

BMJ Best Practice

Sepse em crianças

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	5
Fisiopatologia	6
Classificação	7
Prevenção	11
Prevenção primária	11
Rastreamento	11
Prevenção secundária	11
Diagnóstico	13
Caso clínico	13
Abordagem passo a passo do diagnóstico	14
Fatores de risco	19
Anamnese e exame físico	21
Exames diagnóstico	23
Diagnóstico diferencial	27
Critérios de diagnóstico	29
Tratamento	33
Abordagem passo a passo do tratamento	33
Visão geral do tratamento	41
Opções de tratamento	43
Novidades	63
Acompanhamento	64
Recomendações	64
Complicações	64
Prognóstico	67
Diretrizes	69
Diretrizes de diagnóstico	69
Diretrizes de tratamento	69
Recursos online	71
Referências	72
Imagens	83
Aviso legal	84

Resumo

- ◇ O quadro clínico inicial pode ser inespecífico (especialmente em faixas etárias mais jovens).
- ◇ Em virtude da natureza urgente da sepse grave e do choque séptico, quando existe suspeita de sepse com base clínica, geralmente é melhor iniciar as investigações e o tratamento de sepse, incluindo a ressuscitação fluídica e a administração de antibióticos. Esse tratamento deve continuar até que a sepse seja excluída.
- ◇ A evolução para a insuficiência de órgãos e choque é frequentemente muito rápida, portanto o reconhecimento e o tratamento precoces são cruciais.
- ◇ A antibioticoterapia empírica de amplo espectro (baseada nos patógenos mais prováveis) deve ser administrada o mais rápido possível e sempre dentro da primeira hora após o reconhecimento.
- ◇ Outros tratamentos são principalmente de suporte e devem ser administrados de acordo com diretrizes baseadas em consenso internacionalmente reconhecidas.

Definição

A sepse é uma síndrome clínica resultante de uma resposta imune desregulada à infecção.[1] Caracteriza-se por desalinhamentos em múltiplos processos biopatológicos, que podem causar uma lesão tecidual disseminada.[2] Ela engloba um espectro clínico de gravidade, incluindo sepse grave, choque séptico e insuficiência de múltiplos órgãos.[3] A sepse é a principal causa de morbidade e mortalidade em crianças no mundo inteiro.[4]

Tradicionalmente, a sepse foi definida com base na presença ou ausência de síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS). Em adultos, as definições de sepse foram atualizadas em 2016, afastando-se da definição de SRIS e removendo o termo "sepse grave".[3] No entanto, no momento não há revisões na definição internacional de consenso de sepse pediátrica, que data de 2005.[3]

Epidemiologia

Estudos epidemiológicos em grande escala de sepse em crianças são raros na literatura médica. Os motivos são multifatoriais, mas um deles é a falta de registros e de bancos de dados específicos sobre sepse. Mais informações sobre a epidemiologia da sepse em crianças ajudariam a melhorar o entendimento de tendências temporais (como um aumento do número de crianças com afecções crônicas complexas) e o planejamento de serviços adequados,[12] intervenções de saúde pública, como imunizações, e intervenções clínicas agudas (por exemplo, implementação das recomendações da campanha Surviving Sepsis).

Os dados globais sobre sepse em crianças são incompletos, mas estima-se que as infecções sejam responsáveis pela maioria das mortes de crianças abaixo de 5 anos de idade.[4] A Organização Mundial da Saúde declarou que, em 2016, as principais causas de morte entre crianças menores de 5 anos foram: complicações no nascimento pré-termo, pneumonia, complicações relacionadas ao intraparto, diarreia e anormalidades congênitas.[4] Em crianças pós-neonatais com menos de 5 anos de idade, as principais causas de morte foram pneumonia, diarreia e malária.[13]

Os relatos epidemiológicos mais abrangentes da incidência de sepse grave em crianças foram feitos a partir de estudos de coorte dos EUA. Dois desses estudos descrevem a incidência anual de sepse grave em crianças (definidas como <20 anos de idade) em internações agudas por motivos clínicos em hospitais de sete estados norte-americanos.[14] [15] Esses estudos mostraram uma incidência anual crescente de sepse grave ao longo desse período (0.56 a 0.89 caso/1000 crianças, em todas as faixas etárias).[15] A incidência da sepse grave nessas coortes foi significativamente maior em faixas etárias mais jovens (a incidência na faixa etária neonatal e em lactentes <1 ano foi de 9.7 e 2.25 casos por 1000 crianças, em comparação com 0.23 a 0.52 em crianças de 1 a 19 anos de idade). A sepse grave foi também mais comum em crianças com comorbidades. Apesar da incidência crescente da sepse grave, a taxa de letalidade caiu de 10.3% para 8.9%.[15]

Estudos publicados também descreveram a prevalência da sepse grave entre pacientes internados em unidades de terapia intensiva (UTIs) pediátricas. Em um grande estudo multicêntrico de coorte usando dados de 42 UTIs dos EUA, reportou-se uma prevalência de sepse grave em 7.7% das internações. Isso é consistente com outros dados epidemiológicos dos EUA e confirma uma prevalência crescente de sepse grave associada a uma diminuição do risco de mortalidade.[16] Foi publicado também um grande estudo internacional de prevalência (Sepsis PRevalence, Outcomes, and Therapies [SPROUT, Prevalência da Sepse, Desfechos e Terapias]) de sepse grave em UTIs pediátricas de todo o mundo.[17] O estudo revelou

que a prevalência global de sepse grave nas UTIs pediátricas é de 8.2% (IC de 95% 7.6% a 8.9%). No entanto, a verdadeira incidência de sepse em crianças provavelmente é subestimada, pois nem todos os casos são relatados e a forma como as infecções são codificadas clinicamente no hospital não corresponde à realidade.[18]

Etiologia

A sepse é a resposta sistêmica à infecção. Portanto, a etiologia primária pode ser atribuída ao patógeno infeccioso e à resposta do hospedeiro. Embora qualquer infecção possa precipitar a sepse, os patógenos mais comuns são bactérias, vírus ou fungos. O tipo de patógeno varia de acordo com vários fatores do hospedeiro, incluindo idade, comorbidade e localização geográfica. Patógenos típicos/importantes por grupo de pacientes estão mostrados abaixo.[14] [19] [20] [21] [22]

Sepse neonatal de início precoce (SIP):

- Definida como sepse neonatal ocorrendo nas primeiras 72 horas de vida.[23]
- Estreptococos do grupo B e bacilos gram-negativos (especialmente *Escherichia coli*) são, de longe, os patógenos causadores mais comuns da SIP.[24]
- *Staphylococcus aureus* e estafilococos coagulase-negativos, *Haemophilus influenzae* e enterococos são responsáveis pela maior parte das etiologias bacterianas restantes na SIP.
- A infecção por *Listeria monocytogenes* é rara, mas tem uma tendência desproporcional de infectar gestantes e seus fetos.[25] Ela pode causar SIP ou sepse neonatal de início tardio.

Sepse neonatal de início tardio (SIT):

- Definida como sepse neonatal ocorrendo depois das primeiras 72 horas até 1 mês de vida.[26]
- Estafilococos coagulase-negativos são atualmente a causa mais comum de SIT em decorrência da alta incidência de infecção associada ao cateter vascular em pacientes neonatais hospitalizados.
- Pode também ser causada pelos mesmos organismos responsáveis pela SIT.

Lactentes e crianças pequenas:

- *Streptococcus pneumoniae* ainda é a principal causa de infecção bacteriana grave na infância.
 - *Neisseria meningitidis* ocorre em uma distribuição etária bimodal que afeta crianças pequenas e adolescentes. Ela é menos comum desde a captação da vacinação
 - *S aureus* e estreptococos do grupo A podem causar sepse grave em crianças previamente saudáveis
 - *H influenzae* tipo b é uma importante causa de sepse no mundo inteiro, mas é rara em países desenvolvidos em virtude da vacinação
 - *Bordetella pertussis*, embora rara, pode causar uma doença grave em lactentes mais jovens antes da vacinação primária
 - Dados sobre organismos infecciosos específicos em ambientes com poucos recursos são menos consistentes, mas diarreia e pneumonia são as infecções mais comuns (e causas de morte).[4]
- [Fig-1]

Lactentes e crianças hospitalizadas:

- A causa da infecção hospitalar dependerá da epidemiologia bacteriana local
- Estafilococos coagulase-negativos estão geralmente associados à infecção por cateter vascular
- O *S aureus* resistente à meticilina é menos comum no Reino Unido, em comparação com os EUA

- Organismos Gram-negativos tais como espécies de *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella*, *E coli* e *Acinetobacter*.

Asplenia asplênica ou funcional:

- Sepse por *Salmonella*, incluindo osteomielite por *Salmonella*, na doença falciforme
- Outros organismos encapsulados (por exemplo, *S pneumoniae*, *H influenzae*).

Doenças transmitidas por mosquitos e outras doenças tropicais:

- Malária (*Plasmodium falciparum*), vírus da dengue e *Burkholderia pseudomallei* (melioidose) são causas importantes de sepse grave em áreas endêmicas.

Outros organismos:

- Patógenos fúngicos (por exemplo, espécies de *Candida*, espécies de *Aspergillus*) e virais (por exemplo, influenza, vírus sincicial respiratório, metapneumovírus humano, varicela e vírus do herpes simples) são responsáveis por até 5.3% e 2.9% de sepse grave em crianças.[15]

Fisiopatologia

A resposta normal do hospedeiro à infecção é um processo inflamatório, com o objetivo de localizar e controlar a infecção. A resposta inflamatória é desencadeada quando células imunes inatas (por exemplo, macrófagos) reconhecem o patógeno invasor. Por exemplo, lipopolissacarídeos de bactérias Gram-negativas são reconhecidos por receptores nas células imunes inatas. Depois de se ligarem a esses locais, as células imunes são ativadas para secretar citocinas pró-inflamatórias, que são responsáveis por recrutar células polimorfonucleares para o local da infecção. Essas células polimorfonucleares liberam citocinas pró-inflamatórias, causando vasodilatação e permeabilidade vascular (extravasamento capilar). Na resposta normal do hospedeiro, essa resposta pró-inflamatória é regulada e localizada por uma resposta anti-inflamatória simultânea. A sepse ocorre quando essa resposta pró-inflamatória normal do hospedeiro excede suas restrições homeostáticas usuais e se torna um processo generalizado, ocasionando inflamação distante da origem da infecção.

Embora esse modelo de sepse seja intuitivo, os resultados de pesquisas emergentes sugerem que ele possa ser uma simplificação exagerada e que a fisiopatologia inclua processos, como disfunção endotelial, morte celular, desequilíbrio bioenergético e imunoparalisia.

Disfunção endotelial:

- O endotélio reveste todo o sistema cardiovascular e é responsável por diversas respostas fisiológicas (por exemplo, controle do tônus vascular e regulação da coagulação) para manter o fluxo sanguíneo e o fornecimento de oxigênio adequados aos órgãos. Alterações e aberrações da função endotelial justificam muitas das manifestações cardiovasculares da sepse. Citocinas inflamatórias e células efetoras (por exemplo, neutrófilos) se combinam e interagem com o endotélio durante a sepse; em seguida, o endotélio ativado resultante executa muitos dos efeitos sistêmicos. Essas alterações incluem extravasamento capilar disseminado (ou seja, aumento da permeabilidade capilar), que, por sua vez, causa edema tecidual e uma redução no volume circulante. Isso pode causar ou exacerbar choque (por hipovolemia) e disfunção de órgãos. O endotélio é responsável por liberar óxido nítrico, um potente vasodilatador. A função do óxido nítrico em indivíduos saudáveis é regular o fluxo sanguíneo regional de acordo com as alterações na demanda. Na sepse, o endotélio ativado

e danificado pode liberar grandes quantidades de óxido nítrico sistemicamente, ocasionando vasodilatação disseminada e diminuição na resistência vascular.[27] A coagulação frequentemente é desequilibrada na sepse por conta da ativação das vias de coagulação pelo endotélio ativado. O quadro típico é coagulação intravascular disseminada (ou seja, consumo de plaquetas e coagulação prolongada). A manifestação clínica é uma combinação de disfunção orgânica sistêmica, ocasionada pela coagulação intravascular, e sangramento.

- Em associação com os efeitos microcirculatórios da sepse sobre a circulação, um efeito direto sobre o coração decorrente de mediadores circulantes pode reduzir o desempenho do miocárdio, contribuindo para diminuição do débito cardíaco e choque.[28]

Morte celular:

- A natureza exata da morte celular na sepse é uma área de pesquisas contínuas, ainda necessitando de um delineamento adicional. Em termos gerais, a morte celular na sepse ocorre em virtude de uma combinação de necrose e apoptose. A contribuição exata de cada um desses mecanismos para a morte celular na sepse é discutida.[29]
- O papel da apoptose na sepse é uma área de interesse particular nas pesquisas recentes. Têm sido descritas aberrações nos mecanismos apoptóticos em vários tipos de células na sepse. A apoptose tardia em células imunes inatas (por exemplo, neutrófilos e macrófagos) pode ocasionar respostas pró-inflamatórias persistentes. Por outro lado, taxas elevadas de apoptose em linfócitos têm sido descritas em pacientes sépticos, o que pode acarretar imunossupressão adquirida.[29]

Desequilíbrio bioenergético:

- A insuficiência de órgãos na sepse não é inteiramente atribuível aos efeitos circulatórios descritos previamente. Outra característica do choque séptico é a insuficiência bioenergética disseminada resultante de um consumo reduzido de oxigênio pelas células. Isso pode ser resultado da inibição direta da função mitocondrial (ou seja, respiração) por mediadores inflamatórios, como óxido nítrico.[30]
- A origem dessa resposta é obscura, mas foi proposto que a disfunção mitocondrial e a insuficiência de energia resultante na sepse constituam uma resposta adaptativa.[31]

Imunoparalisia:

- Em associação com a resposta pró-inflamatória sistêmica, a resposta do hospedeiro na sepse também inclui uma resposta anti-inflamatória concomitante. Isso é conhecido como síndrome da resposta anti-inflamatória compensatória.[32]
- A procedência evolucionária dessa resposta pode ser uma resposta contrarregulatória ou adaptativa para restringir e controlar a resposta pró-inflamatória.[33]
- Um suposto efeito da síndrome da resposta anti-inflamatória compensatória é uma modulação do sistema imunológico do hospedeiro, conhecida como imunoparalisia, que pode tornar o hospedeiro mais suscetível a infecções secundárias.[34] [35]

Os dados sugerem que existe uma heterogeneidade significativa nas respostas dos hospedeiros. Essa heterogeneidade se aplica ao equilíbrio dos processos pró-inflamatórios e anti-inflamatórios e à natureza das alterações humorais e celulares.[36]

Classificação

Definições da International Consensus Conference on Pediatric Sepsis[5]

As seguintes definições foram inicialmente desenvolvidas pela International Consensus Conference on Pediatric Sepsis para padronizar critérios de inclusão de grandes ensaios clínicos multicêntricos. Deve ser observado que o diagnóstico clínico de sepse precisa ocorrer mais precocemente nos procedimentos clínicos que a classificação permite.

Infecção:

- Suspeita ou comprovação de infecção por qualquer patógeno.

Síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS):

- Resposta inflamatória generalizada definida pela presença de 2 ou mais dos seguintes critérios (temperatura anormal ou contagem de leucócitos tem de ser um dos critérios):
 - Temperatura central anormal ($<36^{\circ}\text{C}$ ou $>38.5^{\circ}\text{C}$ [$<97^{\circ}\text{F}$ ou $>101^{\circ}\text{F}$])
 - Frequência cardíaca anormal (>2 desvios padrões acima do normal para a idade ou $<10^{\text{º}}$ percentil para a idade se a criança tiver <1 ano de idade)
 - Frequência respiratória elevada (>2 desvios padrões acima do normal para a idade ou ventilação mecânica para doença pulmonar aguda)
 - Contagem de leucócitos anormal na circulação sanguínea (acima ou abaixo da faixa normal para a idade ou $>10\%$ de leucócitos imaturos).

Sepse:

- SRIS na presença de infecção.

Sepse grave:

- Sepse na presença de disfunção cardiovascular, síndrome do desconforto respiratório agudo ou disfunção de 2 ou mais sistemas de órgãos.

Choque séptico:

- Sepse com disfunção cardiovascular persistindo depois de uma ressuscitação fluidica de pelo menos 40 mL/kg em 1 hora.

Choque séptico refratário:

- Choque séptico refratário ao fluido: choque persistindo após ≥ 60 mL/kg de ressuscitação fluidica
- Choque séptico resistente à catecolamina: o choque persiste apesar da terapia com catecolaminas (ou seja, infusão de dopamina e/ou adrenalina ou de noradrenalina).

Definições de disfunção de órgãos[5]

Crterios padronizados para disfunção de rgãos (ou seja, disfunção cardiovascular, respiratria, neurolgica, hematolgica, renal e hepática) sã definidos abaixo, conforme as diretrizes do International Consensus on Pediatric Sepsis.

Disfunção cardiovascular:

- Hipotensão (definida como pressão arterial [PA] <5º percentil para a idade ou PA sistólica >2 desvios padrões abaixo do normal para a idade), ou
- Necessidade de um medicamento vasoativo para tratar a hipotensão, ou
- Quaisquer 2 das seguintes anormalidades:
 - Acidose metabólica (deficit de base >5 mmol/L [>5 mEq/L])
 - Lactato sérico arterial elevado (>duas vezes o limite máximo normal)
 - Oligúria (débito urinário <0.5 mL/kg/hora)
 - Enchimento capilar prolongado (>5 segundos)
 - Aumento da diferença entre temperatura central e periférica (>3 °C [>5.4 °F])
- Essas anormalidades devem persistir após a administração de 40 mL/kg de fluido em bolus em 1 hora.

Disfunção respiratória:

- Anormalidades da gasometria arterial:
 - Razão P/F (PaO₂/FiO₂) <300 (na ausência de cardiopatia cianótica ou doença pulmonar conhecida preexistente), ou
 - PaCO₂ >65 mmHg, ou 20 mmHg acima do nível basal, ou
 - Necessidade de FiO₂ >0.5 para manter as saturações no oxímetro de pulso >92%, ou
 - Necessidade de ventilação mecânica (invasiva ou não invasiva).

Disfunção neurológica:

- Escala de coma de Glasgow <12, ou
- Diminuição aguda na Escala de coma de Glasgow >3 pontos a partir de uma linha de base anormal.

Disfunção hematológica:

- Contagem plaquetária <80,000/microlitro, ou
- Contagem de plaquetas diminuída em 50% a partir do maior valor nos últimos 3 dias, ou
- razão normalizada internacional (INR) >2.

Disfunção renal:

- Creatinina sérica >2 vezes o limite superior do normal, ou
- Creatinina sérica aumentada >2 vezes o nível basal.

Disfunção hepática:

- Bilirrubina total >68 micromoles/L (>4 mg/dL; fora da faixa etária neonatal), ou
- alanina aminotransferase (ALT) >2 vezes o limite superior do normal.

