

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA



Myriam Fernanda Ferreira dos Prazeres

ANÁLISE DE SÉRIE TEMPORAL DAS INTERNAÇÕES  
PEDIÁTRICAS POR SEPSE EM SERGIPE, NO PERÍODO DE 2008  
A 2014.

Aracaju

2015

Myriam Fernanda Ferreira dos Prazeres

ANÁLISE DE SÉRIE TEMPORAL DAS INTERNAÇÕES  
PEDIÁTRICAS POR SEPSE EM SERGIPE, NO PERÍODO DE 2008  
A 2014.

Monografia apresentada ao colegiado do curso de  
Medicina, como requisito parcial para obtenção  
do grau de Bacharel em Medicina.

Orientador(a): Prof<sup>ª</sup> Dra. Eleonora Ramos de  
Oliveira

Aracaju

2015

Myriam Fernanda Ferreira dos Prazeres

ANÁLISE DE SÉRIE TEMPORAL DAS INTERNAÇÕES PEDIÁTRICAS  
POR SEPSE EM SERGIPE, NO PERÍODO DE 2008 A 2014.

---

**Orientadora: Prof. Dra. Eleonora Ramos de Oliveira**

---

**Autora: Myriam Fernanda Ferreira dos Prazeres**

**BANCA EXAMINADORA**

---

---

---

---

---

**Aracaju, 2015**

## Agradecimentos

Em primeiro lugar, a Deus, principal responsável por minhas conquistas e sem o qual nunca teria chegado aonde cheguei.

A meus pais, Marlene Ferreira dos Prazeres e José Fernando dos Prazeres (in memoriam), fontes de inspiração a prosseguir nessa árdua batalha pela graduação no curso.

À minha orientadora Prof<sup>ª</sup>. Dra. Eleonora Ramos de Oliveira pela atenção, paciência e transmissão de conhecimentos. Ao Prof<sup>º</sup> Marco Prado, pelo auxílio na obtenção dos dados e delineamento do referido trabalho, indispensável para a sua conclusão.

Por fim, a todos os meus familiares, amigos e companheiros de faculdade e a todos que direta ou indiretamente contribuíram para a conclusão do curso.

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>06</b>
<b>2 REVISÃO DA LITERATURA.....</b>	<b>08</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>24</b>
<b>3 NORMAS PARA PUBLICAÇÃO NA REVISTA BRASILEIRA DE ME- DICINA PEDIATRIA MODERNA.....</b>	<b>30</b>
<b>4 ARTIGO ORIGINAL.....</b>	<b>34</b>
<b>4.1 FOLHA DE ROSTO.....</b>	<b>34</b>
<b>4.2 RESUMO DE ARTIGO ORIGINAL.....</b>	<b>35</b>
<b>4.3 ABSTRACT.....</b>	<b>36</b>
<b>4.4 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>37</b>
<b>4.5 METODOLOGIA.....</b>	<b>38</b>
<b>4.6 RESULTADOS.....</b>	<b>40</b>
<b>4.7 DISCUSSÃO.....</b>	<b>41</b>
<b>4.8 CONCLUSÃO.....</b>	<b>43</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>45</b>
<b>TABELAS.....</b>	<b>48</b>
<b>FIGURAS.....</b>	<b>49</b>

## 1. INTRODUÇÃO

A sepse ainda se constitui num processo mórbido altamente prevalente, principalmente em pacientes criticamente enfermos, bem como os que se encontram nos extremos de idade e os imunocomprometidos, acarretando um importante impacto econômico pelo aumento do número de hospitalizações e resultando, na maioria das vezes, em altos índices de mortalidade. Independente do nível socioeconômico, a sua instalação e evolução tem caráter heterogêneo e avassalador, resultando muitas vezes em morte por falência múltipla de órgãos ou levando à incapacidade física, tornando-se imprescindível o seu reconhecimento iminentemente precoce. (ILAS, 2014)

Intervir precocemente no *continuum* inerente à sepse se faz mandatório, já que sua evolução natural (SIRS → sepse → sepse grave → choque séptico) acarretará danos irreversíveis ao paciente, culminando com o seu óbito. A adoção de protocolos internacionais para o reconhecimento precoce, manejo e tratamento da mesma é fator preponderante na otimização do desfecho da doença e da sobrevivência do paciente. (BONE, 1992)

A sepse pediátrica caracteriza-se como uma entidade invariavelmente diferente daquela que acomete adultos, tanto pelas características inerentes ao indivíduo, que se encontra em processo contínuo de amadurecimento, principalmente do seu sistema imunológico, bem como as variáveis fisiológicas típicas de cada faixa etária, responsáveis pela diferenciação dos critérios de inclusão/exclusão do diagnóstico da sepse. Os protocolos para o manejo da sepse em crianças foram adaptados a partir de *guidelines* dirigidos a adultos, em decorrência dos esparsos estudos realizados prioritariamente para esta fase da vida. (GOLDSTEIN, 2005; RANDOLPH, 2014)

O tempo é a variável determinante no que diz respeito a diversas patologias graves, devendo o mesmo ser eficientemente programado para que a tríade “reconhecimento precoce-início do tratamento emergencial-transferência para unidade intensiva” ocorra sem atrasos que irão interferir significativamente no prognóstico do paciente. O atendimento pré-hospitalar torna-se então peça-chave no desenrolar da doença, devendo ser otimizado para melhor atender e diminuir a possibilidade de evolução do processo patológico. (HERLITZ, 2012)

Estudos apontam o crescente aumento do número de casos de sepse infantil em países em desenvolvimento, principalmente na faixa etária dos recém-nascidos, com desfecho

invariavelmente culminando com o óbito, o que gera a necessidade de investimentos para identificar as causas e fomentar a elaboração de ações que contribuam para redução dessas taxas e assim, melhorem o atendimento e a conservação da saúde do público-alvo infantil. (KAUR, 2014; KHILANANI, 2014)

Assim, a detecção da prevalência e dos sintomas utilizados como guias dessa síndrome é de extrema importância para elaboração de programas e intervenções, além da padronização de protocolos voltados ao contexto da população-alvo pediátrica, que possam reduzir a incidência de sepse em nosso estado, interferindo no seu *continuum* e consequentemente diminuindo a morbimortalidade e causando um menor impacto econômico na instituição. (MELENDEZ, 2006)

Diante disso, esta pesquisa tem como objetivo analisar uma série temporal para avaliar tendências da frequência das internações pediátricas por sepse em unidades hospitalares de Sergipe, no período de 2008 a 2014, possibilitando assim incrementar as estratégias de prevenção, manejo e tratamento da sepse infantil no Estado.

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 Sepses Definição

O termo sepsis, derivado do grego *sepo*, significando “Eu apodreço”, tem sido reconhecido há milênios e nomeia o estado patológico no qual ocorre uma resposta inflamatória disseminada provocada por infecções de qualquer etiologia. Apesar da sua origem que remete à Idade Antiga, ela ainda permanece como um dos grandes desafios para a Medicina: além da sua alta incidência, seu tratamento é dispendioso e apresenta níveis de letalidade acima de 50%, principalmente quando acomete pacientes criticamente enfermos. (LEE, 2010)

Em 1991, o *American College of Chest Physicians and Society of Critical Care Medicine Consensus Conference* propôs um amplo arcabouço para definir a síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS), a sepsis, e a sepsis grave. Tal síndrome foi vislumbrada como sendo um *continuum* da piora de um quadro inflamatório, iniciando com a SRIS e evoluindo de sepsis para sepsis grave e, conseqüentemente, choque séptico. Tais definições perduram, constituindo como a base dos protocolos e critérios de inclusão/exclusão. (MAYR, 2014)

Define-se SRIS como a resposta inflamatória sistêmica a uma variedade de insultos clínicos graves, sejam eles de etiologia infecciosa ou não, e manifesta-se através da presença de dois ou mais dos seguintes critérios: temperatura corporal  $> 38^{\circ}\text{C}$  ou  $< 36^{\circ}\text{C}$ , taquicardia ( $> 90$  bpm), alterações respiratórias como taquipneia ( $> 20$  irpm) ou hiperventilação ( $\text{PaCO}_2 < 32\text{mmHg}$ ), alterações hematológicas como leucocitose ( $> 12.000$  mil/ $\text{mm}^3$ ), leucopenia ( $< 4.000$  mil/ $\text{mm}^3$ ) ou presença de mais de 10% de neutrófilos imaturos. (BONE, 1992)

Enquanto imperfeita, a definição de SRIS implica níveis variáveis de risco, dependendo do grau de distúrbio fisiopatológico. A produção de mediadores anti-inflamatórios é desencadeada pela inflamação e estes irão deter a SRIS e restaurar a homeostase, supondo-se que a intervenção médica, seja ela cirurgia, tratamento e cuidado ou antibioticoterapia, controlou a causa inicial. (NYSTRÖM, 1998)

Reconhece-se sepse como a resposta inflamatória sistêmica a um processo infeccioso ativo no hospedeiro e suas manifestações são as mesmas definidas para a SRIS, associadas a um quadro infeccioso confirmado laboratorialmente ou clinicamente. A sepse grave é quando há associação de disfunção de órgão(s), anormalidades perfusionais tais como hipoperfusão, acidose láctica, oligúria e alteração do *status* mental, além de hipotensão (pressão sistólica < 90mmHg ou sua redução em 40mmHg ou mais dos valores basais), na ausência de outras possíveis causas para tal quadro. O choque séptico é aquele induzido pela sepse, com hipotensão refratária apesar da adequada reposição de fluidos, associado às alterações perfusionais citadas anteriormente. A hipotensão pode estar ausente naqueles pacientes que estão recebendo agentes inotrópicos ou vasopressores. (BONE, 1992)

A síndrome da disfunção de múltiplos órgãos (MODS, na sigla em inglês), é a reconhecida diminuição da função de determinado órgão associada a um quadro agudo, no qual a função orgânica é incapaz de manter a homeostase. Pode ser absoluta ou relativa, mas é prontamente identificada como uma mudança gradual no decorrer da doença. É notório o conhecimento de que a disfunção pode ser resultado direto de um insulto bem definido, e quando ocorre secundariamente ao quadro, é parte integral da própria SRIS. (NYSTRÖM, 1998)

A fase mais importante e intuitiva do manejo da sepse é o diagnóstico. Intuitiva em decorrência da necessidade de uma alta suspeição para que se inicie o processo diagnóstico quando ainda não há sinais claros e específicos da sepse. Sua confirmação se dá pelo isolamento do agente etiológico, a partir de culturas de diferentes materiais biológicos. A utilização de métodos de imagem pode ser útil, não apenas para o diagnóstico, mas também para acompanhar a evolução da doença e sua resposta ao tratamento. (SIQUEIRA-BATISTA, 2011)

