

DISSERTAÇÃO – ARTIGO DE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA
Mestrado Integrado em Medicina

SÉPSIS EM IDADE PEDIÁTRICA
SEPSIS IN THE PEDIATRIC AGE

Ana Sofia Pires Leite Alves

Orientador
Dra. Carla Zilhão

Porto, Junho 2011

ARTIGO DE REVISÃO

SÉPSIS EM IDADE PEDIÁTRICA
SEPSIS IN THE PEDIATRIC AGE

Ana Sofia Pires Leite Alves¹

Orientador
Dra. Carla Zilhão²

¹ Aluna do 6º ano profissionalizante do Mestrado Integrado em Medicina

Endereço: Rua de Avilhô 448, 4460-683 Matosinhos

Endereço electrónico: alvesofiana@gmail.com

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Endereço: Largo Prof. Abel Salazar 2, 4099-003 Porto

² Médica Especialista em Pediatria

Afiliação: Serviço de Pediatria do Centro Hospitalar do Porto

LISTA DE ABREVIATURAS

OMS - Organização Mundial de Saúde
SIRS - *Systemic inflammatory response syndrome*
CDC - *Centers for disease control and infection*
UCI - Unidade de Cuidados Intensivos
ACCP - *American College of Chest Physicians*
SCCM - *Society of Critical Care Medicine*
VIH – Vírus da imunodeficiência humana
TNF - *Tumor necrosis factor*
IL1, IL8 - Interleucinas 1 e 8
CCL4 - *Chemokine (C-C motif) ligand 4*
PCR - *Polymerase chain reaction*
ACCCM - *American College of Critical Care Medicine*
INR - *International normalized ratio*
CRRT - *Continuous renal replacement therapy*
ECMO - *Extracorporeal membrane oxygenation*

RESUMO

Sépsis representa a resposta inflamatória sistémica do organismo a uma infecção (presumível ou comprovada). É uma causa importante de morbilidade e mortalidade e uma patologia relativamente frequente em pediatria, causando cerca de 7% das mortes em idade pediátrica e 6% das mortes neonatais, anualmente em todo o mundo.

O presente artigo tem como objectivo fazer uma revisão bibliográfica da sépsis pediátrica, da investigação disponível e abordagem terapêutica específica nesta idade. A pesquisa de artigos foi realizada nas bases de dados *Pubmed-MEDLINE* e *UpToDate* e foram seleccionados artigos relevantes dos últimos 10 anos.

A sépsis envolve uma fisiopatologia complexa em que participam tanto a acção patogénica do microrganismo como a resposta do hospedeiro. A sépsis pediátrica difere da dos adultos na apresentação clínica, nos critérios diagnósticos e na resposta ao tratamento e representa um desafio diagnóstico e terapêutico. Existem poucos estudos acerca de sépsis em idade pediátrica, comparativamente aos adultos, mas é consensual que o tratamento eficaz na primeira hora melhora consideravelmente o prognóstico.

A formação dos clínicos para o diagnóstico precoce, a adopção de algoritmos de actuação comuns, bem como a articulação de equipas e serviços especializados orientados para esta faixa etária e outros programas inter-hospitalares podem melhorar a morbilidade, mortalidade e impacto da sépsis, em especial na idade pediátrica.

PALAVRAS-CHAVE

Sépsis; pediatria; infecção; SIRS; definições; abordagem; tratamento.

ABSTRACT

Sepsis represents a systemic inflammatory body response to an infection, confirmed or suspected. It is a major cause of morbidity and mortality and relatively frequent amongst children, causing around 7% of deaths in pediatric ages and 6% of neonatal deaths, every year around the world.

This article aims to do a review of sepsis in the pediatric age, and of available investigation and specific therapeutic approach. The search was performed using Pubmed-MEDLINE and UpToDate databases. Relevant articles of the last decade were selected.

Sepsis involves a complex physiopathology, balanced between the pathogenic action of microorganisms and the host response. Pediatric sepsis differs from adults in clinical presentation, diagnostic criteria and response to treatment, thus remaining a diagnostic and therapeutic challenge in paediatrics. Unlike in adults, the extensive comprehension of this disease, through relevant pediatric studies, is lacking. Albeit, it is consensual that rapid and goal-directed treatment in the first hour improves prognosis to a large extent.

Physician's education to early diagnosis, the adoption of standard algorithms, specialized articulated teams and units for this age group, along with inter-hospital programs can decrease the burden of disease, especially in the pediatric age.

KEY-WORDS

Sepsis; pediatrics; infection; SIRS; definitions; management; treatment.

ÍNDICE

1. Introdução.....	1
2. Métodos.....	1
3. Sépsis.....	2
3.1. Definições.....	2
3.2. Epidemiologia.....	3
3.3. Etiologia.....	3
3.4. Fisiopatologia.....	5
3.5. Diagnóstico.....	6
3.6. Tratamento.....	9
3.6.1.Objectivos terapêuticos.....	10
3.6.2.Antibioterapia.....	10
3.6.3.Ventilação e oxigénio.....	11
3.6.4.Reposição com fluidos.....	11
3.6.5.Fármacos vasopressores, inotrópicos e vasodilatadores.....	11
3.6.6.Homeostasia metabólica e hormonal.....	12
3.6.7.Tratamento adicional.....	13
3.7. Prognóstico.....	14
4. Conclusão.....	15
5. Agradecimento.....	16
6. Referências.....	17
7. Anexos	

1. INTRODUÇÃO

A sépsis é uma patologia grave relativamente frequente, que se define como a resposta inflamatória sistémica a uma infecção (1). É uma causa importante de morbilidade e mortalidade na população pediátrica, apesar da evolução favorável ocorrida nas últimas décadas. A terapêutica, em particular na sépsis pediátrica e neonatal, é continuamente alvo de estudo e avaliação.

A mortalidade e morbilidade por sépsis mantêm-se altas, sendo considerada pela OMS como uma das maiores causas de morte abaixo dos 5 anos de idade em todo o mundo (2-4).

Verifica-se uma vasta publicação de artigos sobre etiologia, diagnóstico e tratamento da sépsis em adultos, mas tal não ocorre na população pediátrica. Apesar dos critérios diagnósticos introduzidos por *Levy et al.*(2003) e dos parâmetros de suporte hemodinâmico actualizados por *Brierley et al.*(2009), existem ainda poucas publicações e estudos pediátricos significativos que orientem a abordagem clínica nesta idade (1).

O presente artigo de revisão bibliográfica tem como objectivos caracterizar a sépsis no âmbito da população pediátrica, quanto à definição, prevalência, fisiopatologia, etiologia e abordagem terapêutica, e reconhecer a aplicabilidade de protocolos de actuação específicos nesta faixa etária.

2. MÉTODOS

A pesquisa de artigos foi realizada com base na consulta das bases de dados electrónicas *Pubmed-MEDLINE* e *UpToDate*, com restrição a artigos publicados entre 2001 e 2011. Os artigos foram seleccionados pela relevância quanto à patologia, idade, ou ambas. Foram utilizados os seguintes termos *mesh*: infecção (*infection*), sépsis, choque séptico (*septic shock*) pediatria (*pediatrics*), criança (*child*), cuidados intensivos (*critical care*), definição (*definition*), etiologia (*etiology*) e tratamento (*treatment*). Foram incluídos artigos disponíveis em português, inglês, espanhol e francês e excluídos artigos de apresentação de casos, sobre sépsis de etiologia específica ou com baixo nível de evidência. A pesquisa incluiu também a consulta da bibliografia dos artigos consultados e dos livros *Nelson's Textbook of Pediatrics* (5) e *Harrison's Principles of Internal Medicine* (6). No total foram incluídos 62 artigos. A pesquisa bibliográfica terminou a 31 de Maio de 2011.

3. SÉPSIS

3.1 DEFINIÇÕES

Ao longo dos anos foram publicadas várias definições dos termos sépsis, sépsis severa e choque séptico, para alcançar maior concordância na prática clínica e investigação científica (7). A primeira definição formal de sépsis resultou de um consenso do ACCP e SCCM (8). *Goldstein, Giroir et al.* (2005) publicaram definições pediátricas específicas de sépsis e choque séptico (1). Antes disso, as definições de sépsis no adulto eram extrapoladas para as crianças.

Sépsis define-se como SIRS num contexto de infecção, suspeita ou comprovada. Existe sépsis sempre que, perante um agente infeccioso, se montam barreiras, tanto locais como sistémicas, para travar os agentes invasores, como bactérias, vírus, fungos ou outros. O SIRS é um mecanismo avançado de reacção sistémica a uma infecção ou a outro tipo de agressão grave não-infecciosa que produza lesão tecidular, como trauma, queimadura, neoplasia ou doença autoimune. Os termos sépsis e septicemia são empregues indiscriminadamente como sinónimos na prática clínica. No entanto, segundo o CDC, o termo septicemia refere-se a doença sistémica associada necessariamente à presença de microrganismos ou toxinas patogénicas no sangue.

Quando o quadro de sépsis se associa a falência orgânica, nomeadamente compromisso cardiovascular, ARDS ou disfunção de pelo menos dois outros órgãos à distância do foco infeccioso, considera-se sépsis severa.