Sepsis: recognition, diagnosis and early management (National Institute for Health and Care Excellence, 2016)[6]

O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) publicou uma orientação para reconhecimento, diagnóstico e manejo precoce da sepse, que inclui critérios específicos para estratificação de risco de crianças e neonatos com suspeita de sepse com base nas faixas etárias:

- 12 anos e mais [NICE: table 1 - risk stratification tool for adults, children and young people aged 12 years and over with suspected sepsis]
- 5 a 11 anos de idade [NICE: table 2 - risk stratification tool for children aged 5-11 years with suspected sepsis]
- menos de 5 anos. [NICE: table 3 - risk stratification tool for children aged under 5 years with suspected sepsis]

O uso de critérios específicos relacionados à história do paciente, seu comportamento, aparência e avaliações clínicas (por exemplo, respiratória, circulatória, hidratação e temperatura) permite sua classificação como de baixo risco, risco moderado a alto ou alto risco de doença grave ou morte decorrente de sepsis.

Classificação da sepsis neonatal

A sepsis neonatal é definida como uma síndrome clínica de sepsis e/ou isolamento de um patógeno na corrente sanguínea em um lactente nos primeiros 28 dias de vida.[7] Os sintomas e sinais clínicos são frequentemente menos aparentes ou mais sutis que em crianças mais velhas. A sepsis em neonatos é geralmente classificada em termos do momento do início em relação ao nascimento:

- Sepsis neonatal de início precoce (SIP): sepsis neonatal ocorrendo nas primeiras 72 horas de vida.[8]
- Sepsis neonatal de início tardio (SIT): sepsis neonatal ocorrendo após as primeiras 72 horas de vida.[9]

Classificação por faixa etária

Para fins de uma classificação consistente, as seguintes faixas etárias são utilizadas para referência de intervalos normais de variáveis fisiológicas e valores laboratoriais:[5]

- Neonato: 0 dia a 1 semana
- Neonato: 0 dia a 1 mês
- Lactente: 1 mês a <2 anos
- Pré-escolar: ≥2 anos a <6 anos
- Criança em idade escolar: ≥6 anos a <13 anos
- Adolescente e adulto jovem: ≥13 anos a <18 anos.

Observe que bebês prematuros não são classificados nesse esquema de idade.

Prevenção primária

O principal método de prevenção primária é a imunização. Para muitas infecções pediátricas adquiridas na comunidade, a imunização tem sido altamente bem-sucedida e custo-efetiva. A imunização ocasionou a erradicação mundial da varíola e uma redução significativa na prevalência de muitas doenças infecciosas (por exemplo, poliomielite, rubéola, tétano, difteria e sarampo). Os avanços na biotecnologia têm originado a criação de vacinas novas e aperfeiçoadas, incluindo vacinas contra *Haemophilus influenzae* tipo b, *Neisseria meningitidis* (tipo C) e *Streptococcus pneumoniae*.^[45]

Em 2015, a vacina meningocócica do tipo B foi introduzida no programa de vacinação infantil de rotina no Reino Unido.^[46] Nos EUA, a vacinação contra o sorogrupo B de meningococos é recomendada pelos Centros de Controle e Prevenção de Doenças para crianças com idade a partir de 10 anos nas quais se identifique aumento do risco de doença decorrente dessa bactéria.^{[47] [48]}

Programas de imunização são iniciativas essenciais de saúde pública em todas as regiões do mundo, mas existe uma desigualdade global em termos do acesso aos produtos de vacinação existentes. O Global Vaccine Action Plan (plano de ação global de vacinação) da Organização Mundial da Saúde é uma estrutura destinada a reduzir mortes por infecção por meio da melhora do acesso às vacinas no mundo inteiro.^[49]

A redução de infecções relacionadas aos cuidados com a saúde é outro aspecto importante da prevenção primária. Uma vez que essas infecções estão relacionadas a intervenções específicas (por exemplo, inserção de cateteres vasculares), existem oportunidades de reduzir o risco de infecção por meio de melhoras na prática clínica (por exemplo, práticas aperfeiçoadas de lavagem das mãos, isolamento de proteção e precauções universais). Um exemplo de iniciativa bem-sucedida nessa área é a redução de infecções na corrente sanguínea por cateter venoso em unidades de terapia intensiva (UTIs) adultas e pediátricas através de intervenções clínicas e não clínicas em conjunto.^[50]

Rastreamento

O rastreamento para sepse na população assintomática não é útil. Entretanto, foi mostrado que, em alguns casos, o rastreamento para colonização materna com estreptococos do grupo B (GBS) na gestação reduz a carga de doença por GBS em neonatos.^[74]

Rastreamento de GBS na gestação

O rastreamento de GBS é controverso e não é praticado em todas as partes do mundo desenvolvido. Por exemplo, não há um programa de rastreamento no Reino Unido, pois existe uma preocupação de que os testes de rastreamento atuais não identifiquem adequadamente portadoras de GBS cujos bebês virão a ter doença invasiva por estreptococos do grupo B (GBS).

As diretrizes dos EUA para a prevenção de sepse neonatal de início precoce (SIP) decorrente de GBS foram introduzidas em 2002, recomendando o rastreamento universal de todas as gestantes entre 35 e 37 semanas de gestação. O objetivo do rastreamento foi identificar mulheres com risco de transmitir GBS ao neonato; essas mulheres foram designadas a receber antibióticos intraparto. Foi obtida uma redução significativa na SIP decorrente de GBS após a introdução desse programa.^[75] As diretrizes e os efeitos do programa de rastreamento são regularmente revisados e atualizados. A versão mais recente da diretriz continua a recomendar o rastreamento universal entre 35 e 37 semanas de gestação.^[76]

Prevenção secundária

Em pacientes adultos submetidos a tratamento anticâncer, o National Institute for Health and Care Excellence, no Reino Unido, recomenda fluoroquinolonas durante os episódios esperados de neutropenia, para profilaxia contra complicações da sepse.^[97] Essa também é uma prática comum em crianças. Recomenda-se também profilaxia com oseltamivir/zanamivir após a exposição ao vírus da gripe (influenza).

Crianças com fibrose cística e outras doenças respiratórias podem receber profilaxia antimicrobiana (por exemplo, sulfametoxazol/trimetoprima).

Atualmente, há evidências insuficientes para dar suporte ao uso de antibióticos profiláticos na prevenção de infecções em crianças com cateter venoso central de demora.^[138]

Caso clínico

Caso clínico #1

Uma menina de 1 ano de idade previamente saudável se apresenta ao pronto-socorro com uma história de letargia e febre por 24 horas. Ela recentemente apresentou sintomas sugestivos de infecção viral do trato respiratório superior. Seus pais relatam que, durante algumas horas antes da manifestação, ela tinha ficado sonolenta e com dificuldade para acordar. Eles também relatam ter percebido uma erupção cutânea que se desenvolveu no tronco e nos membros da filha pouco antes da manifestação. Na avaliação inicial, são identificadas as seguintes características: nível reduzido de consciência (resposta apenas a estímulos dolorosos); taquicardia (frequência cardíaca de 190 batimentos por minuto); tempo de enchimento capilar prolongado (>5 segundos periféricamente); extremidades frias (variação entre a temperatura central e a dos pododáctilos >10 °C [>18 °F]); febre (temperatura central 39 °C [102 °F]); taquipneia (frequência respiratória 40 batimentos por minuto) e expiração gemente; e erupção cutânea purpúrea disseminada que não desaparece à digitopressão no tronco e nos membros.

Caso clínico #2

Um neonato de 2 semanas do sexo masculino desenvolveu episódios transitórios de apneia e bradicardia na unidade de terapia intensiva (UTI) neonatal. Ele tinha nascido na 30ª semana de gestação depois do início espontâneo de trabalho de parto pré-termo. Ele necessitou de intubação e ventilação mecânica por 48 horas após o nascimento em decorrência de síndrome do desconforto respiratório neonatal. A dosagem padrão de surfactante foi administrada durante esse tempo. Ele necessitou de suporte respiratório com pressão positiva contínua nas vias aéreas por 1 semana depois da extubação e foi submetido intermitentemente à oxigenoterapia em sistema de alto fluxo na ocasião desse evento. Foi estabelecida a alimentação enteral total após um período de alimentação parenteral através de cateter venoso central percutâneo. O cateter venoso central ainda permanecia no local no momento desse evento e estava planejada sua remoção para esse dia. Em associação com a apneia e a bradicardia, observou-se que ele apresentava temperatura instável e tempo de enchimento capilar aumentado (>3 segundos); essas características constituíram uma alteração das tendências de observações prévias.

Outras apresentações

As manifestações típicas de sepse variam de acordo com a idade da criança. Enquanto crianças mais velhas frequentemente se apresentam com um foco de infecção, lactentes e neonatos geralmente revelam sintomas e sinais inespecíficos. Por exemplo, os sinais precoces de sepse em bebês prematuros frequentemente são apneias e bradicardias.[10] Na população neonatal, incluindo bebês prematuros, qualquer alteração do padrão normal de observações do paciente deve levantar suspeita de sepse.

O choque séptico apresenta-se comumente como "choque frio" com profunda vasoconstricção periférica e contratilidade miocárdica comprometida. Entretanto, outro modo de manifestação é o "choque quente" caracterizado pela vasoplegia sistêmica (vasculatura periférica dilatada e enchimento capilar "relâmpago") com débito cardíaco elevado e pulsos amplos. Os estudos sugerem que esse modo de manifestação é mais comum em sepse hospitalar.[11]

Abordagem passo a passo do diagnóstico

O reconhecimento precoce da sepse é essencial porque o tratamento precoce (quando há suspeita de sepse, mas ela ainda não foi confirmada) está associado a benefícios significativos de curto e longo prazo no desfecho.[44] [51] Contudo, a detecção pode ser desafiadora porque a apresentação clínica da sepse pode ser sutil e inespecífica. Portanto, um limiar baixo para suspeitar de sepse é importante. O objetivo é identificar aqueles em risco de deterioração para a possível sepse, antes que se desenvolva. Em geral, a sepse deve ser considerada em qualquer criança com suspeita de infecção e sinais de resposta sistêmica, que podem ser indicados por uma alteração nas observações ou no comportamento normal da criança.[20] [44] A preocupação dos pais em relação ao comportamento da criança ou ao quadro clínico deve sempre ser levada em consideração como um indicador importante.[44]

A sepse pode se manifestar inicialmente com sintomas inespecíficos não localizados, como muita indisposição com temperatura normal. Se uma criança manifestar sinais ou sintomas que indicam possível infecção, independente da temperatura, deve-se considerar a presença de sepse.[44] A avaliação inicial inclui a determinação da provável fonte da infecção identificando fatores de risco para sepse (por exemplo, ser muito jovem [<1 ano de idade]; trauma recente, cirurgia ou procedimento invasivo; imunidade debilitada em decorrência de doença ou medicamento; infecção materna durante o período perinatal [por exemplo, presença de estreptococos do grupo B na mãe]; acesso venoso ou cateter; ou algum dano à integridade cutânea [por exemplo, cortes, queimaduras, vesículas ou infecção cutânea]) e identificação de indicadores de preocupação clínica como anormalidades de comportamento, circulação ou respiração.

Embora exames laboratoriais (por exemplo, hemoculturas, biomarcadores) sejam úteis para corroborar o diagnóstico, este deve ser feito inicialmente usando critério clínico. Os critérios de diagnóstico provenientes de diretrizes internacionais de consenso são considerados principalmente critérios de pesquisa destinados a facilitar pesquisas significativas. Critérios de pesquisa e critérios clínicos nem sempre coincidem: até um terço dos pacientes com sepse clínica não satisfaz os critérios diagnósticos para pesquisa.[52]

Portanto, como o tempo é crítico na sepse grave e no choque séptico, quando existe suspeita de sepse com base clínica, geralmente é melhor iniciar as investigações e o tratamento de sepse e continuar até a sepse ter sido excluída.

Características clínicas da sepse

As manifestações típicas variam de acordo com a idade da criança. Enquanto crianças mais velhas podem se apresentar com um foco de infecção, lactentes e neonatos geralmente apresentam sintomas e sinais inespecíficos.

Em crianças e lactentes mais velhos, a sepse tipicamente apresenta características de síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS), sendo febre a característica mais comum. A SRIS é uma resposta inflamatória generalizada definida pela presença de 2 ou mais dos seguintes critérios (temperatura anormal ou contagem de leucócitos tem de ser um dos critérios):[3]

- Temperatura central anormal ($<36^{\circ}\text{C}$ ou $>38.5^{\circ}\text{C}$ [$<97^{\circ}\text{F}$ ou $>101^{\circ}\text{F}$])
- Frequência cardíaca anormal (>2 desvios padrões acima do normal para a idade ou $<10^{\text{º}}$ percentil para a idade se a criança tiver <1 ano de idade)
- Frequência respiratória elevada (>2 desvios padrões acima do normal para a idade ou ventilação mecânica para doença pulmonar aguda)

- Contagem de leucócitos anormal na circulação sanguínea (acima ou abaixo da faixa normal para a idade ou >10% de leucócitos imaturos).

Embora não estejam incluídos na definição de SRIS, o estado mental alterado (por exemplo, sonolência, irritabilidade, letargia, flacidez, nível de consciência reduzido) ou a perfusão periférica reduzida (por exemplo, tempo de enchimento capilar prolongado) também podem ser sinais de sepse precoce.[53]

Para o diagnóstico de sepse, os critérios de consenso estabelecem que a temperatura central deve passar de 38.5 °C (101 °F).[3] No entanto, um limite menor é necessário em pacientes neutropênicos, nos quais a sepse deve ser considerada se a temperatura central for >38 °C (>100 °F).

Em lactentes jovens, neonatos a termo e prematuros, os sintomas e sinais de sepse frequentemente são vagos e inespecíficos, de forma que um limiar de diagnóstico baixo deve ser adotado. A sepse nessa faixa etária frequentemente se manifesta inicialmente como uma alteração nas tendências normais de observações para essa criança. Por exemplo, um bebê prematuro na unidade de terapia intensiva neonatal (UTIN) pode apresentar episódios de bradicardia de início recente, apneias ou intolerância alimentar como primeiros sinais de sepse. Em crianças mais velhas, também vale a pena manter um baixo limiar para diagnóstico de sepse se uma doença aguda ainda não tiver sido explicada por completo.

Em todas as faixas etárias, se a sepse tiver evoluído, o paciente poderá desenvolver sepse grave ou choque séptico. O choque séptico pode se manifestar em 2 quadros clínicos principais: choque frio e choque quente.

Choque frio:

- Constitui a manifestação mais comum de sepse adquirida na comunidade em lactentes e crianças pequenas.[11]
- A aparência clínica é caracterizada por constrição da vasculatura periférica sistêmica, ocasionando extremidades frias, tempo de enchimento capilar prolongado, aumento da diferença entre a temperatura central e a dos pododáctilos e pulsos fracos.[3]
- A pressão arterial geralmente é preservada (ou pode até estar elevada), a menos que o paciente esteja moribundo, mas ele geralmente estará taquicárdico.
- O problema subjacente é um baixo débito cardíaco, secundário à contratilidade miocárdica comprometida, ocasionando baixo débito cardíaco e vasoconstrição periférica.

Choque quente:

- A aparência clínica do choque quente é caracterizada por vasoplegia, em que a resistência vascular sistêmica é baixa, de modo que o tempo de enchimento capilar é muito rápido (enchimento capilar "relâmpago") e os pulsos são geralmente sentidos como sendo cheios ou amplos.
- A pressão de pulso está elevada (geralmente em virtude de uma pressão arterial diastólica baixa) e o paciente geralmente está taquicárdico.
- Em termos de débito cardíaco, isso frequentemente constitui um estado de débito cardíaco elevado, mas o paciente estará em choque em parte por conta do aumento da circulação (por dilatação da vasculatura sistêmica) além do alcance do débito cardíaco.
- O choque quente é a apresentação mais comum em crianças mais velhas (e em adultos) com sepse e pode ser mais comum na sepse hospitalar.[11]

Em ambos os estados de choque, o paciente demonstrará sinais de choque fora do sistema cardiovascular, o mais importante dos quais é a função neurológica comprometida. Ela pode se manifestar como irritabilidade em lactentes e neonatos, apneias em neonatos e prematuros e torpor, obnubilação ou delírium em crianças mais velhas.

Crianças e jovens frequentemente costumam manter a pressão arterial normal mesmo em estágios tardios do choque; portanto, pressão arterial normal não deve descartar a sepse. A hipotensão costuma ser um sinal terminal de choque séptico. Em crianças ≥ 12 anos de idade, pressão arterial sistólica <90 mmHg ou redução da pressão arterial sistólica >40 mmHg da linha basal é um critério de alto risco de sepse.[44]

A púrpura fulminante é uma erupção cutânea purpúrea disseminada que não desaparece à digitopressão, classicamente observada na meningococcemia, mas que também pode estar associada à sepse grave por *Streptococcus pneumoniae*.

A diminuição do débito urinário é comum em crianças agudamente enfermas e frequentemente reflete um grau de desidratação (por diminuição da ingestão, perdas excessivas de líquido ou ambas). Este não é um achado específico da sepse, mas está comumente presente, principalmente se tiver havido uma doença viral prodrômica antes do início da sepse.

Em 2016, o National Institute for Health and Care Excellence (NICE) publicou diretrizes sobre sepse que se concentram em reconhecimento e diagnóstico precoces.[44] Em uma mudança dos critérios da SRIS e do escore de determinação da falência orgânica relacionada à sepse recomendado pelas diretrizes do consenso internacional, o NICE recomenda uma abordagem de estratificação do risco para identificar precocemente esses pacientes (incluindo crianças e neonatos) com risco baixo, risco moderado a alto ou alto risco de doença grave ou morte decorrente de sepse, com base nos seguintes critérios:

- História (estado mental alterado; habilidade funcional reduzida; imunidade comprometida; ou trauma/cirurgia ou procedimento invasivo recente)
- Comportamento (comportamento alterado; diminuição da atividade; sonolência e incapacidade de acordar; ausência de responsividade a estímulos sociais [neonatos e lactentes]; choro fraco em tom agudo ou contínuo [neonatos e lactentes])
- Respiratório (apneia; gemência; batimento da asa do nariz; frequência respiratória aumentada; nova necessidade de oxigênio para manter a saturação)
- Circulação e hidratação (pressão arterial sistólica reduzida; tempo de enchimento capilar reduzido; frequência cardíaca aumentada; débito urinário reduzido)
- Pele (sinais de infecção; pele mosqueada ou pálida; cianose da pele, dos lábios ou da língua; erupções cutâneas que não desaparecem à digitopressão)
- Outros (dor nas pernas; mãos ou pés frios).

As diretrizes NICE também fornecem recomendações adicionais para avaliação clínica no hospital e investigações laboratoriais (por exemplo, exame de sangue para gasometria, incluindo medição de glicose e lactato; hemocultura; hemograma completo; proteína C-reativa; urinálise; urocultura; eletrólitos séricos; creatinina sérica; e coagulação) com base no perfil de risco e nos sintomas do paciente.[44]

O NICE também desenvolveu um sistema de codificação de cores com base em sinais clínicos, que ajuda os médicos a avaliar a probabilidade de doença grave em crianças jovens que se apresentam com febre. [NICE: traffic light system for identifying risk of serious illness]

Hemoculturas

Nenhum exame laboratorial isolado confirmará ou refutará o diagnóstico de sepse, mas muitos podem fornecer suporte ou informações úteis adicionais.

