir disso, testa-se se os valores fornecidos pela amostra estão condizentes com a hipótese que se supões inicialmente. Sendo assim, o interesse é testar as seguintes hipóteses:

- H_0 = A informação do pesquisador sobre um determinado parâmetro condiz com o verdadeiro valor do mesmo.
- H_1 = A informação do pesquisador sobre o parâmetro foi errônea.

Quando se realiza tal teste estamos sujeitos a dois tipos de erros, sendo eles:

- Erro do tipo I: Rejeitar a hipótese dado que ela é verdadeira.
- Erro do tipo II: Não rejeitar a hipótese dado que ela é falsa

Classificamos o Erro do tipo I a pior situação possível para o estudo, de modo que estamos interessados em minimizar esse erro, sendo assim atribuímos uma probabilidade para o Erro do tipo I, denominada por α , comumente assumimos $\alpha = 5\%$, conhecido também como nível de significância, vale lembrar que esse valor fica a cargo do pesquisador ou do estatístico. Além disso, precisa estar claro que a medida que esse valor de α aumenta passaremos a rejeitar mais facilmente H_0 , para o caso contrário passaremos a não rejeitar H_0 mais facilmente.

6.6.4.1 Procedimento para a realização de um teste de Hipóteses

Para a realização do teste, seguimos os seguintes passos:

- Primeiro Passo: Formulação das Hipóteses, definindo qual será H_0 e qual será H_1 .
- Segundo Passo: Utilizamos uma estatística de teste baseada na amostra, que

irá variar dependendo do que estamos querendo testar (igualdade de médias de duas populações, igualdade de variâncias de duas populações, etc.).

- Terceiro Passo: Fixar um valor para α .
- Quarto Passo: Por meio da estatística obtida pelo passo dois, calcularemos o nível descritivo do teste ou valor-p, que é a probabilidade de se obter um resultado igual ou "pior" do que aquele fornecido pela amostra, assumindo que sua hipótese nula é verdadeira. Se esse valor for menor do que α , rejeitamos H_0 .

6.6.4.2 Teste de Hipótese Qui-quadrado

O teste χ^2 (Qui - Quadrado) é um dos testes usados para avaliar se há independência entre variáveis qualitativas, para isso, devemos dispor nossos dados em uma tabela de contingência. No caso em que queremos testar a hipótese de independência entre exatamente duas variáveis, utiliza-se uma tabela de dupla entrada.

Para realizar o teste, iremos testar a hipótese como segue:

- H_0 : As variáveis são independentes;
- H_1 : As variáveis não são independentes.

Para isso, utilizaremos a estatística de teste abaixo:

$$\chi_v^2 = \frac{\sum_{i=1}^k \sum_{j=1}^l (O_{ij} - E_{ij})^2}{E_{ij}}$$

Onde:

k é o número de linhas da tabela;

l é o número de colunas;

$E_{ij} = np_{ij}$ é a frequência esperada da célula ij ;

p_{ij} é a probabilidade de ocorrer uma observação na célula ij ;

$v = (k - 1)(l - 1)$ é o grau de liberdade.

Se as variáveis são independentes, espera-se que $p_{ij} = p_i \cdot p_j$, onde $p_{i\cdot}$ é a

probabilidade marginal correspondente a linha i e $p.j$ é a probabilidade marginal correspondente a coluna j ;

6.6.5. Variáveis estudadas

Na tabela a seguir encontra-se todas as características dos pacientes avaliados, juntamente às respectivas descrições.

Quadro 4: Descrição das variáveis

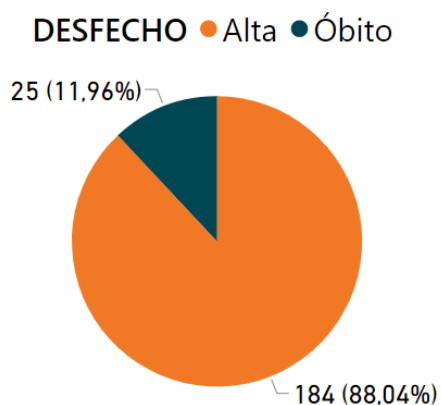
Variável	Descrição
Sepse	Variável indicadora de presença ou não de Sepse (0: ausência; 1: presença)
Sepse Grave	Variável indicadora de presença ou não de Sepse Grave (0: ausência; 1: presença)
Choque Séptico	Variável indicadora de presença ou não de Choque Séptico (0: ausência; 1: presença)
Foco da Infecção	Variável distribuída em cinco categorias: Especificada, Abdominal, Cutâneo, inespecífico e Pulmonar
Abertura do Protocolo de Sepsis	Indica se houve ou não abertura (0: não houve; 1: houve)
PIM (<i>Pediatric Index of Mortality</i>)	Índice de Mortalidade Infantil e está dividido em: abaixo de 5%, entre 5% e 15% e acima de 15%.
Pneumonia	Variável indicadora de presença ou não de Pneumonia (0: ausência; 1: presença)
Abdome Agudo	Variável indicadora de presença ou não de Abdome Agudo (0: ausência; 1: presença)
Idade	Dada em anos e dividida da seguinte forma: Menos de um ano, entre 1 e 4 anos, entre 5 e 9 anos, e entre 10 e 13 anos
Sexo	Sexo do paciente (Masculino ou Feminino)
Estado Nutricional	Os pacientes foram diagnosticados por: Eutrofia, Magreza, Magreza acentuada, Obesidade e Sobrepeso
Comorbidade	Variável indicadora de presença ou não de Comorbidade (0: ausência; 1: presença)
Déficits Motores	Variável indicadora de presença ou não de Déficits Motores (0: ausência; 1: presença)
Déficits Cognitivos	Variável indicadora de presença ou não de Déficits Cognitivos (0: ausência; 1: presença)

Prematuridade	Variável indicadora de presença ou não de Prematuridade (0: ausência; 1: presença)
Internação do nascimento até o 28º dia	Variável indicadora de presença ou não de Internação do nascimento até o 28º dia (0: não houve; 1: houve)
Suporte ventilatório após o nascimento	Variável indicadora de presença ou não de Suporte ventilatório após o nascimento (0: ausência; 1: presença)
Presença de doenças congênitas	Variável indicadora de presença ou não de Doenças congênitas (0: ausência; 1: presença)
Setor de origem	Setor de origem do paciente
Tempo de permanência na UTI pediátrica	Tempo que o paciente permaneceu na UTI pediátrica
Tempo de permanência no setor de origem	Tempo de internação dividido em: Menos de 1 dia, Entre 1 e 7 dias, Entre 8 e 15 dias, Mais de 15 dias
VMI na UTI	Variável indicadora de necessidade ou não de VMI (0: ausência; 1: presença)
Falhas de Extubação	Variável indicadora de presença ou não de Falhas na Extubação (0: ausência; 1: presença)
Agravos na UTI	Variável indicadora de presença ou não de Agravos na UTI (0: não houve; 1: houve)

7. RESULTADOS

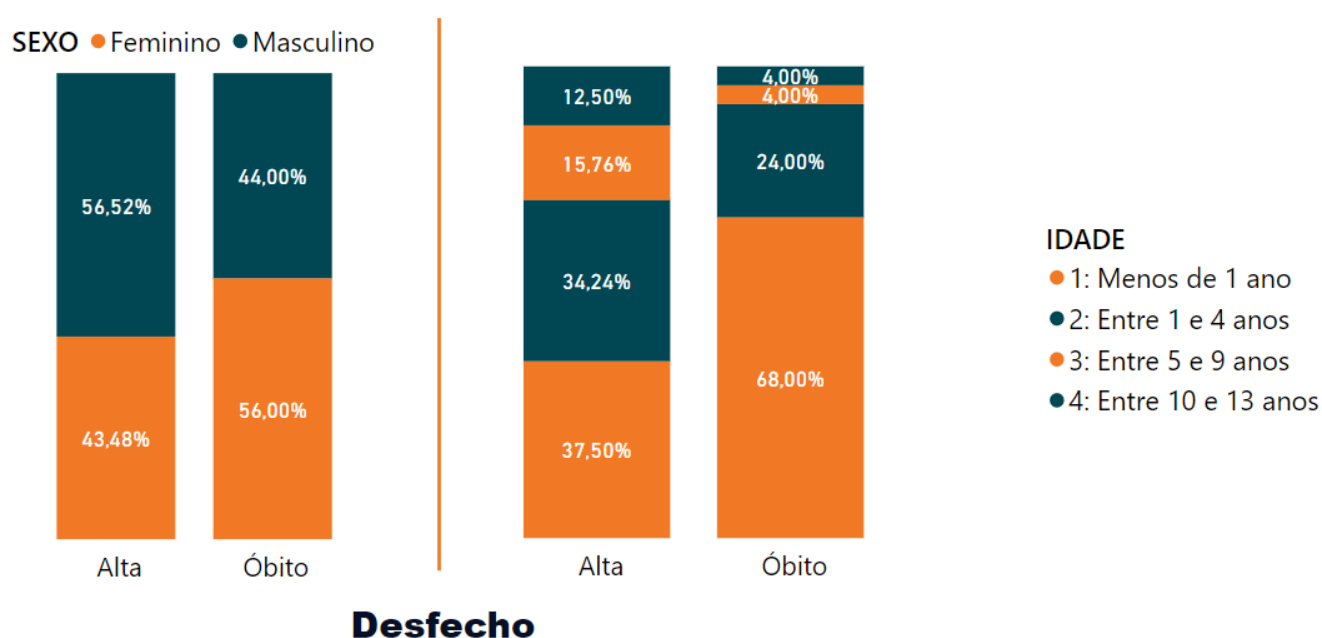
Sendo o desfecho a variável resposta do modelo de regressão logística posteriormente ajustado, é importante entender como esta está dividida. Na Figura 1 nota-se que aproximadamente 11% das crianças do estudo apresentaram Óbito, contabilizando 25 crianças de um total de 209.

Figura 1: Gráfico de setor da Variável Desfecho



Além disso, na Figura 2 é possível perceber como esta variável está relacionada com o sexo e a idade. A esquerda percebe-se que o percentual de crianças do sexo feminino é superior ao do masculino dentre as crianças que apresentaram Óbito como desfecho, diferente da categoria Alta. A direita da Figura 2, nota-se que em crianças que apresentaram Óbito, 68% tinha idade menor a 1 ano, sendo este percentual de apenas 37,5% em crianças que obtiveram Alta.