Choque séptico, actualmente considerado um estadio avançado de sépsis, define-se como sépsis grave associada a compromisso circulatório, um tipo de falência orgânica aguda que se apresenta com taquicardia (ou bradicardia) e perfusão tecidular comprometida, com ou sem hipotensão, e que pode ser refractário à administração de fluidos (9).

Alguns doentes podem não corresponder exactamente a nenhuma das definições apresentadas (10). Por este motivo, é importante considerar as definições como sensíveis mas inespecíficas, e confrontar o seu carácter estático com a natureza dinâmica da doença.

3.2 EPIDEMIOLOGIA

Actualmente, a sépsis mantém-se como uma causa importante de morbilidade e mortalidade, apesar da diminuição nas últimas décadas, relacionável com o progresso da antibioterapia e vacinação disponível, da maior acessibilidade dos cuidados intensivos neonatais e pediátricos, para além do desenvolvimento dos cuidados de saúde, em particular de higiene. A mortalidade passou de 97% em 1966 para 10% nos últimos estudos (4). No entanto, mantém-se elevada pelo aumento de procedimentos invasivos, tratamentos oncológicos e transplantação (11, 12).

Na estimativa da OMS, em 2008 (3), 68% do total de mortes em crianças com menos de 5 anos em todo o mundo foram devidos a causas infecciosas, 6% das quais devidas a sépsis neonatal (45% do total de mortes neonatais nas UCI) (Anexo I). Em Portugal, a mortalidade por sépsis pediátrica foi estimada em 2.7% (13). Estes dados poderão estar subestimados atendendo aos critérios usados na classificação de sépsis nas crianças com mais de um mês (1).

Vários estudos têm mostrado que a taxa de mortalidade é, apesar de tudo, inferior à da população adulta, sendo 7 a 15% nas crianças e recém-nascidos (RN), e 28% a 50% nos adultos, conforme as séries (14, 15).

Num dos estudos mais significativos sobre a incidência de sépsis em crianças, elaborado nos Estados Unidos, *Watson et al.* (2003) (4) verificaram que 7% do total de mortes anualmente entre dos 0 e os 18 anos são atribuíveis a sépsis, o que representa elevados gastos em cuidados de saúde (1.97 biliões de dólares). Os RN e infantes apresentam maior incidência, quando comparados com a baixa incidência nas crianças dos 5 aos 14 anos. O sexo masculino, baixo peso ao nascimento (23% dos casos), assim como a presença de co-morbididades (49% dos casos), desnutrição e antibioterapia crónica associam-se a maior risco de sépsis severa.

3.3 ETIOLOGIA

A etiologia da sépsis pediátrica correlaciona-se com a idade dos doentes e com o estado imunológico, e difere sobretudo entre RN e crianças com idade superior a um mês (Quadro 1). Existe alguma variação inter-hospitalar e geográfica, e a falta de estudos multicêntricos de grande dimensão não permite determinar um padrão microbiológico preciso.

Idade	Recém-nascidos	Crianças com mais de 28 dias
Agentes infecciosos	▪ <i>Streptococcus</i> grupo B	▪ <i>Streptococcus pneumoniae</i>
	▪ <i>Escherichia coli</i>	▪ <i>Neisseria meningitidis</i>
	▪ <i>Listeria monocytogenes</i>	▪ <i>Haemophilus influenza</i>
	▪ Enterovírus	▪ <i>Staphylococcus aureus</i>
	▪ HSV	

Quadro 1. Agentes mais comuns de sépsis severa segundo a idade (5).

Na maioria dos estudos de sépsis neonatal, a bactéria mais frequentemente isolada é o *Streptococcus agalactiae*, sendo a sua transmissão vertical, materno-fetal. *Streptococcus* do grupo B e *Escherichia coli* são os principais responsáveis nos casos de sépsis neonatal precoce. Os agentes responsáveis por sépsis tardia (RN com mais de uma semana), são aqueles já referidos na sépsis precoce, e ainda agentes *Gram*-negativos e fungos, normalmente associados a hospitalização prolongada. Nesta idade, a infecção bacteriana pode ser clinicamente indistinguível da sépsis por HSV (16). As infecções documentadas com maior mortalidade são as causadas por *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pneumoniae* e fungos (*Aspergillus*, *Candida*), entre 15 a 30% (17).

Num estudo realizado entre 1928 e 2003, *Bizzarro et al.* verificaram um aumento do número de infecções neonatais por espécies comensais da pele e flora intestinal, como *Staphylococcus* coagulase-negativos, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus viridans*, e espécies de *Candida*, em particular nos RN com catéteres centrais, nutrição parentérica e ventilação mecânica, ao mesmo tempo que se verifica um decréscimo no número de infecções por *Streptococcus* do grupo B, devido ao rastreio e profilaxia das grávidas. Episódios de sépsis neonatal por *E. Coli*, *Streptococcus pneumoniae* ou *Streptococcus pyogenes* foram também diminuindo de incidência (18). Em estudos recentes de sépsis neonatal nosocomial, os organismos mais frequentemente isolados são bactérias *Gram*-positivas (cerca de 70%), nomeadamente *Staphylococcus* (44%) (19). A espécie *Staphylococcus aureus* representa cerca de 10 a 17% das infecções por este grupo, sendo considerado o agente nosocomial mais frequente (4, 20). *Staphylococcus* coagulase-negativos são também muito frequentes (*S. epidermidis*). Outras bactérias *Gram*-positivas comuns são *Streptococcus pneumoniae* (4,5%) e *Enterococcus faecalis* (4%) (21). O isolamento de *Burkholderia cepacia*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Serratia* pode estar associado a contaminação das infusões ou equipamentos hospitalares. Sépsis com isolamento polimicrobiano ocorre em doentes de alto risco com catéteres, doença gastro-intestinal, neutropenia ou neoplasia.

A imunização de rotina para o *Haemophilus influenzae* tipo b e *Neisseria meningitidis* do serogrupo C, e a vacina disponível para o *Streptococcus pneumoniae* (no caso de Portugal em 2000, 2006 e 2001, respectivamente) tem vindo a resultar num decréscimo na prevalência de sépsis nesse grupo (22-24). As bactérias *Gram*-negativas correspondem a cerca de 20% dos casos e associam-se frequentemente a doentes imunocomprometidos e hospitalizados. Entre elas, as mais comuns são *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* (cerca de 4% cada) e *Pseudomonas aeruginosa* (25-27). Os fungos são responsáveis por cerca de 10% dos casos e ocorrem especialmente em RN e crianças com co-morbilidades associadas, sobretudo aquelas infectadas pelo VIH (4, 19).

Streptococcus do grupo A e *Staphylococcus* predominam nas crianças mais velhas e adolescentes, e têm aumentado em todas as idades. Contudo, em 20 a 30 % dos casos de sépsis não se identifica qualquer agente (28).

Algumas bactérias como *S. aureus* resistente à meticilina, *Klebsiella pneumoniae* produtora de beta-lactamases de espectro estendido, *Enterococcus* resistente à vancomicina, *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter* spp., entre outros organismos multiresistentes, têm vindo a aumentar de incidência nos casos de sépsis pediátrica, em particular nas infecções nosocomiais, tornando o tratamento antibiótico mais difícil (21, 25, 29).

Quanto aos locais de infecção primária, a maioria das infecções que causam sépsis severa têm ponto de partida respiratório (37.2%), o que ocorre sobretudo em crianças mais velhas (45.9%) ou em bacteriemia primária (25%), nos RN (41.8%). A taxa de mortalidade mais alta observa-se na endocardite (21%) e nas infecções do Sistema Nervoso Central (SNC) (17.1%) (4).

3.4 FISIOPATOLOGIA

A sépsis representa a etapa final de uma série dinâmica de fenómenos nos quais tanto factores do hospedeiro como dos agentes causais interferem no prognóstico. A fisiopatologia da sépsis é um processo complexo e heterogéneo, que envolve o sistema imunitário do hospedeiro infectado, criança ou adulto, sensibilizado ou não por factores genéticos e patológicos. A cascata imunológica e inflamatória gerada leva à disfunção celular, tecidular e orgânica.

O sistema imune tem, por um lado, grande capacidade para detectar as bactérias e montar uma resposta para as erradicar, mas, por outro lado, pode causar danos graves ao organismo que podem conduzir à morte. Segundo *Hotchkiss e Karl* (2003), a teoria prevalente sobre a fisiopatologia da sépsis defende que esta representa uma resposta inflamatória descontrolada, em que a resposta do hospedeiro a uma infecção origina a doença. Os mecanismos envolvidos são a resposta imunológica inata, a cascata

inflamatória, as vias procoagulantes e anti-fibrinolíticas, alterações na sinalização e metabolismo celular e disfunção imunológica adquirida (Anexo III) (30, 31).