Em 2001 foi elaborado o sistema de estadiamento denominado PIRO, acrônimo para as seguintes variáveis: Predisposição, Infecção, Resposta do hospedeiro e disfunção de Órgão(s). A partir deste sistema, o paciente deveria ser estratificado baseando-se em suas condições predisponentes pré-existentes que influenciam o desenvolvimento de infecção, sepse, morbidade e sobrevida (idade, sexo, fatores genéticos, hormônios, corticoterapia, etilismo, etc.), natureza e extensão da infecção (localização, tipo e características do microrganismo infectante), natureza e magnitude da resposta do hospedeiro à injúria

(manifestações clínicas e laboratoriais da sepse) e grau de disfunção de órgão (quais e quantos órgãos foram comprometidos). (GRANJA, 2013)

A necessidade da adoção de escores para classificar a gravidade do estado do paciente enfermo é premente, tornando tais ferramentas imprescindíveis para ensaios clínicos. Os escores mais utilizados são o escore *Acute Physiologic Chronic Health Evaluation* (APACHE III, o mais atual), criado para avaliar a mortalidade hospitalar, baseando-se na avaliação fisiológica para determinar a gravidade da doença, e o escore *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA), que abrange variáveis cardiovasculares, respiratórias, hepáticas, hematológicas, renais e neurológicas. (SIQUEIRA-BATISTA, 2011)

Tão difícil como tem sido o tratamento dos pacientes acometidos pela sepse, bem como a elevação nos seus índices de sobrevivência, igualmente árduo tem sido o desenvolvimento de uma definição clara e objetiva da sepse. A escassez de um consenso no que diz respeito a um conceito definitivo de sepse tem resultado em uma grande dificuldade em estabelecer comparações significativas entre resultados de estudos. Comumente, a falta de uma definição precisa também compromete a reprodutibilidade dos resultados da fase I de ensaios clínicos em decorrência da heterogeneidade da população de pacientes estudados. (RIEDEMANN, 2003)

Estudos recentes demonstram que, apesar de todo o arsenal disponível para o tratamento da sepse e dos *guidelines* para o seu manejo, os índices de mortalidade permanecem acima de 25-30%, chegando a níveis acima de 40% quando evolui para o choque séptico. Ainda não há tratamento efetivo específico, e o tratamento basicamente se restringe ao seu reconhecimento precoce, permitindo que as medidas terapêuticas sejam iniciadas rapidamente, incluindo a administração dos antibióticos apropriados, medidas de controle da fonte da infecção e a ressuscitação com fluidos intravenosos e drogas vasoativas, quando necessário. (COHEN, 2015)

O porquê do aumento exacerbado da incidência de sepse vem sendo discutido exaustivamente, mas uma resposta definitiva ainda está longe de ser elucidada. Curiosamente, o espectro de microrganismos responsáveis sofreu uma inversão na sua predominância: no final da década de 70, as bactérias Gram-negativas eram as mais proeminentes, e a partir da década seguinte até hoje, predominam as bactérias Gram-positivas. Some-se a isso o fato de que as infecções fúngicas apresentaram um aumento acima de 200% no mesmo período (MARTIN, 2003).

Riedemann (cit. in LEE, 2010), descreve a sepse como o “cemitério” das descobertas farmacológicas, pois a maioria das drogas que se apresentam promissoras em pesquisas farmacêuticas, sejam elas realizadas *in vitro* ou em animais, provaram-se inócuas em humanos. Esta falha no desenvolvimento de novas terapias evidencia que o conhecimento acerca da sepse em humanos ainda é inadequado e insuficiente. Em detrimento do intensivo escrutínio por parte de pesquisadores, na tentativa de desvendar sua intrincada fisiopatologia, que ainda permanece obscura, raras são as novas terapêuticas desenvolvidas, permanecendo como o pilar do tratamento o suporte intensivo inespecífico. (LEE, 2010)

A principal razão para esse progresso limitado é a heterogeneidade dos pacientes. Um dos maiores entraves seria a dependência dos critérios diagnósticos da SRIS para rastrear pacientes com um possível quadro de sepse. Tais critérios estão presentes na maioria dos pacientes em estado crítico, mas eles não são específicos para processos infecciosos, tendo uso restrito para a diferenciação entre pacientes sépticos de outros com patologias inflamatórias. Uma melhor abordagem seria evitar o uso de tais critérios para diagnosticar a sepse, devendo-se então focar se há ou não a presença ou desenvolvimento de disfunção de órgão, avaliando se tal disfunção decorre da sepse, pois a presença de tal anormalidade sem uma causa nitidamente identificável deve sempre suscitar a possibilidade de sepse. (GRANJA, 2013).

Uma análise de diversos estudos demonstra que a severidade da doença e o risco de morte correlacionam-se significativamente com a eficácia do tratamento anti-inflamatório. Este achado implica a necessidade de uma melhor definição clínica da patologia, permitindo que os pacientes sejam admitidos em grupos de tratamento com critérios muito bem definidos, ou seja, o seu exato *status* clínico deve ser estabelecido. (RIEDEMANN, 2003)

A proteína C reativa (CRP) é útil no diagnóstico e na classificação de gravidade da sepse, mas com ressalvas. As citocinas também são importantes mediadores da sepse e a sua modulação é de grande importância terapêutica. O uso conjunto destes e múltiplos marcadores moleculares, além de escores de prognósticos permitirá uma possível previsão do desfecho da doença. (SIQUEIRA-BATISTA, 2011)

As dificuldades em se estimar os reais índices de incidência, hospitalizações e óbitos por sepse constituem-se em um entrave à elaboração de políticas educativas, profiláticas e de contenção da patologia. Segundo o *Latin American Sepsis Institute*, o Relatório de Carga Global das Doenças (*Global Burden of Disease Report - GBDR*) da OMS, não reflete

fidedignamente a realidade, já que a sepse não é citada como a causa de morte, principalmente em crianças maiores que 05 anos e em adultos, e sim as infecções primárias que precederam a sepse. (ILAS, 2014)

## 2.2 Sepse na Infância:

Com todas as peculiaridades inerentes ao universo pediátrico, avaliar a ocorrência da sepse na infância vai diferir do enfoque dado à sepse no adulto. Diversos são os consensos, protocolos e *guidelines* para o manejo da sepse na fase adulta, havendo uma escassez de elaboração ou até mesmo adaptação dos referidos protocolos para atender os cuidados pediátricos até um passado recente. Em 2005, tendo como base o Consenso sobre Sepse de 2001, um painel internacional de 20 *experts* em sepse e pesquisas clínicas foi convocado para modificar o referido consenso para contemplar os diversos estágios do desenvolvimento e os grupos etários das crianças. Esta elaboração permite uma padronização adequada de estudos observacionais do *continuum* da sepse, promovendo a reprodutibilidade dos mesmos. (GOLDMAN, 2005)

Sepse e choque séptico na infância representam uma importante causa de mortalidade nas unidades de tratamento intensivo pediátrico e uma das principais causas de mortalidade infantil mundialmente. Em países desenvolvidos, a mortalidade por choque séptico varia entre 10% a 50% entre crianças. *Guidelines* e recomendações para o manejo do choque séptico pediátrico têm sido publicadas desde 2002 pelo *American College of Critical Care Medicine – Pediatric Advanced Life Support* e reforçados pela seção pediátrica do primeiro *guideline* da *Surviving Sepsis Campaign* em 2004, bem como através de atualizações posteriores. (SANTSCHI, 2013)

O sistema imune infantil difere notavelmente do do adulto em termos de função imune inata e adaptativa; de fato, a completa maturidade imunológica é apenas alcançada durante a adolescência. Recém-nascidos são os indivíduos mais profundamente imunocomprometidos, fator que lhes proporcionam uma vantagem para a sua sobrevivência, já que tal característica permite que o mesmo tolere a colonização dos seus até então estéreis pele e trato gastrointestinal com bactérias da flora normal, sem que isto dispare uma resposta inflamatória avassaladora. O resultado cumulativo destes déficits imunológicos é que tanto

lactentes quanto pré-escolares apresentam uma imensa suscetibilidade às infecções severas, particularmente vírus e bactérias encapsuladas, sendo mais proeminente naqueles indivíduos menores de dois anos. (RANDOLPH, 2014)

Definições específicas para sepse pediátrica foram publicadas apenas em 2005, sendo previamente utilizadas as definições adulto-específicas extrapoladas para os pacientes infantis. A SRIS em pediatria requer a presença de uma anormalidade da temperatura, seja ela uma hipo ou hipertermia, ou leucocitose, na presença de um outro critério (temperatura anormal, leucocitose, taquipneia ou taquicardia). Sepse é definida como a presença de uma infecção, confirmada ou não, no cenário de SIRS. (MELENDEZ, 2006)

As variáveis clínicas utilizadas para definir SRIS e disfunção de órgão são bastante afetadas pelas mudanças fisiológicas típicas que ocorrem durante o crescimento da criança. Portanto, as definições do *continuum* da sepse infantil devem levar em consideração as especificidades tanto dos sinais vitais bem como de resultados de exames laboratoriais inerentes a cada fase. Foram propostos seis grupos etários significativos, tanto clinicamente como fisiologicamente, para cada sinal vital/variáveis laboratoriais para corresponder aos critérios da SIRS: recém-nascido (0 – 1 semana), neonato (1 semana – 1 mês), lactentes (1 mês – 1 ano), pré-escolares (2 – 5 anos), escolares (6 – 12 anos), adolescentes e adultos jovens (13 – 17 anos). Prematuros não foram incluídos, pois seus cuidados ocorrem primariamente em unidades intensivas de cuidado neonatal. Estes grupos etários foram determinados pela combinação de riscos idade-específicos para infecções invasivas, recomendações de antibiótico-terapia idade-específicas e mudanças fisiológicas do desenvolvimento cardiorrespiratório. (GOLDMAN, 2005)

O recém-nascido manifesta uma resposta imune singular à sepse. Os classificados como pré-terms podem enfrentar a doença logo após seu nascimento ou durante o prolongado período de hospitalização até que atinjam sua maturidade fisiológica. Wynn et al (2015) realizaram estudo sobre estes indivíduos e a relação do seu nascimento precoce com o desenvolvimento da sepse. Tanto o estado não-infectado quanto a resposta imune do hospedeiro foram significativamente afetados pela idade gestacional quando da ocorrência do parto. Abordagens terapêuticas futuras necessitam ser elaboradas para o momento do evento infeccioso baseando-se na idade pós-natal. (WYNN, 2015)

A sepse de surgimento precoce é um sério problema entre os recém-nascidos com muito baixo peso e associa-se ao aumento tríplice do risco de mortalidade. A incidência desta

entidade é de 15-19 por 1000 nascidos vivos com muito baixo peso, e permanece estável apesar da mudança entre os principais patógenos causadores da doença, com predominância atualmente do *Streptococci* do grupo B. O risco de sepse de surgimento precoce no recém-nascido é inversamente relacionado ao peso ao nascer, grau de prematuridade e *status* socioeconômico, e aumenta com a ocorrência da ruptura de membrana por mais de 24 horas ou presença de infecção materna peri-parto. Alguns fatores preditivos para a referida entidade diagnosticada em 24 horas após o parto de recém-nascidos com muito baixo peso: corioamnionite, idade materna avançada, múltiparas, uso recorrente de corticosteroides durante o pré-natal, uso de agentes tocolíticos, ruptura prematura de membrana e baixa idade gestacional. (KLINGER, 2009)

Segundo Wiersinga et al (2014), a resposta hiper-inflamatória seria o efeito final da resposta inflamatória, caracterizada pela produção de citocinas pro-inflamatórias e ativação de leucócitos; a resposta hipo-inflamatória teria efeito antagônico, com produção de citocinas anti-inflamatórias, reguladores negativos de receptores *Toll-like* e diminuição da comunicação do sistema imune inato-adaptativo. As diferentes respostas baseadas no estado de maturação do sistema imune provavelmente irão atuar na habilidade da criança em produzir uma resposta hiper-inflamatória apropriada, utilizar a resposta hipo-inflamatória para controlar e restringir os danos causados pela inflamação progressiva, e, por conseguinte, restabelecer a homeostase imunológica.