Figura 2: Gráfico de barras completas da variável Desfecho com Sexo (Esquerda) e Idade (Direita)



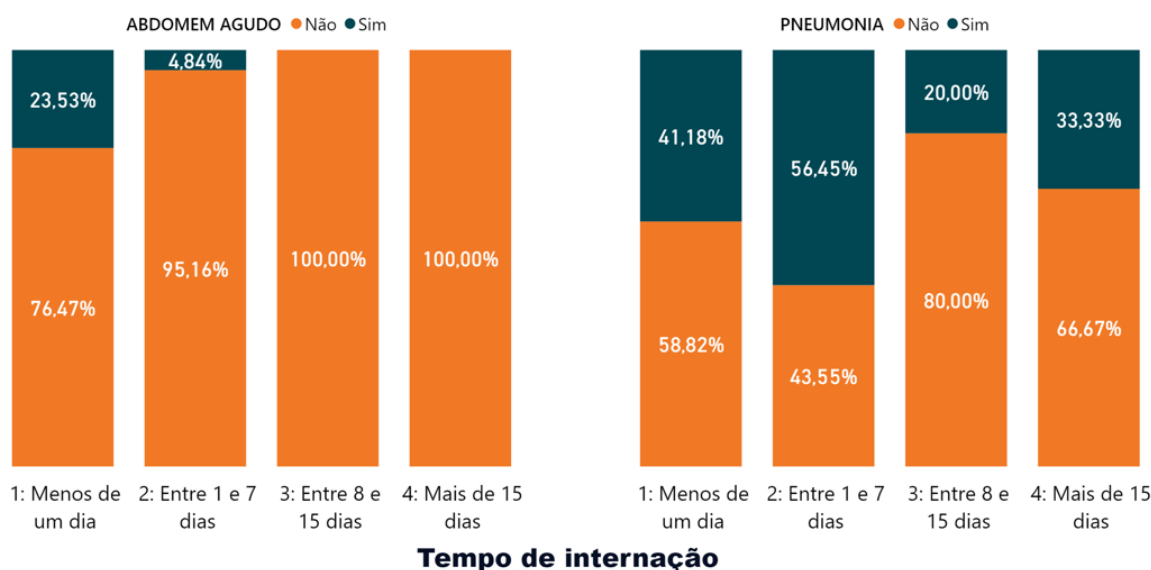
Para observar algumas das principais características dos pacientes os dados foram organizados em tabelas e gráficos, e por meio deles é possível notar indícios de dependências entre as variáveis estudadas. A maioria das crianças permaneceu menos de um dia internada (cerca de 65,07%) no setor de origem, 62 delas passaram no máximo uma semana e apenas 11 permaneceram mais de oito dias internadas. Além disso, percentual de crianças que teve índice de mortalidade abaixo de 5% é igual a 39,23%, representando a maioria.

Tabela 1: Diagnóstico (Abdômen Agudo e Pneumonia) estratificado pelo tempo de internação

Tempo de internação	Abdômen Agudo		Pneumonia		Total
	Não	Sim	Não	Sim	
Menos de um dia	104	32	80	56	136
Entre 1 e 7 dias	59	3	27	35	62
Entre 8 e 15 dias	5	0	4	1	5
Mais de 15 dias	6	0	4	2	6
Total	174	35	115	94	209

O diagnóstico inicial foi determinado pela presença ou não de: abdome agudo, pneumonia ou de ambos por serem os diagnósticos mais frequentes. Nesse contexto, pode-se destacar as 11 crianças que passaram mais de oito dias internadas, pois nenhuma delas foi diagnosticada com abdome agudo e três com pneumonia. De forma geral, há um percentual maior de pacientes com pneumonia do que com abdômen agudo (44,98% e 16,75%, respectivamente). Por fim, pelo teste de independência Qui-quadrado, tem-se que o tempo de internação depende se o paciente teve ou não Abdômen agudo ($p < 0,05$), mas independe da pneumonia ($p = 0,12817$).

Figura 3: Gráfico de barras completas do diagnóstico (Abdômen Agudo e Pneumonia) pelo tempo de internação no setor de origem



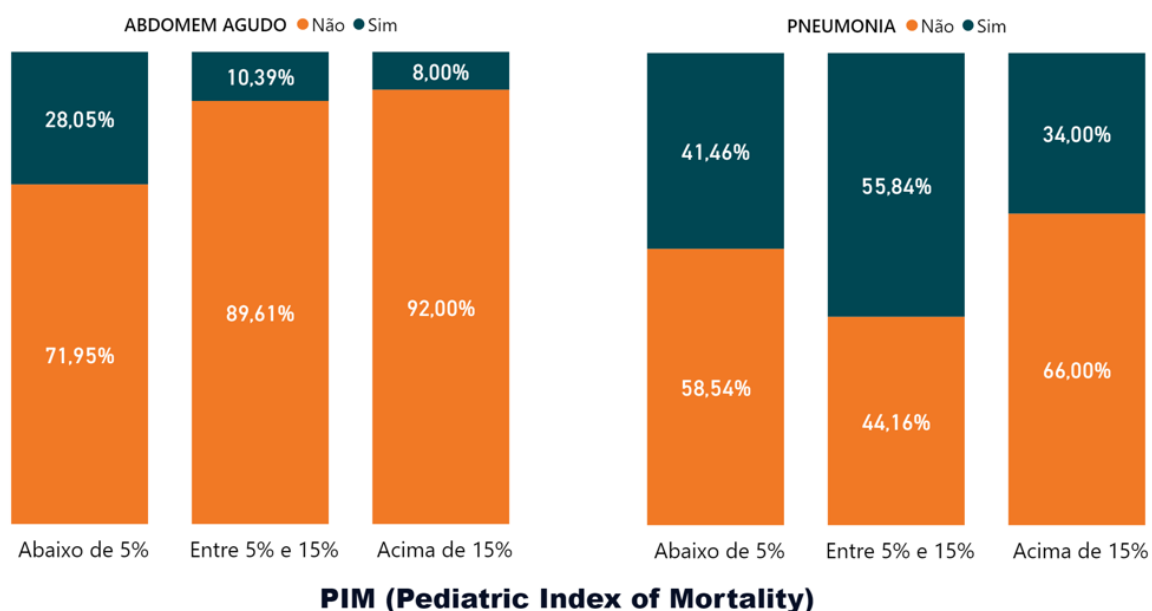
Pela Figura 3, nota-se que a maioria daqueles que tiveram pneumonia (cerca de 56,45%) estiveram internadas durante no máximo uma semana. A menor parcela dos que tiveram pneumonia está no grupo de crianças que permaneceu de 8 a 15 dias no setor de origem. Já no grupo dos diagnosticados com abdômen agudo o maior percentual (23,53%) pertence aos pacientes que ficaram menos de um dia internados no setor de origem.

Tabela 2: PIM estratificado por diagnóstico (Abdômen Agudo e Pneumonia)

PIM	Abdômen Agudo		Pneumonia		Total
	Não	Sim	Não	Sim	
Abaixo de 5%	59	23	48	34	82
Entre 5% e 15%	69	8	34	43	77
Acima de 15%	46	4	33	17	50
Total	174	35	115	94	209

Analisando o diagnóstico inicial pelo PIM II (Tabela 2), tem-se que o maior número de crianças com pneumonia teve um índice de mortalidade entre 5% e 15%, já para o diagnóstico de abdômen agudo, acontece o contrário, há mais pacientes sem esta doença (cerca de 89,61%).

Figura 4: Gráfico de barras completas do diagnóstico (Abdômen Agudo e Pneumonia) pelo PIM.



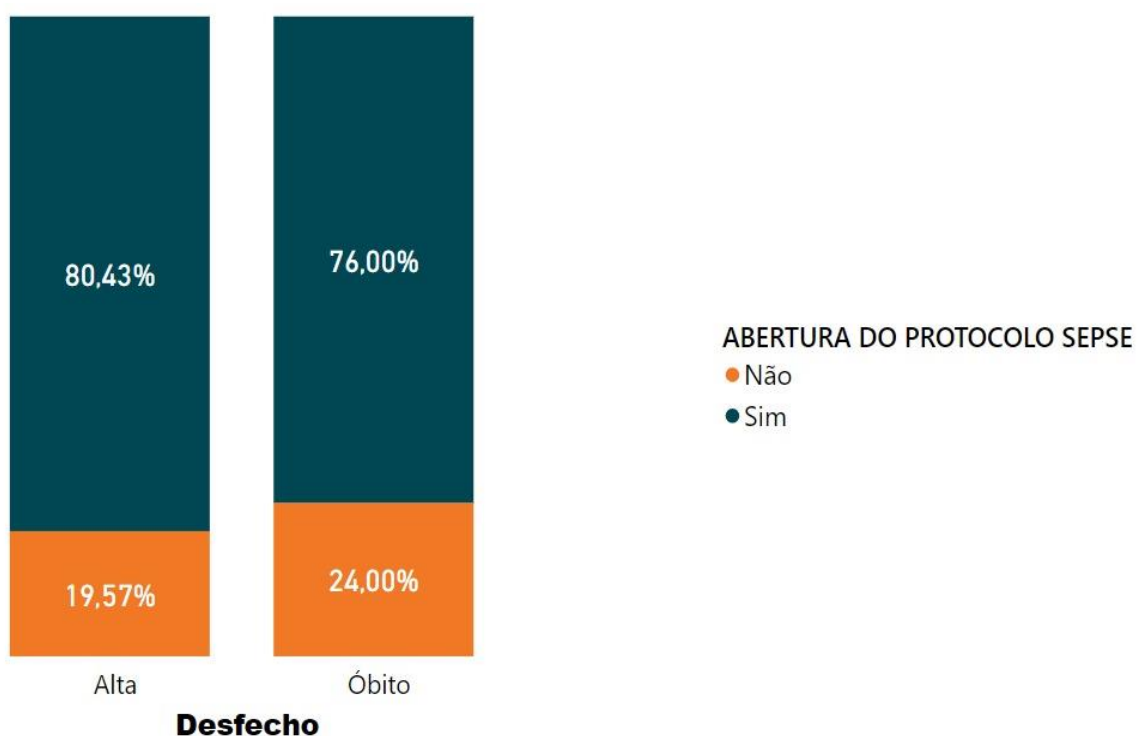
Pela Figura 4, há indícios de que o PIM II que estão entre 5% e 15% podem estar relacionado a presença de pneumonia das crianças, pois nesse grupo tem o maior percentual em comparação com os demais (58,84%). E isso é confirmado pelos testes de associação, pois foi obtido um valor-p menor do que 0,05 tanto para a pneumonia quanto para o abdômen agudo. Portanto, a criança ser diagnosticada ou não com essas doenças tem relação com do índice de mortalidade da mesma.

Tabela 3: Desfecho dos pacientes de acordo com a abertura do protocolo

Abertura de Protocolo	Desfecho		
	Óbito	Alta	Total
Não	6	36	42
Sim	19	148	167
Total	25	184	209

Em relação ao desfecho de todas as crianças, apenas 25 (11,96%) vieram a óbito, em que 19 delas tiveram abertura de protocolo. Nesse contexto, observando apenas para a Tabela 3, parece que a abertura de protocolo influencia no desfecho dos pacientes, porém, ao usar os testes de independências e analisar a Figura 5, é visto que o desfecho independe da abertura de protocolo de sepse ($p = 0,5989$).

Figura 5: Desfecho dos pacientes de acordo com a abertura do protocolo



Note que os percentuais da Figura 5 não variam muito de acordo com o desfecho, mostrando um indício de independência entre esses fatores.