É difícil atribuir um papel inteiramente pro-inflamatório ou anti-inflamatório aos mediadores e receptores envolvidos. Várias terapêuticas propostas visam a neutralização das citocinas pró-inflamatórias (*TNF* e *IL-1*) e provaram ser ineficazes ou mesmo contraproducentes. Isto demonstra que o tratamento da sépsis não deve passar pela administração de agentes anti-inflamatórios ou pela neutralização dos agentes pró-inflamatórios, pois isso pode comprometer os processos reguladores endógenos da cascata inflamatória. Para além de combater a resposta imune prejudicial, é importante tentar restabelecer o equilíbrio entre a resposta pró- e anti-inflamatória, através da manutenção da homeostasia e da erradicação das bactérias (32).

O choque séptico é fisiologicamente complexo, e representa um desequilíbrio hemodinâmico com vasodilatação patológica. Existe diminuição da pré-carga, insuficiência miocárdica e diminuição do débito cardíaco, com alteração da distribuição sanguínea, inibição do metabolismo celular e hipovolémia, relativa ou absoluta. As crianças têm uma frequência cardíaca basal superior aos adultos, e por esse motivo não respondem tão eficazmente à redução do débito cardíaco com taquicardia compensatória, e a hipoperfusão instala-se rapidamente. O choque pode ser classificado como “*quente*” ou “*frio*” em termos de resposta à hipoperfusão, que corresponde à vasodilatação ou vasoconstrição periférica, respectivamente.

3.5 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico precoce de sépsis é uma das chaves para o sucesso do tratamento. A avaliação clínica em pediatria pode ser difícil, uma vez que a doença infecciosa se apresenta em geral de modo atípico ou inespecífico (letargia, irritabilidade, recusa alimentar, hipotonia, apatia, sonolência), e tem tendência a evoluir rapidamente. A tríade de febre, taquicardia e vasodilatação é comum nas crianças com infecção benigna. Desse modo, a suspeita clínica é crucial para a triagem adequada dos casos graves e constitui a pedra basilar do diagnóstico de sépsis (5, 33, 34).

Os critérios diagnósticos de sépsis actualmente utilizados, introduzidos por *Golstein B. et al* (2005) (1), apresentam grande sensibilidade para o diagnóstico (Quadro 2). O diagnóstico é feito sobretudo com base no exame físico e suspeita-se quando existe agravamento do estado geral, irritabilidade, choro inapropriado, confusão ou diminuição da interacção com os pais (15).

SIRS	2 Critérios, um dos quais temperatura ou contagem de leucócitos	
1	<u>Temperatura</u>	>38.5°C ou <36°C (rectal, vesical, oral, ou por catéter central)
2	<u>Contagem de leucócitos</u>	>12000 U/ml ou <4000 U/ml ou leucócitos imaturos >10% ou alteração segundo o normal para a idade
3	<u>Frequência cardíaca média</u>	>90 batimentos/min ou diminuição superior a 2 valores em relação ao normal para a idade ou Bradicardia em lactentes (inferior ao percentil 10 para a idade ou diminuição durante pelo menos 30 minutos)
4	<u>Frequência respiratória</u>	>20-24 ciclos/minuto ou necessidade de ventilação mecânica
Sépsis	SIRS + Infecção suspeita ou comprovada	
Sépsis severa	Sépsis + 1 dos critérios seguintes	
1	Disfunção cardiovascular	Apesar de >40 mL/kg de fluidos isotónicos intravenosos em 1h Tensão arterial sistólica < Percentil 5 para a idade ou 2 desvios-padrão abaixo do normal para a idade OU Necessidade de fármacos vasoactivos para manter a tensão arterial OU 2 dos seguintes: • Acidose metabólica (défice de bases >5 mEq) • Lactato arterial > 2 vezes o limite normal • Oligúria: débito urinário <0.5mL/kg/h (ou <1mL/kg/h (15)) • Preenchimento capilar superior a 5 segundos (ou 2 segundos (15)) • Diferença entre temperatura central e periférica >3°C
2	Síndrome de dificuldade respiratória aguda (ARDS)	• Razão entre pressão de oxigénio arterial e fracção inspirada de oxigénio ($\text{Pa}(\text{O}_2) / \text{FiO}_2$) ≤ 300 mm Hg, • Pressão de dióxido de carbono arterial ($\text{Pa}(\text{CO}_2)$) 20mmHg superior ao valor basal • Necessidade de ventilação mecânica ou necessidade de $\text{FiO}_2 > 50\%$ para assegurar uma saturação de oxigénio superior ou igual a 92% • Infiltrados bilaterais na radiografia de tórax
	OU Falência de 2 ou mais órgãos (respiratório, renal, neurológico, hematológico ou hepático)	• Alterações da coagulação: INR superior a 2 • Contagem de plaquetas inferior a 80,000 U/uL ou decréscimo de 50% nos 3 dias anteriores • Valor inferior ou igual a 11 na escala de coma de Glasgow ou decréscimo de 3 ou mais pontos em relação ao valor de base • Creatinina sérica > 2x o limite máximo para a idade ou o valor de base • Bilirrubina total >4mg/dL (excepto em RN) ou valor de alanina transaminase (ALT) duas vezes superior ao valor normal para a idade
Choque séptico	Sépsis + disfunção cardiovascular	
Síndrome de disfunção multi-orgânica	Presença de função orgânica alterada de modo que a homeostasia não se mantém sem intervenção médica.	

Quadro 2. Critérios de SIRS, sépsis, sépsis severa, choque séptico e disfunção multi-orgânica.

(Adaptado de Enrione M, Powel K. Sepsis, Septic Shock, and Systemic Inflammatory Response Syndrome. Kliegman R. Nelson's Textbook of Pediatrics (18th Ed.). Saunders, 2007)

Existe choque séptico sempre que há compromisso cardiovascular com sinais de má perfusão. A hipotensão é um sinal tardio que não está necessariamente presente mas que confirma o diagnóstico. Normalmente, numa primeira fase existe choque “quente”, compensado, com pulsos amplos, extremidades quentes, vasodilatação acentuada e preenchimento capilar rápido, ao qual se segue uma fase de choque tardio “frio”, descompensado, associado a baixo débito cardíaco, preenchimento capilar prolongado, pulsos finos e extremidades frias, com vasoconstrição periférica e débito urinário diminuído. O choque “frio” representa uma fase avançada de disfunção multi-orgânica e pressupõe pior prognóstico.

Na avaliação clínica das crianças é importante ter em conta os valores dos sinais vitais e dados laboratoriais normais para a idade. Assim, estabelecem-se 6 subgrupos fisiologicamente distintos, designadamente: RN até uma semana, RN até aos 28 dias, lactente, idade pré-escolar, idade escolar e adolescente ou jovem adulto até aos 18 anos. Consideram-se valores diferentes de frequência cardíaca, frequência respiratória, contagem de leucócitos e pressão arterial sistólica (Anexo II).

O diagnóstico diferencial de sépsis inclui inúmeras patologias, das quais outras causas infecciosas sem SIRS, doenças hematológicas, cardíacas, pulmonares, metabólicas, gastrointestinais, neurológicas, auto-imunes e neoplásicas, entre outras (tóxicos, anafilaxia, síndrome hemolítico-urémico, síndrome de *Kawasaki*) (5).

A infecção pode ser confirmada por métodos directos ou indirectos que identifiquem o agente (cultura positiva, coloração histológica, ou PCR indirecta (35)) ou ser apenas suspeitada por um quadro clínico ou dados analíticos sugestivos (*rash* purpúrico e petéquial, leucocitose, radiografia torácica característica, exame sumário de urina) (5).

É recomendado efectuar no mínimo duas hemoculturas, uma percutânea e outra através de cada acesso vascular existente com menos de 48 horas. Culturas de urina, líquido, úlceras, secreções respiratórias ou outros fluidos corporais que possam ser fonte de infecção devem ser obtidos, desde que não atrasem significativamente a administração do antibiótico. A decisão de mudança no esquema antibiótico deve basear-se em critérios clínicos ou nos resultados das culturas (14). A realização de exames complementares imagiológicos para confirmar a fonte de infecção é recomendada em alguns casos.

O diagnóstico definitivo de infecção nem sempre é fácil, e a intervenção terapêutica urgente muitas vezes é prioritária em relação aos procedimentos diagnósticos. Assim, baseia-se sobretudo na clínica e complementa-se com dados laboratoriais. Actualmente, os marcadores de infecção mais bem estudados e utilizados são a procalcitonina e a proteína C reactiva, apesar de não haver nenhum biomarcador

ideal de sépsis, tanto para diagnóstico como para monitorização e avaliação do prognóstico.

O lactato é utilizado como marcador preditivo de sépsis mas os valores de *cut-off* não são consensuais, devido à falta de estudos. Possíveis marcadores como o *CCL4* e a *IL-8* têm vindo a mostrar utilidade, ainda não totalmente comprovada (36). Muitas outras moléculas intervenientes na cascata inflamatória (*D-dímero*, interleucinas e respectivos receptores, TNF, metaloproteinases) são estudadas actualmente (37-39). Até à data nenhuma provou ser específica e sensível para o diagnóstico fiável à cabeceira do doente, e a procura de um biomarcador ou painel de biomarcadores ideal continua (40, 41).

3.6 TRATAMENTO

A sépsis exige tratamento rápido e agressivo, uma vez que está comprovado que uma abordagem eficaz na primeira hora, guiada por objectivos, reduz a morbilidade e mortalidade (13, 20, 42).