A febre constitui-se em um importante sinal de inflamação/infecção e deve ser bem documentada através de fonte confiável se verificada em domicílio e dentro de 4 horas desde a sua apresentação até a chegada à unidade de saúde. Crianças com temperaturas centrais (retal, vesical, oral ou aferida através de cateter central com sonda) iguais ou maiores que 38°C devem ser consideradas febris. Temperaturas aferidas perifericamente não são suficientemente acuradas. Já a hipotermia pode indicar também a presença de uma séria infecção, especialmente em crianças menores. Marcadores bioquímicos de processos inflamatórios como a proteína C reativa, dentre outros, apesar de auxiliarem na confirmação do diagnóstico de SRIS/sepse, possuem baixa especificidade e ainda não demonstraram um potencial robusto o suficiente para que façam parte dos critérios definidores da patologia. (GOLDMAN, 2005)

Os objetivos das recomendações são padronizar o cuidado do paciente e reduzir drasticamente a morbimortalidade na sepse pediátrica. Os *guidelines* representam o melhor da

prática clínica; entretanto, quase todos os níveis de referências e recomendações no tratamento do choque séptico são baixos. A adesão a tais recomendações é reconhecidamente responsável pela diminuição da mortalidade em pacientes pediátricos, mas diversos estudos observacionais tem evidenciado uma baixa aderência: apenas 8-30% dos pacientes pediátricos acometidos por sepse grave ou choque séptico serão manejados de acordo com os protocolos. Diversas são as barreiras que limitam a sua aplicação, incluindo a ausência de um reconhecimento precoce dos referidos estágios da patologia, bem como o retardo na instituição do tratamento, a escassez de cuidadores, a ausência de objetivos e protocolos para o tratamento, dificuldades em obter transporte especializado e acesso a leitos em unidades de cuidados intensivos pediátricos, além de lacunas educacionais. (SANTSCHI, 2013)

Os consensos pediátricos foram designados para identificar pacientes ainda em um *status* compensado do choque séptico, na esperança de que uma intervenção precoce previna casos de profunda descompensação que conduzirá finalmente ao óbito. Consequentemente, crianças cujos exames físicos revelem extremidades frias e tempo de enchimento capilar aumentado, apesar da administração de fluidos intravenosos em bolus são diagnosticadas com choque séptico e tratadas como pacientes que já desenvolveram choque séptico descompensado e vasopressor-dependente. (RANDOLPH, 2014)

Muitos dos recentes protocolos para o manejo de sepse em adultos deveriam ser adaptados para a sepse pediátrica. No manejo da sepse em unidades de emergência pediátrica, o reconhecimento imediato dos sinais e sintomas precoces da sepse e do choque é essencial. O diagnóstico da fonte de infecção deve ser buscado prontamente, bem como os antibióticos apropriados devem ser administrados sem atraso dentro de 60 minutos de apresentação do quadro. Medidas imediatas para o suporte circulatório e para neutralizar a hipoxemia devem ser instituídas. A ressuscitação volêmica deve ser iniciada imediatamente, e o suporte com vasopressores deve abordado caso os sinais de choque persistam apesar da oferta de volume adequado durante a ressuscitação. Caso haja persistência de tais sinais, hemotransfusão deverá ser providenciada para manutenção dos níveis de hemoglobina em torno de 8-10 g/dl. (MELENDEZ, 2006)

As infecções desencadeadoras da sepse podem ser de origem bacteriana, viral, fúngica ou rickettsiana. A maioria das infecções bacterianas pode ser confirmada através de culturas ou outros métodos, mas outros patógenos podem não ser confirmados positivamente, necessitando então correlacionar a suspeita de sepse com sinais clínicos de infecção como

petéquias e púrpura em um quadro de instabilidade hemodinâmica, febre associada à tosse e hipoxemia em um quadro que revela leucocitose e infiltrado pulmonar, ou presença de distensão abdominal timpânica associada à febre, leucocitose e perfuração de alça intestinal. (GOLDMAN, 2005)

A sepse grave é definida como a sepse na presença da síndrome do desconforto respiratório agudo, disfunção cardiovascular, ou duas ou mais disfunções agudas de órgãos. O choque séptico é definido clinicamente como a presença de taquicardia e baixa perfusão com ou sem hipotensão, sendo esta última um marco do choque descompensado, e não é requerida para o diagnóstico de choque séptico, ao contrário dos critérios para o diagnóstico no adulto. A definição de hipotensão variará com a idade, mas é definida como a pressão sanguínea abaixo do quinto percentil para a idade. (MELENDEZ, 2006). Segundo Goldman et al (2005), a bradicardia no recém-nascido pode ser um sinal da SRIS, mas em crianças mais velhas este sinal caracteriza um evento terminal.

É uma condição eminentemente fatal, e como tal, requer medidas intervencionistas imediatas. Estudos prévios sugerem que, a cada hora de retardo no início da antibioticoterapia, há deterioração do prognóstico. Aproximadamente metade dos pacientes com algum tipo de infecção busca atendimento de emergência e menos da metade dos casos de sepse são detectados pela equipe responsável por este atendimento inicial. (HERLITZ, 2015)

O choque séptico é fisiologicamente complexo, apresentando vasodilatação patológica, relativa ou absoluta hipovolemia, depressão miocárdica, alteração na distribuição do fluxo sanguíneo e inibição do metabolismo celular, podendo ser caracterizado como choque “frio” ou “quente”, a depender da perfusão, correspondendo à vasodilatação ou vasoconstrição periférica, respectivamente. (MELENDEZ, 2006)

Ceneviva et al. (1998) demonstraram que crianças acometidas por choque refratário à reposição de fluidos podem apresentar tanto o choque “quente” como o “frio”, ou associado a uma combinação de vasodilatação e débito cardíaco deficiente. Em contraste com o cenário que ocorre nos adultos, que usualmente apresentam alto débito cardíaco e baixa resistência vascular, 78% das crianças apresentam algum grau de disfunção cardíaca após a ressuscitação com fluidos. Além disso, cerca de 50% dos pacientes requerem uma mudança em seus manejos com vasopressores ou inotrópicos, ou adição de outro agente, enfatizando que o *status* hemodinâmico em crianças pode alterar-se rapidamente.

Avaliações frequentes, tanto clínica quanto laboratorial, necessitam ser realizadas para confirmar se as intervenções estão sendo efetivas e apropriadas. Terapia com vasopressores e/ou inotrópicos devem ser utilizadas baseando-se na apresentação clínica e nos distúrbios fisiológicos progressivos. A saturação de O<sub>2</sub> venosa mista pode auxiliar a guiar a terapêutica. Por fim, a transferência adequada para unidade de tratamento intensivo pediátrico tão logo seja possível é essencial, para assegurar a continuidade da terapia guiada por metas e da monitorização hemodinâmica. (MELENDEZ, 2006)

Segundo a atualização dos parâmetros clínicos para diagnóstico e manejo do choque séptico pediátrico, realizado pelo *American College of Critical Care* em 2007, continua-se a reconhecer um aumento na probabilidade de que, crianças em choque séptico, quando comparadas com adultos, necessitam de 1) proporcionalmente maiores quantidades de fluidos, 2) terapias vasodilatadoras e inotrópicas, 3) hidrocortisona para a insuficiência adrenal absoluta, e 4) oxigenação por membrana extracorpórea nos casos de choque refratário. A principal adição às recomendações é o uso precoce de drogas inotrópicas como suporte a acessos periféricos, até que o acesso central seja instalado. (BRIERLEY, 2007)

Em 2013, a mais recente atualização dos protocolos de manejo e tratamento foi emitida pela organização da *Surviving Sepsis Campaign* em associação com a *Society of Critical Care Medicine*, que desde 2002 é responsável pela elaboração de consensos e *guidelines* que concernem ao manejo e medidas de erradicação da sepse. (DELLINGER, 2013)

Nesta publicação, com especial menção aos cuidados pediátricos, os passos a serem seguidos continuam basicamente os mesmos: 1) Ressuscitação inicial com uso de ventilação não-invasiva, instalação de acesso periférico/central e, caso necessário, reanimação cardiorrespiratória; 2) Antibioticoterapia empírica deve ser iniciada após a coleta de material biológico para a cultura, dentro de 1 hora da suspeição da sepse; 3) Ressuscitação volêmica com infusão de cristaloides isotônicos ou albumina em bolus, entre 5–10 minutos; 4) Administração de inotrópicos/vasopressores/vasodilatadores enquanto não for instalado o acesso venoso central ou em crianças não responsivas à ressuscitação volêmica; 5) Uso de oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) no choque refratário e falência respiratória; 6) Uso de Corticosteroides em pacientes com choque refratário, choque catecolamina-resistente ou presença de falência adrenal aguda; 7) Hemoterapia, 8) Ventilação mecânica, 9) Sedação/Analgesia em pacientes sob ventilação mecânica e avaliação da Toxemia por drogas

em decorrência da diminuição do metabolismo das mesmas em vigência da sepse; 10) Controle glicêmico, que deve ser mantido em níveis abaixo de 180 mg/dl; 11) Diuréticos e Terapia renal substitutiva para reverter a sobrecarga volêmica; 12) Nutrição enteral para aqueles pacientes que a suportam e nutrição parenteral para aqueles que não. (DELLINGER, 2013)

Sabe-se que o pronto reconhecimento e tratamento da sepse é imperativo para otimizar o desfecho do quadro e a sobrevivência do paciente. Em estudo desenvolvido com o intuito de abordar o tempo de administração da antibioticoterapia inicial em crianças com sepse, Fusco et al (2015), encontraram uma média de 2,7 horas entre a administração do primeiro bolus de fluido intravenoso e o recebimento da primeira dose de antibiótico. Os protocolos internacionais advogam que a administração efetiva do agente antimicrobiano deve ocorrer num período máximo de 1 hora após a apresentação inicial da sepse.