Tabela 4: PIM por necessidade de VMI

PIM	Necessidade de VMI		
	Não	Sim	Total
Abaixo de 5%	48	34	82
Entre 5% e 15%	9	68	77
Acima de 15%	0	50	50
Total	57	152	209

Pela Figura 6 e Tabela 4, nota-se que 152 crianças (72,73% do total) necessitaram de VMI, e das 50 que tiveram índice de mortalidade acima de 15%, todas necessitaram desta. Além disso, pode-se observar que quanto menor o índice de mortalidade, menor é o percentual de pacientes que necessitaram de VMI na UTI, mostrando assim um indício de dependência entre essas duas variáveis. Dessa maneira, ao aplicar o teste Qui-quadrado, tem-se que o índice de mortalidade influencia na necessidade de VMI.

Figura 6: Gráfico de barras completas do PIM por necessidade de VMI

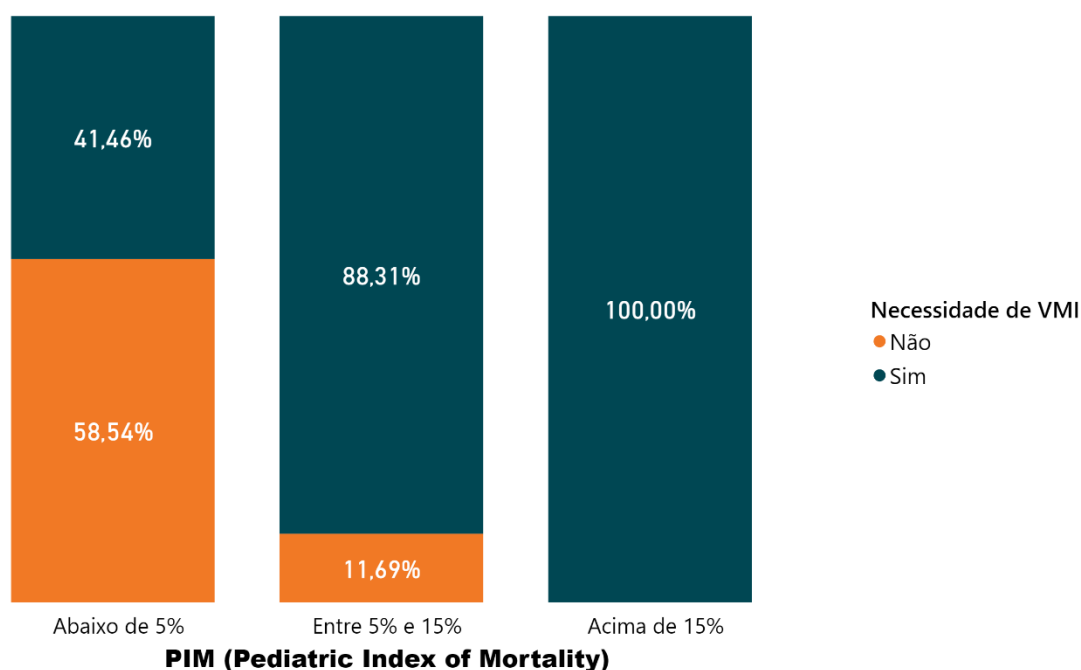


Tabela 5: Desfecho do paciente de acordo com a prematuridade

Prematuridade	Desfecho		
	Óbito	Alta	Total
Não	16	162	178
Sim	9	22	31
Total	25	184	209

Pela Tabela 5, nota-se que das 25 crianças que vieram a óbito 36% eram prematuras, porém observando a Figura 7 é visto que dentre os pacientes prematuros há o maior percentual de óbito (cerca de 29,03%). Ou seja, o percentual de óbito é maior nas crianças prematuras do que naquelas que não eram (29,03% e 8,99%, respectivamente). E pelos testes de independência, pode-se concluir que existe uma relação de dependência entre o desfecho e o fato da criança ter tido um nascimento prematuro.

Figura 7: Gráfico de barras completas do desfecho do paciente de acordo com a prematuridade

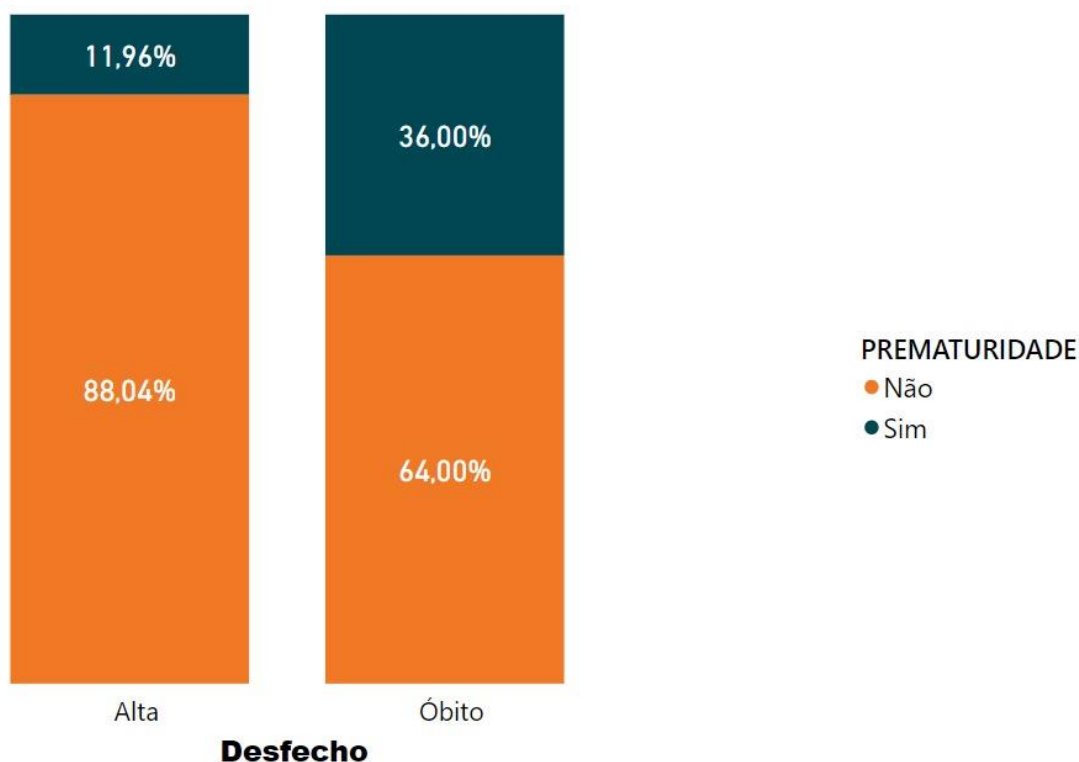
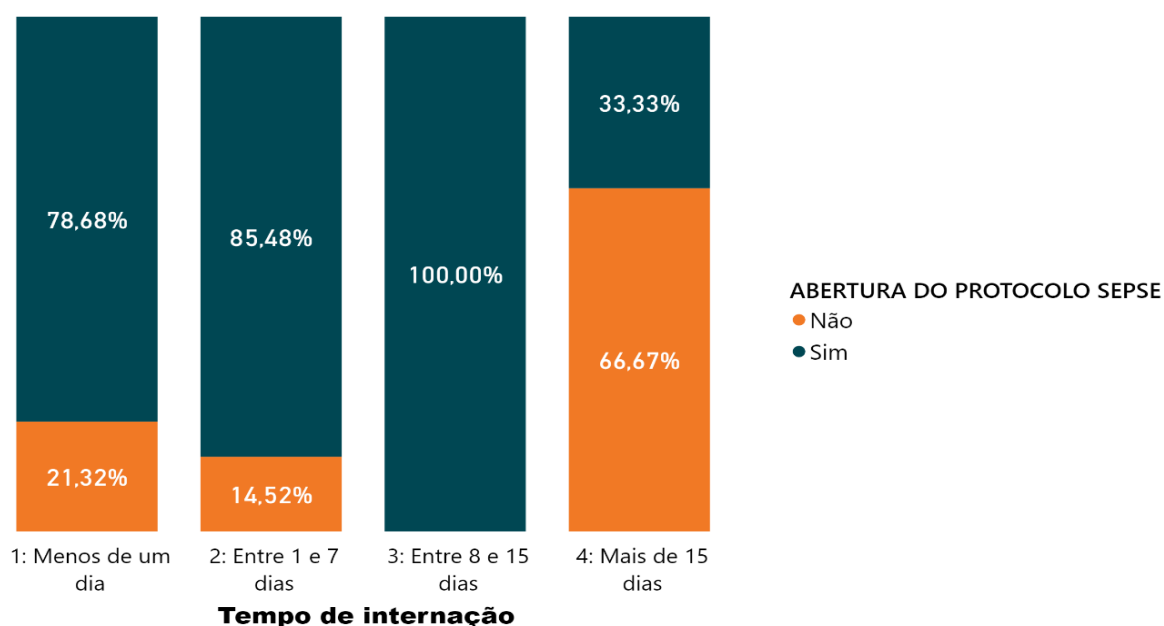


Tabela 6: Abertura do protocolo SEPSE por tempo de internação

Tempo de internação	Abertura do protocolo SEPSE		
	Não	Sim	Total
Menos de um dia	29	107	136
Entre 1 e 7 dias	9	53	62
Entre 8 e 15 dias	0	5	5
Mais de 15 dias	4	2	6
Total	42	167	209

Observando as quantidades presentes na Tabela 6, tem-se que 136 (65,07%) das crianças observadas ficaram menos de um dia internadas e dessas apenas 29 (21,32%) não tiveram abertura de protocolo. Nota-se também que apenas 5,26% dos pacientes passaram mais de uma semana em seu setor de origem. É importante ressaltar também que a maioria deles teve abertura de protocolo de sepse (cerca de 79,90% das 209 crianças observadas). E por fim, utilizando o teste de associação Qui-Quadrado, pode-se concluir que há uma relação de dependência entre a abertura de protocolo e o tempo de internação, pois o valor-p foi menor do que 0,05. Ou seja, a abertura ou não de protocolo sepse depende do tempo de internação do paciente.

Figura 8: Gráfico de barras completas da abertura do protocolo SEPSE por tempo de internação



Pela Figura 8, pode-se notar que todas as crianças que permaneceram internadas de oito a quinze dias tiveram abertura do protocolo sepse. Além disso, a segunda maior frequência de abertura do protocolo pertence aos pacientes que ficaram internados durante uma semana no setor de origem (cerca de 85,48%).