A *Surviving Sepsis Campaign* (SSC) é uma iniciativa internacional criada em 2002 com o objectivo de sensibilizar a comunidade médica para a sépsis, na tentativa de reduzir a sua mortalidade e morbilidade. Esta campanha reuniu especialistas das áreas de Infectologia e Cuidados Intensivos e deu origem à publicação de parâmetros para o tratamento da sépsis e choque séptico, num consenso sobre o melhor tratamento disponível em adultos e algumas considerações sobre o tratamento em pediatria.

A abordagem nas crianças foi feita com base nas recomendações internacionais para adultos (14, 43). Apesar de semelhante, o tratamento em crianças comporta algumas diferenças. A necessidade de criação de directrizes próprias para o tratamento de sépsis em crianças levou à publicação, em 2002, das recomendações terapêuticas do choque séptico em pediatria, pelo ACCCM (15). Tendo em conta a divulgação e prática alargada das directrizes da SCC e do ACCCM a nível nacional e internacional, bem como a sua eficácia comprovada por vários estudos, serão aqui resumidamente apresentadas como o tratamento aconselhado da sépsis pediátrica (12, 42, 44, 45).

As recomendações do ACCCM são feitas segundo três níveis de evidência disponível: nível I - ensaios clínicos controlados randomizados, nível II - ensaios clínicos controlados não randomizados, estudos coorte ou relatos de caso e nível III - sem justificação científica, mas fortemente sustentado por especialistas, experiência clínica ou consensos de especialistas.

Segundo o ACCCM, a abordagem da sépsis em pediatria deve ser dirigida, durante a primeira hora, à reposição da volémia e suporte inotrópico e o seguimento posterior dos

casos de sépsis severa e choque séptico efectuado numa UCI pediátrica para suporte hemodinâmico.

3.6.1 Objectivos terapêuticos (Nível III)

As principais metas terapêuticas são a manutenção ou restabelecimento da permeabilidade da via aérea, ventilação e oxigenação adequadas, a manutenção ou reposição da circulação, perfusão e pressão arterial e a manutenção ou restabelecimento da frequência cardíaca, segundo os valores normais para a idade.

Os objectivos terapêuticos são: valor de preenchimento capilar menor ou igual a 2 segundos, pulsos centrais e periféricos presentes e simétricos, extremidades quentes, diurese superior a 1 ml/kg/h, estado de consciência normal e valores normais de glicemia e cálcio plasmático.

O acesso venoso é mais difícil de obter em crianças do que em adultos. Nesse sentido, recomenda-se a criação precoce de dois acessos, ou de um acesso ósseo se o acesso venoso não for imediatamente possível. Em RN podem ser utilizados os vasos umbilicais.

3.6.2 Antibioterapia

Recomenda-se a administração de antibióticos intravenosos o mais precocemente possível durante a primeira hora após o reconhecimento de sépsis e colheita de sangue para hemocultura. Foi descrita uma redução de 10 a 15% da mortalidade com esta medida (42).

O esquema inicial deve ser o mais amplo possível, tendo em conta o aumento de bactérias multiresistentes e a evidência de que a falta de cobertura antimicrobiana inicial piora o prognóstico (46). Deve ser incluído um ou mais fármacos activos contra o agente provável, conforme o padrão de susceptibilidade regional dos microrganismos, a idade e a suspeita clínica (Anexo IV). Devem ser ponderados antivíricos ou antifúngicos sempre que haja suspeita clínica ou factores de risco para infecções por estes agentes, mas não são recomendados por rotina. É sugerida associação antibiótica quando existe diagnóstico suspeito ou confirmado de infecção por *Pseudomonas* ou em doentes neutropénicos, durante 3 a 5 dias.

Após a identificação do agente deve-se passar para monoterapia. É recomendada antibioticoterapia de 7 a 10 dias ou períodos mais longos em doentes com evolução clínica lenta, foco infeccioso não drenado e imunossupressão, incluindo neutropenia.

Se for determinada uma causa não infecciosa para o SIRS, os antibióticos devem ser suspensos para evitar a sobreinfecção por microrganismos resistentes ou efeitos adversos dos medicamentos.

3.6.3 Ventilação e Oxigénio (Nível III)

Todas as crianças devem receber oxigénio a 100%, por máscara de alto débito (15L/min), e ser avaliadas inicialmente quanto à necessidade de suplementação com oxigénio ou ventilação mecânica, perante aumento do esforço respiratório, hipoventilação e alteração do estado de consciência. Devido à reduzida capacidade funcional residual, os RN e lactentes com sépsis severa necessitam frequentemente de intubação endotraqueal. A intubação é também fortemente recomendada por facilitar a monitorização invasiva, criar um apoio à circulação (ao desviar parte do fluxo sanguíneo), diminuir possível acidose metabólica, bem como facilitar o controlo térmico e diminuir as necessidades de oxigénio.

3.6.4 Reposição com fluidos (Nível III)

A administração de fluidos é fundamental para a sobrevivência das crianças com choque séptico. É recomendada a reposição imediata de volume, sem esperar pela admissão numa UCI.

Recomenda-se a expansão volémica inicial com infusão de cristalóides (soro fisiológico ou Lactato de *Ringer*) ou colóides (albumina a 5%, dextranos ou gelatina) em bólus de 20ml/kg durante 5 a 10 minutos, na ausência de hepatomegalia, aumento de 10% do peso ou crepitações suspeitas de edema pulmonar, titulando a dose conforme a resposta. Não existe evidência que qualquer um dos tipos de fluidos seja mais eficaz, mas os cristalóides (em particular soro fisiológico) são utilizados com maior frequência. O volume inicial necessário é de 40 a 60 ml/kg mas pode chegar até aos 200 mL/kg na primeira hora. Assim que haja melhoria das variáveis hemodinâmicas a reposição de fluidos pode ser reduzida substancialmente.

Se houver sinais ou sintomas de sobrecarga de volume, oligúria ou anúria, pode ser considerado o uso de diuréticos, diálise peritoneal ou CRRT.

3.6.5 Fármacos vasopressores, inotrópicos e vasodilatadores (Nível II)

A administração de inotrópicos pode ser realizada em catéteres periféricos até estarem disponíveis acessos vasculares centrais, de modo a não atrasar a sua administração. A dopamina (5 a 9 ug/kg/min) ou adrenalina (ou ainda noradrenalina se for através de cateter central) são fármacos de primeira linha em doentes pediátricos refractários à reposição de fluidos. O choque refractário à administração de dopamina deve ser revertido com adrenalina (0.03 ug/kg/min) ou noradrenalina. É necessário reduzir a dose se forem evidenciados sinais de infiltração ou isquemia periférica por

efeitos alfa-adrenérgicos de vasoconstrição. É sugerida administração de dobutamina nos doentes com baixo débito cardíaco e resistência vascular sistémica (RVS) elevada.

Um estudo observacional de Sakr et al. (2006) verificou maior mortalidade em doentes tratados com dopamina. Num estudo de coorte europeu multicêntrico e randomizado, De Backer et al. (47) demonstraram o aumento da incidência de efeitos adversos, como arritmias, no grupo tratado com dopamina, sem diferença de mortalidade. Perante isto, muitos questionam o uso de dopamina em relação aos restantes (48).

O estado hemodinâmico da criança pode mudar repentinamente em várias fases da evolução da doença ou da resposta ao tratamento, e a administração de fármacos inotrópicos e vasopressores deve ser adaptada consoante o estado clínico. Os lactentes podem ser menos responsivos a esta terapêutica.

Em crianças normotensas com baixo débito cardíaco persistente e RVS elevada apesar da reposição de volume e terapia inotrópica, um vasodilatador (nitroprusiato de sódio ou nitroglicerina) pode reverter o choque. Se isso não for eficaz ou se se evidenciar toxicidade, pode ser considerado o uso de um inibidor da fosfodiesterase tipo III (milrinona, inamrinona ou enoximone).

O fármaco levosimendan é um inotrópico com acção vasodilatadora promissor nestes casos, devendo ser alvo de mais estudos antes de ser incluído nas recomendações da ACCCM.

Não existe ainda evidência suficiente que justifique o uso de hormona anti-diurética na sépsis pediátrica.

3.6.6 Homeostasia metabólica e hormonal

É importante manter a homeostasia, em particular nos doentes pediátricos. A hipoglicemia pode causar graves danos neurológicos, portanto deve-se considerar administrar soro glicosado segundo as necessidades de cada idade (8 mg/kg/min em RN, 5 mg/kg/min em crianças e 2mg/kg/min em adolescentes) ou insulino-terapia se existir hiperglicemia (ou em caso de doença metabólica prévia).

A hipocalcemia é uma causa frequente e reversível de disfunção cardiovascular, e a reposição com cálcio deve ser considerada, tendo em atenção a toxicidade da sobrecarga.

A administração de triiodotironina mostrou melhorar a sobrevida de RN com choque séptico refractário à administração de catecolaminas, quando existe hipotiroidismo, que pode ocorrer em bebés pré-termo com baixo peso ao nascimento (Nível II) (49).