Uma vez que muitos lactentes e crianças pequenas com sepse têm bacteremia primária,[24] a hemocultura costuma ser uma investigação importante. Deve-se colher hemoculturas o mais rápido possível quando haja suspeita, e idealmente antes da administração de antibióticos; entretanto, em caso de suspeita de sepse, a antibioticoterapia não deve ser adiada enquanto os resultados são aguardados.

A sensibilidade da hemocultura é proporcional ao volume de sangue coletado. Ao se usar um frasco de cultura aeróbia neonatal em neonatos, um volume mínimo de 1 mL de sangue obtido por punção venosa ou um cateter vascular recentemente introduzido (arterial ou venoso) provavelmente é adequado para diagnosticar bacteremia.[54] Quando são usados frascos de cultura aeróbia padrão, é necessário um volume mínimo de 4 mL para uma cultura negativa válida em 48 horas. Dependendo da preferência da instituição, podem ser colhidas múltiplas culturas, mas é importante evitar demora na administração de antibióticos. Por vezes recomenda-se a realização de dois conjuntos de culturas para incentivar os médicos a realizar a coleta a partir de um acesso venoso de demora (por exemplo, um cateter central) e de um local periférico.

Os resultados da hemocultura devem ser avaliados a cada 12 a 24 horas; a maioria dos resultados positivos será detectável em até 48 horas e muitos serão positivos em até 24 horas.[55]

Outras amostras microbiológicas

O quadro clínico deve orientar o médico a considerar outras amostras microbiológicas. Por exemplo, em neonatos a termo e prematuros com suspeita de meningite, os médicos devem considerar uma punção lombar (para verificar as concentrações de proteína e glicose no líquido cefalorraquidiano [LCR], microscopia com coloração de Gram e cultura bacteriana) quando a criança estiver estável e puder ser submetida com segurança ao procedimento, já que os sinais clínicos de meningismo nessa faixa etária geralmente estão ausentes.[40] As diretrizes sobre sepse do NICE recomendam uma punção lombar no caso de suspeita de sepse em lactentes com idade <1 mês e em todos os lactentes com idade de 1 a 3 meses que parecem debilitados ou têm contagem leucocitária $<5 \times 10^9/L$ ou $>15 \times 10^9/L$. [44] A punção lombar geralmente é contraindicada em crianças com sepse grave até que o paciente esteja estabilizado.

A urinálise (amostra de urina para medição de nitritos, microscopia, coloração de Gram e cultura) deve ser considerada em todos os neonatos com sepse (embora, na primeira semana de vida, uma cultura positiva de urina possa simplesmente refletir uma bacteremia grave). A urinálise deve ser considerada em crianças mais velhas que tenham sintomas sugestivos de infecção do trato urinário.

Outros sintomas e sinais clínicos orientarão o médico para amostras microbiológicas específicas. Por exemplo, a amostra de lavagem broncoalveolar para microscopia e cultura pode ser considerada em uma criança na unidade de terapia intensiva (UTI) com suspeita de pneumonia associada à ventilação mecânica; pode-se considerar a coleta de sangue para análise de doença meningocócica pela reação em cadeia da polimerase para ajudar a confirmar o diagnóstico em casos clínicos duvidosos de sepse meningocócica; sorologia sérica ou reação em cadeia da polimerase para vírus respiratórios ou oportunistas (por exemplo, adenovírus, citomegalovírus, vírus do herpes simples) pode ser considerada em crianças imunocomprometidas com sepse (por exemplo, crianças neutropênicas recebendo quimioterapia para leucemia). Entretanto, os médicos devem consultar os protocolos locais acerca da coleta e teste de amostras. Considere realizar reação em cadeia da polimerase (PCR) para vírus do

herpes simples (sangue e líquido cefalorraquidiano) se a infecção por herpes simples neonatal for uma possibilidade.

Apesar de uma amostragem microbiológica adequada, é importante lembrar que, em muitas crianças com sepsis, o patógeno não será identificado. Isso é conhecido como sepsis com cultura negativa.[56]

Os ensaios moleculares também têm sido colocados em prática, com a vantagem de oferecer resultados rápidos.[57] O Kit PhenoTest™ BC pode identificar 14 espécies de bactérias e 2 espécies de levedura que comumente causam infecções na corrente sanguínea, além de fornecer orientação sobre sensibilidade a antibióticos. O teste compara o DNA do organismo com um banco de dados e usa imagens com lapso de tempo para analisar a resposta do organismo a antibióticos. Ele pode identificar uma hemocultura positiva em 1.5 hora e orientar o tratamento com antibiótico em 6.5 horas. Entretanto, o teste foi associado a resultados falso-positivos.[58] Vários outros métodos de detecção rápida para detecção precoce do patógeno e teste de suscetibilidade antimicrobiana estão em testes clínicos no momento. Tais ensaios podem ter valor significativo nos cuidados personalizados de pacientes sépticos com sepsis presumida em um futuro próximo.

Biomarcadores para disfunção de órgãos

Além do diagnóstico e monitoramento de sepsis, os biomarcadores também são úteis para diagnóstico e monitoramento dos efeitos específicos da sepsis sobre os órgãos. As seguintes investigações laboratoriais devem ser solicitadas em crianças com suspeita de sepsis:

- Gasometria: embora a gasometria arterial das crianças raramente seja medida no pronto-socorro, costuma-se obter informações clinicamente úteis da gasometria venosa ou capilar. A presença de hipercapnia ou hipoxemia dá suporte a um diagnóstico de disfunção respiratória. Deve ser solicitada oximetria de pulso, pois uma necessidade elevada de fração do oxigênio inspirado é indicativa de insuficiência respiratória relacionada à sepsis.
- Lactato sérico: o lactato sérico elevado fornece evidências de diminuição do fornecimento de oxigênio e é frequentemente elevado em sepsis grave ou choque séptico.
- Eletrólitos séricos: frequentemente alterados.
- Creatinina sérica: a creatinina sérica elevada fornece evidências de lesão renal aguda.
- TFHs: aspartato aminotransferase/alanina aminotransferase elevada e/ou bilirrubina elevada indicam disfunção hepática.
- Coagulogramas: no contexto de sepsis e trombocitopenia, uma razão normalizada internacional (INR) >2, tempo de tromboplastina parcial ativada prolongado, nível de fibrinogênio diminuído e dímero D elevado são indicativos de coagulação intravascular disseminada.[3] [59]
- Hemograma completo: trombocitopenia (e INR prolongada) no contexto de sepsis são sugestivas de coagulação intravascular disseminada. Contagem de leucócitos anormal para a idade (elevada ou baixa) é um dos critérios de diagnóstico para síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS).
- Glicose sérica: hiperglicemia é comum como parte da resposta ao estresse na sepsis. No entanto, a hipoglicemia não é incomum em crianças pequenas, devido à baixa ingestão de fluídos.

Biomarcadores inflamatórios

Existe interesse crescente no uso de biomarcadores para o diagnóstico e monitoramento de sepsis e choque séptico. Uma questão essencial (particularmente na terapia intensiva) é o problema de distinguir sepsis de síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS) (ou disfunção orgânica) sem infecção, na

qual os sinais clínicos podem não ser úteis. Os dois biomarcadores usados com maior frequência para esse objetivo são a proteína C-reativa e a procalcitonina sérica. A procalcitonina sérica mostra o maior potencial nessa área,[60] apresentando maior precisão para o diagnóstico de sepse, em comparação com a proteína C-reativa em neonatos e crianças mais velhas.[61] [62] Também há evidências de que as tendências de procalcitonina podem ser usadas para reduzir a duração da antibioticoterapia e o tempo de internação hospitalar.[63]

Outros biomarcadores (por exemplo, CD64, interleucina [IL]-6, IL-8, IL-18, espectrometria de massa, expressão de ácido ribonucleico mensageiro [RNAm] específico) são considerados novidades e ainda não são amplamente usados ou validados, embora sejam significativamente promissores no futuro.[64] [65] [66] [67]

Exames por imagem

Investigações específicas por imagem serão indicadas de acordo com o quadro clínico, mas lactentes e crianças pequenas com desconforto respiratório no contexto de suspeita de sepse devem se submeter a uma radiografia torácica para avaliar alterações pneumônicas (por exemplo, condensação lobar na broncopneumonia).

Fatores de risco

Fortes

imunodeficiência

- Uma grande variedade de causas de imunodeficiência foi descrita em crianças, incluindo malignidade, medicamentos imunossupressores (por exemplo, quimioterapia e condicionamento para transplante de células-tronco hematológicas), imunodeficiências primárias (por exemplo, imunodeficiência combinada grave), imunodeficiências adquiridas (por exemplo, vírus da imunodeficiência humana [HIV]) e desnutrição. A história natural e o grau de suscetibilidade à sepse variam entre essas doenças, mas todas representam aumento do risco de sepse.
- Os médicos devem estar alertas quanto à possibilidade de uma imunodeficiência subjacente se os pacientes apresentarem infecções graves, prolongadas, incomuns ou recorrentes.
- A localização e o tipo de infecção também podem fornecer pistas para a categoria da imunodeficiência. Por exemplo, infecção recorrente por organismos encapsulados, como a espécie *Neisseria*, é sugestiva de deficiência do complemento; por outro lado, a falha na depuração de vacinas de vírus vivos ou uma infecção fúngica grave de início precoce (como *Candida*) é característica de imunodeficiência combinada grave.

comorbidades

- A incidência de sepse grave é mais elevada em crianças com comorbidades (definidas como qualquer quadro clínico cuja duração razoavelmente esperada possa ser de pelo menos 12 meses, a menos que ocorra óbito, e que envolva vários diferentes sistemas de órgãos ou um sistema de órgãos de forma grave o suficiente para exigir cuidados pediátricos especializados), em comparação com a incidência em crianças saudáveis.[37]
- Em um grande estudo epidemiológico de aproximadamente 10,000 casos de sepse grave, aproximadamente a metade deles apresentou uma comorbidade subjacente[14] e as taxas de mortalidade foram significativamente mais elevadas nesse grupo de crianças.

- Compreendemos intuitivamente a associação da sepse com comorbidades, pois muitas comorbidades exercem um efeito direto ou indireto sobre a defesa do hospedeiro (por exemplo, neutropenia em pacientes com câncer recebendo quimioterapia, reflexos de tosse e proteção respiratória insuficientes em uma criança com doença neuromuscular grave).
- Vale ressaltar que as taxas de doenças crônicas nas populações pediátricas no mundo desenvolvido estão crescendo ano após ano.[\[12\]](#)

idade mais precoce (principalmente neonatos)

- Em geral, o risco de sepse grave em crianças diminui com o avanço da idade. Dados de 1995 mostraram que a incidência de sepse grave em lactentes (<1 ano de idade) foi cerca de 10 vezes maior que a incidência em crianças de todas as idades combinadas (5.16 casos por 1000 habitantes em comparação com 0.56 caso). A taxa elevada de sepse em lactentes foi decorrente principalmente da alta incidência de casos de sepse grave neonatal.[\[14\]](#)
- A incidência mais elevada de sepse nessa faixa etária se deve a múltiplos fatores, incluindo a imaturidade da imunidade celular e humoral, a integridade deficiente de barreiras naturais, como as superfícies das mucosas.[\[39\]](#)
- O aumento do risco de sepse em neonatos é exacerbado pela prematuridade. Em comparação com bebês a termo, todos os bebês prematuros apresentam risco mais elevado de sepse, inclusive sepse nosocomial.[\[39\]](#) O risco aumenta com o grau de prematuridade,[\[40\]](#) e o peso muito baixo ao nascer representa um risco significativo.[\[15\]](#)

fatores de risco perinatais de infecção (neonatos)

- Todos os seguintes fatores de risco relacionados ao nascimento estão associados a um aumento do risco de sepse neonatal:[\[41\]](#) [\[42\]](#) os fatores maternos incluem febre materna, ruptura prolongada das membranas (>18 horas), presença de estreptococos do grupo B na mãe e corioamnionite; os fatores fetais abrangem sofrimento fetal e pontuação baixa no índice de Apgar em 5 minutos (ou seja, ≤6).

fatores associados aos cuidados de saúde (neonatos)

- Bebês prematuros na unidade de terapia intensiva (UTI) estão expostos a um risco mais elevado de sepse de início tardio devido a várias intervenções associadas aos cuidados de saúde, muitas das quais rompem barreiras naturais (por exemplo, cateteres vasculares de demora). As mais significativas dessas intervenções são o uso de nutrição parenteral, ventilação mecânica, acesso venoso central crônico e o uso de cateteres vasculares (arteriais, venosos centrais ou periféricos).[\[43\]](#)

cirurgia recente ou outros procedimentos invasivos

- O risco de sepse é alto em crianças após cirurgia ou outros procedimentos invasivos.[\[44\]](#)

integridade cutânea prejudicada

- O risco de sepse é alto em crianças com algum dano à integridade cutânea (por exemplo, cortes, queimaduras, vesículas ou infecção cutânea).[\[44\]](#)

Fracos

sexo masculino

- A incidência de sepse grave é significativamente mais elevada em meninos que em meninas. Esse efeito é observado mais intensamente em crianças muito pequenas, particularmente abaixo de 1 ano de idade (lactentes), sendo a incidência de sepse grave em lactentes do sexo masculino 1.3 vez mais elevada que em lactentes do sexo feminino.[\[14\]](#)

- Os motivos para essa diferença entre os sexos não são claros, mas o fenômeno é consistente com estudos prévios que demonstraram desfechos clínicos piores mais amplos para o sexo masculino em bebês prematuros.[38]

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

presença de fatores de risco (comum)

- Os principais fatores de risco incluem imunodeficiência, comorbidades e idade precoce (principalmente neonatos). Os fatores de risco em neonatos incluem fatores de risco perinatais para infecção (por exemplo, febre materna, ruptura prolongada das membranas, presença de estreptococos do grupo B na mãe, corioamnionite, sofrimento fetal, baixo índice de Apgar em 5 minutos) e fatores associados a cuidados de saúde (por exemplo, cateteres vasculares de demora).

febre ou baixa temperatura corporal (comum)

- Febre é definida como temperatura corporal elevada acima da variação diária normal (isto é, acima de 37.5 °C [99.5 °F]).[68] Para o diagnóstico de sepse, os critérios de consenso estabelecem que a temperatura central deve passar de 38.5 °C (101 °F).[3] No entanto, um limite menor é necessário em pacientes neutropênicos, nos quais a sepse deve ser considerada se a temperatura central for >38 °C (>100 °F).
- Ocasionalmente, crianças com sepse apresentarão uma temperatura central anormalmente baixa (<36 °C [<97 °F]).[3] Embora uma temperatura anormal seja comum (alta ou baixa), ela não deve ser usada como o único preditor de sepse e não deve ser usada para confirmar nem descartar a sepse. Além disso, as transições rápidas de temperatura alta para baixa não devem ser interpretadas erroneamente como um sinal de melhora.

taquipneia (comum)

- A definição da taquipneia e taquicardia em crianças de várias faixas etárias sempre foi um desafio. Não há definições uniformes de taquicardia e taquipneia, e elas se sobrepõem entre diferentes idades. Uma frequência respiratória elevada (geralmente 2 desvios padrão acima da norma padronizada por idade) é uma característica comum da sepse.[3] [69] Pode-se observar apneia, gemência ou batimento da asa do nariz em neonatos e lactentes. O diagnóstico clínico deve ter precedência sobre qualquer classificação ou parâmetros formais em situações de emergência.

taquicardia (comum)

- A taquicardia (geralmente 2 desvios padrão acima da frequência cardíaca normal padronizada por idade) é uma característica comum da sepse.[3] [69]
- É particularmente sugestiva de sepse se a taquicardia não remitir depois da resolução da febre (por exemplo, depois de receber antipiréticos). No entanto, a taquicardia pode ser o resultado de fatores de confundimento (por exemplo, dor, desconforto ou lesão cardíaca).

bradicardia (neonatos e lactentes) (comum)

- Lactentes (<1 ano) e neonatos com sepse podem apresentar bradicardia (frequência cardíaca <10º percentil para a idade).[3] O diagnóstico clínico deve ter precedência sobre qualquer classificação ou parâmetros formais em situações de emergência.

estado mental ou comportamento alterados (comum)

- Na sepsis grave ou no choque séptico, a diminuição do fornecimento de oxigénio cerebral pode ocasionar alteração do nível de consciência, manifestando-se como um espectro de diminuição da consciência (por exemplo, torpor, obnubilação, delirium, letargia, hipotonia).^[3] Estado mental ou comportamento alterados em neonatos e lactentes jovens pode manifestar-se na forma de irritabilidade, ausência de responsividade a estímulos sociais, dificuldade de manuseio ou apneias.
- Choro fraco em tom agudo ou contínuo em neonatos e lactentes é um critério de alto risco para suspeita de sepsis.^[44]
- Frequentemente melhora transitoriamente com ressuscitação fluidica inicial.

perfusão periférica deficiente (comum)

- A maioria dos neonatos e crianças pequenas com choque séptico adquirido na comunidade tipicamente apresentam choque frio (extremidades frias, tempo de enchimento capilar prolongado, aumento da diferença entre a temperatura central e a dos pododáctilos e pulsos fracos).^[3]

alteração no padrão usual de atividade ou alimentação em um neonato (comum)

- Os sinais e sintomas clínicos de sepsis em neonatos frequentemente são vagos e inespecíficos.
- Qualquer alteração nas tendências normais dos sinais vitais e atividades de um paciente neonatal deve alertar o médico para uma possível sepsis.
- As características típicas incluem instabilidade de temperatura, intolerância alimentar de início recente, distensão abdominal, apneias e episódios de bradicardia.^[54]

fraldas secas/débito urinário diminuído (comum)

- A diminuição do débito urinário é comum em crianças agudamente enfermas e frequentemente reflete um grau de desidratação (por diminuição da ingestão, perdas excessivas de líquido ou ambas). Este não é um achado específico da sepsis, mas está comumente presente, principalmente se tiver havido uma doença viral prodromica antes do início da sepsis.

medicina pediátrica e hebiátrica, aspecto acinzentado, cianose (comum)

- Sinais de insuficiência circulatória

baixa saturação de oxigénio (comum)

- Sinal de insuficiência circulatória

vasoplegia (incomum)

- Os médicos necessitam de um alto índice de suspeita para detectar crianças mais velhas e crianças com choque séptico associado a cuidados de saúde, que podem apresentar choque séptico quente (vasoplegia com enchimento capilar "relâmpago", extremidades quentes e pulsos amplos).

erupção cutânea purpúrea que não desaparece à digitopressão (incomum)

- A púrpura fulminante é uma erupção cutânea purpúrea disseminada que não desaparece à digitopressão, classicamente observada na meningococcemia, mas que também pode estar associada à sepsis grave por *Streptococcus pneumoniae*.