7.1 Ajuste do modelo

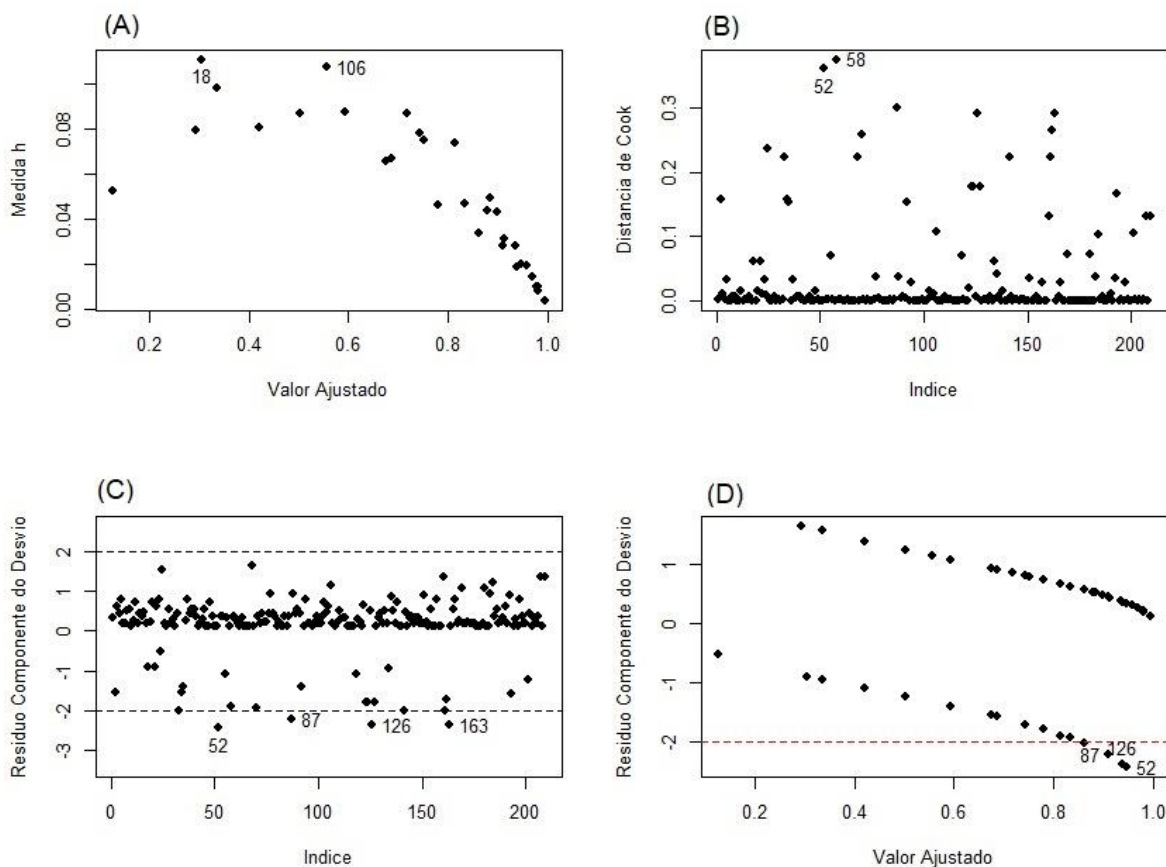
Após escolher o melhor modelo, pelo método do AIC (*Akaike Information Criterion*), AKAIKE (1974), foi verificada a importância de cada categoria das variáveis. A categoria Entre 5% e 15% da variável PIM não foi significativa, então, foi preferível agrupá-la juntamente à categoria Acima de 15%, fazendo isso a variável PIM II tornou-se mais significativa como pode ser observado pelo seu valor-*p* na Tabela 7.

Tabela 7: Ajuste do modelo inicial

COEFICIENTES	ESTIMATIVA	ERRO PADRÃO	Z	VALOR-P
INTERCEPTO	5,012	0,760	6,594	<0,0005
CHOQUE SÉPTICO	-1,247	0,531	-2,345	0,0190
PIM II (ACIMA DE 15%)	-1,934	0,533	-3,625	<0,0005
INTERNAÇÃO DO NASCIMENTO ATÉ O 28º DIA DE VIDA	-1,603	0,537	-2,984	0,0028
COMORBIDADE	-1,099	0,515	-2,135	0,0328
PNEUMONIA	-1,053	0,518	-2,030	0,0423

Após este ajuste inicial, é essencial fazer o diagnóstico desse primeiro modelo, pois é por meio dele que verificamos se há alguma observação interferindo de maneira viesada na estimação dos parâmetros.

Figura 9: Ajuste do modelo inicial



O primeiro gráfico é referente à identificação de pontos de alavanca, ou seja, aquelas observações que apresentam influência desproporcional sobre o próprio valor ajustado que pode ser identificado por intermédio da medida h , no caso dos modelos de regressão logística a interpretação deste gráfico não é tão trivial, foi utilizado apenas para identificar algumas observações que se destacam, não levando a rigor o real valor interpretativo do gráfico.

O gráfico na Figura 9 (B) refere-se à Distância de Cook para identificação de pontos influentes que são aqueles que possuem influência desproporcional nas estimativas dos parâmetros do modelo, a identificação é feita avaliando as observações associadas a altos valores da Distância de Cook. Os demais gráficos (C) e (D) são utilizados para identificação de pontos aberrantes, em que se espera que a maioria dos pontos estejam dentro de um intervalo arbitrário, no caso $[-2,2]$, destacando-se aquelas observações que se encontram fora para posteriormente serem analisadas com mais cuidado. Por meio desses gráficos, observa-se que as observações #18, #106, #52, #58, #87, #126 e #163 aparecem destacadas,

informações sobre estas são destacadas a seguir:

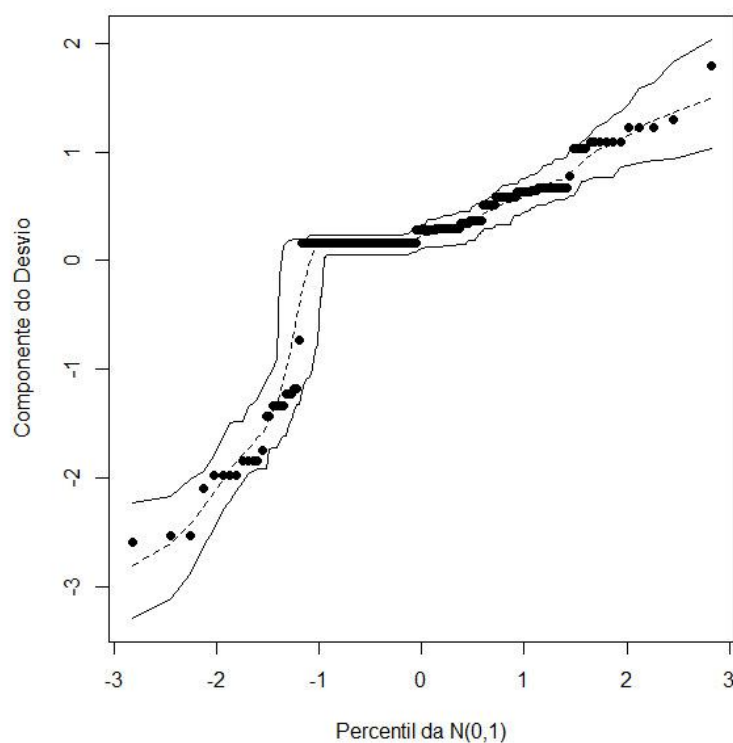
1. Observação 18 aparece destacada no gráfico (A) da Figura 10. Este paciente apresentou choque séptico, PIM II acima de 15%, foi internado até do nascimento até o 28º dia, não apresentou comorbidade e apresentou pneumonia;
2. Observação 106 aparece destacada no gráfico de alavancagem. O paciente apresentou choque séptico, PIM II acima de 15%, foi internado do nascimento até o 28º dia, não apresentou comorbidade e nem pneumonia;
3. A observação 52 não apresentou Choque Séptico, PIM II abaixo de 15%, não foi internada do nascimento até dia 28, apresentou Comorbidade e Pneumonia;
4. Observação 58 aparece destacada no gráfico de distância de Cook. Esta criança não apresentou choque séptico, obteve um PIM II acima de 15%, foi internado até o 28º dia, e não apresentou comorbidade nem pneumonia;
5. Observação 126 aparece destacada no gráfico de resíduos, e as principais características dela são: Choque séptico, PIM II abaixo de 15%, não foi internada até o 28º dia, nem apresentou comorbidade, mas foi diagnosticada com pneumonia
6. Observação 87 aparece destacada no gráfico de Resíduos, esse paciente não foi diagnosticado com choque séptico, obteve um PIM II abaixo de 15%, foi no internado até o 28º dia, teve comorbidade, mas não desenvolveu pneumonia.
7. Observação 163 aparece destacada no gráfico de resíduos, esta possui: Choque séptico, índice Abaixo de 15%, não foi internada até o 28º dia, não teve comorbidade, e foi diagnosticada com pneumonia.

Retirando cada uma das observações destacadas pelos gráficos de diagnósticos notamos mudanças inferenciais com a retirada das observações #18, #52, #126 e #163, a variável Pneumonia deixou de ser significativa para o modelo, sugerindo que a mesma era influenciada por essas observações, portanto um modelo sem a variável Pneumonia foi considerado, em que os dados do ajuste estão presentes na Tabela 8.

Tabela 8: Ajuste do modelo final

COEFICIENTES	ESTIMATIV	ERRO	Z	VALOR-P
	A	PADRÃO		
INTERCEPTO	4,381	0,646	6,777	<0,0005
CHOQUE SÉPTICO	-1,257	0,521	-2,412	0,0159
PIM II(ACIMA DE 15%)	-1,712	0,503	-3,406	<0,0005
INTERNAÇÃO DO NASCIMENTO ATÉ O 28º DIA DE VIDA	-1,540	0,525	-2,933	0,0033
COMORBIDADE	-1,129	0,504	-2,242	0,0249

Figura 10: Componente do Desvio



O gráfico de envelope foi proposto inicialmente por Atkinson (1981) para avaliar os comportamentos dos resíduos do modelo de regressão normal linear. Podendo também ser utilizado em modelos lineares generalizados com distribuições diferentes da normal com base nos resíduos gerados a partir destes modelos. O comportamento esperado é de que a maioria dos pontos estejam dentro das bandas de confiança. No caso do modelo proposto, percebe-se pela Figura 10, que o mesmo parece está se ajustando bem aos dados, pois todas as observações estão dentro das bandas de

confiança.

7.2 Interpretação dos parâmetros estimados

Após as análises anteriores e ajuste do método observa-se que a chance de o paciente receber alta dado que o mesmo não sofreu choque séptico é quase 3,5 vezes maior do que aquele que foi diagnosticado com o mesmo. O que foi calculado obtendo o exponencial da estimativa de cada parâmetro sem o sinal negativo presente na Tabela 8, ou seja para o choque séptico tem-se: $\exp\{1,257\} = 3,51$. Na presença de um PIM II abaixo de 15%, a chance de a criança receber alta é 5 vezes maior do que aquela que apresentar um índice acima de 15% ($\exp\{1,712\} = 5,54$). Quando a mesma não foi internada até o 28º dia de nascimento, a chance de alta é quase 4,6 vezes maior do que aquele paciente que foi internado durante esse período, $\exp\{1,540\} = 4,66$. E na ausência de comorbidades, a chance de alta é quase 3 vezes maior do que na presença da mesma ($\exp\{1,129\} = 3,09$).

8. DISCUSSÃO

Para identificar fatores relacionado ao desfecho do paciente com a sepse em uma Unidade de Cuidados Intensivos, coletaram-se dados de 209 crianças, referentes a variáveis neonatais, pediátricas e intra-hospitalares. Aproximadamente 11% delas apresentaram óbito como desfecho e uma relação do mesmo com o sexo e a idade foi observada. Na literatura, existe uma heterogeneidade do perfil dos pacientes que evoluem com quadros sépticos (VIDRINE; ATREYA; STALET, 2018; BARROS; MAIA; MONTEIRO, 2017; MARTINS, et al., 2014). Para Pedro et al. (2015) a maioria dos pacientes sépticos era do sexo masculino, variando de menores e 1 ano a idade de 1 a 4 anos (PEDRO, et al., 2015; RUTH, et al., 2014).