A administração de hidrocortisona está recomendada em doentes com insuficiência adrenal ou do eixo hipófise-suprarenal e no choque refractário a catecolaminas, em doses de 1 a 50 mg/kg/dia, em infusão contínua ou intermitente, conforme os casos e a

reversão do choque séptico (Nível III). Não está recomendado o uso de corticosteroides como terapia adjuvante de sépsis, como acontece nos adultos, devido à evidência de maior mortalidade e efeitos laterais com o uso desses fármacos, evidenciado no maior ensaio clínico realizado com doentes pediátricos com sépsis (estudo *RESOLVE: REsearching severe Sepsis and Organ dysfunction in children: a gLobal perspective*) (20, 50).

3.6.7 Tratamento adicional

Recomenda-se o uso de plasma fresco congelado em infusão no tratamento de distúrbios da coagulação, quando existe INR elevado (Nível II) (51).

A transfusão de concentrado eritrocitário é recomendada perante valores de hemoglobina inferiores a 10mg/dl (Nível II) (52).

Alguns estudos relatam o benefício da administração de imunoglobulina intravenosa (53), mas existe ainda alguma controvérsia e falta de evidência quanto à sua recomendação, excepto nos casos de choque tóxico (54).

A Proteína C activada humana recombinante (Drotrecogina alfa) utilizada na sépsis em adultos não é recomendada em crianças após se ter verificado que não traz benefício e apresenta risco de hemorragia do SNC, em particular em lactentes com menos de dois meses, segundo um grande estudo randomizado multicêntrico realizado (estudo *ENHANCE: Extended Evaluation of Recombinant Activated Protein C*) (20).

É recomendado que todos os doentes com sépsis grave sejam avaliados quanto à existência de um foco infeccioso corrigível pelas seguintes medidas; drenagem de abscessos, desbridamento de tecidos necróticos e remoção de dispositivos potencialmente contaminados, para controlo definitivo da fonte de contaminação.

Em crianças e RN com choque séptico refractário deve ser suspeitada a existência de comorbilidades não identificadas, tais como: derrame pericárdico, pneumotórax, aumento da pressão intra-abdominal, hemorragia activa, insuficiência adrenal, hipotiroidismo, imunossupressão excessiva, erros congénitos do metabolismo e patologia cardíaca cianótica ou obstrutiva.

Se estas condições forem excluídas, a opção terapêutica restante é a ECMO (Nível II). A ECMO apresenta taxa de sobrevivência de 50% em crianças e 80% em RN de termo. A CRRT de alto fluxo (fluxo de filtração superior a 35 ml/kg/h) pode ser associada à ECMO, em particular nos doentes em risco de sobrecarga de volume, e evita o uso de inotrópicos e vasopressores em crianças com choque refractário e púrpura, após 6 horas do início da diálise.

Os hospitais devem estar organizados para facilitar o reconhecimento, triagem e tratamento da sépsis nas suas variantes mais graves, durante a primeira hora, segundo o protocolo proposto pela ACCCM (Anexo Va). Os fluidos e fármacos devem estar acessíveis, e os clínicos devem administrar a terapêutica necessária para alcançar os objectivos hemodinâmicos. No caso de RN, deve ser prevista uma infusão de prostaglandinas, se for suspeitada doença cardíaca congénita (55).

3.7 PROGNÓSTICO

O prognóstico das crianças e RN com sépsis tem vindo a melhorar nos últimos anos com o progresso dos cuidados de higiene e controlo de infecção, dos antibióticos, dos programas de vacinação e profilaxia e com a evolução dos cuidados pediátricos e neonatais, decrescendo de 97% até 10% de mortalidade nos últimos 20 anos (14, 15).

Quanto ao choque séptico, que apresenta um prognóstico mais desfavorável, a mortalidade correlaciona-se com o estado hemodinâmico, desde 1% no choque sem alterações hemodinâmicas até cerca de 33% no choque associado a preenchimento capilar prolongado e hipotensão. À semelhança do trauma, existe uma *golden hour* inicial, e cada hora sem o tratamento adequado aumenta a mortalidade em 40% (15). No entanto, a reversão do choque após tratamento segundo o ACCCM permite reduzir a mortalidade e melhorar o prognóstico, independentemente do estado hemodinâmico inicial (9).

Vários factores podem influenciar a progressão de sépsis para as formas mais graves, o que determina prognósticos diferentes. Foi proposto um sistema de estratificação do risco – *PIRO*, no sentido de integrar os factores predisponentes (P), dados do insulto ou infecção (I), informação sobre a resposta do hospedeiro (R) e natureza ou grau de disfunção orgânica (O). Esta classificação permite facilitar a decisão terapêutica, consoante a gravidade do quadro de sépsis na admissão, bem como prever o prognóstico. A utilização limitada deste sistema ainda não permitiu avaliar a sua utilidade na correlação com o prognóstico (31, 56, 57).

Muitos estudos provaram o efeito de medidas para o diagnóstico e tratamento precoce de sépsis na morbilidade e mortalidade (42, 44, 58-63). Num estudo realizado no Reino Unido sobre meningite meningocócica em crianças, bem como noutro estudo semelhante, em Hannover, verificou-se que a criação de uma unidade de cuidados intensivos pediátricos especializada, integrada com outros hospitais, com mobilidade de prestação de cuidados intensivos durante 24 horas, formação dos clínicos e transporte emergente dos doentes, reduziu a mortalidade em 59% (64).

4. CONCLUSÃO

A sépsis pediátrica tem uma prevalência considerável e uma taxa de mortalidade elevada. As crianças com sépsis apresentam diferenças importantes em relação aos adultos em termos de definição, diagnóstico, resposta ao tratamento e mortalidade. Estas especificidades tornam necessária a criação de definições e recomendações dirigidas a esta faixa etária, como são exemplo as definições da ACCP/SCCM e recomendações da ACCCM e da SSC. No entanto, muitas orientações são baseadas nas recomendações para adultos e carecem de estudos em crianças por motivos éticos, legais e económicos, bem como pela relativa baixa incidência de casos e recursos disponíveis. A investigação e padronização de conceitos e atitudes nesta faixa etária pode permitir uma abordagem terapêutica mais uniforme e eficaz, facilitando a realização de novos estudos e ensaios clínicos.

Em Portugal, seguindo as recomendações internacionais já abordadas, foi criada uma via de emergência – *Via Verde da Sépsis* – para adultos, em acção desde 2009 (Anexo Vb), no sentido de diminuir a mortalidade e reduzir substancialmente os custos para as instituições, com bons resultados até à data. A *Comissão Regional do Doente Crítico*, responsável pela sua implementação, está a analisar a eventual recomendação da adopção de um sistema semelhante para a idade pediátrica.

Medidas que permitam o diagnóstico rápido e o tratamento eficaz da sépsis pediátrica, na primeira hora, através da formação dos clínicos, da criação de sistemas de transporte e articulação de serviços pediátricos, centralização das UCI especializadas e mobilidade da prestação de cuidados intensivos, bem como a maior investigação nesta área são possíveis meios para a redução da elevada prevalência, mortalidade e morbilidade da doença, e dos seus custos associados.

5. AGRADECIMENTO

À Dra. Carla Zilhão, pela disponibilidade e generosidade em aceitar a orientação científica deste trabalho e pelo apoio na sua realização.

6. REFERÊNCIAS

1. Goldstein B, Giroir B, Randolph A, International Consensus Conference on Pediatric S. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med*. 2005 Jan;6(1):2-8.
2. Khilnani P, Deopujari S, Carcillo J. Recent advances in sepsis and septic shock. *Indian J Pediatr*. 2008 Aug;75(8):821-30.
3. Black RE, Cousens S, Johnson HL, Lawn JE, Rudan I, Bassani DG, et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2008: a systematic analysis. *Lancet*. 2010 Jun 5;375(9730):1969-87.
4. Watson RS, Carcillo JA, Linde-Zwirble WT, Clermont G, Lidicker J, Angus DC. The epidemiology of severe sepsis in children in the United States. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Mar 1;167(5):695-701.
5. Kliegman RMM, Stanton BMDM, Joseph SG, Nina S, E. BR. Nelson's Textbook of Pediatrics. 18th ed: W.B. Saunders Company; 2007.
6. Fauci A, Braunwald E, Kasper D, Longo D, Hauser S, Jameson J, et al. Sepsis and Septic Shock. In: McGraw-Hill, editor. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. New York 2008.
7. Brilli RJ, Goldstein B. Pediatric sepsis definitions: past, present, and future. *Pediatr Crit Care Med*. 2005 May;6(3 Suppl):S6-8.
8. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*. 1992 Jun;101(6):1644-55.
9. Melendez E, Bachur R. Advances in the emergency management of pediatric sepsis. *Curr Opin Pediatr*. 2006 Jun;18(3):245-53.
10. Trzeciak S, Zanotti-Cavazzoni S, Parrillo JE, Dellinger RP. Inclusion criteria for clinical trials in sepsis: did the American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine consensus conference definitions of sepsis have an impact? *Chest*. 2005 Jan;127(1):242-5.