A abordagem da sepse pela medicina de emergência está focada no reconhecimento precoce, ressuscitação volêmica, antibioticoterapia e estabilização. Entretanto, em regiões não industrializadas com altos índices de mortalidade infantil e potenciais barreiras à viabilização da ressuscitação, uma política voltada primariamente na prevenção da sepse deverá causar um maior impacto. Provedores terão que, conseqüentemente, ter conhecimentos gerais sobre usuais estratégias de prevenção, especificamente a amamentação, a vacinação, o uso de água potável, normas de higiene pessoal, saneamento básico, antibióticos para a ruptura prematura de membrana materna, que já demonstraram que sua adoção reduz a mortalidade em países com altas taxas de óbitos pediátricos. Outras estratégias básicas e de baixo custo incluem reiterar a importância de lavar as mãos, precauções contra contaminações e técnicas estéreis de procedimentos nas unidades de saúde. (KHILANANI, 2014)

Percebeu-se também que o tempo decorrido na admissão, tenha ela ocorrido durante o dia ou à noite, não interferiu no período de administração do primeiro antimicrobiano. Apesar da dificuldade em estimar o tempo exato em que ocorreu o desencadeamento do quadro, a administração em bolus de fluido intravenoso é a intervenção inicial do manejo da sepse permite que este momento seja o que mais se aproxima do marco zero da patologia. E, desde que a antibioticoterapia deveria fazer também parte do tratamento empírico, a mesma deveria ser implementada imediatamente após o diagnóstico de sepse, visando assim reduzir a progressão da sepse grave em choque séptico. (FUSCO, 2015)

Diversos estudos recentes têm demonstrado a presença de predisposição genética para o desenvolvimento da sepse. Crianças cujos pais morreram em decorrência de infecção grave apresentam maior probabilidade de desenvolverem sepse. (BOECHAT, 2010)

Uma característica bastante particular da doença seria influenciada pelo *background* genético do paciente, determinando amplamente a sua resposta patofisiológica. Diversos estudos revelaram que há uma susceptibilidade genética para que se desenvolva infecção e tais indivíduos, quando a desenvolvem, apesar de receberem o mesmo tratamento que outros pacientes, não evoluem da mesma maneira, desencadeando uma sepse bacteriana grave ou choque séptico. O polimorfismo em genes que codificam o fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), as interleucinas (IL-1), IL-6, IL-10, fator solúvel CD-14, receptores *Toll-like*, dentre outros, podem estar associados ao desenvolvimento de sepse grave e choque séptico, particularmente mutações do TNF- $\alpha$ . (CHÁVEZ, 2013)

## 2.3 Epidemiologia da Sepse na Infância

### 2.3.1 No Mundo

A estimativa global da prevalência de sepse grave em crianças estadunidenses aumentou assustadoramente de 0,56 casos por 1000 crianças em 1995 para 0,89 casos por 1000 crianças em 2005, com a maior parte deste aumento devido às ocorrências de sepse em recém-nascidos. Exemplificando: a prevalência estimada de sepse em recém-nascidos nos EUA é 9,7/1000, lactentes 2,25/1000, e os índices para outras faixas etárias são 0,23 a 0,52/1000 em subgrupos etários variando de 1 a 19 anos. (RANDOLPH, 2014)

No Reino Unido, as infecções somam mais de 10% de mortes infantis, com média de 4 anos de idade e aproximadamente 1000 crianças com sepse grave são admitidas em unidades de tratamento intensivo pediátrico anualmente, e 20% destas admissões tem como desfecho o óbito. A cada ano, um número desconhecido de crianças morre em decorrência de choque séptico em acidentes e em unidades de emergência antes mesmo de serem removidas para unidade de terapia intensiva pediátrica. (INWALD, 2009)

Em recente estudo realizado na China, observou-se que a mortalidade na sepse neonatal aumentou dramaticamente, especialmente entre os neonatos do sexo masculino. A positividade de culturas sanguíneas foi, respectivamente, 17% nos neonatos e 13,3% em crianças, predominando bactérias Gram + como o principal patógeno nestas duas faixas etárias, com índices acima de 70%. (CHEN, 2015)

A variação em extremos tão prematuros da vida espelha os acentuadamente altos índices encontrados em pacientes em idade avançada. De fato, a apresentação clínica da sepse dos 18 aos 30 anos é bastante similar àquela que ocorre entre os 12 e 17 anos, e ambas são bastante diferentes da apresentação que encontramos em pacientes acima de 65 anos. Similar também aos adultos, os patógenos que comumente causam sepse em crianças diferem não apenas pela geografia, mas também pela idade e comorbidades presentes. (RANDOLPH, 2014)

Apesar do documentado impacto da sepse nos países em desenvolvimento, literatura que verse sobre a sua incidência, prevalência e mortalidade é bastante esparsa. Reconhece-se, no entanto, que a carga global da doença reside nos países de baixa e média renda. Como um indicador alternativo para a sepse, mais de 90% das mortes em todo o mundo decorrentes de pneumonia, meningite e outras infecções ocorrem nas nações menos desenvolvidas. Globalmente, estima-se que 70% das 9 milhões de mortes anuais de neonatos e lactentes sejam atribuíveis à sepse, e mais da metade destas ocorre na Ásia e na África Sub-saariana. (TUPCHONG, 2014)

No que concerne à etiologia, principalmente em países em desenvolvimento, encontraremos as doenças diarreicas como uma das maiores causas de sepse pediátrica, necessitando de intervenções de saneamento básico e disponibilidade de água potável como medidas essenciais para diminuir as mortes relacionadas à sepse em todo o mundo. Em países desenvolvidos, o rotavírus é o principal agente etiológico das doenças diarreicas e quadros semelhantes à sepse em crianças muito jovens, o que suscitou o desenvolvimento da vacina contra o referido vírus. (RANDOLPH, 2014)

Segundo Kaur et al (2014), a sepse contribui com aproximadamente dois terços das admissões em unidades de terapia intensiva pediátricas na Índia, país com características semelhantes ao Brasil (grande extensão territorial e categorizado como economia em desenvolvimento, além de uma ampla porção da população vivendo na faixa de pobreza). Observou-se um índice de mortalidade de 42%, resultado consistente com estudos prévios,

que apontaram mortalidade em torno de 35%. Dentre os diversos fatores que influenciam o desfecho do quadro de sepse em crianças, a demora na busca de auxílio médico, o uso não-racional da antibioticoterapia e o uso indiscriminado de esteroides por parte de profissionais não treinados estão entre os mais preocupantes. (KAUR, 2014)

Diversos outros patógenos causam sepse primariamente em países em pré-desenvolvimento, como o *Aedes aegypti*, que causa a sepse em decorrência da coagulação intravascular disseminada (CIVD) e do vazamento capilar. *Plasmodium falciparum* pode também causar sepse em infantes e em crianças HIV-positivas, na maioria das vezes associada à malária cerebral que cursa com alteração do *status* mental, convulsões e acidose. *Burkholderia pseudomallei*, típica do sudoeste asiático pode apresentar sintomas pulmonares e febre. É importante notar que, apesar dos avanços nos métodos de detecção microbiológicos, a causa subjacente de sepse permanece desconhecida em 75% dos casos pediátricos. (RANDOLPH, 2014)

### 2.3.2 No Brasil

Por suas dimensões continentais, heterogeneidade de sua população e desigual acesso aos serviços de saúde, sejam eles públicos ou privados, o Brasil apresenta determinados empecilhos à realização de estudos sobre doenças de complexa evolução e que não possuam meios de diagnóstico e tratamento explicitamente específicos, como a sepse. Mas tais estudos devem ser delineados e desenvolvidos da melhor forma, com o intuito de fomentar embasamento teórico para que haja elaboração de medidas para diminuir a sua prevalência e reduzir seus níveis de mortalidade.

Estudos sobre sepse realizados no Brasil encontram-se em número limitado, e predominantemente focados na população adulta e em Unidades de Terapia Intensiva, principalmente na região Sudeste. Um dos mais importantes, o estudo Sepse Brasil, abrangeu Unidades de Terapia Intensiva (UTI's) de todas as regiões, analisando a epidemiologia da sepse nas referidas unidades, demonstraram que a mortalidade global dos pacientes sépticos foi de 46,6% (243 pacientes) e aqueles com choque séptico apresentaram mortalidade de 65,3% e na sepse grave de 34,4% (SALES JÚNIOR, 2006). Outro estudo bastante proeminente é o *Brazilian Sepsis Epidemiological Study* (BASES Study), que analisou UTI's

de apenas duas regiões, limitando seu escopo e observando os seguintes índices de mortalidade na sepse grave e choque séptico de 46,9% e 52,2%, respectivamente. (SILVA, 2004).

Em pesquisa realizada no estado do Ceará, foram estudadas 205 crianças, sendo que em 17 a sepse rescindiu, totalizando 222 episódios no período. O sexo masculino foi o mais acometido (56,1%), 81,4% estavam na faixa etária abaixo de um ano de idade, 71,1% encontravam-se desnutridas e 60,5% advinham do interior do Estado. As queixas predominantes (aproximadamente 2/3) eram gastrointestinais ou respiratórias, e 47,7% dos episódios foram contraídos no Hospital sede da pesquisa. O índice de letalidade foi de 56,1% e os patógenos mais prevalentes nas hemoculturas foram: *Staphylococcus aureus* (24,8%), *Klebsiella pneumoniae* (22,6%), *Pseudomonas aeruginosa* (15,2%), *Enterobacter sp* (11,2%), *Escherichia coli* (7%) e outras (19,2%). (RIBEIRO, 1999)

Carvalho et al (2005) realizaram estudo prospectivo, transversal e observacional, em crianças admitidas em unidade de terapia intensiva pediátrica de Porto Alegre, no período entre 1999 e 2000, a fim de evidenciar a incidência e mortalidade da SRIS. Das 447 admissões, 54% foram do sexo masculino, com média de idade de 20 meses (1 mês a 17 anos) e 36% apresentavam alguma comorbidade. A prevalência da SRIS foi de 68% e a mortalidade observada foi de 12% nos pacientes com SIRS e 5,8% naqueles sem SIRS, sendo maior entre os pacientes com sepse (SIRS associada à infecção) do que aqueles apenas com SIRS (14,9% vs. 6,3%), com identificação de patógeno em apenas 26% daqueles que apresentavam sepse. (CARVALHO, 2005)

A sepse neonatal tem sido tema de diversos estudos epidemiológicos no Brasil, permitindo que as campanhas de prevenção da mesma sejam melhor delineadas, promovendo assim uma redução na sua incidência, prevalência e morbimortalidade. Em um dos mais recentes estudos, Barbosa et al (2014) avaliaram a incidência de sepse neonatal precoce em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal de Hospital Escola, observando que, da população total (n=396), 34 foram diagnosticados com sepse precoce, representando 31,4% dos episódios de sepse, apresentando alto índice de mortalidade (44,1%). 94,1% dos diagnósticos basearam-se em critérios clínicos, e a colonização das gestantes era desconhecida em 61,7%. O principal fator de risco pela análise univariada foi o valor de Apgar menor que 07 no 5º minuto e um importante fator de proteção foi o número de consultas pré-natais maior ou igual a 7.