Na presente análise a maioria dos óbitos foi do sexo feminino e também menores de 1 ano. Na literatura, as taxas de mortalidade variam dependendo dos critérios incluídos no estudo, mas vão de 3,2% a 13%. Para Ruth et al. 2014, o principal fator associado ao óbito foi a presença de complicações durante a internação e a presença de comorbidades, está última podendo ocorrer em até 74% das crianças que foram a óbito e sendo as doenças cardiovasculares a mais comuns (RUTH et al., 2014.) No presente estudo a chance de um paciente receber alta dado que o mesmo não

apresentou comorbidade é quase 3 vezes maior do que aquele que apresentou, sendo este, portanto, um fator que influencia o desfecho. Com isso a presença e o tipo de comorbidade devem ser bem descritos no momento da admissão no intuito de influenciar um melhor prognóstico.

A literatura traz diversos estudos que relacionam sepse a outras doenças, seja como fator causador ou desfecho da mesma, como a relação da sepse e a lesão renal aguda (FREIRE, et al., 2010; RIYUZO, et al., 2017; FITZGERALD, et al., 2018), sepse com a pneumonia (MCALLISTER, et al., 2018; HOWIE; MURDOCH, 2018), encefalopatia (KAUR, et al., 2016), obesidade (PETERSON, et al., 2018), câncer (PANCERA, et al., 2004; ARDUINI, et al., 2016), desnutrição severa (BALOGH; KOVÁCS; SAXENA, 2018), prematuridade (MOREIRA; MAGALHÃES; ALVES, 2013), em queimados (ESCARRÁ, et al., 2017), urosepse (BONKAT, et al., 2018).

No presente estudo, dos 209 pacientes, 30 apresentaram comorbidades, sendo as mais frequentes a encefalopatia (36,6%), cardiopatia (33,3%), convulsão (26,6%) e displasia broncopulmonar (13,3%). Para BAIQUE-SÁNCHEZ (2017) as características e comorbidades mais comuns em crianças que desenvolvem sepse são lactentes com doença pulmonar crônica ou cardiopatia congênita, crianças com 1 a 9 anos com doença neuromuscular e adolescentes com câncer pré-existente.

A prevalência de óbitos em menores de 12 meses pode ser justificada pela presença da variável prematuridade que apresentou uma relação estatisticamente significativa com o desfecho ao observarmos que o percentual de óbito é maior nas crianças prematuras do que naquelas que não eram. Prematuro é a criança nascida com <37 semanas de idade gestacional (PIESZAK, et al., 2017; LU; CLAUD, 2018), e, em virtude da imaturidade dos sistemas em geral, os mesmos tem um maior risco para eventos neurológicos, desfechos cognitivos e comportamentais posteriores (LU; CLAUD, 2018; HENTGES, et al., 2013; MOREIRA; MAGALHÃES; ALVES, 2013).

Além disso, o nascimento prematuro, na maioria das vezes, ocasiona a internação em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal, (PIESZAK, et al., 2017) por pequenos ou longos períodos expondo esse bebê a uma ampla gama de insultos neonatais, como estresse oxidativo, isquemia ou sepse, atingindo períodos críticos do desenvolvimento (GIRARD- BOCK, et al., 2018), o que além de toda imaturidade do neonato pode acarretar doenças em consequência da assistências como a retinopatia da prematuridade (DOU, et al. 2018), a displasia broncopulmonar (BHANDARI; PANITCH, 2018).

O impacto da internação logo após o nascimento também está relacionado ao risco de adquirir infecções associadas à assistência. Estudos relatam que a prevalência destas infecções pode chegar a 19,5% em pacientes hospitalizados em UTI e 5,2% em outras unidades de internação o que pode estar associados ao uso de procedimentos invasivos, tempo de internação, utilização indiscriminada de antibióticos, dentre outros. (PADILHA et al., 2015; DE SOUSA; DE OLIVEIRA; MOURA, 2017; SINÉSIO, et al., 2018). Tais fatos nos levam ao resultado de que, a presença da variável internação até o 28º dia de nascimento reduz a chance de alta em quase 4,6 vezes.

Risso e Nascimento (2010) realizaram um estudo que mais se assemelhou à metodologia do presente trabalho. Com o intuito de identificar fatores de risco associados ao óbito de recém-nascidos internados em UTI neonatais, incluiu 495 recém-nascidos até o 28º dia de vida, 26,1% deles foram a óbito. No seu modelo final restaram o uso de corticoterapia, malformação congênita, muito baixo peso ao nascer, escores de Apgar menores que sete no 1º min e no 5º min e as variáveis fototerapia e intubação traqueal. Características que em sua maioria influenciam as condições de saúde da infância e aumentam o risco de internações posteriores, levando à suposição de que os mesmos influenciem indiretamente os resultados do presente estudo.

Com resultados bem além do proposto nesta análise, Schlapbach et al. (2017) avaliaram critérios de choque séptico na admissão na UTI para definir a severidade da sepse, usando a mortalidade em 30 dias como desfecho e utilizando a regressão logística multivariada. Neste estudo um escore pediátrico de sepse foi derivado usando variáveis disponíveis dentro de 60 min de admissão na UTI. A mortalidade foi de 8,5% (144/1697), e 50,7% das mortes ocorreram dentro de 48 horas de admissão.

A presença de choque séptico foi sensível, mas não específica, em prever mortalidade, e modelos multivariados mostraram que os marcadores de oxigenação, suporte ventilatório, hipotensão, parada cardíaca, lactato sérico, responsividade pupilar e imunossupressão foram preditores com melhor desempenho. Além desta, diversos estudos utilizaram-se de metodologia semelhante, com análise multivariada para estratificação de risco (TSAI, et al., 2014; WEISS, et al., 2014; SAPTHARISHI, et al., 2015; WEST, et al., 2017).

A UTI pediátrica pesquisada admite crianças com diagnósticos variados. Nesta análise, para adequação do modelo, foram utilizados os presentes em maior

proporção, que forma a pneumonia e o abdome agudo. Ambos não foram incluídos no modelo final pela baixa relação com o desfecho e por serem influenciadas diante das demais variáveis. A maioria das crianças com pneumonia teve um índice de mortalidade entre 5% e 15%, se observarmos a conclusão que na presença de um PIM II abaixo de 15%, a chance de a criança receber alta é 5 vezes maior do que aquela que apresentar um índice acima de 15%, e que a maioria das crianças no estudo obtiveram índices abaixo de 5%, as chances de alta foram boas e condizente com a minoria de óbitos (25%).

No presente estudo a variável pneumonia foi retirada do modelo, sendo considerada não significativa, no entanto clinicamente tem grande impacto na mortalidade pediátrica. Entre 2000 e 2015, a incidência global de pneumonia em crianças pequenas (com idade <5 anos) reduzida em 30%, no entanto, as estimativas ainda alcançam 921.000 mortes de crianças menores de 5 anos por pneumonia até 2015. (MCALLISTER, et al., 2018; HOWIE; MURDOCH, 2018). No Brasil, as doenças respiratórias, principalmente a pneumonia, são responsáveis por 22,3% de todas as mortes entre crianças de 1 a 4 anos, sendo a principal causa de morte para esta faixa etária. (PASSOS, et al., 2017).

Freire et al. (2010) em seu estudo utilizando o PIM II para detectar critérios de mortalidade, observa que os pacientes com valores maiores que 10% apresentaram grau mais grave de Lesão Renal Aguda e os que apresentado na admissão da UTI Pediátrica insuficiência respiratória, SIRS/sepse e pós-operatório de cirurgia cardíaca apresentaram maior gravidade de LRA. O que nos leva a relacionar a SIRS e sepse com maior PIM2. Todos os pacientes com PIM II maior que 15% no presente estudo necessitou de VMI, o que dadas as características anatômicas e fisiológicas das vias aéreas dos lactentes, apresentam aumento do risco de insuficiência respiratório e evolução mais rápida para necessidade de VMI.

Taffare et al. (2012) estudaram a utilização da ventilação oral de alta frequência (VOAF) em pacientes pediátricos com insuficiência respiratória aguda, visto que a ventilação mecânica é capaz de gerar uma lesão histopatológica e buscando estratégias de melhores resultados. Para ele uma população com alta prevalência de pacientes crônicos, oncológicos e imunocomprometidos, o uso rotineiro da VOAF foi associado com uma sobrevivência de 33,4%. No mesmo sentido estudos propõe a utilização de ventilação não invasiva e cateter nasal de alto fluxo como uma forma de evitar internação em UTI e utilização de VMI, sendo métodos eficazes e seguros.

(MOROSINI, et al., 2018).

A reanimação fluídica também parece ter relação com a VNI e prognóstico. Lopes e Piva (2017) mostram que, após o manejo inicial com a expansão volumétrica endovenosa, a sobrecarga fluídica acumulada, frequentemente observada nos pacientes admitidos nas unidades de terapia intensiva (UTI) tem efeitos deletérios, podendo concorrer para desfechos desfavoráveis, como maior tempo em ventilação mecânica, internação hospitalar prolongada, necessidade de terapia de substituição renal e maior risco de mortalidade o que é corroborado por Vidal et al. (2016) e Naveda et al. (2012).

Existem raros estudos quanto à relação de sepse e abdome agudo, apesar de serem comuns transtornos alimentares de longa duração, disfagia, má absorção ou má digestão, desnutrição severa, e casos de admissões por apendicite e gastroenterite (BALOGH; KOVÁCS; SAXENA, 2018). Balogh et al. (2018), ao analisarem o resultado de 18 artigos com um total de 4631 pacientes e as taxas de complicações e mortalidade em associação com diferentes técnicas operatórias de gastrostomia endoscópica percutânea (PEG), idade, doenças subjacentes e outros fatores de risco, concluíram que graves complicações ocorreram em menos de 0,3%, e pacientes com resultados letais apresentavam comorbidades graves. Reiterando a ocorrência das comorbidades e a relação com piores prognósticos.

Após o ajuste final do modelo aqui desenvolvido, restaram as variáveis choque séptico, PIM II, internação até 28º dia de vida e comorbidades, todos clinicamente relacionados. A critério do choque séptico, a chance de o paciente receber alta dado que o mesmo sofreu choque séptico é quase 3,5 vezes menor do que aquele que não foi diagnosticado com o mesmo. A mortalidade devido ao choque séptico pode chegar a 10-13% nos países desenvolvidos, 18-24% em países com renda restrita, com valores que alcançam 34-58%.

O reconhecimento precoce e o tratamento rápido são cruciais para melhorar os resultados para crianças com sepse grave e choque séptico, e o seguimento de diretrizes como a proposta pelo American College of Critical Care Medicine (ACCM) demonstram reduzir a mortalidade (POUL, et al., 2018). Em 2017, o American College of Critical Care Medicine forneceu diretrizes atualizadas para o suporte hemodinâmico do paciente com choque séptico neonatal e pediátrico; no entanto, existem poucas mudanças nas diretrizes atuais comparadas com atualizações de 2002 e 2007. Há lacunas de desempenho no cuidado ideal do paciente pediátrico com choque séptico,

o que também foi observado na presente análise, visto seu impacto negativo na mortalidade (POUL et al; 2018).