11. Papile LA, Tyson JE, Stoll BJ, Wright LL, Donovan EF, Bauer CR, et al. A multicenter trial of two dexamethasone regimens in ventilator-dependent premature infants. *N Engl J Med*. 1998 Apr 16;338(16):1112-8.
12. Kutko MC, Calarco MP, Flaherty MB, Helmrich RF, Ushay HM, Pon S, et al. Mortality rates in pediatric septic shock with and without multiple organ system failure. *Pediatr Crit Care Med*. 2003 Jul;4(3):333-7.
13. Cardoso T, Carneiro AH, Ribeiro O, Teixeira-Pinto A, Costa-Pereira A. Reducing mortality in severe sepsis with the implementation of a core 6-hour bundle: results from the Portuguese community-acquired sepsis study (SACiUCI study). *Crit Care*. 2010;14(3):R83.
14. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med*. 2008 Jan;36(1):296-327.
15. Brierley J, Carcillo JA, Choong K, Cornell T, Decaen A, Deymann A, et al. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: 2007 update from the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med*. 2009 Feb;37(2):666-88.
16. Kimberlin DW. Herpes simplex virus infections of the newborn. *Semin Perinatol*. 2007 Feb;31(1):19-25.
17. Robinson DT, Kumar P, Cadichon SB. Neonatal Sepsis in the Emergency Department. *Clinical Pediatric Emergency Medicine*. 2008 September;9(3):160-8.
18. Bizzarro MJ, Raskind C, Baltimore RS, Gallagher PG. Seventy-Five Years of Neonatal Sepsis at Yale: 1928–2003. *Pediatrics* 2005;116(3):595-602.
19. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis*. 2004 Aug 1;39(3):309-17.
20. Nadel S, Goldstein B, Williams MD, Dalton H, Peters M, Macias WL, et al. Drotrecogin alfa (activated) in children with severe sepsis: a multicentre phase III randomised controlled trial. *Lancet*. 2007 Mar 10;369(9564):836-43.

21. Wisplinghoff H, Seifert H, Tallent SM, Bischoff T, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in pediatric patients in United States hospitals: epidemiology, clinical features and susceptibilities. *Pediatr Infect Dis J*. 2003 Aug;22(8):686-91.
22. Watson RS, Carcillo JA. Scope and epidemiology of pediatric sepsis. *Pediatr Crit Care Med*. 2005 May;6(3 Suppl):S3-5.
23. Saladino RA. Management of Septic Shock in the Pediatric Emergency Department in 2004. *Clin Ped Emerg Med*. 2004;5:20-7.
24. Sepsis GT. Prise en charge initiale des états septiques graves de l'adulte et de l'enfant. *Reanimation*. 2007;16:S1-S21.
25. Yang MA, Lee J, Choi EH, Lee HJ. Pseudomonas aeruginosa Bacteremia in Children Over Ten Consecutive Years: Analysis of Clinical Characteristics, Risk Factors of Multi-drug Resistance and Clinical Outcomes. *J Korean Med Sci*. 2011 May;26(5):612-8.
26. Tsering DC, Chanchal L, Pal R, Kar S. Bacteriological profile of septicemia and the risk factors in neonates and infants in sikkim. *J Glob Infect Dis*. 2011 Jan;3(1):42-5.
27. Mokaddas EM, Shetty SA, Abdullah AA, Rotimi VO. A 4-year prospective study of septicemia in pediatric surgical patients at a tertiary care teaching hospital in Kuwait. *J Pediatr Surg*. 2011 Apr;46(4):679-84.
28. Maar SP. Emergency care in pediatric septic shock. *Pediatr Emerg Care*. 2004 Sep;20(9):617-24.
29. Prabhu K, Bhat S, Rao S. Bacteriologic profile and antibiogram of blood culture isolates in a pediatric care unit. *J Lab Physicians*. 2010 Jul;2(2):85-8.
30. O'Brien JM, Jr., Ali NA, Aberegg SK, Abraham E. Sepsis. *Am J Med*. 2007 Dec;120(12):1012-22.
31. Opal SM. Concept of PIRO as a new conceptual framework to understand sepsis. *Pediatr Crit Care Med*. 2005 May;6(3 Suppl):S55-60.
32. Van Amersfoort ES, Van Berkel TJ, Kuiper J. Receptors, mediators, and mechanisms involved in bacterial sepsis and septic shock. *Clin Microbiol Rev*. 2003 Jul;16(3):379-414.

33. Irazuzta J, Sullivan KJ, Garcia PC, Piva JP. Pharmacologic support of infants and children in septic shock. *J Pediatr (Rio J)*. 2007 May;83(2 Suppl):S36-45.
34. Viegas VN, Amaral L, Matos C, Nascimento O. Infecção por *Staphylococcus Aureus*. *Acta Pediatr Port*. 2010;41(1):5-7.
35. Lucignano B, Ranno S, Liesenfeld O, Pizzorno B, Putignani L, Bernaschi P, et al. Multiplex PCR allows rapid and accurate diagnosis of bloodstream infections in newborns and children with suspected sepsis. *J Clin Microbiol*. 2011 Apr 6.
36. Nowak JE, Wheeler DS, Harmon KK, Wong HR. Admission chemokine (C-C motif) ligand 4 levels predict survival in pediatric septic shock. *Pediatr Crit Care Med*. 2010 Mar;11(2):213-6.
37. Duke TD, Butt W, South M. Predictors of mortality and multiple organ failure in children with sepsis. *Intensive Care Med*. 1997 Jun;23(6):684-92.
38. Salluh JI, Pova P. Biomarkers as end points in clinical trials of severe sepsis: a garden of forking paths. *Crit Care Med*. 2010 Aug;38(8):1749-51.
39. Standage SW, Wong HR. Biomarkers for pediatric sepsis and septic shock. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2011 Jan;9(1):71-9.
40. Punyadeera C, Schneider EM, Schaffer D, Hsu HY, Joos TO, Kriebel F, et al. A biomarker panel to discriminate between systemic inflammatory response syndrome and sepsis and sepsis severity. *J Emerg Trauma Shock*. 2010 Jan;3(1):26-35.
41. Pova P. Biomarcadores no Diagnóstico de Infecção e Sepsis. *Rev Port Med Int*. [Review]. 2010;17(1):31-41.
42. Han YY, Carcillo JA, Dragotta MA, Bills DM, Watson RS, Westerman ME, et al. Early reversal of pediatric-neonatal septic shock by community physicians is associated with improved outcome. *Pediatrics*. 2003 Oct;112(4):793-9.
43. Vincent JL, Marshall JC. Surviving sepsis: a guide to the guidelines. *Crit Care*. 2008;12(3):162.
44. Odetola FO, Gebremariam A, Freed GL. Patient and hospital correlates of clinical outcomes and resource utilization in severe pediatric sepsis. *Pediatrics*. 2007 Mar;119(3):487-94.

45. Pova PR, Carneiro AH, Ribeiro OS, Pereira AC, Portuguese Community-Acquired Sepsis Study G. Influence of vasopressor agent in septic shock mortality. Results from the Portuguese Community-Acquired Sepsis Study (SACiUCI study). *Crit Care Med*. 2009 Feb;37(2):410-6.
46. Umgelter A, Reindl W, Miedaner M, Schmid RM, Huber W. Failure of current antibiotic first-line regimens and mortality in hospitalized patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Infection*. 2009 Feb;37(1):2-8.
47. De Backer D, Biston P, Devriendt J, Madl C, Chochrad D, Aldecoa C, et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med*. 2010 Mar 4;362(9):779-89.
48. Vasu TS, Cavallazzi R, Hirani A, Kaplan G, Leiby B, Marik PE. Norepinephrine or Dopamine for Septic Shock: A Systematic Review of Randomized Clinical Trials. *J Intensive Care Med*. 2011 Mar 24.
49. Schonberger W, Grimm W, Gempp W, Dinkel E. Transient hypothyroidism associated with prematurity, sepsis, and respiratory distress. *Eur J Pediatr*. 1979 Oct;132(2):85-92.
50. Zimmerman JJ, Williams MD. Adjunctive corticosteroid therapy in pediatric severe sepsis: observations from the RESOLVE study. *Pediatr Crit Care Med*. 2011 Jan;12(1):2-8.
51. Goldenberg NA, Manco-Johnson MJ. Pediatric hemostasis and use of plasma components. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2006;19(1):143-55.
52. Lacroix J, Hebert PC, Hutchison JS, Hume HA, Tucci M, Ducruet T, et al. Transfusion strategies for patients in pediatric intensive care units. *N Engl J Med*. 2007 Apr 19;356(16):1609-19.
53. El-Nawawy A, El-Kinany H, Hamdy El-Sayed M, Boshra N. Intravenous polyclonal immunoglobulin administration to sepsis syndrome patients: a prospective study in a pediatric intensive care unit. *J Trop Pediatr*. 2005 Oct;51(5):271-8.
54. Pildal J, Gotzsche PC. Polyclonal immunoglobulin for treatment of bacterial sepsis: a systematic review. *Clin Infect Dis*. 2004 Jul 1;39(1):38-46.