Outros fatores de diagnóstico

hipotensão (incomum)

- Crianças e jovens frequentemente costumam manter a pressão arterial normal mesmo em estágios tardios do choque; portanto, pressão arterial normal não deve descartar a sepsis. A hipotensão costuma ser um sinal terminal de choque séptico.
- A hipotensão em crianças é determinada por padrões específicos para a idade. Em crianças ≥ 12 anos de idade, pressão arterial sistólica < 90 mmHg ou redução da pressão arterial sistólica > 40 mmHg da linha basal é um critério de alto risco de sepsis.[44]

sinais e sintomas focais específicos que refletem a patologia subjacente (incomum)

- Certos sinais e sintomas podem indicar ao médico a origem da infecção. Crianças mais jovens e neonatos tendem a não apresentar foco de infecção, enquanto crianças mais velhas podem demonstrar um foco clínico (por exemplo, broncopneumonia ou meningite).

Exames diagnósticos

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
Hemograma completo com diferencial <ul style="list-style-type: none"> • Contagem leucocitária anormal (ou seja, acima ou abaixo do intervalo normal para a idade ou $> 10\%$ de leucócitos imaturos) é um dos principais critérios de diagnóstico para síndrome da resposta inflamatória sistêmica.[3] Entretanto, contagem leucocitária elevada ou reduzida é inespecífica para o diagnóstico de sepsis. • Trombocitopenia (ou seja, contagem plaquetária $< 80,000$/microlitro ou uma diminuição de 50% a partir do valor mais elevado nos últimos 3 dias) no contexto de sepsis pode indicar o início da coagulação intravascular disseminada, caso esteja associada à coagulopatia. 	variável
glicose sérica <ul style="list-style-type: none"> • Definições de limiares para hipoglicemia: hipoglicemia moderada é caracterizada por um nível glicêmico de 2.0 a 3.0 mmol/L [36 a 45 mg/dL]; hipoglicemia grave é caracterizada por um nível glicêmico < 2.0 mmol/L [< 36 mg/dL].[70] • Hiperglicemia é comum como parte da resposta ao estresse na sepsis. Ela também pode ocorrer como efeito colateral de tratamento com corticosteroide. A hipoglicemia também pode ocorrer como resultado da depleção do armazenamento de glicogênio. 	variável

Exame	Resultado
hemocultura <ul style="list-style-type: none"> Muitos lactentes e crianças pequenas com sepse têm bacteremia primária, portanto a hemocultura é frequentemente um exame importante. Ela deve ser realizada o mais rápido possível quando há suspeita de sepse e, de preferência, antes da administração de antibióticos. A sensibilidade da hemocultura é proporcional ao volume de sangue coletado. Ao se usar um frasco de cultura aeróbia neonatal em neonatos, um volume mínimo de 1 mL de sangue obtido por punção venosa ou um cateter vascular recentemente introduzido (arterial ou venoso) provavelmente é adequado para diagnosticar bacteremia.[54] Quando são usados frascos de cultura aeróbia padrão, é necessário um volume mínimo de 4 mL para uma cultura negativa válida em 48 horas. Por vezes recomenda-se a realização de dois conjuntos de culturas para incentivar os médicos a realizar a coleta a partir de um acesso venoso de demora (por exemplo, um cateter central) e de um local periférico. Os resultados da hemocultura devem ser avaliados a cada 12 a 24 horas; a maioria dos resultados positivos será detectável em até 48 horas e muitos serão positivos em até 24 horas.[55] 	uma hemocultura positiva pode confirmar bacteremia e fornecer informações sobre o patógeno, incluindo as sensibilidades a antibióticos
urinálise <ul style="list-style-type: none"> A urinálise deve ser considerada em crianças mais velhas que tenham sintomas sugestivos de infecção do trato urinário. 	pode ser positiva para nitritos e leucócitos nas infecções do trato urinário
urocultura <ul style="list-style-type: none"> Amostras de urina para medição de nitritos, microscopia, coloração de Gram e cultura devem ser consideradas como um exame inicial em todos os neonatos com sepse (embora, na primeira semana de vida, uma cultura positiva de urina possa simplesmente refletir uma bacteremia grave). Pode não ser possível até depois da ressuscitação fluídica. 	uma cultura positiva de urina pode confirmar infecção bacteriana do trato urinário e fornecer informações sobre o patógeno, incluindo sensibilidades a antibióticos
gasometria <ul style="list-style-type: none"> Embora a gasometria arterial das crianças raramente seja medida no pronto-socorro, costuma-se obter informações clinicamente úteis da gasometria venosa ou capilar. Um grande déficit de base é um marcador essencial de sepse grave e pode ser o primeiro marcador a fornecer uma pista da gravidade da doença. A presença de hipercapnia ou hipoxemia dá suporte a um diagnóstico de disfunção respiratória.[3] Hipoxemia: razão P/F ($\text{PaO}_2/\text{fração do oxigênio inspirado } [\text{FiO}_2]$) <300 (na ausência de cardiopatia cianótica ou doença pulmonar conhecida preexistente). Hipercapnia: $\text{PaCO}_2 >65$ mmHg, ou 20 mmHg acima do nível basal. Uma necessidade elevada de FiO_2 é indicativa de insuficiência respiratória relacionada à sepse.[3] 	grande déficit de base; hipoxemia e/ou hipercapnia

Exame	Resultado
lactato sérico <ul style="list-style-type: none"> O lactato sérico elevado é indicativo de fornecimento de oxigênio inadequado que, no contexto de sepse, é sugestivo de choque séptico.[3] A gravidade de lactato elevado na apresentação à terapia intensiva pode indicar lesão renal aguda iminente.[71] O lactato é avaliado mais confiavelmente por meio de uma amostra de gasometria arterial, portanto o lactato venoso e o capilar devem ser interpretados com cautela. 	elevado
eletrólitos séricos <ul style="list-style-type: none"> Os eletrólitos séricos frequentemente estão alterados. Eles devem ser medidos em relação à linha basal e regularmente, até o paciente melhorar. 	alterados
creatinina sérica <ul style="list-style-type: none"> Creatinina sérica elevada (ou seja, creatinina sérica >2 vezes o limite superior do normal ou aumento na creatinina sérica >2 vezes o nível basal) é indicativa de lesão renal aguda relacionada à sepse.[3] 	elevado
TFHs <ul style="list-style-type: none"> Bilirrubina elevada (fora da faixa etária neonatal) e/ou alanina aminotransferase elevada na presença de infecção confirmada ou suspeita são sugestivas de disfunção hepática relacionada à sepse.[3] 	anormal
exames de coagulação <ul style="list-style-type: none"> No contexto de sepse e trombocitopenia, os resultados (ou seja, INR >2; TTP ativada prolongado, nível de fibrinogênio diminuído e dímero D elevado) são indicativos de coagulação intravascular disseminada.[3] [59] 	anormal
proteína C-reativa <ul style="list-style-type: none"> É um biomarcador que pode ser útil para o diagnóstico e monitoramento de sepse e choque séptico. Não é tão específica quanto a procalcitonina sérica, mas está mais comumente disponível. Pode haver um período de latência entre o início da sepse e o aumento da proteína C-reativa. 	elevado
radiografia torácica <ul style="list-style-type: none"> Lactentes e crianças pequenas com desconforto respiratório no contexto de suspeita de sepse devem se submeter a uma radiografia torácica para avaliar alterações pneumônicas (por exemplo, condensação lobar na broncopneumonia). Frequentemente adiada até o estabelecimento de suporte ventilatório. 	pode revelar foco de infecção, principalmente em crianças mais velhas

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
<p>punção lombar</p> <ul style="list-style-type: none"> Se houver suspeita de meningite e não houver erupções cutâneas purpúreas ou em petéquias, os médicos devem considerar uma punção lombar (para verificar as concentrações de proteína e glicose no líquido cefalorraquidiano, microscopia com coloração de Gram e cultura bacteriana) quando a criança estiver estável e puder ser submetida com segurança ao procedimento.^[54] As diretrizes sobre sepse do National Institute for Health and Care Excellence recomendam uma punção lombar no caso de suspeita de sepse em lactentes com idade <1 mês e em todos os lactentes com idade de 1 a 3 meses que parecem debilitados ou com contagem leucocitária $<5 \times 10^9/L$ ou $>15 \times 10^9/L$.^[44] A punção lombar geralmente é contraindicada em crianças com sepse grave até que o paciente esteja estabilizado. 	<p>uma cultura positiva do líquido cefalorraquidiano pode confirmar meningite bacteriana e fornecer informações sobre o patógeno, incluindo sensibilidades a antibióticos; as proteínas podem estar elevadas; a glicose pode estar baixa</p>
<p>análise meningocócica da reação em cadeia da polimerase</p> <ul style="list-style-type: none"> Pode ser considerada para ajudar a confirmar o diagnóstico em casos duvidosos ou suspeitos de sepse meningocócica; entretanto, não está amplamente disponível. 	<p>positiva em infecção por <i>Neisseria meningitidis</i></p>
<p>cultura da lavagem broncoalveolar</p> <ul style="list-style-type: none"> A amostra de lavagem broncoalveolar para microscopia e cultura pode ser considerada para uma criança na unidade de terapia intensiva com suspeita de pneumonia associada à ventilação mecânica. 	<p>uma cultura positiva pode confirmar infecção bacteriana e fornecer informações sobre o patógeno, incluindo sensibilidades a antibióticos</p>
<p>Reação em cadeia da polimerase do vírus do herpes simples (sangue e líquido cefalorraquidiano)</p> <ul style="list-style-type: none"> Infecção por herpes simples neonatal (seja no sistema nervoso central ou disseminada) é muito rara, mas é importante considerá-la em crianças com sepse grave. Considere realizar se a infecção por herpes simples neonatal for uma possibilidade. 	<p>positivo (sistema nervoso central ou infecção por vírus do herpes simples [HSV] disseminada)</p>

Novos exames

Exame	Resultado
<p>procalcitonina sérica</p> <ul style="list-style-type: none"> Uma questão essencial (particularmente na terapia intensiva) é o problema de distinguir sepse de síndrome da resposta inflamatória sistêmica (ou disfunção orgânica) sem infecção, na qual os sinais clínicos podem não ser úteis. Os dois biomarcadores usados com maior frequência para esse objetivo são a proteína C-reativa e a procalcitonina sérica. A procalcitonina sérica mostra o maior potencial nessa área,^[60] apresentando maior precisão para o diagnóstico de sepse, em comparação com a proteína C-reativa em neonatos e crianças mais velhas.^{[61] [62]} Também há evidências de que as tendências de procalcitonina podem ser usadas para reduzir a duração da antibioticoterapia e o tempo de internação hospitalar.^[63] 	<p>elevado</p>

Exame	Resultado
novos biomarcadores <ul style="list-style-type: none"> Outros biomarcadores (por exemplo, CD64, interleucina [IL]-6, IL-8, IL-18, espectrometria de massa, expressão de ácido ribonucleico mensageiro [RNA_m] específico) são considerados novidades e não são amplamente usados ou validados, embora sejam significativamente promissores no futuro. 	positiva
Kit PhenoTest™ BC <ul style="list-style-type: none"> Pode identificar 14 espécies de bactérias e 2 espécies de levedura que comumente causam infecções na corrente sanguínea, além de fornecer orientação sobre sensibilidade a antibióticos. Compara o DNA do organismo com um banco de dados e usa imagens com lapso de tempo para analisar a resposta do organismo a antibióticos. Pode identificar uma hemocultura positiva em 1.5 hora e orientar o tratamento com antibiótico em 6.5 horas. Foi associado a resultados falso-positivos.[58] 	pode ser positivo para o organismo e orienta a terapêutica antimicrobiana

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Cardiopatias congênitas	<ul style="list-style-type: none"> A cardiopatia congênita ducto-dependente pode mimetizar a sepse neonatal de início precoce ou tardio. Os sinais diferenciadores incluem sinais de insuficiência cardíaca congestiva e do lado esquerdo, lesões obstrutivas (como coarctação aórtica ou estenose aórtica) ou cianose refratária profunda em lesões cianóticas (como transposição de grandes artérias ou atresia pulmonar). 	<ul style="list-style-type: none"> A radiografia torácica pode revelar evidências de edema pulmonar e cardiomegalia em lesões cardíacas obstrutivas. A ecocardiografia revelará a anatomia cardíaca detalhada.
Causas não infecciosas da síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS)	<ul style="list-style-type: none"> SRIS e disfunção de órgãos podem ser resultantes de múltiplos outros estímulos, incluindo derivação cardiopulmonar, trauma, pancreatite e queimaduras. É muito difícil diferenciar SRIS de sepse; entretanto, a SRIS não infecciosa em geral terá uma história de alguma outra injúria. 	<ul style="list-style-type: none"> Exames laboratoriais são indicados de acordo com a provável etiologia subjacente (por exemplo, amilase sérica na suspeita de pancreatite). A proteína C-reativa e a procalcitonina sérica também podem ser usadas para descartar infecção.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Linfo-histiocitose hemofagocítica	<ul style="list-style-type: none"> • Pode ser primária (frequentemente associada a uma imunodeficiência hereditária) ou secundária (por exemplo, desencadeada por uma doença viral). • As características clínicas frequentemente mimetizam sepse grave, com febre, choque e insuficiência de múltiplos órgãos em casos graves. • Os critérios de diagnóstico incluem hepatomegalia, que pode ser um sinal de diferenciação. 	<ul style="list-style-type: none"> • Muitas características sobrepostas à sepse grave. • Os critérios de diagnóstico incluem pancitopenia, ferritina e concentrações de triglicerídeos elevadas e hipofibrinogemia.
Síndrome neuroléptica maligna	<ul style="list-style-type: none"> • Caracterizada por hipertermia, rigidez generalizada (que pode ser um sinal de diferenciação) e desregulação autonômica (por exemplo, sudorese e pressão arterial lábil). • O início da síndrome ocorre como uma complicação idiossincrática ao uso de antipsicóticos. 	<ul style="list-style-type: none"> • Creatina quinase sérica e mioglobina elevadas (e mioglobinúria) caso ocorra rabdomiólise.
Hipertermia maligna	<ul style="list-style-type: none"> • Caracterizada por hipertermia, taquicardia, rigidez e rabdomiólise extremas depois da exposição a um agente estimulante (geralmente agentes anestésicos) em indivíduos suscetíveis. 	<ul style="list-style-type: none"> • Nenhum exame de diferenciação específico no estágio agudo, embora a creatina quinase e mioglobina estejam elevadas caso ocorra rabdomiólise. • Estão disponíveis testes genéticos moleculares e teciduais para confirmar o diagnóstico retrospectivamente.
Síndrome de abstinência de baclofeno	<ul style="list-style-type: none"> • Até 72 horas depois da suspensão abrupta de baclofeno, pode se desenvolver uma síndrome tipo sepse de espasticidade, hipertermia, hipertensão e rabdomiólise.^[72] • Pode ocorrer em pacientes submetidos à infusão de baclofeno intratecal por bomba implantável, caso ocorra falha na bomba. 	<ul style="list-style-type: none"> • Não há exames específicos, mas podem existir evidências de falha mecânica na bomba ou oclusão do cateter. • Creatina quinase sérica e mioglobina elevadas (e mioglobinúria) caso ocorra rabdomiólise.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Hiperamonemia	<ul style="list-style-type: none"> A hiperamonemia e a sepse grave podem ser impossíveis de diferenciar em neonatos. 	<ul style="list-style-type: none"> Testes genéticos e nível elevado de amônia para identificar a causa.

Critérios de diagnóstico

Uma variedade de abordagens já foi proposta para o diagnóstico da sepse em crianças. Algumas focam nos critérios formais, enquanto outras buscam aprimorar o reconhecimento precoce ao focar nos sintomas e sinais que indicam que uma criança tem alto risco de desenvolver sepse.

Definições da International Consensus Conference on Pediatric Sepsis[3]

As seguintes definições foram inicialmente desenvolvidas pela International Consensus Conference on Pediatric Sepsis para padronizar critérios de inclusão de grandes ensaios clínicos multicêntricos. Deve ser observado que o diagnóstico clínico de sepse precisa ocorrer mais precocemente nos procedimentos clínicos que a classificação permite.

Infecção:

- Suspeita ou comprovação de infecção por qualquer patógeno.

Síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS):

- Resposta inflamatória generalizada definida pela presença de 2 ou mais dos seguintes critérios (temperatura anormal ou contagem de leucócitos tem de ser um dos critérios):
 - Temperatura central anormal ($<36^{\circ}\text{C}$ ou $>38.5^{\circ}\text{C}$ [$<97^{\circ}\text{F}$ ou $>101^{\circ}\text{F}$])
 - Frequência cardíaca anormal (>2 desvios padrões acima do normal para a idade ou $<10^{\text{º}}$ percentil para a idade se a criança tiver <1 ano de idade)
 - Frequência respiratória elevada (>2 desvios padrões acima do normal para a idade ou ventilação mecânica para doença pulmonar aguda)
 - Contagem de leucócitos anormal na circulação sanguínea (acima ou abaixo da faixa normal para a idade ou $>10\%$ de leucócitos imaturos).

Sepse:

- SRIS na presença de infecção.

Sepse grave:

- Sepse na presença de disfunção cardiovascular, síndrome do desconforto respiratório agudo ou disfunção de 2 ou mais sistemas de órgãos.

Choque séptico:

- Sepses com disfunção cardiovascular persistindo depois de uma ressuscitação fluidica de pelo menos 40 mL/kg em 1 hora.

Choque séptico refratário:

- Choque séptico refratário ao fluido: choque persistindo após ≥ 60 mL/kg de ressuscitação fluidica
- Choque séptico resistente à catecolamina: o choque persiste apesar da terapia com catecolaminas (ou seja, infusão de dopamina e/ou adrenalina ou de noradrenalina).

Definições de disfunção de órgãos[3]

Crítérios padronizados para disfunção de órgãos (ou seja, disfunção cardiovascular, respiratória, neurológica, hematológica, renal e hepática) são definidos abaixo, conforme as diretrizes do International Consensus on Pediatric Sepsis.

Disfunção cardiovascular:

- Hipotensão (definida como PA sistólica $\leq 5^{\circ}$ percentil para a idade ou PA sistólica ≥ 2 desvios padrão abaixo do normal para a idade), ou
- Necessidade de um medicamento vasoativo para tratar a hipotensão, ou
- Quaisquer 2 das seguintes anormalidades:
 - Acidose metabólica (deficit de base > 5 mmol/L [> 5 mEq/L])
 - Lactato sérico arterial elevado ($>$ duas vezes o limite máximo normal)
 - Oligúria (débito urinário < 0.5 mL/kg/hora)
 - Enchimento capilar prolongado (> 5 segundos)
 - Aumento da diferença entre temperatura central e periférica ($> 3^{\circ}\text{C}$ [$> 5.4^{\circ}\text{F}$])
- Essas anormalidades devem persistir após a administração de 40 mL/kg de fluido em bolus em 1 hora.