No presente estudo mesmo com a abertura do protocolo em 19 dos 25 óbitos, o desfecho estatisticamente independe da sua abertura. Este protocolo é um conjunto de elementos de gerenciamento de pacientes que, quando implementados como um todo, têm sido associados a melhorias significativas nos resultados, com eficácia determinada pela adesão (KORTZ; ROSENTHAL, 2018). Pensando no contexto do presente estudo, é possível que os pontos elencados no protocolo não detectem bem a sepse nesta população por uma falta de atualização dos critérios, ou não ocorreu uma conformidade entre preenchimento do mesmo e assistência prestada uma vez que a abertura do mesmo não teve impacto na redução da mortalidade dos pacientes.

Das 209 crianças, a maioria ficou menos de um dia internada no setor de origem (cerca de 65,07%), 62 delas passaram no máximo uma semana e apenas 11 permaneceram mais de oito dias internadas, ressaltando o manejo adequado do paciente desde o momento da admissão até a alta. Quanto a esse cuidado, Vidrine et al. (2018) destacam sua necessidade em vários níveis, incluindo a comunidade, ambiente pré-hospitalar, departamento de emergência, enfermagem e UTI.

Para este, o atendimento é dividido em quatro componentes, sendo eles a segmentação, que se refere à triagem sequencial dos pacientes durante sua avaliação e manejo; a Confiabilidade terapêutica, no que diz respeito à abordagem padronizada de fornecer cuidados baseados em evidências que sejam seguros, eficazes e oportuna; Precisão diagnóstica, que é a capacidade de discernir com eficiência o diagnóstico correto para pacientes com incerteza diagnóstica; e a disposição é a descarga ou transferência adequada de pacientes com base em segmentação inicial, avaliação contínua e resposta a terapias. (VIDRINE; ATREYA; STALETZ, 2018).

Estudos quanto à sepse em geral demonstram o seu tratamento em diferentes ambientes como salas operatórias e/ou de recuperação pós-anestésica, emergências, unidades de tratamento intensivo e semi-intensivo e unidades de internação de baixa complexidade e as distinções das características destes pacientes e do processo assistencial são responsáveis por diferentes desfechos. No estudo EPIC II, a possibilidade de óbito foi crescente, para aqueles admitidos da emergência, oriundos do centro cirúrgico, e admitidos na UTI vindos da enfermagem (VINCENT, et al. 2009)

Em recente estudo, avaliando o impacto da Campanha Sobrevivendo à Sepse,

observa-se que a probabilidade de morte era maior nos pacientes oriundos da enfermaria quando comparados àqueles vindos do PA, bem como daqueles que desenvolviam sepse na UTI quando comparados aqueles admitidos via PA. Estes dados nos remetem à necessidade de entender melhor tanto as características dos pacientes como o fluxo de tratamento institucional dos mesmos (SILVA, 2011).

Na busca por melhores prognósticos, estudos tem citado a utilização de biomarcadores, no entanto, nenhum conjunto deles é rotineiramente recomendado para a prática clínica, apesar do progresso identificando aqueles com sensibilidade e especificidade otimizadas (SANTOLAYA et al., 2008; MELLO et al., 2011; LANZIOTTI et al., 2016; DUPLESSIS et al., 2018; PANTOJA-CHAMORRO; MAZZILLO-VEJA; PALACIOS-BARAHONA 2018). Também tem sido estudado a busca por preditores de gravidade, como, níveis de zinco em crianças com sepse de foco pulmonar (SALEH; FOTOH, 2018), preditores de disfunção diastólica em casos de choque séptico refratário (SANKAR et al., 2014), preditores em pacientes com sepse grave com infecção por *S. aureus* (WEST et al., 2017), disfunção miocárdica e seu valor prognóstico em pacientes com sepse grave e choque séptico (ROLANDO et al., 2015).

Os esforços para evitar as influências das variáveis devem ter início bem além da admissão na UTI, como no cuidado com pré-natal e redução da prematuridade, bem como em boas práticas no tratamento de recém-nascidos no intuito de evitar agravos. Outro ponto é a identificação das fragilidades dos protocolos de manejo da sepse e a realização de auditorias para verificar adesão e conformidade com o mesmo, o que potencializaria o seu efeito desta admissão na emergência e redução de más evoluções, como choque séptico e óbito.

As limitações do estudo foram a não inclusão dos resultados de culturas, não sendo possível a relação do agente microbiano (causador da infecção) ao desfecho, o que ocorreu devido a muitos prontuários não constarem resultados deste exame. Também não foram observados a administração correta de antibióticos após abertura do protocolo e os valores de biomarcadores como PCT e PCR, uma vez que a importância de tais informações só foi observada ao longo do desenvolvimento do estudo.

9. CONCLUSÃO

Utilizando o modelo de regressão logística concluiu-se que as variáveis choque

séptico, PIM II, internação até o 28º dia de nascimento e comorbidades influenciam no desfecho do paciente pediátrico admitido em UTI e que a presença de determinadas características predizem o óbito.

REFERÊNCIAS

AKAIKE, H. , A new look at the statistical model identification, **IEEE Transactions on Automatic Control**, 19 (6): 716–723. 1974.

ALVES, M. V. M. F. F. Perfil dos pacientes internados em uma unidade de terapia intensiva pediátrica em um hospital escola do interior de São Paulo. **Revista ciência, cuidado e saúde**, v. 13, n. 2, p.294-301, Abr/Jun, 2014.

ANDRADE, V. N. D. *et al.* Perfil das internações por causas respiratórias em duas unidades de terapia intensiva pediátricas em Salvador, Bahia. **Revista Baiana de Saúde Pública**, v. 40, n. 1, p. 250-262, jan./mar. 2016.

ARAÚJO, A. C. T.; CAMPOS, J. A.D.B. Subsídios para a avaliação do estado nutricional de crianças e adolescentes por meio de indicadores antropométricos. **Alimentos e Nutrição Araraquara**, v. 19, n. 2, p. 219-225, 2009.

ARDUINI, R. G. et al. Síndrome do desconforto respiratório agudo relacionada à sepse em crianças com câncer: dinâmica respiratória de uma condição devastadora. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 28, n. 4, 2016.

ATKINSON, A. C. Two graphical display for outlying and influential observations in regression, **Biometrika** 68, 13-20. 1981.

BAIQUE-SÁNCHEZ, Pedro Michael. Sepsis en pediatría: nuevos conceptos. In: **Anales de la Facultad de Medicina**. UNMSM. Facultad de Medicina, p. 333-342, 2017.

BALOGH, B.; KOVÁCS, T.; SAXENA, A. K. Complications in children with percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) placement. **World Journal of Pediatrics**, p. 1-5, 2018.

BARRETO, M. F. C., et al. Sepse em um hospital universitário: estudo prospectivo para análise de custo da hospitalização de pacientes. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 50, n. 2, p. 302-308, 2016.

BARROS, L. L. S.; MAIA, C. S. F.M.; MONTEIRO, M. C. Fatores de risco associados ao agravamento de sepse em pacientes em Unidade de Terapia Intensiva. **Caderno de Saúde Coletiva**, v. 24, n. 4, p. 388-396, Rio de Janeiro, 2016.

BHANDARI, A.; PANITCH, H.. An update on the post-NICU discharge management of bronchopulmonary dysplasia. In: **Seminars in Perinatology**. WB Saunders, 2018.

BONKAT, G. et al. Management of Urosepsis in 2018. **European urology focus**, 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria nº 3.432**. Diário Oficial da União, Brasília, 12 de agosto de 1998. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/1998/prt3432_12_08_1998.html> Acesso em Jan de 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria nº 895**. Diário Oficial da União, Brasília, 31 de março de 2017. Disponível em: <http://www.sgms.saude.ms.gov.br/wpcontent/uploads/sites/105/2016/08/Portaria_895_2017_UTI_UCO.pdf> Acesso em dez de 2017.

BRAVO, T. C.; VIQUEIRA, O. Q.; BENCOMO, D. R. Actualización en la detección y manejo de la sepsis en el menor de un año. **Revista Archivo Médico de Camagüey**, v. 19, n. 5, p. 512-527, 2015.

CÂNDIDA, C. Cuidado humanizado na unidade de terapia intensiva, uma revisão de literatura. **Revista Saúde e Desenvolvimento**, v. 4, n. 2, p. 184-197, 2013.

CARIBÉ, R. A. Sepsis e Choque Séptico em Adultos de Unidade de Terapia Intensiva: Aspectos Epidemiológicos, Farmacológicos e Prognósticos. 2013.

DA SILVEIRA FERNANDES, H. et al. Gestão em terapia intensiva: conceitos e inovações. **Rev Bras Clin Med. São Paulo**, v. 9, n. 2, p. 129-37, 2011.

DE AZEVEDO GUIMARÃES, E., et al. Prevalência e fatores associados à prematuridade em Divinópolis, Minas Gerais, 2008-2011: análise do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 26, n. 1, p. 91-98, 2018.

DE SOUSA, A. F. F. L.; DE OLIVEIRA, L. B.; MOURA, M. E. B. Perfil epidemiológico das infecções hospitalares causadas por procedimentos invasivos em unidade de terapia intensiva. **Revista Prevenção de Infecção e Saúde**, v. 2, n. 1-2, p. 11-17, 2017.

DONOSO, A., et al. Shock séptico en pediatría I: Enfoque actual en el diagnóstico y tratamiento. **Revista chilena de Pediatra**, v. 84, n. 5, p. 484-498, 2013.

DOU, G. et al. Demographic profile and ocular characteristics of stage 5 retinopathy of prematurity at a referral center in Northwest China: implications for implementation. **BMC Ophthalmology**, v. 18, n. 1, p. 307, 2018.

DUPLESSIS, C. et al. Evaluating the discriminating capacity of cell death (apoptotic) biomarkers in sepsis. **Journal of intensive care**, v. 6, n. 1, p. 72, 2018.

EINLOFT, P. R. Perfil epidemiológico de dezesseis anos de uma unidade de terapia intensiva pediátrica. **Revista Saúde Pública**, v. 36, n. 6, p. 728-33, 2002.

ESCARRÁ, F. et al. Sepsis secundaria a infección urinaria asociada a sonda vesical

por *Trichosporon asahii* en una unidad pediátrica de quemados: reporte de 2 casos. **Archivos argentinos de pediatría**, v. 115, n. 5, p. e311-e314, 2017.

FITZGERALD, J. C. et al. Risk factors and inpatient outcomes associated with acute kidney injury at pediatric severe sepsis presentation. **Pediatric Nephrology**, p. 1-10, 2018.

FRANÇA, C. D. M; ALBUQUERQUE, P. R.; SANTOS, A. C. B. C. Perfil epidemiológico da unidade de terapia intensiva de um hospital universitário. **Revista InterScientia**, v. 1, n. 2, 2013.

FREIRE, K. M. S. et al. Lesão renal aguda em crianças: incidência e fatores prognósticos em pacientes gravemente enfermos. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 22, n. 2, p. 166-174, 2010.