O tratamento integral e individualizado do paciente séptico deve partir do conhecimento das características epidemiológicas próprias da região, passando por um planejamento estratégico das medidas terapêuticas e finalizando com a instauração lógica e oportuna destas. O número reduzido de pesquisas sobre sepse pediátrica, principalmente visando traçar o perfil epidemiológico dos pacientes atendidos em unidade de emergência torna imprescindível a realização de estudos epidemiológicos com tal escopo. Infelizmente são poucos os estudos publicados dirigidos ao conhecimento do comportamento da enfermidade, e em nosso país, e principalmente em nosso estado, não contamos com estudos que dimensionem as características epidemiológicas mais relevantes das crianças com sepse, engessando assim os processos de abordagem terapêutica, necessárias para impactar de forma positiva sua evolução.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BARBOSA, N. G. et al. Sepsis neonatal precoce em unidade de terapia intensiva neonatal de um hospital universitário terciário. **Pediatr. mod**, v. 50, n. 4, 2014. Disponível em: <[http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id\\_materia=5750](http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=5750)>. Acesso em: 08 jul 2015.

BOECHAT, A. L.; BOECHAT, N. O. Sepsis: diagnóstico e tratamento. **Rev Bras Clin Med**. São Paulo, 2010 set-out;8(5):420-7.

BONE, R. et al. Definitions For Sepsis And Organ Failure And Guidelines For The Use Of Innovative Therapies In Sepsis. The Accp/Scm Consensus Conference Committee. American College Of Chest Physicians/Society Of Critical Care Medicine. **Chest**. 1992; 101(6):1644-1655. Disponível em: <<http://journal.publications.chestnet.org/article.aspx?articleid=1065037>>. Acesso em: 28 jun 2015.

BRIERLEY, J. et al. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: 2007 update from the American College of Critical Care Medicine. **Crit Care Med**. 2009 Feb;37(2):666-88. doi: 10.1097/CCM.0b013e31819323c6.

CARVALHO, P. R. A. et al. Prevalência das síndromes inflamatórias sistêmicas em uma unidade de tratamento intensivo pediátrica terciária. **J Pediatr** (Rio J). 2005;81(2):143-8

CENEVIVA, G. et al. Hemodynamic support in fluid-refractory pediatric septic shock. **Pediatrics** 1998; 102:e19.

CHÁVEZ, M.; VALLEJO PRADO, D. E. Susceptibilidad genética para el desarrollo de la sepsis bacteriana grave y choque séptico. **Rev. cienc. salud** (Bogotá);11(1):93-103, abr.-jul. 2013.

CHEN, X-C. et al. Epidemiology and microbiology of sepsis in mainland China in the first decade of the 21st century. **International Journal of Infectious Diseases** (Impact Factor: 2.33). 02/2015; 31. DOI: 10.1016/j.ijid.2014.11.027

COHEN, J. et al. Sepsis: a roadmap for future research. **The Lancet Infectious Diseases**, 2015, Volume 15, Issue 5, 581 – 614.

DELLINGER, R. P. et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. **Crit Care Med**. 2013; 41:580-637.

FUSCO, N. M.; PARBUONI, K. A.; MORGAN, J. A. Time to First Antimicrobial Administration After Onset of Sepsis in Critically Ill Children. **The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics : JPPT**. 2015;20(1):37-44. doi:10.5863/1551-6776-20.1.37. Disponible em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4353198/>>. Acesso em 19 Jul 2015.

GOLDSTEIN, B.; GIROIR, B.; RANDOLPH, A. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. **Pediatr Crit Care Med**. 2005 Jan;6(1):2-8.

GRANJA, C. et al. The Predisposition, Infection, Response and Organ Failure (Piro) Sepsis Classification System: Results of Hospital Mortality Using a Novel Concept and Methodological Approach. **PLoS ONE** (2013) 8(1): e53885. doi:10.1371/journal.pone.0053885.

HERLITZ J, et al. Suspicion and treatment of severe sepsis. An overview of the prehospital chain of care. **Scand J Trauma Resusc Emerg Med**. 2012 Jun 27;20:42. doi: 10.1186/1757-7241-20-42. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22738027>>. Acesso em: 28 Jun 2015.

INSTITUTO LATINO-AMERICANO DE SEPSE - ILAS. Carta aberta sobre o “Dia Mundial da Sepsis 2014”. Disponível em: <[http://www.diamundialdasepse.com.br/assets/downloads/Carta\\_traduzida\\_GSA.pdf](http://www.diamundialdasepse.com.br/assets/downloads/Carta_traduzida_GSA.pdf)>. Acesso em: 28 Jun 2015.

INWALD, D. P. et al. Emergency management of children with severe sepsis in the United Kingdom: the results of the Paediatric Intensive Care Society sepsis audit. **Arch Dis Child** 2009;94:348–353. doi:10.1136/adc.2008.153064

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**: Peer-reviewed, Official Publication of Indian Society of Critical Care Medicine. 2014;18(7):437-441. doi:10.4103/0972-5229.136072. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4118509/>>. Acesso em: 03 Jul 2015.

KHILANANI, A. et al. Pediatric Sepsis in the Global Setting. **Clinical Pediatric Emergency Medicine**, 2014, Volume 15, Issue 2, 193 – 203. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cpem.2014.04.006>

KLINGER, G. et al. Epidemiology and risk factors for early onset sepsis among very-low-birthweight infants. **Am J Obstet Gynecol** 2009;201:38.e1-6.

LEE, W. L.; SLUTSKY, A. S. Sepsis and Endothelial Permeability. **N Engl J Med** 2010; 363:689-691; August 12, 2010; DOI: 10.1056/NEJMcibr1007320.

MARTIN, G. S. et al. The Epidemiology of Sepsis in the United States from 1979 through 2000. **N Engl J Med** 2003; 348:1546-1554, April 17, 2003, DOI: 10.1056/NEJMoa022139.

MAYR, F. B.; YENDE, S.; ANGUS, D. C. Epidemiology of severe sepsis. **Virulence**. 2014; 5(1):4-11.doi:10.4161/viru.27372.

MELLENDEZ, E., BACHUR, R. Advances in the emergency management of pediatric sepsis. **Curr Opin Pediatr**. 2006 Jun;18(3):245-53.

NYSTRÖM, Per-Olof. The systemic inflammatory response syndrome: definitions and aetiology. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy** (1998) 41, Suppl. A, 1–7. Disponível em:<[http://www.researchgate.net/publication/51307718\\_The\\_systemic\\_inflammatory\\_response\\_syndrome\\_definitions\\_and\\_aetiology](http://www.researchgate.net/publication/51307718_The_systemic_inflammatory_response_syndrome_definitions_and_aetiology)>. Acesso em: 30 jun 2015.

RANDOLPH, A. G.; MCCULLOH, R. J. Pediatric sepsis: Important considerations for diagnosing and managing severe infections in infants, children, and adolescents. **Virulence**. 2014;5(1):179-189. doi:10.4161/viru.27045. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3916372/>>. Acesso em: 30 jun 2015.

RIBEIRO, A. M; MOREIRA, J. L. B. Epidemiologia e etiologia da sepse na infancia. **J. pediatr.** (Rio J.);75(1):39-44, jan.-fev. 1999. tab.

RIEDEMANN, N. C.; REN-FENG, G.; WARD, P. A. The Enigma of Sepsis. **Journal of Clinical Investigation** 112.4 (2003): 460–467. PMC. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC171398/>> Acesso em 30 Jun 2015.

SALES JUNIOR, J. A. L. et al. Sepse Brasil: estudo epidemiológico da sepse em Unidades de Terapia Intensiva brasileiras. **Rev. bras. ter. intensiva**, São Paulo , v. 18, n. 1, p. 9-17, Mar. 2006. Disponível em <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0103-507X2006000100003&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-507X2006000100003&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em: 05 Jul 2015.

SANTSCHI, M.; LECLERC, F. Management of children with sepsis and septic shock: a survey among pediatric intensivists of the Réseau Mère-Enfant de la Francophonie, **Annals of Intensive Care**, 2013, DOI: 10.1186/2110-5820-3-7. Disponível em: <<http://paperity.org/p/33812328/management-of-children-with-sepsis-and-septic-shock-a-survey-among-pediatric-intensivists>>. Acesso em: 06 Jul 2015.

SILVA, E. et al. “Brazilian Sepsis Epidemiological Study (BASES Study).” **Critical Care** 8.4 (2004): R251–R260. PMC. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC522852/>>. Acesso em 02 Jul 2015.

SIQUEIRA-BATISTA, R. et al . Sepse: atualidades e perspectivas. **Rev. bras. ter. intensiva**, São Paulo, v. 23, n. 2, p. 207-216, June 2011. Disponível em <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0103-507X2011000200014&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-507X2011000200014&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em 05 Jul 2015.

TUPCHONG, K. et al. Sepsis, severe sepsis, and septic shock: A review of the literature, **Afr J Emerg Med** (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.afjem.2014.05.004>

WATSON, R. S. et al. "The Epidemiology of Severe Sepsis in Children in the United States", **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, Vol. 167, No. 5 (2003), pp. 695-701. doi: 10.1164/rccm.200207-682OC. Disponível em: <<http://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/rccm.200207-682OC>>. Acesso em 07 Jul 2015.

WIERSINGA, W. J. et al. Host innate immune responses to sepsis. **Virulence**. Vol. 5, Iss. 1, 2014. DOI:10.4161/viru.25436.

WYNN, J. L. et al. Post-natal age is a critical determinant of the neonatal host response to sepsis. **Mol Med**. 2015 Jun 2. doi: 10.2119/molmed.2015.00064. [Epub ahead of print]. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26052715>>. Acesso em: 10 Jul 2015.

### 3. NORMAS PARA PUBLICAÇÃO

Normas de Publicação das revistas:

RBM - REVISTA BRASILEIRA DE MEDICINA

PEDIATRIA MODERNA

1. Serão publicados artigos originais, notas prévias, relatórios, artigos de revisão e de atualização em língua portuguesa ou inglesa, devendo a ortografia portuguesa seguir a oficial. Poderão ser republicados artigos em condições especiais.

2. Os trabalhos em língua portuguesa devem vir acompanhados, pelo menos, por um título, título em inglês, unitermos, uniterms e um resumo em língua inglesa para fins de cadastramento internacional.

3. Os trabalhos recebidos pelo Editor serão analisados pela Assessoria do Conselho Editorial. Pequenas alterações de "copy desk" poderão ser efetivadas com a finalidade de padronizar os artigos, sem importarem em mudanças substanciais em relação ao texto original.

4. Os trabalhos devem ser enviados através de e-mail: Depto. de Redação

Obs: também podem ser encaminhados em CDs e em duas vias impressas. O processador de texto utilizado deve ser qualquer programa compatível com Windows (Word, Write etc.) Deve ser assinalado no CD qual o programa empregado e o nome do arquivo correspondente ao trabalho.