Disfunção respiratória:

- Anormalidades da gasometria arterial:
 - razão P/F ($\text{PaO}_2/\text{fração do oxigênio inspirado } [\text{FiO}_2]) < 300$ (na ausência de cardiopatia cianótica ou doença pulmonar conhecida preexistente), ou
 - $\text{PaCO}_2 > 65$ mmHg, ou 20 mmHg acima do nível basal, ou
 - Necessidade de $\text{FiO}_2 > 0.5$ para manter as saturações no oxímetro de pulso $> 92\%$, ou
 - Necessidade de ventilação mecânica (invasiva ou não invasiva).

Disfunção neurológica:

- Escore da escala de coma de Glasgow < 12 , ou
- Diminuição aguda na Escala de coma de Glasgow > 3 pontos a partir de uma linha de base anormal.

Disfunção hematológica:

- Contagem plaquetária $< 80,000/\text{microlitro}$, ou
- Contagem de plaquetas diminuída em 50% a partir do maior valor nos últimos 3 dias, ou
- razão normalizada internacional (INR) > 2 .

Disfunção renal:

- Creatinina sérica >2 vezes o limite superior do normal, ou
- Creatinina sérica aumentada >2 vezes o nível basal.

Disfunção hepática:

- Bilirrubina total >68 micromoles/L (>4 mg/dL; fora da faixa etária neonatal), ou
- Alanina aminotransferase >2 vezes o limite superior do normal.

Deve-se observar que os critérios padronizados para cada disfunção de órgãos não se baseiam em evidências relacionadas aos desfechos clínicos.

Sepsis: recognition, diagnosis and early management (National Institute for Health and Care Excellence, 2017^[44])

O National Institute for Health and Care Excellence publicou uma orientação para reconhecimento, diagnóstico e manejo precoce da sepse, que inclui critérios específicos para estratificação de risco de crianças e neonatos com suspeita de sepse com base nas faixas etárias:

- 12 anos e mais [\[NICE: table 1 - risk stratification tool for adults, children and young people aged 12 years and over with suspected sepsis\]](#)
- 5 a 11 anos de idade [\[NICE: table 2 - risk stratification tool for children aged 5-11 years with suspected sepsis\]](#)
- Menos de 5 anos. [\[NICE: table 3 - risk stratification tool for children aged under 5 years with suspected sepsis\]](#)

O uso de critérios específicos relacionados à história do paciente, seu comportamento, aparência e avaliações clínicas (por exemplo, respiratória, circulatória, hidratação e temperatura) permite sua classificação como de baixo risco, risco moderado a alto ou alto risco de doença grave ou morte decorrente de sepse.

Classificação da sepse neonatal

A sepse neonatal é definida como uma síndrome clínica de sepse e/ou isolamento de um patógeno na corrente sanguínea em um lactente nos primeiros 28 dias de vida. ^[73] Os sintomas e sinais clínicos são frequentemente menos aparentes ou mais sutis que em crianças mais velhas. A sepse em neonatos é geralmente classificada em termos do momento do início em relação ao nascimento:

- Sepse neonatal de início precoce: sepse neonatal que ocorre nas primeiras 72 horas de vida^[23]
- Sepse neonatal de início tardio: sepse neonatal que ocorre após as primeiras 72 horas de vida.^[26]

Classificação por faixa etária

Para fins de uma classificação consistente, as seguintes faixas etárias são utilizadas para referência de intervalos normais de variáveis fisiológicas e valores laboratoriais:^[3]

- Recém-nascidos: 0 dia a 1 semana
- Neonatos: 0 dia a 1 mês
- Bebês: 1 mês a <2 anos
- Crianças pequenas e em idade pré-escolar: ≥2 anos a <6 anos
- Crianças em idade escolar: ≥6 anos a <13 anos

- Adolescentes e adultos jovens: ≥ 13 anos a < 18 anos.

Observe que bebês prematuros não são classificados nesse esquema de idade.

Abordagem passo a passo do tratamento

O tratamento de sepse em crianças exige, inicialmente, o reconhecimento imediato. Revisões de mortes em crianças sugerem que costuma haver falha no reconhecimento de sepse grave e choque séptico, com consequente tratamento tardio ou inadequado no primeiro contato com os serviços de saúde.[77] [78] Portanto, a instrução dos pais e dos profissionais da saúde da comunidade para que reconheçam os primeiros sinais de sepse tem imensa importância.

Uma abordagem ABC (vias aéreas, respiração e circulação [do inglês Airway, Breathing e Circulation]) padrão com ênfase particular na administração precoce de antibióticos e ressuscitação fluídica é essencial no tratamento de crianças com sepse e choque séptico.[53] [79]

Paediatric Sepsis Six

Vários estudos demonstraram a importância de cuidados protocolizados e pacotes de cuidados na sepse pediátrica, especialmente quando desenhados e implementados com a compreensão das nuances do sistema de saúde local.[80] [81] [82] [83] [84] A iniciativa Paediatric Sepsis Six é um exemplo de pacote de cuidados destinado a facilitar o tratamento imediato da sepse utilizando seis elementos de cuidados de maneira urgente.

As seguintes 6 intervenções devem ser iniciadas até 1 hora após a manifestação da suspeita de sepse:[53]

- Deve ser administrado oxigênio suplementar.
- Deve-se obter acesso intravenoso (IV) ou intraósseo (IO) nos 5 minutos após a apresentação e fazer exames de sangue, incluindo hemocultura, glicemia (a hipoglicemia deve ser tratada) e gasometria arterial, capilar ou venosa. Hemograma completo, lactato sérico e proteína C-reativa iniciais também devem ser solicitados para avaliação.
- Antibióticos intravenosos ou IO devem ser administrados com cobertura de amplo espectro, de acordo com as políticas locais.
- Deve ser considerada ressuscitação fluídica. O objetivo é restaurar o volume circulante normal e os parâmetros fisiológicos. A administração de fluidos isotônicos (20 mL/kg) deve ser ajustada ao longo de 5 minutos e repetida conforme a necessidade. Deve-se tomar cuidado para evitar sobrecarga hídrica examinando o paciente regularmente (por exemplo, se há crepitações pulmonares e hepatomegalia).
- Médicos sênior e experientes ou especialistas devem ser envolvidos e consultados precocemente.
- Deve-se considerar precocemente suporte vasoativo-inotrópico se os parâmetros fisiológicos normais não forem restaurados depois da administração de ≥ 40 mL/kg de fluidos. É importante observar que pode ser administrada adrenalina ou dopamina por meio de acesso periférico intravenoso ou IO.

Suporte respiratório e às vias aéreas

As vias aéreas e a respiração devem ser controladas de acordo com algoritmos pediátricos de suporte avançado de vida e ressuscitação.

As vias aéreas do paciente devem ser mantidas o tempo todo; nem todos os pacientes com sepse ou choque séptico precisam de intubação e ventilação. Recomenda-se intubação se for necessário suporte respiratório ou se o paciente apresentar rebaixamento do nível de consciência. A ventilação

mecânica diminui a carga de trabalho cardíaca nos pacientes com comprometimento cardiovascular, pois reduz o esforço da respiração e exerce efeitos positivos na função do ventrículo esquerdo.[85] O médico deve estar preparado para colapso cardiovascular e/ou parada cardíaca durante a indução de anestesia para intubação. A ressuscitação fluidica e o uso de inotrópicos concomitantes devem ser considerados durante a indução anestésica. São recomendados agentes anestésicos com perfil cardiovascular relativamente estável (por exemplo, cetamina com atropina).[79] O etomidato não é atualmente recomendado para anestesia em crianças com choque séptico em virtude de preocupações relativas à supressão adrenal.[86]

Deve-se fornecer oxigênio suplementar, inicialmente em alta concentração, caso haja instabilidade cardiovascular ou choque.[79] Ele deve ser preferivelmente administrado por meio de uma máscara de oxigênio com reservatório ou uma câmara pressurizada em torno da cabeça ("headbox") em neonatos. Então, o oxigênio deve ser ajustado de acordo com a oximetria de pulso para atingir uma saturação de oxigênio >94% assim que o paciente estiver hemodinamicamente estável. Deve-se ter cuidado em neonatos prematuros ou com suspeita de cardiopatia congênita.

Ressuscitação fluidica inicial

Ocorre uma intensa perda de fluidos do espaço intravascular na sepsis, em virtude de extravasamento capilar, que pode persistir por vários dias. A ressuscitação fluidica tem o objetivo de restaurar a frequência cardíaca, a pressão arterial e o tempo de enchimento capilar normais do paciente.[79]

A escolha do fluido é tópico de debate, mas menos importante, contanto que o fluido seja isotônico. Cristaloides como cloreto de sódio (a 0.9%) ou soluções salinas balanceadas (como Plasma-Lyte®, solução de Hartmann ou solução de Ringer lactato) são comumente usados e adequados; a albumina (4% a 5%) também pode ser usada. Podem existir vantagens teóricas do uso de coloides para ressuscitação em crianças com sepsis; entretanto, coloides não são adequados para ressuscitação em adultos[87] e há evidências insuficientes atualmente para recomendar ou evitar o uso de coloides em crianças.[88] [89] [90] O suporte vasoativo-inotrópico deve ser considerado precocemente no choque refratário a fluidos.

Os fluidos devem ser administrados em bolus rápidos de 20 mL/kg e repetidos conforme a necessidade. Os fluidos não devem ser administrados caso haja sinais de sobrecarga hídrica (ou seja, aumento do trabalho respiratório, crepitações pulmonares, hepatomegalia, ritmo de galope). Deve-se fazer uma avaliação clínica em busca de sinais de sobrecarga hídrica e responsividade hídrica antes de cada administração de fluido em bolus. Não é incomum uma criança com choque séptico receber >100 mL/kg de ressuscitação fluidica nas primeiras 24 horas de internação em virtude da má distribuição de fluidos. O suporte vasoativo-inotrópico também deve ser considerado precocemente no choque refratário a fluidos.

A manutenção das necessidades de fluidos varia dependendo do quadro clínico, e deve ser avaliada e ajustada de acordo com as necessidades de cada criança. As necessidades de fluidos são calculadas pela seguinte equação:

- (4 mL/kg para os primeiros 10 kg) + (2 mL/kg para cada kg entre 11-20) + (1 mL/kg para cada kg >20) = taxa horária.

Por exemplo, para calcular a taxa horária de manutenção de fluidos para uma criança pesando 23 kg:

- (4 mL x 10 kg) + (2 mL x 10 kg) + (1 mL x 3 kg) = taxa horária

- 40 mL + 20 mL + 3 mL = 63 mL/hora.

As necessidades de fluidos avaliadas por essa equação são frequentemente superestimadas. A recomendação habitual é restringir os fluidos a 60% a 80% do valor estimado com base na equação, pois crianças com sepse frequentemente apresentam retenção de líquidos decorrente da presença de síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético. Por outro lado, as perdas insensíveis de líquido podem estar aumentadas se a criança tiver febre significativa.

É importante avaliar os fluidos em paralelo à revisão formal regular do estado de hidratação, do equilíbrio hídrico, da função renal e dos níveis séricos de eletrólitos.

O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) publicou uma orientação para sepse,[44] bem como orientação sobre administração de fluidos intravenosos em crianças e bebês hospitalizados.[91] As diretrizes do NICE sobre sepse recomendam que idade, perfil de fator de risco e mensuração do lactato de um paciente devem orientar a ressuscitação fluidica.[44]

Antibioticoterapia

A administração precoce de antibióticos salva vidas. Em adultos, um estudo mostrou que, para cada hora de retardo no início da administração de antibióticos em choque séptico, existe um aumento associado de 7.6% na mortalidade.[92] Existem poucos estudos similares em crianças; entretanto, existem evidências convincentes de que a administração precoce de antibióticos salva vidas também de crianças. Em um estudo retrospectivo com 80 crianças, observou-se que as que receberam antibióticos até 1 hora depois da internação apresentaram níveis significativamente mais baixos de lactato sérico e de proteína C-reativa nas primeiras 24 horas de internação.[93] Outro estudo retrospectivo em 130 crianças com sepse ou choque séptico relatou um aumento na razão de chances (3.92) de mortalidade em crianças ingressadas na unidade de terapia intensiva (UTI) pediátrica que recebem antibióticos passadas 3 horas do reconhecimento da sepse (ou 4.84 após ajuste para gravidade de doença).[94]

A escolha do antibiótico é complexa e deve se basear na síndrome clínica, na doença subjacente, em intolerâncias ou alergias medicamentosas e na suscetibilidade ao patógeno local. O tratamento deve ser iniciado com antibióticos de amplo espectro adequados para abranger os organismos prevalentes para cada faixa etária e área geográfica. Isso deve ser mudado para um esquema adequado de antibioticoterapia de espectro estreito, quando um patógeno causador for identificado.

É aconselhável revisar a antibioticoterapia diariamente quanto ao efeito clínico e reduzir quando for adequado. Um ciclo de 5 a 7 dias de antibióticos intravenosos seria suficiente na maioria das infecções menos complicadas. Em infecções profundas ou disseminadas, ou em infecções em pacientes imunocomprometidos, podem ser necessários ciclos prolongados de antimicrobianos.

Antibióticos para sepse neonatal de início precoce

A sepse neonatal de início precoce (SIP) é definida como sepse neonatal ocorrendo nas primeiras 72 horas de vida.[23]

O esquema de antibioticoterapia deve cobrir estreptococos do grupo B (GBS) e bacilos Gram-negativos. Um exemplo de esquema de antibioticoterapia empírico adequado recomendado pelo National Institute for Health and Care Excellence do Reino Unido é benzilpenicilina associada à gentamicina.[95] Ampicilina associada à gentamicina ou cefotaxima é outro exemplo.

Antibióticos para sepse neonatal de início tardio

A sepse neonatal de início tardio (SIT) é definida como sepse neonatal ocorrendo depois das primeiras 72 horas até 1 mês de vida.^[26]

Os organismos causadores são diferentes dos da SIP e variam amplamente entre as unidades. Em países desenvolvidos, estafilococos coagulase-negativos são a principal causa, seguidos por estreptococos do grupo B e bactérias Gram-negativas.

As opções de tratamento para os organismos causadores incluem:

- Estafilococos coagulase-negativos: vancomicina
- SGB, Escherichia coli, enterococos: cefotaxima ou piperacilina/tazobactam
- Bactérias Gram-negativas (por exemplo, Klebsiella): gentamicina
- Pseudomonas: ceftazidima ou piperacilina/tazobactam
- Listeria monocytogenes: ampicilina
- Bactérias anaeróbias (por exemplo, enterocolite necrosante): metronidazol ou clindamicina

Exemplos de esquemas de antibioticoterapia empíricos adequados incluem ampicilina associada à gentamicina ou cefotaxima ou vancomicina associada à gentamicina ou cefotaxima. Ceftazidima ou piperacilina/tazobactam pode ser adicionada ao esquema empírico se houver suspeita de Pseudomonas. Metronidazol ou clindamicina pode ser adicionado ao esquema empírico para cobrir anaeróbios/enterocolite necrosante.

Antibióticos para lactentes e crianças pequenas

Os esquemas de antibioticoterapia empíricos devem incluir cobertura para os organismos comuns mais prevalentes (por exemplo, Staphylococcus, Streptococcus, Neisseria meningitides e Haemophilus influenzae). Para infecções adquiridas na comunidade, uma cefalosporina de terceira geração (por exemplo, cefotaxima e ceftriaxona) é uma opção de primeira linha adequada. Para infecções hospitalares, pode ser usada uma penicilina de largo espectro (por exemplo, piperacilina/tazobactam) ou um carbapenêmico (por exemplo, meropeném). Pode-se considerar uma maior ampliação dessa cobertura (por exemplo, com gentamicina, ciprofloxacino ou vancomicina), dependendo de fatores específicos de cada caso.^[96]

O meropeném fornece cobertura de amplo espectro contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, incluindo Pseudomonas. Ciprofloxacino e piperacilina/tazobactam também cobrem bactérias Gram-negativas.^[96] A vancomicina é recomendada para tratamento dos estafilococos coagulase-negativos e/ou Staphylococcus aureus resistente à meticilina (MRSA) associados ao cateter vascular. Ela também é recomendada para pacientes com neutropenia, para tratar a sepse associada ao cateter.^[97] A teicoplanina pode também ser utilizada para essa indicação. A clindamicina deve ser usada para síndromes do choque tóxico induzidas por toxinas com hipotensão refratária.^[98]

Em pacientes neutropênicos, piperacilina/tazobactam ou meropeném são considerados agentes de primeira linha. As diretrizes do National Institute for Health and Care Excellence (NICE) dão suporte ao uso de piperacilina/tazobactam como agente de primeira linha com progressão para um carbapenêmico (como meropeném) se houver deterioração clínica (por exemplo, choque).^[97]

Apoio precoce de especialista

Médicos sênior e experientes ou especialistas devem ser envolvidos e consultados precocemente. Uma revisão sobre mortes de crianças no Reino Unido sugeriu que o fator evitável recorrente mais significativo foi a falha em reconhecer e/ou em avaliar o histórico ou sinais clínicos que indicavam a gravidade da doença.[77] [78] Isso ocorreu com mais frequência no instante do primeiro contato entre a criança doente (frequentemente febril) e os serviços de saúde. Em muitos casos, isso causa um atraso crítico no encaminhamento ou tratamento.

Terapia com inotrópicos e vasopressores

Caso a instabilidade cardiovascular persista apesar da ressuscitação fluídica, deve-se considerar o uso de inotrópicos e vasopressores. O uso precoce de vasoativos-inotrópicos no choque refratário a fluidos mostrou melhorar os desfechos.[79] [99] Um estudo monocêntrico, duplo-cego, randomizado e controlado com 120 crianças que apresentam choque séptico refratário a fluidos sugeriu uma vantagem de sobrevida ao iniciar adrenalina intravenosa ou IO periférica, em comparação com dopamina (razão de chances 6.49, IC de 95% 1.1 a 37.8).[100]

Para não atrasar o tratamento, vasoativos-inotrópicos diluídos (por exemplo, adrenalina, dopamina) podem ser administrados por acesso intravenoso periférico antes do acesso central. O acesso intraósseo é uma alternativa caso o acesso intravenoso não esteja disponível.[79]

No choque frio (definido como baixo débito cardíaco com resistência vascular sistêmica elevada ou baixo débito cardíaco com resistência vascular sistêmica baixa), os seguintes tratamentos devem ser iniciados:[79]

- Os fluidos devem ser ajustados e, em seguida, deve-se administrar adrenalina (ou dopamina, caso a adrenalina não esteja disponível)
- Se a pressão arterial permanecer baixa, deve-se considerar a administração de noradrenalina
- Se a pressão arterial for normal, mas a saturação venosa central de oxigênio (ScvO₂) ainda estiver <70%, deve-se considerar a administração de dobutamina, enoximona, levosimendana ou milrinona com fluidos.