FREITAS, R. B., et al. Aspectos relevantes da sepse. Aspectos relevantes da sepse. **Revista Científica FAGOC-Saúde**, v. 1, n. 2, p. 25-32, 2017.

GIRARD-BOCK, C. et al. Endothelial colony-forming cell therapy for heart morphological changes after neonatal high oxygen exposure in rats, a model of complications of prematurity. **Physiological Reports**, v. 6, n. 22, p. e13922, 2018.

GONIN, M. L.C. Atualidades na sepse e choque séptico pediátrico. **Revista de pediatria SOPERJ**, v. 13, n. 2, p. 77-89, 2012.

HENKIN, C. S. ET AL. Sepse: uma visão atual. **Scientia Medica**, Porto Alegre, v. 19, n. 3, p. 135-145, jul./set, 2009.

HENTGES, C. R. et al. Association of late-onset neonatal sepsis with late neurodevelopment in the first two years of life of preterm infants with very low birth weight. **Jornal de Pediatria**, v. 90, n. 1, p. 50-57, 2014.

HOROVITZ, D. D. G.; LLERENA JR, J. C.; MATTOS, R. A. Atenção aos defeitos congênitos no Brasil: panorama atual. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 21, p. 1055-1064, 2005.

HOWIE, S. R. C.; MURDOCH, D. R. Global childhood pneumonia: the good news, the bad news, and the way ahead. **The Lancet Global Health**, 2018.

ILAS- Instituto Latino-Americano de Sepse. Sepse: um problema de saúde pública. **Instituto Latino-Americano de Sepse**. Brasília: CFM, 2015.

KAUR, G. et al. Clinical outcome and predictors of mortality in children with sepsis, severe sepsis, and septic shock from Rohtak, Haryana: A prospective observational study. **Indian Journal of Critical Care Medicine**, v. 18, n. 7, July 2014.

KAUR, J. et al. Neurodevelopmental and Behavioral Outcomes in Children With Sepsis-Associated Encephalopathy Admitted to Pediatric Intensive Care Unit: A Prospective Case Control Study. **Journal of Child Neurology**, v. 31, n. 6, p. 683-90, may, 2016.

KOENIG, A., et al. Estimativa do impacto econômico da implantação de um protocolo hospitalar para detecção e tratamento precoce de sepse grave em hospitais públicos e privados do sul do Brasil. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 22, n.3, p. 313-219, 2010.

KORTZ, T; ROSENTHAL, J. Reconciling Conflicting Results From Pediatric Sepsis Studies: The Need for Context-Specific Sepsis Bundles. **Pediatric Critical Care Medicine**, v. 19, n. 6, p. 594-595, 2018.

KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; ASTER, J. C. Inflamação e Reparo. In: Vinay Kumar... [et al], Robbins, patologia básica / [tradução de Claudia Coana... et al.]. - Rio de Janeiro; **Elsevier**, 2013.

LANETZKI, C. S., et al. O perfil epidemiológico do Centro de Terapia Intensiva Pediátrica do Hospital Israelita Albert Einstein. **Revista Einstein**, vol 10, n. 1, p. 16-21, 2012.

LANZIOTTI, V. S., et al. Uso de biomarcadores na sepse pediátrica: revisão de literatura. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 28, v. 4, p. 472-482, 2016.

LINO, M. M.; CALIL, A.M. O ensino de cuidados críticos/intensivos na formação do enfermeiro: momento para reflexão. **Revista Escola de Enfermagem da USP**, v. 42, n. 4, p. 777-83, 2008.

LOPES, C. L. S.; PIVA, J. Sobrecarga hídrica em crianças submetidas à ventilação mecânica. **Rev Bras Ter Intensiva**, v. 29, n. 3, p. 346-353, 2017.

LU, J.; CLAUD, E. C. Connection between gut microbiome and brain development in preterm infants. **Developmental psychobiology**, p. 1-13, 2018.

MARTINS, F. P., et al. Avaliação da adesão ao protocolo de septicemia em um hospital de médio porte em Minas Gerais. **Revista Perquirere**, v. 11, n. 1, p. 207-223, Jun, 2014.

MCALLISTER, D. A. et al. Global, regional, and national estimates of pneumonia morbidity and mortality in children younger than 5 years between 2000 and 2015: a systematic analysis. **The Lancet Global Health**, 2018.

McCULLAGH, P. and NELDER, J.A. Generalized Linear Models. 2nd Edition, Chapman and Hall, London. 1989

MEDEIROS, L. M. Modelo preditivo para diagnóstico da sepse em unidade de terapia intensiva. João Pessoa, Paraíba, 2012.

MELLO, R. R. de et al. Morbidade respiratória no primeiro ano de vida de prematuros egressos de uma unidade pública de tratamento intensivo neonatal. **J Pediatr (Rio J)**, v. 80, n. 6, p. 503-10, 2004.

MOLINA, R. C. M., et al. A percepção da família sobre sua presença em uma

unidade de terapia intensiva pediátrica e neonatal. **Revista Escola de Enfermagem da USP**, v. 3, n. 3, p. 630-8, 2009.

MOREIRA, R. S.; MAGALHÃES, L. C.; ALVES, C. R. L. Effect of preterm birth on motor development, behavior, and school performance of school-age children: a systematic review. **Jornal de pediatria**, v. 90, n. 2, p. 119-134, 2014.

MOROSINI, F. et al. Ventilación no invasiva y oxigenoterapia de alto flujo en niños en salas de cuidados moderados. Experiencia en la Unidad de Cuidados Respiratorios Especiales Agudos del Hospital Pediátrico del CHPR durante 2013-2016. **Archivos de Pediatría del Uruguay**, v. 89, n. 2, p. 78-85, 2018.

NANGINO, G. O., ET AL. Impacto financeiro das infecções nosocomiais em unidades de terapia intensiva em hospital filantrópico de Minas Gerais. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 24, n. 4, p. 357-361, 2012.

NASCIMENTO, K. C.; ERDMANN, A. L. Compreendendo as dimensões dos cuidados intensivos: a teoria do cuidado transpessoal e complexo. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v.17, n. 2, abril, 2009.

NAVEDA, O.E. R.; NAVEDA, A. F. M. Fluid overload and kidney failure in children with severe sepsis and septic shock: A cohort study. **Archivos argentinos de pediatria**, v. 115, n. 2, p. 118-124, 2017.

NEUKÖLLN, V.; BERLIM, A. Campanha de sobrevivência à sepse: Diretrizes internacionais para tratamento de sepse grave e choque séptico: 2012. **www.ccmjournal.org**, v. 41, n. 2, 2013.

NUNES, A. K.; FUKURO, L. M. G. Avaliação do estado nutricional de crianças de uma escola municipal da cidade de Maringá-PR. 2017.

PADILHA, K.G., et al. Segurança do paciente em Unidades de Terapia Intensiva: desenvolvimento de um projeto de pesquisa. **Revista Escola de Enfermagem de USP**, v. 49, p. 157-163, 2015.

PANCERA, C. F. et al. Sepse grave e choque séptico em crianças com câncer: fatores preditores de óbito. **Rev Assoc Med Bras**, v. 50, n. 4, p. 439-443, 2004.

PANTOJA-CHAMORRO, F.; MAZZILLO-VEGA, L.; PALACIOS-BARAHONA. Análisis de la asociación entre procalcitonina y mortalidad por sepsis en menores de 18 años en una unidad de cuidados intensivos, Pasto - Colombia 2012 - 2014. **Univ. Salud**, Pasto , v. 20, n. 1, p. 64-71, Jan. 2018.

PASSOS, S. D. et al. Doenças respiratórias agudas em crianças brasileiras: os cuidadores são capazes de detectar os primeiros sinais de alerta?. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 36, n. 1, p. 3-9, 2018.

PEDRO, T. C.; Etiologia e manifestações clínicas e evolutivas da sepse em crianças e adolescentes internados em unidade de terapia intensiva. Campinas, SP : [s.n.], 2015.

PETERSON, L. S. et al. Outcomes and Resource Use Among Overweight and Obese Children With Sepsis in the Pediatric Intensive Care Unit. **Journal of intensive care medicine**, p. 0885066618760541, 2018.

PIESZAK, Greice Machado et al. Internação de recém-nascidos prematuros: percepções dos pais e revelações acerca do cuidar de enfermagem. **Northeast Network Nursing Journal**, v. 18, n. 5, p. 591-597, 2017.

POUL, R.M.D. Recognition, Diagnostics, and Management of Pediatric Severe Sepsis and Septic Shock in the Emergency Department. **Pediatric Clinics of North America**, v. 65, p. 1107–1118, 2018.

BUSTOS B.; PADILLA P. Valor predictivo de la procalcitonina en niños con sospecha de sepsis. **Rev Chil Pediatr**, v. 86, n. 5, p. 331-336, 2015.

RANDOLPH, A. G.; MCCULLOH, R. J.; Important considerations for diagnosing and managing severe infections in infants, children, and adolescents. **Virulence**, v. 5, n. 1, p. 179–189, January 1, 2014.

RISSO, S. P.; NASCIMENTO, L. F. C. Fatores de risco para óbito em unidade de terapia intensiva neonatal, utilizando a técnica de análise de sobrevivência. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 22, n. 1, p. 19-26, 2010.

RITTER, J. M.; FLOWER, R. J.; HENDERSON, G. Rang & Dale : farmacologia. 8. ed. - Rio de Janeiro : **Elsevier**, 2016.

RIYUZO, M. C. et al. Fatores preditivos de mortalidade em pacientes pediátricos com lesão renal aguda associada com sepse. **Jornal de Pediatria**, v. 93, n. 1, 2017.

ROLANDO, G. et al. Valor prognóstico da disfunção ventricular diastólica em pacientes com sepse grave e choque séptico. **Rev Bras Ter Intensiva**, v. 27, n. 4, p. 333-339, 2015.

RUTH, A. et al. Pediatric severe sepsis: current trends and outcomes from the Pediatric Health Information Systems database. **Pediatric Critical Care Medicine**, v. 15, n. 9, p. 828-838, 2014.

SALEH, N. Y.; ABO EL FOTOH, W. M. M. Low serum zinc level: The relationship with severe pneumonia and survival in critically ill children. **International journal of clinical practice**, p. e13211, 2018.

SALES JÚNIOR, J. A. L. Sepse Brasil: Estudo Epidemiológico da Sepse em Unidades de terapia intensiva Brasileiras. **Revista Brasileira Terapia Intensiva**, v. 18, n. 1, Janeiro/Março, 2006.

SAMPAIO, A. A., et al. Family-centered care in a pediatric intensive care unit: professionals' perceptions. **Revista Rene**, v. 18, n. 4, p. 515-20, July-Aug, 2017.

SANKAR, J. et al. Prevalence and outcome of diastolic dysfunction in children with

fluid refractory septic shock—a prospective observational study. **Pediatric Critical Care Medicine**, v. 15, n. 9, p. e370-e378, 2014.

SANTOLAYA, M. E. et al. Predictors of severe sepsis not clinically apparent during the first twenty-four hours of hospitalization in children with cancer, neutropenia, and fever: a prospective, multicenter trial. **The Pediatric infectious disease journal**, v. 27, n. 6, p. 538-543, 2008.