5. O trabalho deverá ter, obrigatoriamente:

a) título (com tradução para o inglês);

b) nome completo dos autores;

c) citação do local (endereço completo) onde fora realizado o trabalho;

d) títulos completos dos autores;

e) unitermos em português e inglês;

- f) resumo do trabalho em português, sem exceder o limite de 250 palavras. Deverá conter, quando tratar-se de artigo original, objetivo, métodos, resultados e conclusão;
- g) introdução;
- h) material ou casuística e método ou descrição do caso;
- i) resultados;
- j) discussão e/ou comentários (quando couber);
- l) conclusões (quando couber);
- m) summary (resumo em língua inglesa), consistindo na correta versão do resumo, não excedendo 250 palavras;
- n) referências bibliográficas (como citadas a seguir no item 8) em ordem de entrada;
- o) as ilustrações anexas devem seguir regulamentação apropriada, descrita no item 7.

6. Caberá ao Editor julgar textos demasiadamente longos, suprimindo – na medida do possível e sem cortar trechos essenciais à compreensão – termos, frases e parágrafos dispensáveis ao correto entendimento do assunto. O mesmo se aplica às ilustrações excessivamente extensas, que possam ser consideradas parcial ou totalmente dispensáveis.

Em trabalhos prospectivos, envolvendo seres humanos, é considerada fundamental a aprovação prévia por um Comitê de Ética, devendo o trabalho seguir as recomendações da Declaração de Helsinki. Os pacientes devem ter concordado com sua participação no estudo.

7. Ilustrações: constam de figuras, tabelas, quadros e gráficos, referidos em números arábicos (exemplo: Figura 3, Gráfico 7), sob a forma de desenhos a nan-quim, fotografias ou traçados (ECG etc.). Se forem “escaneadas”, deverão ser enviadas em formato .tif ou .jpg e ter, no mínimo, 270 dpi de resolução. Quando possível deverão ser enviadas em forma original. Somente serão aceitas as ilustrações que permitirem boa reprodução. Não devem ser coladas no meio do texto do artigo e, sim, em folhas anexas com as respectivas legendas datilografadas na parte inferior da mesma (uma folha para cada ilustração). Deve-se tomar o

cuidado de numerar cada ilustração no verso da mesma e indicar o correto lugar onde deve ser inserida. Tabelas e quadros serão referidos em números arábicos, constando sempre o respectivo título, de maneira precisa. As tabelas e quadros dispensam sua descrição no texto e têm a finalidade de resumir o artigo. As unidades utilizadas para exprimir os resultados (m, g, g/100, ml etc.) figurarão no alto de cada coluna. Caberá ao Editor julgar o excesso de ilustrações (figuras, quadros, gráficos, tabelas etc.), suprimindo as redundantes.

8. As referências bibliográficas devem seguir a ordem de aparecimento no texto. Utilizar o estilo e formato baseados nos usados pela Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos no Index Medicus (de acordo com o estilo Vancouver – COMITÊ INTERNACIONAL DE EDITORES DE PERIÓDICOS MÉDICOS).

a) Artigo de revista - sobrenomes e iniciais de todos os autores (de sete ou mais, apenas os três primeiros, seguidos de et al.) - Título do artigo. Nome da revista abreviada Ano; Volume: página inicial-página final.

Exemplo: Vega KJ, Pina I, Krevsky B. - Heart transplantation is associated with an increased risk for pancreatobiliary disease. *Ann Intern Med* 1996;124:980-3.

b) Para citação de outras fontes de referência, consultar os Requisitos Uniformes para Manuscritos submetidos a Periódicos Médicos. *New Engl J Med* 1997; 336(4):309-15.

9. Os nomes de medicamentos citados no texto (nomes de fantasia, oficiais, patenteados, químicos e siglas de pesquisa) devem obedecer à regulamentação correspondente da Organização Mundial da Saúde.

10. De acordo com a resolução 1.595 do Conselho Federal de Medicina, os autores devem declarar os agentes financeiros que patrocinam suas pesquisas, como agências financiadoras, laboratórios farmacêuticos etc.

11. Os autores receberão exemplares da edição em que seu trabalho foi publicado (a título de separatas), que lhes serão enviados diretamente ao local em que o trabalho fora realizado. Separatas deverão ser encomendadas e previamente combinadas com a Direção Comercial.

12. Os trabalhos que não se enquadrem nas normas acima ou que não se adequem às necessidades editoriais da revista poderão ser reencaminhados aos autores para que procedam às necessárias adaptações que serão indicadas em carta pessoal do Editor.

Serão citadas as datas do recebimento do trabalho e aprovação do mesmo para publicação, a fim de salvaguardar os interesses de prioridade do autor. No caso de reencaminhamento do trabalho para adaptação às nossas normas de publicação, a data citada de recebimento será sempre a do primeiro encaminhamento do trabalho.

#### 4. ARTIGO ORIGINAL

##### 4.1– FOLHA DE ROSTO ARTIGO ORIGINAL

ANÁLISE DE SÉRIE TEMPORAL DAS INTERNAÇÕES PEDIÁTRICAS POR SEPSE EM SERGIPE, NO PERÍODO DE 2008 A 2014.

Autores:

- Eleonora Ramos de Oliveira – Professora associada de Pediatria da Universidade Federal de Sergipe (UFS); mestrado e doutorado em Pediatria pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP; e-mail: eleonoraoli.ribeiro@gmail.com
- Myriam Fernanda Ferreira dos Prazeres – Graduanda em Medicina pela UFS; e-mail: myriamffp@gmail.com

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Total de Tabelas: 01

Total de Figuras: 03

Total de Palavras do Resumo: 244

Total de Palavras do Abstract: 228

Total de Palavras do Artigo: 2136

#### 4.2 RESUMO DO ARTIGO ORIGINAL

**Objetivo:** Avaliar a evolução temporal das internações por sepse pediátrica em unidades hospitalares de Sergipe, no período de 2008 a 2014, possibilitando assim incrementar as estratégias de prevenção, manejo e tratamento da sepse infantil no Estado.

**Métodos:** Análise de séries temporais a partir de dados coletados do Sistema de Informação Hospitalar (SIHD) e processados pelo Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS). Incluíram-se dados referentes aos arquivos RDSE (Sergipe) de janeiro de 2008 a dezembro de 2014, com as categorias: “Diag CID10 (categ)” (A40 e A41); “Idade detalhada” (0 a 12 anos) “Sexo” (Masculino e Feminino); “Internação em UTI” (Sim); “Óbito” (Sim). Nas linhas: “Idade Detalhada”; nas colunas “Ano de produção” e no incremento “Frequência”, excluindo-se os dados com zeros.

**Resultados:** Foram analisadas 325 internações por sepse de pacientes até 12 anos de idade, sendo 57% do sexo masculino; 35% faleceram durante a internação, 34% foram admitidos na UTI e desses 48% faleceram durante a internação. O Incremento Percentual Anual Médio e o Incremento Percentual Anual foi de 7,0% por ano. Percebeu-se um crescimento maior entre as mulheres que chegou a 7,2% por ano em relação a 5,5% ao ano entre os homens. A internação em UTI apresentou tendência crescente de 15,9% por ano e os óbitos que aconteceram durante a internação e a internação em UTI foram semelhantes e chegaram a 13,5% por ano.

**Conclusão:** Os resultados deste estudo evidenciaram o aumento crescente das internações pediátricas por sepse, com números elevados das taxas de óbito e admissão em unidades de terapia intensiva no período avaliado, sem correlação significativa com outras variáveis.

**Palavras-chave:** Sepse; crianças; internações; evolução.

### 4.3 ABSTRACT

**Objective:** To assess the temporal evolution of pediatric hospitalizations for sepsis in hospitals of Sergipe, from 2008 to 2014.

**Methods:** Time series analysis from data collected from the Hospital Information System (SIHD) and processed by the Department of the Unified Health System (DATASUS). Data were included relating to RDSE files (Sergipe) from January 2008 to December 2014, with the categories: "DiagICD10 (Grade)" (A40 and A41); "Detailed Age" (0-12 years), "Sex" (Men and Women); "Hospitalization in ICU" (Yes); "Death" (Yes). The lines: "Detailed Age"; in the columns "Year of production" and increase "Frequency", excluding the data with zeros.

**Results:** They were analyzed 325 hospitalizations for sepsis patients under 12 years of age, and 57 % were male; 35 % died during hospitalization, 34% were admitted to the ICU and of these 48% died during hospitalization. The Annual Percentage Increase East and the Annual Percentage was 7.0 % per year. It was noticed higher growth among women reached 7.2 % per year compared to 5.5% per year among men. The ICU admission showed increasing trend from 15.9 % a year and the deaths that occurred during hospitalization and ICU stay were similar and reached 13.5% per year.

**Conclusion:** The results of this study showed the increasing of pediatric hospitalizations for sepsis with high numbers of death rates and admission to intensive care units during the study period, with no significant correlation with other variables.

**Keywords:** Sepsis; children; admissions; evolution.

#### 4.4 INTRODUÇÃO

A sepse ainda se constitui num processo mórbido altamente prevalente, acarretando um importante impacto econômico pelo aumento do número de hospitalizações e resultando, na maioria das vezes, em altos índices de mortalidade. Intervir precocemente no *continuum* inerente à sepse se faz mandatário, já que sua evolução natural (SIRS → sepse → sepse grave → choque séptico) acarretará danos irreversíveis ao paciente, culminando com o seu óbito. A adoção de protocolos internacionais para o reconhecimento precoce, manejo e tratamento da mesma é fator preponderante na otimização do desfecho da doença e da sobrevivência do paciente.<sup>1-4</sup>

A sepse pediátrica caracteriza-se como uma entidade invariavelmente diferente daquela que acomete adultos, tanto pelas características inerentes ao indivíduo, que se encontra em processo contínuo de amadurecimento, principalmente do seu sistema imunológico, bem como as variáveis fisiológicas típicas de cada faixa etária, responsáveis pela diferenciação dos critérios de inclusão/exclusão do diagnóstico da sepse. Basicamente os protocolos para o seu manejo em crianças foram adaptados a partir de *guidelines* dirigidos a adultos, em decorrência dos esparsos estudos realizados prioritariamente para esta fase da vida.<sup>5,6</sup>

Estudos apontam o crescente aumento do número de casos de sepse infantil em países em desenvolvimento, principalmente na faixa etária dos recém-nascidos, com desfecho invariavelmente culminando com o óbito. A sepse pediátrica ainda não foi amplamente estudada em território nacional, não permitindo que sejam disponibilizados dados acerca do perfil epidemiológico das crianças acometidas, nem do desfecho do quadro, nem da sua evolução durante a hospitalização, dificultando estabelecer os índices de prevalência, incidência e morbimortalidade tão necessários para que se tracem estratégias contextualizadas para a prevenção e manejo da mesma.<sup>7-9;12</sup>

Diante disso, esta pesquisa teve como objetivo analisar uma série temporal para avaliar tendências da frequência das internações pediátricas por sepse em unidades hospitalares de Sergipe, no período de 2008 a 2014, possibilitando assim incrementar as estratégias de prevenção, manejo e tratamento da sepse infantil no Estado.