No choque quente (definido como débito cardíaco elevado com resistência vascular sistêmica baixa), os seguintes tratamentos devem ser iniciados:

- Os fluidos devem ser ajustados e, em seguida, deve-se administrar noradrenalina (ou dopamina, caso noradrenalina não esteja disponível)
- Se o paciente se mantiver hipotenso, a administração de vasopressina, terlipressina ou angiotensina II deve ser considerada. Caso o índice cardíaco caia para menos de 3.3 L/minuto/m², adicione adrenalina, dobutamina, enoximona ou levosimendana.

O débito cardíaco deve ser totalmente monitorado.

Caso um paciente se torne refratário ao vasopressor ou inotrópico ao qual respondeu inicialmente, é necessário fazer uma reavaliação. Pode ser necessário um vasopressor ou inotrópico adicional ou substituto.

Manejo da temperatura

O controle da temperatura é importante para pacientes com sepse. Deve ser mantida a normotermia (ou seja, 36.5 °C a 37.5 °C [97.5 °F a 99.5 °F]). Podem ser necessárias fontes externas de calor. Por outro lado, a hipertermia aumenta a demanda metabólica em qualquer idade e deve ser evitada.

Controle de foco

Quando houver a possibilidade de um foco de infecção localizado que provavelmente não seja tratado por antibióticos isoladamente, deve-se considerar a instituição de medidas físicas para remover o foco de infecção.[44] Os princípios de controle de foco são os mesmos para diferentes faixas etárias, embora os aspectos práticos possam ser distintos, dependendo do foco da infecção. Deve-se obter a assistência de um especialista.

Exemplos de controle de foco incluem:

- Incisão e drenagem de abscessos ou de coleções de fluidos infectadas
- Desbridamento de tecidos moles infectados
- Remoção de corpos estranhos infectados
- Remoção de cateter urinário em casos de sepse originária do trato urinário
- Remoção de cateteres venosos centrais percutâneos em caso de infecção da corrente sanguínea associada a cateter venoso central
- Laparotomia e ressecção de isquemia intestinal (ou cirurgia para controle de danos) em casos de enterocolite necrosante.

Monitoramento do débito cardíaco e objetivos

As diretrizes do American College of Critical Care Medicine (ACCM) recomendam estabelecer cuidados de suporte intensivos subsequentes com terapia direcionada ao débito cardíaco ou aos índices cardíacos-alvo.[79]

Estudos históricos tiveram como alvo a ScvO₂ como uma medição composta substituta do débito cardíaco e do consumo de oxigênio. A ScvO₂ é medida por análise de gasometria em uma amostra de sangue da veia cava superior (VCS) por meio de cateterização venosa central de demora. O índice cardíaco-alvo é de 3.3 a 6.0 L/min/m² e o fluxo da VCS é de >40 mL/kg/min.

Observou-se benefício à sobrevida em um estudo em que 51 crianças e adolescentes receberam terapia guiada por ACCM-Pediatric Advanced Life Support (PALS) com um alvo de ScvO₂ ≥70% em comparação com 51 pacientes que receberam terapia guiada por ACCM-PALS sem alvo de ScvO₂. [101] O alvo de ScvO₂ ≥70% resultou em um volume significativamente mais elevado de ressuscitação fluidica, transfusão sanguínea e suporte vasoativo-inotrópico nas 6 primeiras horas depois da internação.

Mais recentemente, vários estudos lançaram dúvidas sobre a utilidade do monitoramento invasivo. Nos estudos ProMISe,[102] ProCESS[103] e ARISE,[104] o benefício de sobrevida não foi visto em pacientes adultos com choque séptico em terapia precoce guiada por metas comparadas com a terapia padrão. É importante observar que tanto os grupos da terapia precoce guiada por metas como o da terapia padrão nesses estudos receberam quantidades similares de ressuscitação fluidica.

Embora o monitoramento hemodinâmico invasivo seja frequentemente difícil de instituir fora da unidade de terapia intensiva, muitas pessoas argumentam que o uso precoce e agressivo de fluidos e vasoativos-

inotrópicos seja o segredo para o tratamento bem-sucedido de sepse grave e choque séptico na ausência de medições de ScvO₂.

Outros meios de monitoramento de débito cardíaco incluem:

- Ultrassonografia Doppler transesofágica
- Monitoramento do débito cardíaco por ultrassonografia
- Monitoramento do débito cardíaco por contorno de pulso
- Cateter de termodiluição na artéria femoral
- Ecocardiografia com Doppler no fluxo sanguíneo da veia cava superior (VCS) como medida do débito cardíaco em neonatos a termo ou com baixo peso ao nascer.

Terapia antifúngica e antiviral

A prática de fornecer profilaxia antifúngica durante a administração de antibioticoterapia varia de uma instituição para outra. Os neonatos podem receber nistatina oral para ajudar a prevenir candidíase.[105]

Bebês com peso muito baixo ao nascer (ou seja, <1500 g) e crianças imunocomprometidas de qualquer idade apresentam o risco particular de infecções fúngicas invasivas primárias ou infecções fúngicas secundárias como resultado da alteração da flora colonizadora da superfície durante o tratamento com antibiótico.[106] Os pacientes podem necessitar de tratamento prolongado com fluconazol ou anfotericina B lipossomal por via intravenosa se houver suspeita ou confirmação de infecção fúngica invasiva. Deve ser administrado tratamento antifúngico em associação com antibióticos empíricos em lactentes com peso muito baixo ao nascer e em pacientes imunocomprometidos com suspeita de sepse.[106]

O tratamento para o vírus do herpes simples (por exemplo, aciclovir) deve ser considerado na sepse grave ou se indicado pela história do paciente ou testes investigativos. A infecção pelo vírus do herpes simples tipo 1 (HSV-1) pode ser adquirida de mães com infecção ativa no momento do parto. A infecção congênita por HSV-1 pode ser grave e devastadora; portanto, o tratamento deve ser iniciado antes que os resultados do teste estejam disponíveis em pacientes com SIP.[107]

Transfusão sanguínea

A hemoglobina é essencial para o fornecimento de oxigênio aos tecidos, sendo, portanto, muito importante no tratamento geral de uma criança com sepse que esteja hemodinamicamente instável (baixo débito cardíaco, baixa pressão arterial média) com fornecimento de oxigênio comprometido. Sugere-se que seja mantida nesses pacientes uma concentração de hemoglobina >10 g/dL (hematócrito aproximado de 0.3).

Depois da remissão do choque, pode ser adequado o estabelecimento de um limiar de transfusão mais baixo. Em uma análise de subgrupo do estudo TRIPICU (Transfusion Requirements in the Pediatric Intensive Care Unit), crianças com sepse hemodinamicamente estável não mostraram diferenças significativas quanto a mortalidade, tempo de hospitalização ou insuficiência de órgãos progressiva entre limiares de transfusão restritivos e liberais (hemoglobina <7 g/dL em comparação com <9.5 g/dL, respectivamente).[108] No entanto, houve um número levemente maior de suspensões temporárias do protocolo e transfusões no grupo restritivo. No estudo TRISS (Transfusion Requirements in Septic Shock), pacientes adultos com choque séptico não demonstraram diferenças significativas na mortalidade em 90 dias, duração do suporte à vida e eventos adversos entre os limiares de transfusão de <7 g/dL e <9 g/dL.[109] Faltam informações sobre a segurança dos limiares de transfusão restritivos em crianças com instabilidade hemodinâmica, particularmente sobre choque séptico, e o ACCM atualmente

recomenda transfusão com meta de 10 g/dL para obter sinais de fornecimento de oxigênio adequado ($\text{ScvO}_2 \geq 70\%$).^[79]

Corticosteroides

As evidências quanto ao uso de corticosteroides na sepse grave e choque séptico têm sido frequentemente conflitantes.^[110] As diretrizes da Surviving Sepsis Campaign não recomendam o uso rotineiro de hidrocortisona em sepse grave em adultos, mas a recomendam como uma opção no contexto de choque séptico refratário a fluidos e resistente a inotrópicos. Em crianças, existem evidências limitadas a favor do uso de hidrocortisona em choque séptico refratário a fluidos e resistente a inotrópicos com suspeita ou comprovação de insuficiência adrenal absoluta.^{[98] [111]}

Considerações especiais: choque séptico em neonatos

Choque séptico é difícil de ser diferenciado de outras formas de choque em prematuros ou neonatos. Qualquer neonato que apresente sinais de choque cardiogênico (por exemplo, perfusão insuficiente, cianose, sopro cardíaco, hepatomegalia, diferença entre volume de pulso e pressão entre membros superiores e inferiores) deve receber inicialmente uma infusão de prostaglandina (ou seja, alprostadil) sob orientação de um especialista até que possa ser descartada uma lesão cardíaca ducto-dependente. O alprostadil pode causar apneia acima de uma dose específica. A dinoprostona é usada em alguns países para manutenção da patência ductal.

No neonato, o acesso venoso e arterial umbilical pode ser preferível aos acessos venoso central e arterial periférico.

Os vasoativos-inotrópicos que podem ser usados nesses pacientes incluem dopamina, dobutamina, adrenalina e noradrenalina.

Terapias não comprovadas

Imunoglobulina intravenosa (IGIV):

- Recomendada por alguns médicos para doença mediada por endotoxinas estafilocócicas ou estreptocócicas, particularmente quando tiver sido diagnosticada síndrome do choque tóxico.^[112] Uma revisão Cochrane mostrou que a IGIV não tem efeito sobre os desfechos em sepse neonatal suspeita ou comprovada.^[113] Outra revisão Cochrane não observou benefícios na sobrevida com imunoglobulinas policlonais enriquecidas com imunoglobulina M, ou com IGIVs policlonais padrão, quando usadas em neonatos com sepse.^[114] Nessa revisão, foi mostrado que a IGIV reduziu a mortalidade em alguns estudos, mas isso não se reproduziu em ensaios clínicos com baixo risco de viés. As duas revisões incluíram achados do grande estudo INIS (International Neonatal Immunotherapy Study), que não descobriram efeito benéfico com IGIV na sepse neonatal.^[115] Existem evidências insuficientes para embasar o uso de IGIV no tratamento de sepse.

Fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF):

- Corrige a neutropenia, mas não existem evidências que indiquem que o GM-CSF tenha qualquer efeito benéfico na sobrevida ou nos desfechos em curto prazo, não sendo, portanto, recomendado atualmente.^{[116] [117]} Os ensaios clínicos foram realizados principalmente em neonatos a termo e prematuros.

Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo		(resumo)
sepsis presumida ou confirmada		
	1a	reconhecimento imediato e manejo das vias aéreas e controle da temperatura
	mais	acesso intravenoso ou intraósseo (IO) e exames de sangue
	mais	fluidoterapia intravenosa
	mais	administração precoce de antibióticos de amplo espectro parenterais (estratificados por faixa etária, conforme indicado abaixo)
	mais	apoio precoce de especialista
	adjunto	suporte vasoativo-inotrópico
	adjunto	monitoramento do débito cardíaco
	adjunto	manutenção adicional do equilíbrio hídrico
	adjunto	controle do foco da infecção
	adjunto	transfusão sanguínea
	adjunto	corticosteroides
■ sepsis neonatal de início precoce (primeiras 72 horas de vida)	mais	antibioticoterapia empírica
	adjunto	terapia antiviral
	adjunto	nistatina
	adjunto	prostaglandina
■ sepsis neonatal de início tardio (72 horas de vida a 1 mês)	mais	antibioticoterapia empírica
	adjunto	tratamento antibiótico para <i>Pseudomonas</i>
	adjunto	tratamento antibiótico para anaeróbios/enterocolite necrosante
	adjunto	terapia antifúngica
	adjunto	terapia antiviral
■ lactentes e crianças (>1 mês)	mais	antibioticoterapia empírica

Agudo		(resumo)
	adjunto	tratamento antibiótico para bactérias gram-negativas
	adjunto	tratamento antibiótico para estafilococos coagulase-negativos e/ou <i>Staphylococcus aureus</i> resistente à metilina (MRSA)
	adjunto	tratamento antibiótico para choque tóxico
	adjunto	terapia antifúngica
	adjunto	terapia antiviral

Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo

sepsis presumida ou confirmada

1a reconhecimento imediato e manejo das vias aéreas e controle da temperatura

Opções primárias

» **cetamina**: consulte os protocolos locais para obter orientação sobre a dosagem

-e-

» **atropina**: consulte os protocolos locais para obter orientação sobre a dosagem

» O tratamento de sepsis em crianças exige, inicialmente, o reconhecimento imediato da doença.

» As vias aéreas e a respiração devem ser controladas de acordo com algoritmos pediátricos de suporte avançado de vida e ressuscitação.

» As vias aéreas do paciente devem ser mantidas o tempo todo; nem todos os pacientes com sepsis ou choque séptico precisam de intubação e ventilação. Recomenda-se intubação se for necessário suporte respiratório ou se o paciente apresentar rebaixamento do nível de consciência. A ventilação mecânica diminui a carga de trabalho cardíaca nos pacientes com comprometimento cardiovascular, pois reduz o esforço da respiração e exerce efeitos positivos na função do ventrículo esquerdo.[85]

» O médico deve estar preparado para colapso cardiovascular e/ou parada cardíaca durante a indução de anestesia para intubação. A ressuscitação fluidica e o uso de inotrópicos concomitantes devem ser considerados durante a indução anestésica. São recomendados agentes anestésicos com perfil cardiovascular relativamente estável (por exemplo, cetamina com atropina).[79] O etomidato não é atualmente recomendado para anestesia em crianças com choque séptico em virtude de preocupações relativas à supressão adrenal.[86]

» Deve-se fornecer oxigênio suplementar, inicialmente em alta concentração, caso haja evidência de instabilidade cardiovascular ou

Agudo

choque.[79] O oxigênio suplementar é uma das intervenções que devem ser usadas no prazo de uma hora após o reconhecimento da suspeita de seps, de acordo com o protocolo de cuidados Paediatric Sepsis Six.[53] Ele deve ser preferivelmente administrado por meio de uma máscara de oxigênio com reservatório ou uma câmara pressurizada em torno da cabeça ("headbox") em neonatos. Então, o oxigênio deve ser ajustado de acordo com a oximetria de pulso para atingir uma saturação de oxigênio >94% assim que o paciente estiver hemodinamicamente estável. Deve-se ter cuidado em neonatos prematuros ou com suspeita de cardiopatia congênita.

» Deve ser mantida a normotermia (ou seja, 36.5 °C a 37.5 °C [97.5 °F a 99.5 °F]). Podem ser necessárias fontes externas de calor. Por outro lado, a hipertermia aumenta a demanda metabólica em qualquer idade e deve ser evitada.

mais acesso intravenoso ou intraósseo (IO) e exames de sangue

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» O acesso intravenoso ou IO deve ser obtido até 5 minutos após a apresentação.[79] Uma amostra de sangue deve ser obtida para exames de sangue básicos, incluindo: hemoculturas, glicemia (a glicemia baixa deve ser tratada) e gasometria arterial, capilar ou venosa. Hemograma completo, lactato sérico e proteína C-reativa também devem ser solicitados para avaliação inicial.

» Obter o acesso intravenoso ou IO e solicitar esses exames de sangue são algumas intervenções recomendadas pelo protocolo de cuidados Paediatric Sepsis Six.

mais fluidoterapia intravenosa

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Ocorre uma intensa perda de fluidos do espaço intravascular na seps, em virtude de extravasamento capilar, que pode persistir por vários dias. A ressuscitação fluidica tem o objetivo de restaurar a frequência cardíaca, a pressão arterial e o tempo de enchimento capilar normais do paciente. Avaliar a necessidade de ressuscitação fluidica é uma das intervenções que devem ser iniciadas no prazo de uma hora após o reconhecimento da suspeita de seps,

Agudo

de acordo com o protocolo Paediatric Sepsis Six.[53]

» A escolha do fluido é tópico de debate, mas menos importante, contanto que o fluido seja isotônico. Cristaloides como cloreto de sódio (a 0.9%) ou soluções salinas balanceadas (como Plasma-Lyte®, solução de Hartmann ou solução de Ringer lactato) são comumente usados e adequados; a albumina (4% a 5%) também pode ser usada. Podem existir vantagens teóricas do uso de coloides para ressuscitação em crianças com sepse; entretanto, coloides não são adequados para ressuscitação em adultos[87] e há evidências insuficientes atualmente para recomendar ou evitar o uso de coloides em crianças.[88] [89] [90]

» Os fluidos devem ser administrados em bolus rápidos de 20 mL/kg e repetidos conforme a necessidade. Os fluidos só devem ser administrados na ausência de sinais de sobrecarga hídrica (ou seja, aumento do trabalho respiratório, crepitações pulmonares, hepatomegalia, ritmo de galope). Deve-se fazer uma avaliação clínica em busca de sinais de sobrecarga hídrica e responsividade hídrica antes de cada administração de fluido em bolus. Não é incomum uma criança com choque séptico receber >100 mL/kg de ressuscitação fluídica nas primeiras 24 horas de internação em virtude da má distribuição de fluidos.

» O suporte vasoativo-inotrópico deve ser considerado precocemente no choque refratário a fluidos.

» A manutenção das necessidades de fluidos varia dependendo do quadro clínico, e deve ser avaliada e ajustada de acordo com as necessidades de cada criança. As necessidades de fluidos são calculadas pela seguinte equação: (4 mL/kg para os primeiros 10 kg) + (2 mL/kg para cada kg entre 11-20 kg) + (1 mL/kg para cada kg >20) = taxa horária. Por exemplo, para calcular a taxa horária de manutenção de fluidos para uma criança pesando 23 kg: (4 mL x 10 kg) + (2 mL x 10 kg) + (1 mL x 3 kg) = taxa horária; 40 mL + 20 mL + 3 mL = 63 mL/hora.

» As necessidades de fluidos avaliadas por essa equação são frequentemente superestimadas. A recomendação habitual é restringir os fluidos a 60% a 80% do valor estimado com base na equação, pois crianças com sepse frequentemente apresentam retenção de líquidos decorrente da presença de síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético.

Agudo

Por outro lado, as perdas insensíveis de líquido podem estar aumentadas se a criança tiver febre significativa.

» É importante avaliar os fluidos em paralelo à revisão formal regular do estado de hidratação, do equilíbrio hídrico, da função renal e dos níveis séricos de eletrólitos.

» O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) publicou uma orientação para sepse,[44] bem como orientação sobre administração de fluidos intravenosos em crianças e bebês hospitalizados.[91] As diretrizes do NICE sobre sepse recomendam que idade, perfil de fator de risco e mensuração do lactato de um paciente devem orientar a ressuscitação fluídica.[44]

mais

administração precoce de antibióticos de amplo espectro parenterais (estratificados por faixa etária, conforme indicado abaixo)

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Existem evidências convincentes indicando que a administração precoce de antibióticos salva vidas. Iniciar os antibióticos até uma hora após o reconhecimento da suspeita de sepse é uma das intervenções previstas no protocolo de cuidados Paediatric Sepsis Six.[53] Em um estudo retrospectivo, observou-se que as crianças que receberam antibióticos até 1 hora depois da internação apresentaram níveis significativamente mais baixos de lactato sérico e de proteína C-reativa nas primeiras 24 horas de internação. É interessante observar que, embora o estudo tenha sido estatisticamente insuficiente para detectar uma alteração na mortalidade, o tempo de reversão de choque em crianças que receberam antibióticos em uma hora foi significativamente menor.[93] Outro estudo retrospectivo em 130 crianças com sepse ou choque séptico relatou um aumento na razão de chances (3.92) de mortalidade em crianças ingressadas na unidade de terapia intensiva (UTI) pediátrica que recebem antibióticos passadas 3 horas do reconhecimento da sepse (ou 4.84 após ajuste para gravidade de doença).[94]

» Deve ser iniciado tratamento com cobertura antibiótica de amplo espectro adequada para os organismos prevalentes para cada faixa etária e área geográfica (consulte exemplos de esquemas de antibioticoterapia empíricos para faixas etárias específicas a seguir). Isso deve ser mudado para um esquema adequado de

Agudo

antibioticoterapia de espectro estreito, uma vez que seja identificado um patógeno causador.