SANTOS, F. C.; CAMELO, S. H. O enfermeiro que atua em Unidades de Terapia Intensiva: Perfil e Capacitação Profissional. *Cultura de los Cuidados (Edición digital)*, v. 19, n. 43, 2015.

SANTOS, M. A. B., et al. Brazilian nursing dissertations and theses conducted in intensive care units. **Revista Rene**, v. 18, n. 4, p. 521-7, July-Aug, 2017.

SÃO PEDRO, T. C., MORCILLO, A. M., BARACAT, E. C. E. Etiologia e fatores prognósticos da sepse em crianças e adolescentes admitidos em terapia intensiva. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, V. 7, n. 3, p. 240-246, 2015.

SAPTHARISHI, L. G.; JAYASHREE, M.; SINGHI, S.. Development and validation of the “Pediatric Risk of Nosocomial Sepsis (PRiNS)” score for health care–associated infections in a medical pediatric intensive care unit of a developing economy—a prospective observational cohort study. **Journal of critical care**, v. 32, p. 152-158, 2016.

SATRIANO, P. M. Evolução das diretrizes internacionais de definição e identificação da sepse e choque séptico. 2018.

SCHLAPBACH, L. J. et al. Prediction of pediatric sepsis mortality within 1 h of intensive care admission. **Intensive care medicine**, v. 43, n. 8, p. 1085-1096, 2017.

SCHLAPBACH, L.J. et al. Prognostic accuracy of age-adapted SOFA, SIRS, PELOD-2, and qSOFA for in-hospital mortality among children with suspected infection admitted to the intensive care unit. **Intensive Care Med**, v. 44, p.179–188, 2018.

SCHLAPBACH, L.J. et al. SIRS in the Time of Sepsis-3 What About the Children? **Chest**, v. 153, n. 6, 2018.

SILVA, E. Sepsis: a problem for everyone. **Revista Brasileira de terapia intensiva**, v. 23, n. 2, p. 115-116, 2011.

SIMPSON, S.Q. SIRS in the time of Sepsis-3. **Chest**, v. 153, n. 1, p. 34-38, 2018.

SINÉSIO, T. et al. Fatores de risco às infecções relacionadas à assistência em unidades de terapia intensiva. **cogitare enfermagem**, v. 23, n. 2, 2018.

SINGER M. et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). **JAMA**.v. 315, n. 8, p. 801–810, 2016.

SOGAYAR, A. M. C. et al. Costs Study Group - Latin American Sepsis Institute. A multicentre, prospective study to evaluate costs of septic patients in Brazilian intensive care units. **Pharmaco economics**, v. 26, n. 5, p. 425-34, 2008.

SOUZA, D. C.; BRANDÃO, M. D.; PIVA, J. P. Da Conferência Internacional de Sepse em Pediatria 2005 ao Consenso Sepsis-3. **Rev Bras Ter Intensiva**, v, 30, n. 1, p.1-5, 2018.

SOUZA, H. P. A via de sinalização CD40/ CD40L na sepse grave. **Revista da Associação de Medicina Brasileira**, v. 49, n. 1, p. 1-23, 2003.

TAFFAREL, P. Análisis de efectividad de la ventilación de alta frecuencia oscilatoria en pacientes pediátricos con insuficiencia respiratoria aguda en un centro de alta complejidad. **Arch Argent Pediatr**, v. 110, n. 3, p. 214-220, 2018.

TSAI, M. et al. Incidence, clinical characteristics and risk factors for adverse outcome in neonates with late-onset sepsis. **The Pediatric infectious disease journal**, v. 33, n. 1, p. e7-e13, 2014.

VIDAL, S.; PÉREZ, A.; EULMESEKIAN, P. Balance de fluidos y duración de la ventilación mecánica en niños internados en una Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica. **Arch Argent Pediatr**, v. 114, n. 4, p.313-318, 2016.

VIDRINE, R.; ATREYA, M. R. A.; STALETTS, E. L. Continuum of care in pediatric sepsis: a prototypical acute care delivery model. **Transl Pediatr**, v. 7, n. 4, p. 253-261, 2018.

VINCENT, Jean-Louis et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. **Jama**, v. 302, n. 21, p. 2323-2329, 2009.


WEISS S. L., et al. Discordant identification of pediatric severe sepsis by research and clinical definitions in the SPROUT international point prevalence study. **Crit Care**, v, 19, n. 325, 2015.

WEISS, S. L. et al. Delayed antimicrobial therapy increases mortality and organ dysfunction duration in pediatric sepsis. **Critical care medicine**, v. 42, n. 11, p. 2409, 2014.


WEST, T. E. et al. Patient Characteristics, Management, and Predictors of Outcome from Severe Community-Onset Staphylococcal Sepsis in Northeast Thailand: A Prospective Multicenter Study. **The American journal of tropical**

WILKS, S. S. The large-sample distribution of the likelihood ratio for testing composite hypothesis. **Annals of Mathematical Statistics**,9, 60–62. 1938

WINCK, A. D., et al. Influência da prematuridade e do baixo peso ao nascimento sobre a função pulmonar na idade escolar: uma revisão de literatura. **Ciência & Saúde**, v. 8, n. 2, p. 67-71, 2015.



HOSPITAL REGIONAL NORTE



ISGH | **GOVERNO DO CEARÁ**

Organização Social mantida com recursos públicos provenientes de seus impostos e contribuições sociais.

PROTÓCOLO SEPSE MONITORAMENTO EIXO PEDIÁTRICO		
PACIENTE:	PRONTUÁRIO:	DATA DE NASCIMENTO:
NOME DA MÃE:	UNIDADE:	DATA DA ABERTURA:

NÃO ESPERE A CONFIRMAÇÃO DO PROCESSO INFECCIOSO, NA SUSPEITA, ASSOCIADA A DOIS OU MAIS CRITÉRIOS DE SIRS, O PROTOCOLO JÁ DEVERÁ SER ABERTO.

A CADA HORA QUE O PACIENTE FICA SEM ANTIBIÓTICO AUMENTA EM 8% A PERSPECTIVA DE ÓBITO

SUSPEITA DE SEPSE

↓

Acionamento NAC (Ramal 9321)
Hora: _____:_____
Respons.: _____

↓

Coleta de Hemocultura
Hora: _____:_____
Respons.: _____

↓

Antibióticoterapia
Se iniciado ou trocado:
Antibiótico: _____
Hora: _____:_____
Respons.: _____

SEPSE
SEPSE GRAVE

Solicitação de exames laboratoriais
| Pacote sepsis | | Gasometria
| Hemocultura | | Outros
Hora: _____:_____
Reposição volêmica: | Sim | | Não
Antibióticoterapia no momento da abertura:
| Iniciada | | Trocada | | Mantida
Se mantida, justificativa: _____

Médico: _____

Coleta do laboratório
Hora: _____:_____
Aux. Lab.: _____

Realização Rx se necessário
Hora: _____:_____
Tec. Rx.: _____

REPOSIÇÃO VOLÊMICA
Volume nos primeiros 30 minutos:
| 20ml/kg | | 40ml/kg | | 60ml/kg

Enfermeiro: _____

Reavaliação médica após os primeiros 30 minutos
DVA? Sim | | Não | | Hora: _____:_____
Se sim, **CHOQUE SEPTICO**

Médico: _____

CRITÉRIOS SIRS

| | T^{ax} >38,5°C | | T^{ax} <35,5°C
| | Taquicardia na ausência de febre
| | Taquipnéia na ausência de febre
| | Leucitose ou leucopenia com desvio à esquerda
SEPSE: 2 CRITÉRIOS + FOCO
| | Foco suspeito
| | Foco confirmado
Foco: _____

DISFUNÇÃO ORGÂNICA

| | PAO₂/FIO₂ < 300 ou FIO₂ > 50% para manter StO₂ >92%
| | Diurese < 1mL/Kg/h ou Cr > 2X do normal
| | INR > 2
| | Plaquetas < 80.000/mm³
| | Alteração do estado mental
| | Hipotensão
| | TEC > 3 segundos

Sepsis: SIRS associada a um processo infeccioso confirmado ou suspeito. Não necessário hemocultura prévia.
Sepsis Grave: Presença dos critérios de sepsis associados hipoperfusão ou disfunção de pelo menos um órgão;
Choque Séptico: Sepsis grave associada hipotensão arterial não responsiva à adequada reposição volêmica com consequente necessidade de droga vasotiva.

DESFECHO

| | Evoluiu para a sepsis grave. Data / /
| | Evoluiu para a choque séptico. Data / /
| | Alta Hospitalar.
| | Tratamento concluído.
| | Óbito. / /
| | Não era sepsis. Data / /

| Avenida Rui Barbosa, 1302 - Rio São Francisco, 1302 - Bairro De São Francisco, Fortaleza - Ceará/CE - CEP: 61.050-310 - CNPJ: 06.708.528/0001-68 |

APÊNDICE

Paciente:	D.N.:
Nome da Mãe:	Prontuário:
<input type="checkbox"/> Sepsis <input type="checkbox"/> Sepsis grave <input type="checkbox"/> Choque séptico Diagnóstico de admissão:	Admissão na UTI:
Evolução: <input type="checkbox"/> Alta <input type="checkbox"/> Óbito <input type="checkbox"/> Transferência	
Dias de internamento: _____	
Variáveis Neonatais	
<input type="checkbox"/> Prematuridade: _____ <input type="checkbox"/> Internação do nascimento até os 28 dias após; <input type="checkbox"/> Necessidade de suporte ventilatório após nascimento; <input type="checkbox"/> Presença de doenças congênitas. Qual?	
Variáveis Pediátricas	
Idade: _____	
Sexo: <input type="checkbox"/> Masculino <input type="checkbox"/> Feminino	
Local de origem: _____	
Estado nutricional: <input type="checkbox"/> Magreza acentuada <input type="checkbox"/> Magreza <input type="checkbox"/> Eutrofia <input type="checkbox"/> Sobrepeso <input type="checkbox"/> Obesidade <input type="checkbox"/> Obesidade grave	
Comorbidades: <input type="checkbox"/> Cardiopatia <input type="checkbox"/> Encefalopatia <input type="checkbox"/> Outras: _____	
Limitações físicas: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Cognitivas: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	
Variáveis Intra-hospitalares	
Setor de origem: <input type="checkbox"/> Reanimação pediátrica <input type="checkbox"/> Intermediária pediátrica <input type="checkbox"/> Centro cirúrgico <input type="checkbox"/> Clínica pediátrica <input type="checkbox"/> Outros hospitais _____	
Tempo de permanência no setor de origem: _____	
Abertura de protocolo sepsis: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Local: _____	
Necessidade de ventilação mecânica invasiva: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Tempo de VMI: _____	
Extubação sem sucesso: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	
Agravos durante internamento: <input type="checkbox"/> Pneumonia associada à ventilação mecânica invasiva (PAV); <input type="checkbox"/> PRAS <input type="checkbox"/> Infecções primárias de corrente sanguínea; <input type="checkbox"/> Extubação acidental; <input type="checkbox"/> Broncoaspiração; <input type="checkbox"/> Outros: _____	