## 4.5 METODOLOGIA

Foi realizada uma análise de séries temporais sobre a evolução das internações por septicemia do ano 2008 ao ano 2014 a partir do Sistema de Informação Hospitalar (SIHD), que faz parte do banco de dados oficial do governo brasileiro e está disponível para consulta pública. Os dados referiram-se às internações relacionadas aos diagnósticos de pacientes internados em hospitais que são referência para uma população de aproximadamente dois milhões de habitantes situados em uma região no nordeste do Brasil.

O fluxo da informação neste sistema tem origem nesses hospitais que enviaram eletronicamente os registros dessas internações para o Ministério da Saúde do Brasil. Estes dados foram processados pelo Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), que gerou os créditos referentes aos serviços prestados e formou uma base de dados que contém os registros das internações hospitalares realizadas no Brasil através do sistema público de saúde.

Foram incluídos os dados referentes aos arquivos RDSE (Sergipe) de janeiro de 2008 a dezembro de 2014, com as categorias selecionadas: “Diag CID10 (categ)” (A40 e A41); “Idade detalhada” (0 a 12 anos) “Sexo” (Masculino e Feminino); “Internação em UTI” (Sim); “Óbito” (Sim). Nas linhas: “Idade Detalhada”; nas colunas “Ano de produção” e no incremento “Frequência”. Foram excluídos os dados com zeros.

Para a extração dos dados foi utilizado o programa TabWin 3.6, que foi disponibilizado gratuitamente pelo Ministério da Saúde do Brasil. A análise descritiva foi realizada através das frequências absolutas e relativas no caso das variáveis categóricas.

O Programa de Regressão *Joinpoint* foi usado para calcular as tendências temporais de frequência de internações com um modelo baseado na suposição de um número mínimo de pontos (*Joinpoint*) no qual ocorreriam mudanças estatisticamente significativas nas tendências temporais. Para isso, foi realizado um modelo linear logarítmico que foi adicionando *Joinpoints* e calculou-se a diferença de até um valor estatisticamente significativo, usando o teste de permutação de Monte Carlo. Foram calculados o Incremento Percentual Anual Médio (*Average Annual Percent Change - AAPC*), o Incremento Percentual Anual (*Annual Percent Change - APC*), além das tendências temporais na frequência de internações e óbitos durante essas internações. Tendências temporais para a série consecutiva de sete anos foram

calculadas utilizando as frequências absolutas como variáveis dependentes, o ano como a variável independente.

#### 4.6. RESULTADOS

No período de 07 anos, foram analisadas 325 internações de pacientes até 12 anos de idade motivadas pelo diagnóstico de septicemia, 57% (185/325) foram do sexo masculino, 35% (115/325) faleceram durante a internação, 34% (109/325) apresentaram internação em UTI e desses 48% (52/109) faleceram durante a internação.

Foram observados um Incremento Percentual Anual Médio (AAPC) e um Incremento Percentual Anual (APC) no período de 2008 a 2014 de 7,0% ( $p = 0,457$ ) por ano ainda que não tenha sido significativo (figura 1).

Ainda que as características da evolução dessas internações (tabela 1) quanto aos sexos (figura 2) ao longo dos períodos de 2008 a 2014 tenham apresentado um crescimento maior entre as mulheres que chegou a 7,2% por ano em relação a 5,5% ao ano entre os homens (figura 2) não foi demonstrada significância estatística. A internação em UTI ( $p = 0,119$ ) também apresentou uma tendência crescente de 15,9% (figura 3) por ano e os óbitos que aconteceram durante a internação ( $p = 0,126$ ) e a internação em UTI ( $p = 0,059$ ) foram semelhantes e chegaram a 13,5% por ano (figura 4).

## 4.7 DISCUSSÃO

O presente estudo evidencia a magnitude das internações pediátricas em decorrência de sepse no sistema público de saúde de Sergipe. Esses achados são semelhantes a resultados de estudos sobre o padrão de morbidade hospitalar por causas infecciosas e sepse, realizados no Brasil e em outros países. Os altos índices de sepse/choque séptico como principal causa de hospitalização e admissão em UTI, seja ela pediátrica ou não, são evidenciados em estudos com populações de diversas faixas etárias.<sup>9</sup> As altas taxas de sepse como a causa mais prevalente de morte em UTI também podem ser observadas em pesquisas epidemiológicas.<sup>10</sup>

O perfil dos pacientes deste estudo se assemelha ao de outros trabalhos internacionais e nacionais, realizados em grupos pediátricos<sup>11,12</sup>. São crianças, na faixa etária de 0 a 12 anos, internadas em hospital público de referência para todo o estado, vindas, na maioria das vezes, de outras unidades de saúde ou hospitais.

Em relação ao sexo, prevaleceu o masculino (57%) e não se encontrou correlação desta variável com a sepse. Tais índices estão de acordo com a maioria dos estudos realizados em diversos países, independente da faixa etária.<sup>12-15</sup> O aumento gradual da incidência no sexo feminino (7,2% ao ano) ao longo do período estudado não foi suficiente para ultrapassar os referidos valores. Esta discrepância da incidência da sepse sobre os dois gêneros é observada em diversos estudos, alguns relacionando a atividade hormonal como causa principal da mesma.<sup>2,16</sup>

Os valores observados sobre a mortalidade durante a internação (35%) correlacionam-se com os índices encontrados em estudos realizados em países em desenvolvimento, podendo chegar a 50%. Em contrapartida, nos países desenvolvidos tais taxas variam de 2 a 10%, evidenciando as dificuldades enfrentadas no manejo da sepse em condições socioeconômicas incipientes.<sup>17</sup> As principais causas de morte antes da remoção para UTI seriam o atraso na detecção dos sinais precoces de sepse/choque séptico<sup>18,19</sup>, a demora na transferência para as referidas unidades e a escassez de recursos estruturais e terapêuticos para o seu manejo, impedindo assim que as manobras de ressuscitação e o início da antibioticoterapia<sup>19</sup> sejam instituídos imediatamente, comprometendo assim o prognóstico do paciente.<sup>7,20-22</sup>

A necessidade de treinar os profissionais responsáveis pelo tratamento inicial de crianças com sepse em unidades de emergência é imensa, devendo-se fornecer capacitação específica e estímulo à adoção dos *guidelines* acerca do manejo da sepse. Esta iniciativa suscitará um aprimoramento dos cuidados pediátricos em nível emergencial, esperando-se assim diminuir as complicações e interromper a evolução da doença.<sup>22-24</sup>

A remoção dos pacientes sépticos para UTI evidencia a gravidade do quadro, que possivelmente evoluiu para uma sepse grave/choque séptico, com acometimento e disfunção de órgãos nobres. O retardo no reconhecimento dos sinais e sintomas precoces dos estágios mais avançados da sepse (sepse grave/choque séptico) impede que o manejo eficaz seja implementado, aumentando assim o tempo de internação e a consequente admissão em UTIP.<sup>20</sup> Neste estudo, 109 pacientes (34%) foram admitidos em UTIP, dados que se correlacionam com aqueles obtidos por outros estudos.<sup>20,25</sup>

O número de óbitos ocorridos durante a internação em UTI (52/109) mostra-se acima da média encontrada em outros estudos realizados nacional e internacionalmente. Inwald et col (2009), apontaram que, de 200 crianças admitidas em UTIP's do Reino Unido, 13,5% evoluíram para o óbito. Já Einloft et col (2002) observaram que a principal causa de morte em uma unidade de terapia intensiva pediátrica de hospital da região Sul do país foi a sepse/choque séptico, atingindo cerca 28,8% do total de falecimentos. Uma das possíveis causas de morte pediátrica em UTI é a síndrome da disfunção de múltiplos órgãos (MODS, na sigla em inglês), variando suas taxas entre 11% a 54%.<sup>26</sup> A inadequação da assistência nestas unidades também constitui um fator de risco para o óbito.

Nosso estudo teve limitações que necessitam ser enfatizadas. Este foi um estudo observacional e retrospectivo. Associado a isso, não temos informações a respeito da procedência e da idade dos pacientes com sepse, sua situação socioeconômica, seu estado nutricional, presença ou não de comorbidades, outros sintomas associados ao quadro séptico, disfunção de órgãos, tempo despendido entre a admissão e a remoção para a UTIP, características do tratamento instituído e, principalmente, seu diagnóstico etiológico e o patógeno responsável pela infecção vigente.

#### 4.8 CONCLUSÃO

Os resultados deste estudo evidenciaram o aumento crescente das internações pediátricas por sepse, com números elevados das taxas de óbito e admissão em unidades de terapia intensiva no período avaliado, sem correlação significativa com outras variáveis. Portanto, conhecer o cenário da sepse no estado é essencial para a elaboração de qualquer programa de atenção à saúde, servindo de subsídios ao planejamento e implementação de programas de prevenção e controle da mesma, objetivando menos internações, gastos e maior qualidade de vida para a população.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chen XC, Yang YF, Wang R, Gou HF, Chen XZ. Epidemiology and microbiology of sepsis in mainland China in the first decade of the 21st century. *International Journal of Infectious Diseases* (Impact Factor: 2.33). 02/2015; 31. DOI: 10.1016/j.ijid.2014.11.027
2. Cohen J, Vincent JL, Adhikari NK, Machado FR, Angus DC, Calandra T et al. Sepsis: a roadmap for future research. *Lancet Infect Dis*. 2015 May;15(5):581-614. doi: 10.1016/S1473-3099(15)70112-X. Epub 2015 Apr 19.
3. Mayr FB, Yende S, Angus DC. Epidemiology of severe sepsis. *Virulence*. 2014; 5(1):4-11. doi:10.4161/viru.27372.
4. Sweet D, Marsden J, Ho K, Krause C, Russell JA. Emergency management of sepsis: The simple stuff saves lives. *BCMJ*, Vol. 54, No. 4, May, 2012, page(s) 176-182 — Articles.
5. Randolph AG, McCulloh RJ. Pediatric sepsis: Important considerations for diagnosing and managing severe infections in infants, children, and adolescents. *Virulence*. 2014;5(1):179-189. doi:10.4161/viru.27045.
6. Hanna W, Wong HR. Pediatric sepsis: challenges and adjunctive therapies. *Critical care clinics*. 2013;29(2):203-222. doi:10.1016/j.ccc.2012.11.003.
7. Khilanani A, Mazw M, Paquette ET. Pediatric Sepsis in the Global Setting. *Clinical Pediatric Emergency Medicine*, 2014, Volume 15, Issue 2, 193 – 203. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cpem.2014.04.006>
8. Barbosa NG, Reis H, Resende DS, Álvares JR, Abadallah VOS, Gontijo Filho PP. Sepse neonatal precoce em unidade de terapia intensiva neonatal de um hospital universitário terciário. *Pediatr. mod*, v. 50, n. 4, 2014. Disponível em: < [http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id\\_materia=5750](http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=5750)>. Acesso em: 08 jul 2015.
9. Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H, Martin C, Goodman S, Artigas A, Sicignano A, Palazzo M, Moreno R, Boulmé R, Lepage E, Le Gall R. Epidemiology of sepsis and infection