» Um especialista em doenças infecciosas deve ser consultado caso haja características incomuns no caso ou para aconselhamento sobre a escolha adequada do agente antimicrobiano e duração do tratamento caso o quadro clínico não esteja melhorando.

mais apoio precoce de especialista

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Médicos sênior e experientes ou especialistas devem ser envolvidos e consultados precocemente. A avaliação de médicos sênior uma das intervenções que devem ocorrer no prazo de uma hora após o reconhecimento da suspeita de sepsis, de acordo com o protocolo de cuidados Paediatric Sepsis Six.^[53] Uma revisão sobre morte de crianças no Reino Unido sugeriu que o fator evitável recorrente mais significativo foi a falha em reconhecer e/ou em avaliar a história ou sinais clínicos que indicavam a gravidade da doença.^{[77] [78]} Isso ocorreu com mais frequência no instante do primeiro contato entre a criança doente (frequentemente febril) e os serviços de saúde. Em muitos casos, isso causa um atraso crítico no encaminhamento ou tratamento.

adjunto suporte vasoativo-inotrópico

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **dopamina**: 1-5 microgramas/kg/min em infusão intravenosa inicialmente, ajustar a dose de acordo com a resposta, faixa de dose habitual 2-20 microgramas/kg/min; tenha cautela ao ajustar a dose em neonatos

OU

» **adrenalina**: 0.1 a 1 micrograma/kg/min em infusão intravenosa inicialmente, ajustar a dose de acordo com a resposta

Opções secundárias

» **noradrenalina**: 0.1 a 1 micrograma/kg/min em infusão intravenosa inicialmente, ajustar a dose de acordo com a resposta

Opções terciárias

Agudo

» **dobutamina**: 0.5 a 1 micrograma/kg/min em infusão intravenosa inicialmente, ajustar a dose de acordo com a resposta, faixa de dose habitual 2-20 microgramas/kg/min

OU

» **milrinona**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **vasopressina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **enoximona**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **levosimendana**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **terlipressina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **angiotensina II**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Intravenoso periférico ou IO: a administração de vasoativos-inotrópicos diluídos por acesso intravenoso periférico é recomendada antes da obtenção do acesso central para não retardar a terapia. O uso precoce de vasoativos-inotrópicos no choque refratário a fluidos mostrou melhorar os desfechos.[79] [99] Infusões de adrenalina ou dopamina são as opções de tratamento de primeira linha. De acordo com o protocolo de cuidados Paediatric Sepsis Six, deve-se considerar a necessidade de suporte vasoativo-inotrópico se os parâmetros fisiológicos normais não forem restaurados depois da administração de ≥ 40 mL/kg de fluidos.[53] Um estudo monocêntrico, duplo-cego, randomizado e controlado com 120 crianças que apresentam choque séptico refratário a fluidos sugeriu uma vantagem de sobrevida ao iniciar adrenalina intravenosa ou IO periférica, em comparação

Agudo

com dopamina (razão de chances 6.49; IC de 95% 1.1 a 37.8).^[100]

» Intravenoso central ou IO: em choque frio (definido como débito cardíaco baixo com alta resistência vascular sistêmica ou débito cardíaco baixo com baixa resistência vascular sistêmica), os seguintes tratamentos devem ser iniciados: os fluídos devem ser titulados, e a adrenalina deve ser administrada (ou dopamina, caso adrenalina não esteja disponível); caso a pressão arterial continue baixa, considere a administração de noradrenalina; caso a pressão arterial esteja normal, mas a ScvO₂ ainda esteja <70%, considere dobutamina, enoximona, levosimendana ou milrinona com fluidos.

» Intravenoso central ou IO: em choque quente (definido como débito cardíaco alto com baixa resistência vascular sistêmica), os seguintes tratamentos devem ser iniciados: os fluídos devem ser titulados, e a noradrenalina deve ser administrada (ou dopamina, caso noradrenalina não esteja disponível); caso ainda esteja hipotenso, deve-se considerar a administração de vasopressina, terlipressina ou angiotensina II. Caso o índice cardíaco caia para menos de 3.3 L/minuto/m², adicione adrenalina, dobutamina, enoximona ou levosimendana.^[79]

» O débito cardíaco deve ser totalmente monitorado.

» Caso um paciente se torne refratário ao vasopressor ou inotrópico ao qual respondeu inicialmente, é necessário fazer uma reavaliação. Pode ser necessário um vasopressor ou inotrópico adicional ou substituto.

adjunto **monitoramento do débito cardíaco**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» As diretrizes do American College of Critical Care Medicine (ACCM) recomendam estabelecer cuidados de suporte intensivos com terapia direcionada ao débito cardíaco ou aos índices cardíacos-alvo.^[79]

» Estudos históricos tiveram como alvo a saturação venosa central de oxigênio (ScvO₂) como uma medição composta substituta do débito cardíaco e do consumo de oxigênio. A ScvO₂ é medida por análise de gasometria em uma amostra de sangue da veia cava superior (VCS) por meio de cateterização venosa central de demora. O índice cardíaco-alvo é de 3.3 a

Agudo

6.0 L/min/m² e o fluxo da VCS é de >40 mL/kg/min.

» Observou-se benefício à sobrevivência em um estudo em que 51 crianças e adolescentes receberam terapia guiada por ACCM-Pediatric Advanced Life Support (PALS) com um alvo de ScvO₂ ≥70% em comparação com 51 pacientes que receberam terapia guiada por ACCM-PALS sem alvo de ScvO₂.^[101] O alvo de ScvO₂ ≥70% resultou em um volume significativamente mais elevado de ressuscitação fluidica, transfusão sanguínea e suporte vasoativo-inotrópico nas 6 primeiras horas depois da internação.

» Mais recentemente, vários estudos lançaram dúvidas sobre a utilidade do monitoramento invasivo. Nos estudos ProMISe,^[102] ProCESS^[103] e ARISE,^[104] o benefício de sobrevivência não foi visto em pacientes adultos com choque séptico em terapia precoce guiada por metas comparadas com a terapia padrão. É importante observar que tanto os grupos da terapia precoce guiada por metas como o da terapia padrão nesses estudos receberam quantidades similares de ressuscitação fluidica.

» Embora o monitoramento hemodinâmico invasivo seja frequentemente difícil de instituir fora da unidade de terapia intensiva, muitas pessoas argumentam que o uso precoce e agressivo de fluidos e vasoativos-inotrópicos seja o segredo para o tratamento bem-sucedido de sepse grave e choque séptico na ausência de medições de ScvO₂.

» Outros meios de monitoramento de débito cardíaco incluem: ultrassonografia Doppler transesofágica; monitoramento do débito cardíaco por ultrassonografia; monitoramento do débito cardíaco por contorno de pulso; cateter de termodiluição na artéria femoral; e ecocardiografia com Doppler no fluxo sanguíneo da veia cava superior (VCS) como medida do débito cardíaco em neonatos a termo ou com baixo peso ao nascer.

adjunto manutenção adicional do equilíbrio hídrico

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Em pacientes que não conseguem manter naturalmente um equilíbrio hídrico uniforme depois de uma ressuscitação fluidica adequada, pode ser indicada diurese. As opções incluem diuréticos, diálise peritoneal ou terapia renal substitutiva (TRS) contínua.

Agudo

» A sobrecarga hídrica é comum em crianças criticamente enfermas com instabilidade hemodinâmica e lesão renal aguda, e é importante monitorar a ocorrência dos sinais clínicos (ou seja, crepitações pulmonares à ausculta, hepatomegalia, >10% de aumento de peso a partir da linha basal).

» Administração precoce de diuréticos e TRS contínua devem ser consideradas caso ocorra sobrecarga hídrica. No contexto de lesão renal aguda e sobrecarga hídrica, existem cada vez mais evidências indicando que o uso precoce de TRS e o controle ativo do equilíbrio hídrico melhoram a sobrevida.[118] [119]

» A TRS contínua de alto fluxo pode ser considerada em pacientes com choque séptico e púrpura. No entanto, atualmente não há evidências suficientes de que essa estratégia melhore os desfechos.[58] Também não há evidências suficientes para recomendar a plasmaférese total, isolada ou associada à terapia renal substitutiva (TRS) contínua.

adjunto controle do foco da infecção

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Quando houver a possibilidade de um foco de infecção localizado que provavelmente não será tratado somente com antibióticos, deve-se considerar a instituição de medidas físicas para remover o foco de infecção.

» Os princípios de controle de foco são os mesmos para diferentes faixas etárias, embora os aspectos práticos possam ser diferentes, dependendo do foco da infecção.

» Exemplos de controle de foco incluem: incisão e drenagem de abscessos ou de coleções de fluidos infectadas; desbridamento de tecidos moles infectados; remoção de corpos estranhos infectados; remoção de cateter urinário em casos de seps e originária do trato urinário; remoção de cateteres venosos centrais percutâneos em caso de infecção da corrente sanguínea associada a cateter venoso central; e laparotomia e ressecção de isquemia intestinal (ou cirurgia para controle de danos) em casos de enterocolite necrosante.

adjunto transfusão sanguínea

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Agudo

» A hemoglobina é essencial para o fornecimento de oxigênio aos tecidos e importante no tratamento geral de uma criança com seps e que esteja hemodinamicamente instável (baixo débito cardíaco, baixa pressão arterial média) com fornecimento de oxigênio comprometido. Sugere-se que, nesses pacientes, seja mantida uma concentração de hemoglobina >10 g/dL (hematócrito aproximado de 0.3).

» Depois da remissão do choque, pode ser adequado o estabelecimento de um limiar de transfusão mais baixo. Em uma análise de subgrupo do estudo TRIPICU (Transfusion Requirements in the Pediatric Intensive Care Unit), não foram encontradas diferenças significativas quanto a mortalidade, tempo de hospitalização ou insuficiência de órgãos progressiva entre limiares de transfusão restritivos e liberais (hemoglobina <7 g/dL em comparação com <9.5 g/dL, respectivamente) em crianças com seps e hemodinamicamente estável.^[108] No entanto, houve um número levemente maior de suspensões temporárias do protocolo e transfusões no grupo restritivo. No estudo TRISS (Transfusion Requirements in Septic Shock), pacientes adultos com choque séptico não demonstraram diferenças significativas na mortalidade em 90 dias, duração do suporte à vida e eventos adversos entre os limiares de transfusão de <7 g/dL e <9 g/dL.^[109]

» Faltam informações sobre a segurança dos limiares de transfusão restritivos em crianças com instabilidade hemodinâmica, particularmente sobre choque séptico, e o American College of Critical Care Medicine atualmente recomenda transfusão com meta de 10 g/dL para obter sinais de fornecimento de oxigênio adequado ($ScvO_2 \geq 70\%$).^[79]

adjunto corticosteroides

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» As evidências quanto ao uso de corticosteroides na seps e grave e choque séptico têm sido frequentemente conflitantes.^[110] As diretrizes da Surviving Sepsis Campaign não recomendam o uso rotineiro de hidrocortisona em seps e grave em adultos, mas a recomendam como uma opção no contexto de choque séptico refratário a fluidos e resistente a inotrópicos. Em crianças, existem evidências limitadas a favor do uso de hidrocortisona em choque séptico refratário a

Agudo

- **sepsis neonatal de início precoce (primeiras 72 horas de vida)**

mais

fluidos e resistente a inotrópicos com suspeita ou comprovação de insuficiência adrenal absoluta.[98] [111]

antibioticoterapia empírica

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **ampicilina**: 100-200 mg/kg/dia por via intravenosa administrados em doses fracionadas a cada 6-12 horas (dependendo da idade e do peso); consulte um especialista para obter orientação adicional quanto à dose

--E--

» **gentamicina**: 4-5 mg/kg por via intravenosa a cada 24-48 horas (dependendo da idade e peso); consulte um especialista para obter orientação adicional quanto à dose

-ou-

» **cefotaxima**: 100-150 mg/kg/dia por via intravenosa administrados em doses fracionadas a cada 8-12 horas (dependendo da idade e do peso); consulte um especialista para obter orientação adicional quanto à dose

OU

» **benzilpenicilina sódica**: 25-50 mg/kg por via intravenosa a cada 12 horas (dependendo da idade e peso); consulte um especialista para obter orientação adicional quanto à dose

-e-

» **gentamicina**: 4-5 mg/kg por via intravenosa a cada 24-48 horas (dependendo da idade e peso); consulte um especialista para obter orientação adicional quanto à dose

» Administrar em até 1 hora depois da identificação da sepsis grave.[98]

» Deve cobrir estreptococos do grupo B e bacilos Gram-negativos.

» A seleção do esquema é complexa e deve se basear na síndrome clínica, na doença subjacente, em intolerâncias medicamentosas e na suscetibilidade ao patógeno local.

» Um exemplo de um esquema de antibioticoterapia empírico adequado é ampicilina associada à gentamicina ou cefotaxima.[54] O National Institute for Health and Care Excellence recomenda benzilpenicilina

Agudo

associada à gentamicina.[95] Isso deve ser mudado para um esquema adequado de antibioticoterapia de espectro estreito, uma vez que seja identificado um patógeno causador.

» É aconselhável revisar a antibioticoterapia diariamente quanto ao efeito clínico e reduzir quando for adequado. Um ciclo de 5 a 7 dias de antibióticos intravenosos seria suficiente na maioria das infecções menos complicadas. Em infecções profundas ou disseminadas, ou em infecções em pacientes imunocomprometidos, podem ser necessários ciclos prolongados de antimicrobianos.

adjunto **terapia antiviral**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **aciclovir**: 20 mg/kg por via intravenosa a cada 8 horas

» O tratamento para o vírus do herpes simples (por exemplo, aciclovir) deve ser considerado na sepse grave ou se indicado pela história do paciente. A infecção pelo vírus do herpes simples tipo 1 (HSV-1) pode ser adquirida de mães com infecção ativa no momento do parto. A infecção congênita por HSV-1 pode ser grave e devastadora; portanto, o tratamento deve ser iniciado antes que os resultados dos testes estejam disponíveis nesses pacientes.

adjunto **nistatina**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **nistatina**: 100,000 unidades (1 mL) por via oral quatro vezes ao dia

» A prática de fornecer profilaxia antifúngica durante a administração de antibioticoterapia varia de uma instituição para outra. Entretanto, os neonatos podem receber nistatina oral para ajudar a prevenir candidíase.

adjunto **prostaglandina**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **alprostadiil**: 0.05 a 0.1 micrograma/kg/min em infusão intravenosa inicialmente, ajustar

Agudo

de acordo com a resposta, máximo de 0.4 micrograma/kg/min

Opções secundárias

» **dinoprostona**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Choque séptico é difícil de ser diferenciado de outras formas de choque em prematuros e neonatos. Qualquer neonato com idade inferior a 72 horas que apresente sinais de choque cardiogênico (por exemplo, perfusão insuficiente, cianose, sopro cardíaco, hepatomegalia, diferença entre volume de pulso e pressão entre membros superiores e inferiores) deve receber inicialmente uma infusão de prostaglandina (ou seja, alprostadil) sob orientação especializada até que possa ser descartada uma lesão cardíaca ducto-dependente.

» O alprostadil pode causar apneia acima de uma dose específica. A dinoprostona é usada em alguns países para manutenção da patência ductal.

■ **sepsis neonatal de início tardio (72 horas de vida a 1 mês)**

mais

antibioticoterapia empírica

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **ampicilina**: 100-200 mg/kg/dia por via intravenosa administrados em doses fracionadas a cada 6-12 horas (dependendo da idade e do peso); consulte um especialista para obter orientação adicional quanto à dose

--E--

» **gentamicina**: 4-5 mg/kg por via intravenosa a cada 24-48 horas (dependendo da idade e peso); consulte um especialista para obter orientação adicional quanto à dose

-ou-

» **cefotaxima**: 100-150 mg/kg/dia por via intravenosa administrados em doses fracionadas a cada 8-12 horas (dependendo da idade e do peso); consulte um especialista para obter orientação adicional quanto à dose

OU

» **vancomicina**: 10-15 mg/kg por via intravenosa a cada 8-24 horas (dependendo da idade e peso); consulte um especialista

Agudo

para obter orientação adicional quanto à dose

--E--

» **gentamicina**: 4-5 mg/kg por via intravenosa a cada 24-48 horas (dependendo da idade e peso); consulte um especialista para obter orientação adicional quanto à dose

-ou-

» **cefotaxima**: 100-150 mg/kg/dia por via intravenosa administrados em doses fracionadas a cada 8-12 horas (dependendo da idade e do peso); consulte um especialista para obter orientação adicional quanto à dose

» Administrar em até 1 hora depois da identificação da sepse grave.[98]

» Deve cobrir estafilococos coagulase-negativos, estreptococos do grupo B e bactérias Gram-negativas.

» A seleção do esquema é complexa e deve se basear na síndrome clínica, na doença subjacente, em intolerâncias medicamentosas e na suscetibilidade ao patógeno local.

» Exemplos de esquemas de antibioticoterapia empíricos adequados incluem ampicilina associada à gentamicina ou cefotaxima ou vancomicina associada à gentamicina ou cefotaxima. Isso deve ser mudado para um esquema adequado de antibioticoterapia de espectro estreito, uma vez que seja identificado um patógeno causador.

» A ampicilina cobre *Listeria monocytogenes*. A cefotaxima cobre estreptococos do grupo B, *Escherichia coli* e enterococos. A gentamicina cobre bactérias Gram-negativas. A vancomicina cobre estafilococos coagulase-negativos e pode substituir a ampicilina em infecções hospitalares.

» É aconselhável revisar a antibioticoterapia diariamente quanto ao efeito clínico e reduzir quando for adequado. Um ciclo de 5 a 7 dias de antibióticos intravenosos seria suficiente na maioria das infecções menos complicadas. Em infecções profundas ou disseminadas, ou em infecções em pacientes imunocomprometidos, podem ser necessários ciclos prolongados de antimicrobianos.

adjunto tratamento antibiótico para *Pseudomonas*

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Agudo

Opções primárias

» **ceftazidima**: 50 mg/kg por via intravenosa a cada 8-12 horas (dependendo da idade e peso); consulte um especialista para obter orientação adicional quanto à dose

OU

» **piperacilina/tazobactam**: 75-100 mg/kg por via intravenosa a cada 6-12 horas (dependendo da idade e peso); consulte um especialista para obter orientação adicional quanto à dose
A dose refere-se ao componente de piperacilina.