55. Kissoon N, Orr RA, Carcillo JA. Updated American College of Critical Care Medicine--pediatric advanced life support guidelines for management of pediatric and neonatal septic shock: relevance to the emergency care clinician. *Pediatr Emerg Care*. 2010 Nov;26(11):867-9.
56. Arriagada SD, Diaz RF, Donoso FA, Cruces RP. [PIRO classification in pediatric severe sepsis and septic shock: a new model for staging and its potential usefulness in prognoses]. *Rev Chilena Infectol*. 2010 Feb;27(1):17-23.
57. Rubulotta F, Marshall JC, Ramsay G, Nelson D, Levy M, Williams M. Predisposition, insult/infection, response, and organ dysfunction: A new model for staging severe sepsis. *Crit Care Med*. 2009 Apr;37(4):1329-35.
58. Robb E, Jarman B, Suntharalingam G, Higgins C, Tennant R, Elcock K. Using care bundles to reduce in-hospital mortality: quantitative survey. *BMJ*. 2010;340.
59. De Miguel-Yanes JM, Munoz-Gonzalez J, Andueza-Lillo JA, Moyano-Villaseca B, Gonzalez-Ramallo VJ, Bustamante-Fermosel A. Implementation of a bundle of actions to improve adherence to the Surviving Sepsis Campaign guidelines at the ED. *Am J Emerg Med*. 2009 Jul;27(6):668-74.
60. Czaja AS, Zimmerman JJ, Nathens AB. Readmission and late mortality after pediatric severe sepsis. *Pediatrics*. 2009 Mar;123(3):849-57.
61. Westphal GA, Koenig A, Caldeira Filho M, Feijo J, de Oliveira LT, Nunes F, et al. Reduced mortality after the implementation of a protocol for the early detection of severe sepsis. *J Crit Care*. 2011 Feb;26(1):76-81.
62. Schorr C. Performance improvement in the management of sepsis. *Crit Care Clin*. 2009 Oct;25(4):857-67, x.
63. Santhanam I, Kissoon N, Kamath SR, Ranjit S, Ramesh J, Shankar J. GAP between knowledge and skills for the implementation of the ACCM/PALS septic shock guidelines in India: is the bridge too far? *Indian J Crit Care Med*. 2009 Apr-Jun;13(2):54-8.
64. Booy R, Habibi P, Nadel S, de Munter C, Britto J, Morrison A, et al. Reduction in case fatality rate from meningococcal disease associated with improved healthcare delivery. *Arch Dis Child*. 2001 Nov;85(5):386-90.

ANEXOS

Anexo I. Causas de morte em crianças dos 0 aos 5 anos em todo o Mundo (OMS, 2008).

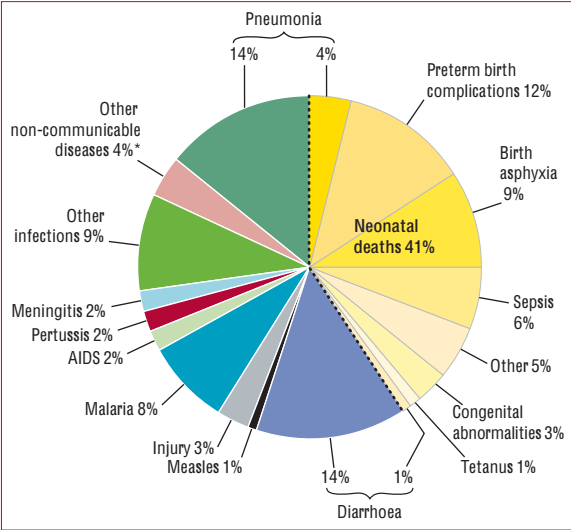


Figure 4: Global causes of child deaths
Data are separated into deaths of neonates aged 0–27 days and children aged 1–59 months. Causes that led to less than 1% of deaths are not presented.
*Includes data for congenital abnormalities.

(Fonte: Black RE, et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2008: a systematic analysis. Lancet. 2010 Jun 5;375(9730):1969-87)

Anexo II. Valores de referência dos sinais e variáveis laboratoriais segundo a idade.

Table 3. Age-specific vital signs and laboratory variables (lower values for heart rate, leukocyte count, and systolic blood pressure are for the 5th and upper values for heart rate, respiration rate, or leukocyte count for the 95th percentile)

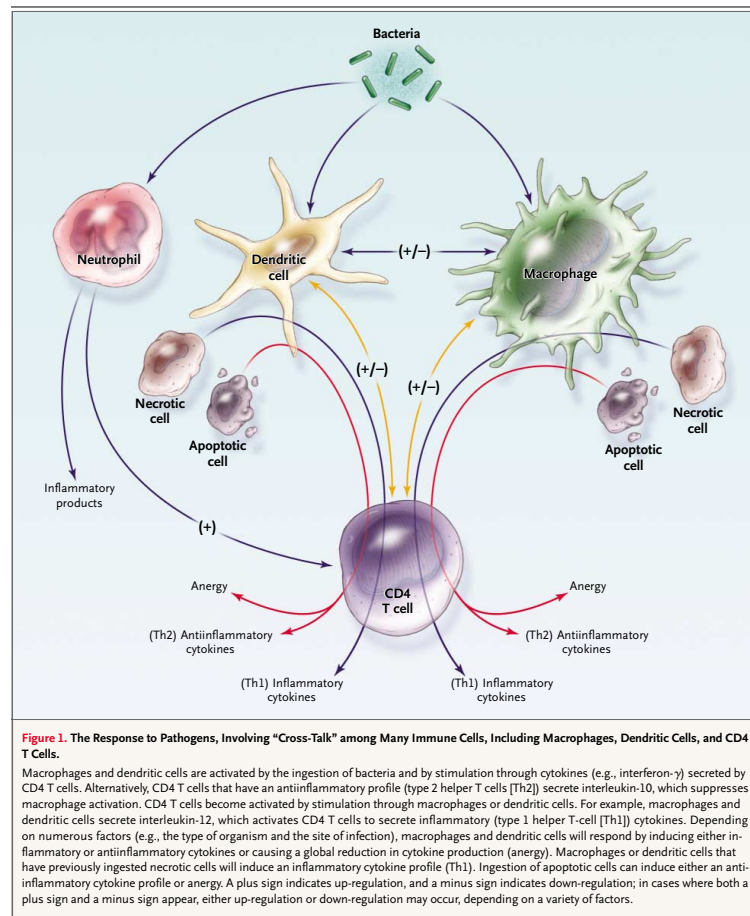
Age Group ^a	Heart Rate, Beats/Min ^{b,c}		Respiratory Rate, Breaths/Min ^d	Leukocyte Count, Leukocytes × 10 ³ /mm ^{3b,c}	Systolic Blood Pressure, mm Hg ^{b,c,e,f}
	Tachycardia	Bradycardia			
0 days to 1 wk	>180	<100	>50	>34	<65
1 wk to 1 mo	>180	<100	>40	>19.5 or <5	<75
1 mo to 1 yr	>180	<90	>34	>17.5 or <5	<100
2–5 yrs	>140	NA	>22	>15.5 or <6	<94
6–12 yrs	>130	NA	>18	>13.5 or <4.5	<105
13 to <18 yrs	>110	NA	>14	>11 or <4.5	<117

NA, not applicable.

^aModified from Ref. 24; ^bmodified from Ref. 25; ^cmodified from Ref. 22; ^dmodified from Ref. 55; ^eRef. 26; ^fRef. 56.

(Fonte: Goldstein B et al. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. Pediatr Crit Care Med. 2005 Jan;6(1):2-8)

Anexo III. Resposta inflamatória na sépsis bacteriana.



(Fonte: Hotchkiss et al. (2003). *The pathophysiology and treatment of sepsis*. N Engl J Med 348(2): 138-150)

Anexo IV. Antibioterapia empírica inicial.

Grupos etários	Fármacos antibióticos
Recém-nascidos com menos de 28 dias	Ampicilina (50mg/kg) + cefotaxima OU aminoglicosídeo
Crianças com mais de 28 dias	Cefotaxima (100mg/kg) OU ceftriaxona (75mg/kg) + vancomicina (se suspeita de meningite) Considerar aminoglicosídeo se o foco for genito-urinário e/ou adicionar clindamicina ou metronidazol se o foco for gastro-intestinal
Crianças com mais de 28 dias e imunossupressão ou risco para infecção por <i>Pseudomonas sp</i>	Vancomicina + cefepima (50 mg/kg) OU ceftazidima (50mg/kg) OU aminoglicosídeo OU carbapenem
Crianças com alergia à penicilina	Vancomicina + meropenem (<3 meses 20mg/kg; >3 meses 20 mg/kg)
Síndrome do choque tóxico	Penicilina + clindamicina (+ vancomicina se suspeita de MRSA)
Recém-nascidos com risco ou suspeita de infecção por vírus <i>Herpes simplex</i>	Adicionar aciclovir (20mg/kg)

(Adaptado de Enrione M et al. *Sepsis, Septic Shock, and Systemic Inflammatory Response Syndrome*. Kliegman R. *Nelson's Textbook of Pediatrics* (18ª Ed.). Saunders, 2007)

Anexo Va. Algoritmo de tratamento no choque séptico pediátrico (ACCCM).