- in ICU patients from an international multicentre cohort study. *Intensive Care Med.* 2002 Feb;28(2):108-21. Epub 2001 Dec 4. Erratum in *Intensive Care Med* 2002 Apr;28(4):525-6.
10. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med* 2006;34:344–53
11. Balamuth, F., Weiss, S. L., Neuman, M. I., Scott, H., Brady, P. W., Paul, R., Alpern, E. R. et al. Pediatric Severe Sepsis in US Children's Hospitals. *Pediatric Critical Care Medicine : A Journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies.* *Pediatr Crit Care Med.* 2014 Nov; 15(9): 798–805.
12. Mangia CMF, Kissoon N, Branchini OA, Andrade MC, Kopelman BI, Carcillo J. Bacterial Sepsis in Brazilian Children: A Trend Analysis from 1992 to 2006. Cowling BJ, ed. *PLoS ONE.* 2011;6(6):e14817. doi:10.1371/journal.pone.0014817.
13. Rezende E, Silva Junior JM, Isola AM, Campos EV, Amendola CP, Almeida SL. Epidemiology of severe sepsis in the emergency department and difficulties in the initial assistance. *Clinics.* 2008;63:457-64
14. Inwald DP, Tasker RC, Peters MJ, Nadel S. Emergency management of children with severe sepsis in the United Kingdom: the results of the Paediatric Intensive Care Society sepsis audit. *Arch Dis Child* 2009;94:5 348-353 Published Online First: 8 January 2009 doi:10.1136/adc.2008.153064
15. Watson RS, Carcillo JA. Scope and epidemiology of pediatric sepsis. *Pediatr Crit Care Med.* 2005;6(Suppl 3):S3–S5.
16. Angele M, Pratschke S, Hubbard WJ, Chaudry IH. Gender differences in sepsis: cardiovascular and immunological aspects. *Virulence.* 2013;5(1):12–19.
17. Oliveira C, Nogueira de Sá FR, D Oliveira, et al. Time and fluid-sensitive resuscitation for hemodynamic support of children in septic shock: barriers to the implementation of the American College of Critical Care Medicine/Pediatric Advanced Life Support Guidelines in a pediatric intensive care unit in a developing world. *Pediatr Emerg Care* 2008;24:810–5.
18. Kissoon N, Carapetis J. Pediatric sepsis in the developing world. *Journal of Infection* (2015) 71, S21eS26. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2015.04.016>.

19. Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006;34:1589–96.
20. Larsen GY, Mecham N, Greenberg R. An Emergency Department Septic Shock Protocol and Care Guideline for Children Initiated at Triage. *Pediatrics* 2011; 127:6 e1585-e1592; published ahead of print May 16, 2011, doi:10.1542/peds.2010-3513.
21. Cruz AT, Perry AM, Williams EA, Graf JM, Wuestner ER, Patel B. Implementation of goal-directed therapy for children with suspected sepsis in the emergency department. *Pediatrics* 2011; 127:e758–66
22. Zawistowski CA. The Management of Sepsis. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2013;43:285-291. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cppeds.2013.10.005>
23. Thompson GC, Macias CG. Recognition and Management of Sepsis in Children: Practice Patterns in the Emergency Department. *J Emerg Med.* 2015 Jun 18. pii: S0736-4679(15)00249-8. doi: 10.1016/j.jemermed.2015.03.012. [Epub ahead of print].
24. Kisson N. Sepsis guidelines: Suggestions to improve adherence. *Journal of Infection* (2015) 71, S36eS41. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2015.04.017>.
25. Einloft PR, Garcia PC, Piva JP, Bruno F, Kipper DJ, Fiori RM. Perfil epidemiológico de dezesseis anos de uma unidade de terapia intensiva pediátrica. *Rev. Saúde Pública* [Internet]. 2002 Dec [cited 2015 Aug 06]; 36(6): 728-733. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-89102002000700011&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102002000700011&lng=en). <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-89102002000700011>.
26. Ramírez M. Multiple organ dysfunction syndrome. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* 2013;43(10):273-7.

Tabela 1: Evolução das internações por septicemia na infância no período de 2008 a 2014

	<b>AAPC</b>	<b>APC</b>	<b>Período</b>	<b>Valor p</b>
<b>Internações por septicemia</b>	7.0	7.0	2008 a 2014	0.457
<b>Sexo</b>				
<b>Feminino</b>	7.2	7.2	2008 a 2014	0.328
<b>Masculino</b>	5.5	5.5	2008 a 2014	0.532
<b>Internação na UTI</b>	15.9	15.9	2008 a 2014	0.119
<b>Óbito de pacientes internados na UTI</b>	13.5	13.5	2008 a 2014	0.059
<b>Óbito em todas as internações</b>	13.5	13.5	2008 a 2014	0.126

\* Significativo para 0,05

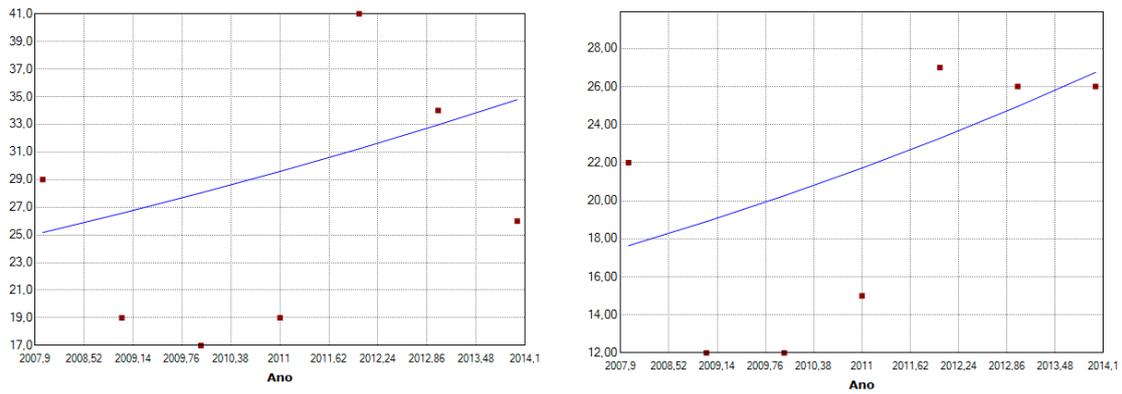


Figura 1: Evolução das internações por septicemia na infância em relação ao sexo no período de 2008 a 2014

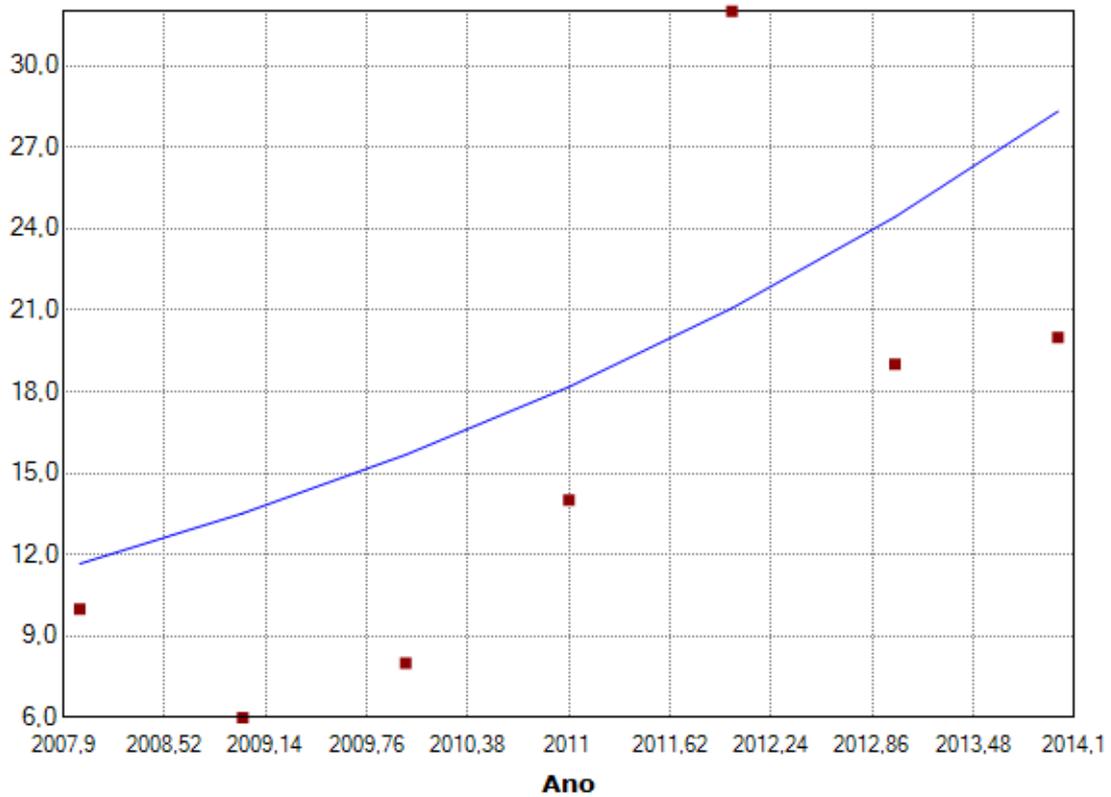


Figura 2: Evolução das internações em UTI por septicemia na infância no período de 2008 a 2014

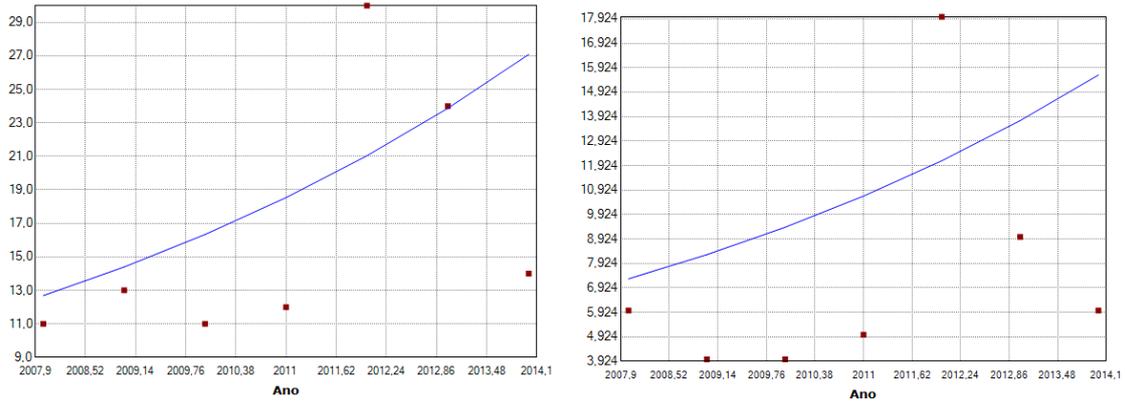


Figura 3: Evolução dos óbitos durante as internações totais e em UTI por septicemia na infância no período de 2008 a 2014