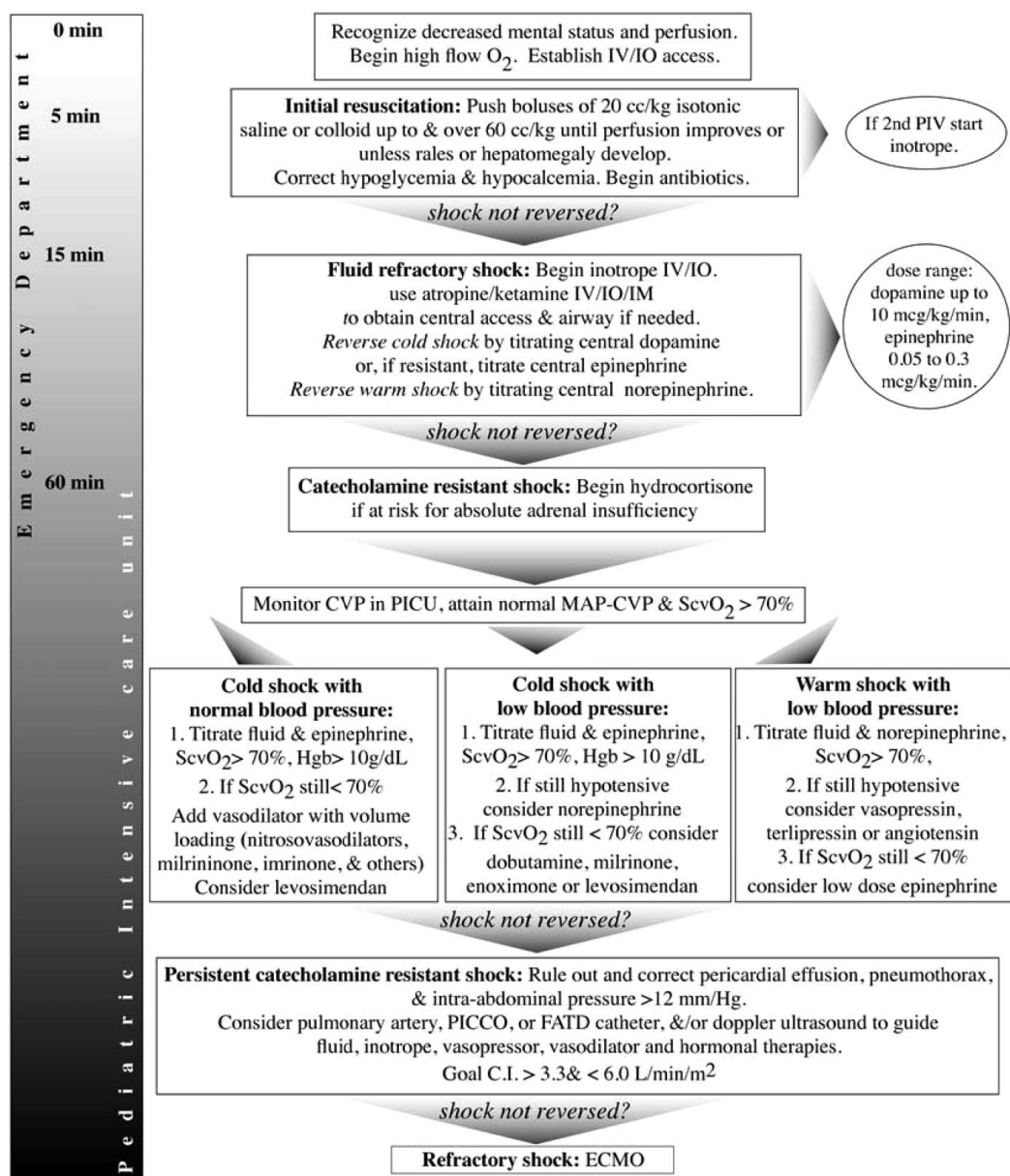
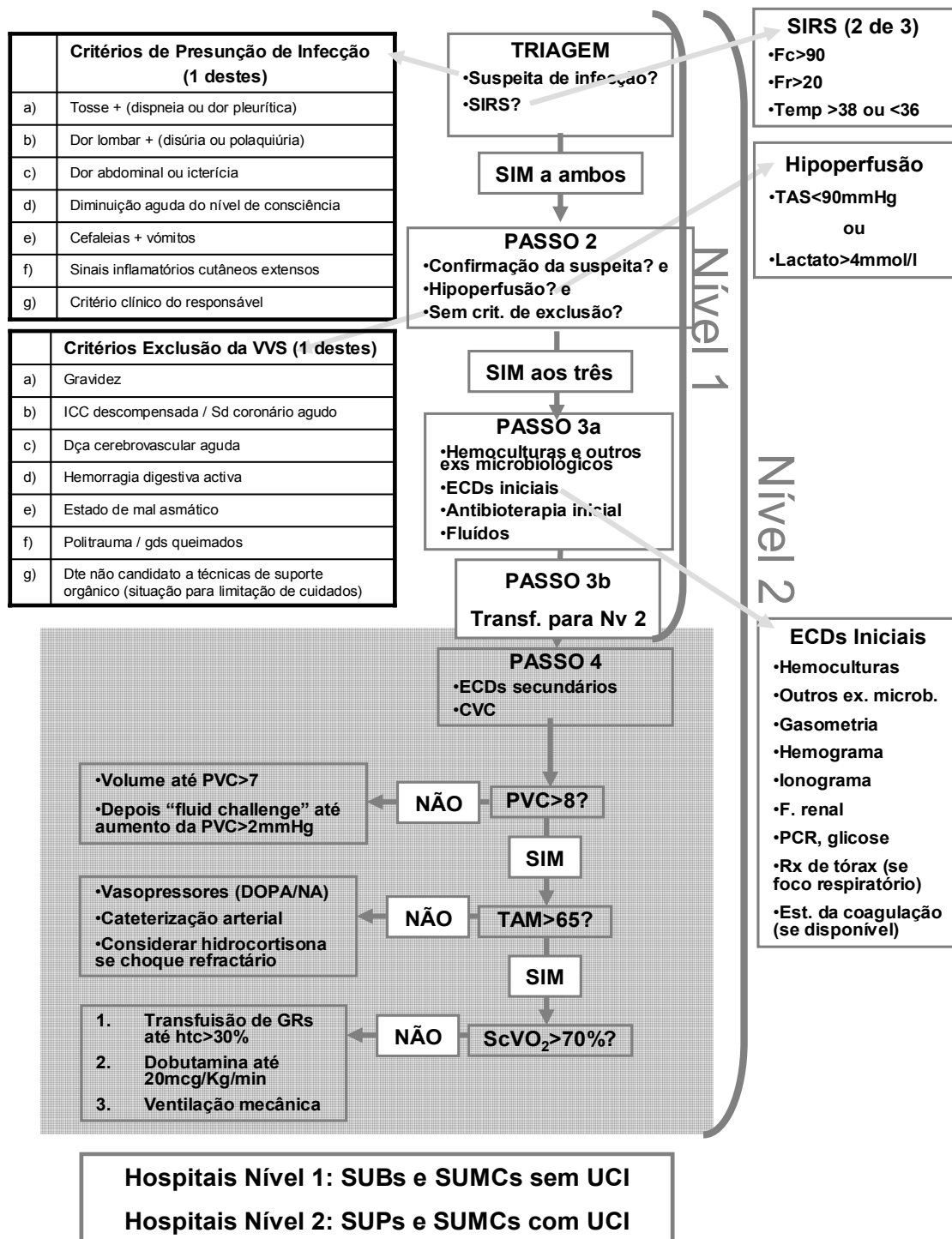


Figure 1. Algorithm for time sensitive, goal-directed stepwise management of hemodynamic support in infants and children. Proceed to next step if shock persists. 1) First hour goals—Restore and maintain heart rate thresholds, capillary refill ≤ 2 sec, and normal blood pressure in the first hour/emergency department. Support oxygenation and ventilation as appropriate. 2) Subsequent intensive care unit goals—If shock is not reversed, intervene to restore and maintain normal perfusion pressure (mean arterial pressure [MAP]-central venous pressure [CVP]) for age, central venous O₂ saturation > 70%, and CI > 3.3, < 6.0 L/min/m² in pediatric intensive care unit (PICU). Hgb, hemoglobin; PICCO, pulse contour cardiac output; FATD, femoral arterial thermomodulation; ECMO, extracorporeal membrane oxygenation; CI, cardiac index; CRRT, continuous renal replacement therapy; IV, intravenous; IO, interosseous; IM, intramuscular.

(Fonte: 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.)

Anexo Vb. Algoritmo de actuação na sépsis (Via Verde da Sépsis).



Legenda: TAM - Tensão arterial média; SU – Serviço de Urgência; SUB – SU básico; SUP – SU polivalente; SUMC – SU médico-cirúrgico; ECDs – Exames complementares de diagnóstico; CVC – Cateter venoso central; ICC – Insuficiência cardíaca congestiva.

(Fonte: Comissão Regional do Doente Crítico. Administração Regional de Saúde do Norte, 8 de Junho de 2009)