» Infecção por *Pseudomonas* (geralmente hospitalar) é tratada com ceftazidima ou piperacilina/tazobactam em associação com o esquema empírico. Entretanto, alguns médicos podem defender o uso de qualquer um desses antibióticos como monoterapia, pois o espectro de cobertura se sobrepõe ao esquema empírico. Um especialista em doenças infecciosas deve ser consultado.

adjunto

tratamento antibiótico para anaeróbios/enterocolite necrosante

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **metronidazol**: 7.5 mg/kg por via intravenosa a cada 24-48 horas ou 15 mg/kg por via intravenosa a cada 12-24 horas (dependendo da idade e peso); consulte um especialista para obter orientação adicional quanto à dose

OU

» **clindamicina**: 5 mg/kg por via intravenosa a cada 6-12 horas (dependendo da idade e peso); consulte um especialista para obter orientação adicional quanto à dose

» O tratamento de primeira escolha é metronidazol ou clindamicina em associação com o esquema empírico.

adjunto

terapia antifúngica

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

Agudo

» **nistatina**: 100,000 unidades (1 mL) por via oral quatro vezes ao dia

OU

» **fluconazol**: 6-12 mg/kg por via intravenosa a cada 24-72 horas; consulte um especialista para obter orientação adicional quanto à dose

OU

» **anfotericina B lipossomal**: 3-5 mg/kg por via intravenosa a cada 24 horas; consulte um especialista para obter orientação adicional quanto à dose

» A prática de fornecer profilaxia antifúngica durante a administração de antibioticoterapia varia de uma instituição para outra. Entretanto, os neonatos podem receber nistatina oral para ajudar a prevenir candidíase.

» Os pacientes podem necessitar de tratamento prolongado com fluconazol ou anfotericina B lipossomal por via intravenosa se houver suspeita ou confirmação de infecção fúngica invasiva. Deve ser administrado tratamento antifúngico em associação com antibióticos empíricos em lactentes com peso muito baixo ao nascer (ou seja, <1500 g) e em pacientes imunocomprometidos com suspeita de sepse.

adjunto **terapia antiviral**

Tratamento recomendado para **ALGUNS** dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **aciclovir**: 20 mg/kg por via intravenosa a cada 8 horas

» O tratamento para o vírus do herpes simples (por exemplo, aciclovir) deve ser considerado na sepse grave ou se indicado pela história do paciente ou testes investigativos.

■ **lactentes e crianças (>1 mês)**

mais

antibioticoterapia empírica

Tratamento recomendado para **TODOS** os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **cefotaxima**: 150-200 mg/kg/dia por via intravenosa administrados em doses fracionadas a cada 6-8 horas

OU

Agudo

» **ceftriaxona**: 100 mg/kg/dia por via intravenosa administrados em doses fracionadas a cada 12-24 horas

OU

» **piperacilina/tazobactam**: 300-400 mg/kg/dia por via intravenosa administrados em doses fracionadas a cada 6-8 horas
A dose refere-se ao componente de piperacilina.

OU

» **meropeném**: 60 mg/kg/dia por via intravenosa administrados em doses fracionadas a cada 8 horas

» Administrar em até 1 hora depois da identificação da seps grave.[98]

» Deve cobrir *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *N meningitidis* e *Haemophilus influenzae*.

» A seleção do esquema é complexa e deve se basear na síndrome clínica, na doença subjacente, em intolerâncias medicamentosas e na suscetibilidade ao patógeno local.

» Para infecções adquiridas na comunidade, uma cefalosporina de terceira geração (por exemplo, cefotaxima e ceftriaxona) é uma opção de primeira linha adequada. Para infecções hospitalares, pode ser usada uma penicilina de espectro estendido (por exemplo, piperacilina/tazobactam) ou um carbapenêmico (por exemplo, meropeném). Pode-se considerar uma maior ampliação dessa cobertura (por exemplo, com gentamicina, ciprofloxacino ou vancomicina), dependendo de fatores específicos de cada caso.[96] Isso pode ser mudado para um esquema adequado de antibioticoterapia de espectro estreito, uma vez que seja identificado um patógeno causador. O meropeném fornece cobertura de amplo espectro contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, incluindo *Pseudomonas*.

» Em pacientes neutropênicos, piperacilina/tazobactam ou meropeném são considerados agentes de primeira linha. O National Institute for Health and Care Excellence dá suporte ao uso de piperacilina/tazobactam como agente de primeira linha com progressão para um carbapenêmico (como meropeném) se houver deterioração clínica (por exemplo, choque).[97]

Agudo

» É aconselhável revisar a antibioticoterapia diariamente quanto ao efeito clínico e reduzir quando for adequado. Um ciclo de 5 a 7 dias de antibióticos intravenosos seria suficiente na maioria das infecções menos complicadas. Em infecções profundas ou disseminadas, ou em infecções em pacientes imunocomprometidos, podem ser necessários ciclos prolongados de antimicrobianos.

adjunto

tratamento antibiótico para bactérias gram-negativas

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **gentamicina**: 2.5 mg/kg por via intravenosa a cada 8 horas; ou 5 a 7.5 mg/kg por via intravenosa uma vez ao dia

OU

» **ciprofloxacino**: 20-30 mg/kg/dia por via intravenosa administrados em doses fracionadas a cada 12 horas

» A gentamicina ou o ciprofloxacino são recomendados em associação com o regime empírico para fornecer uma cobertura adicional para bactérias gram-negativas se necessário;^[96] entretanto, deve-se procurar orientação de um especialista local em doenças infecciosas. A resistência ao ciprofloxacino está aumentando em algumas áreas.

adjunto

tratamento antibiótico para estafilococos coagulase-negativos e/ou Staphylococcus aureus resistente à meticilina (MRSA)

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **vancomicina**: 15 mg/kg por via intravenosa a cada 6 horas; a dose de ataque pode ser considerada em crianças gravemente doentes

OU

» **teicoplanina**: 10 mg/kg por via intravenosa a cada 12 horas no total de 3 doses inicialmente, seguidos por 10 mg/kg uma vez ao dia daí em diante

» A vancomicina é recomendada em associação com o regime empírico para tratamento dos

Agudo

estafilococos coagulase-negativos e/ou MRSA associados ao cateter vascular. Também é recomendada em pacientes com neutropenia para tratar sepses associadas ao cateter, embora esse antibiótico geralmente não seja indicado como terapia de primeira linha, a menos que existam sinais de sepses relacionados ao cateter.[97]

» A teicoplanina pode também ser utilizada para essa indicação.

adjunto tratamento antibiótico para choque tóxico

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **clindamicina**: 30-40 mg/kg/dia por via intravenosa administrados em doses fracionadas a cada 6-8 horas

» A clindamicina deve ser usada em associação com o regime empírico para síndromes de choque tóxico induzidas por toxinas com hipotensão refratária.[98]

adjunto terapia antifúngica

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **fluconazol**: 6-12 mg/kg por via intravenosa a cada 24 horas

OU

» **anfotericina B lipossomal**: 3-5 mg/kg por via intravenosa a cada 24 horas

» Os pacientes podem necessitar de tratamento prolongado com fluconazol ou anfotericina B lipossomal por via intravenosa se houver suspeita ou confirmação de infecção fúngica invasiva. Deve ser administrado tratamento antifúngico em associação com antibióticos empíricos em lactentes com peso muito baixo ao nascer (ou seja, <1500 g) e em pacientes imunocomprometidos com suspeita de sepses.

» Pacientes com neutropenia apresentam alto risco de infecção fúngica invasiva e devem receber cobertura antifúngica adequada com fluconazol ou anfotericina B lipossomal por via intravenosa.

adjunto terapia antiviral

Agudo

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **aciclovir**: lactentes <3 meses de idade: 20 mg/kg por via intravenosa a cada 8 horas; lactentes ≥3 meses de idade: 250-500 mg/metro quadrado de superfície corporal por via intravenosa a cada 8 horas

» O tratamento para o vírus do herpes simples (por exemplo, aciclovir) deve ser considerado na sepsis grave ou se indicado pela história do paciente ou testes investigativos.

Novidades

Pentoxifilina

A pentoxifilina é um derivado da metilxantina que inibe a fosfodiesterase dos eritrócitos e possui propriedades anti-inflamatórias. Ela também diminui a viscosidade sanguínea e acredita-se que melhore a microcirculação e a perfusão tecidual.[120] A pentoxifilina pode reduzir a mortalidade em neonatos a termo e prematuros que apresentam sepse e enterocolite necrosante, além de doença pulmonar crônica e encefalopatia isquêmica hipóxica. Uma revisão Cochrane descobriu uma redução na mortalidade por todas as causas com pentoxifilina, que se baseou na evidência de 6 ensaios clínicos randomizados e controlados de baixa qualidade envolvendo um total de 416 neonatos com sepse.[121] Além disso, não houve evidências de efeitos adversos. Outros pequenos ensaios mostraram uma redução na incidência de hemorragia e no uso de plasma fresco congelado, no escore da síndrome de disfunção de múltiplos órgãos e no tempo de hospitalização de neonatos com sepse.[122] Incentivam-se mais pesquisas antes que a pentoxifilina possa ser recomendada como prática clínica de rotina disseminada no tratamento da sepse neonatal ou da enterocolite necrosante.

Espectroscopia de quase infravermelho

Método não invasivo para medir saturações venosas de oxigênio em órgãos específicos (por exemplo, cérebro, rins, fígado, intestino, músculos). Em algumas unidades, esse método é considerado o padrão de cuidados para monitoramento hemodinâmico, particularmente para crianças e neonatos submetidos à cirurgia cardíaca. Foram realizados vários pequenos estudos em adultos com sepse demonstrando sua utilidade na previsão de baixo débito cardíaco.[123] [124] [125] Não foram feitos ensaios clínicos sobre seu uso na orientação de terapia guiada por metas na sepse. Entretanto, o método pode ser útil em neonatos e bebês pequenos nos quais o monitoramento invasivo do débito cardíaco não seja possível.

Oxigenação por membrana extracorpórea

Alguns centros defendem esse tratamento para colapso circulatório e choque refratário na sepse fulminante, sem evidências definitivas de benefício.[98] No entanto, os resultados variam de acordo com a gravidade e a duração do choque séptico, o grau da insuficiência de múltiplos órgãos e o organismo responsável.

Recomendações

Monitoramento

Crianças que apresentarem doenças pré-mórbidas específicas que tragam alto risco de sepse e suas sequelas necessitarão de um monitoramento diferente do de outros pacientes. O acompanhamento frequentemente depende da doença subjacente (por exemplo, acompanhamento respiratório para uma criança com pneumonia). Algumas crianças podem precisar de acompanhamento com uma equipe de clínicos, como um especialista, um farmacêutico e um pediatra da comunidade.

As crianças que apresentarem sepse recorrente ou que tiverem uma história familiar compatível com imunodeficiência primária (por exemplo, distúrbios do complemento), deverão ser encaminhadas para acompanhamento imunológico formal. Quando uma das características for infecção recorrente, deverá ser discutida a necessidade de profilaxia com antibióticos com um imunologista pediátrico.

O monitoramento de longo prazo do desenvolvimento é outra importante consideração após a recuperação da sepse grave ou de doenças críticas.

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
lesão renal aguda (LRA)	curto prazo	alta
<p>A redução do débito cardíaco comumente causa uma redução da perfusão renal, que leva à oligúria ou anúria.^[132]</p> <p>Embora a lesão renal aguda seja relativamente comum, ela raramente está associada a alterações histológicas ou a uma necessidade de terapia renal substitutiva de longo prazo.</p> <p>A reversão da oligúria geralmente pode ser obtida pela correção da depleção de volume e da hipotensão.^[132] Um estudo de coorte prospectivo indicou que lactato alto, pressão arterial diastólica baixa, pressão venosa central alta e índice de resistência vascular sistêmica baixo no monitoramento do débito cardíaco no momento da apresentação à terapia intensiva podem prever a ocorrência de lesão renal aguda com 94% de precisão.^[71]</p>		
disfunção miocárdica	curto prazo	alta
<p>Geralmente transitória e sem gravidade. Raramente leva a óbito.^[133] Acredita-se que fatores depressores do miocárdio circulantes sejam a causa.</p> <p>Depois da ressuscitação fluidica adequada, devem ser considerados agentes vasoativos-inotrópicos para manter um índice cardíaco, uma pressão arterial média, uma saturação venosa mista de oxigênio e um débito urinário adequados. O uso precoce de vasoativos-inotrópicos no choque refratário a fluidos mostrou melhorar os desfechos.^{[79] [99]}</p> <p>Os médicos devem ajustar o tratamento de acordo com metas específicas e valores-limite desejados. Os valores-limite devem ser redefinidos em intervalos frequentes conforme muda o estado clínico do paciente.^[133]</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
coagulação intravascular disseminada (CIVD)	curto prazo	alta
<p>Pacientes com coagulopatia e CID necessitam da manutenção de uma contagem plaquetária e razão normalizada internacional (INR) normais.</p> <p>Não foram realizados ensaios clínicos sobre a transfusão de plaquetas e componentes de coagulação em crianças com CID e coagulopatia na sepse. É prudente tratar sintomaticamente para evitar sangramento.</p> <p>Deve-se realizar transfusão de plaquetas para manter a contagem plaquetária >50,000/microlitro para reduzir o risco de sangramento intracraniano espontâneo. O plasma fresco congelado deve ser administrado para normalizar a razão normalizada internacional (INR). O crioprecipitado possui uma concentração mais elevada de fator VIII e fibrinogênio e pode ser usado para tratar hipofibrinogenemia.</p>		
hipoglicemia	curto prazo	alta
<p>Pode haver depleção dos estoques de glicogênio na sepse; por isso, é importante monitorar e tratar a hipoglicemia com uma infusão contínua de dextrose intravenosa para possibilitar o fornecimento de um nível de glicose apropriado para a idade (por exemplo, 2 mL/kg de dextrose intravenosa a 10%, seguidos por infusão de manutenção de acordo com a manutenção padrão de fluido adequado.)^[79]</p>		
hiperglicemia	curto prazo	alta
<p>Hiperglicemia é comum como parte da resposta ao estresse na sepse ou como efeito colateral do tratamento com corticosteroide.</p> <p>Embora sabidamente a hiperglicemia esteja associada a desfechos adversos em múltiplos contextos clínicos (incluindo cuidados intensivos pediátricos), ainda está por surgir uma recomendação enfática do controle glicêmico da literatura científica.^[70] A prática atual a respeito do manejo de hiperglicemia nesse contexto varia de uma instituição para outra, mas o controle rigoroso (ou seja, tratamento com glicemia-alvo de 4.0 a 7.0 mmol/L [72-126 mg/dL]) não melhorou os principais desfechos clínicos e, ao mesmo tempo, aumentou o risco de hipoglicemia.^[70] Pela prática do autor, deve-se introduzir uma infusão contínua de insulina caso 2 níveis glicêmicos consecutivos ultrapassem 12 mmol/L (216 mg/dL) se o paciente estiver na UTI pediátrica.</p>		
fraqueza neuromuscular	curto prazo	média
<p>Sepse, síndrome da resposta inflamatória sistêmica e insuficiência de múltiplos órgãos são fatores de risco para fraqueza neuromuscular adquirida.^[135]</p> <p>A fraqueza neuromuscular está relacionada à duração da imobilização e está associada ao uso de corticosteroides, à sedação e ao bloqueio neuromuscular.</p> <p>Exames especializados, como estudos eletrofisiológicos, de imagem e biópsias, podem ser necessárias para diferenciá-la de outras causas de fraqueza ou paralisia (como síndrome compartimental ou infarto cerebral).</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
enterocolite necrosante (EN)	curto prazo	média
<p>A fisiopatologia da EN não é completamente compreendida. Parece ser uma doença multifatorial e multissistêmica.^[136] Os fatores de risco incluem imaturidade intestinal, colonização inadequada da microbiota intestinal, hipóxia/isquemia, alimentação por fórmula artificial e transfusão eletiva de eritrócitos concentrados. A prevalência média entre lactentes com peso ao nascer entre 500 g a 1500 g é de 7%, com uma mortalidade estimada de 20% a 30%.^[136]</p> <p>A manifestação clássica de enterocolite necrosante (EN) é o desenvolvimento, por um bebê prematuro, de aspirado e vômito gástrico bilioso, distensão abdominal e sangue nas fezes após o aumento no volume de alimentação enteral.</p> <p>Os exames de imagem abdominais podem incluir pneumatose intestinal, gases na árvore hepatobiliar e pneumoperitônio.</p> <p>O manejo da EN envolve tratamento clínico conservador com combinação de antibióticos intravenosos de amplo espectro e repouso intestinal. A intervenção cirúrgica é necessária em pacientes com perfuração intestinal e pode envolver laparotomia com ressecção do intestino doente ou necrótico e enterostomia com criação de estoma. Os lactentes podem desenvolver obstrução do intestino delgado secundária à estenose intestinal durante a recuperação.</p> <p>Os sobreviventes de enterocolite necrosante (EN) apresentam um aumento substancial do risco de problemas de neurodesenvolvimento em longo prazo. Outras complicações em longo prazo incluem a necessidade de nutrição parenteral de longa duração e síndrome do intestino curto.</p>		
insuficiência de múltiplos órgãos	curto prazo	média
<p>O tratamento da insuficiência de múltiplos órgãos na sepse é principalmente de suporte. Ele inclui antibioticoterapia efetiva, terapia guiada por objetivos (para reverter hipotensão, anemia, coagulopatia, sangramento e choque) e cuidados de suporte de unidade de terapia intensiva padrão. Isso pode incluir suporte ventilatório, sedação e terapia renal substitutiva.</p>		
hipertensão pulmonar persistente do neonato	curto prazo	média
<p>Acidemia e hipóxia causadas por sepse podem causar hipertensão da artéria pulmonar e persistência do canal arterial.</p> <p>O aumento da carga de trabalho do ventrículo direito pode causar insuficiência do ventrículo direito com congestão hepática e redução de débito cardíaco.</p> <p>A mistura do sangue desoxigenado da artéria pulmonar com o sangue oxigenado na aorta por meio do canal arterial causa saturações de oxigênio diferenciais entre o braço direito e os membros inferiores.</p> <p>O tratamento inclui óxido nítrico por via inalatória e/ou suporte inotrópico.</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
hipocalcemia	curto prazo	média
<p>Hipocalcemia é comum em crianças que necessitam de internação na unidade de terapia intensiva decorrente de sepse grave ou choque séptico.</p> <p>Diretrizes de consenso internacional para o tratamento de choque séptico em crianças incluem uma recomendação para a correção de anormalidades metabólicas, incluindo hipocalcemia. Essa recomendação não é baseada em evidências específicas originárias de ensaios clínicos randomizados e controlados; entretanto, a hipocalcemia é reconhecida como um fator que contribui para comprometimento da função cardíaca.^[137] Aconselha-se cautela ao administrar transfusões sanguíneas, pois o nível plasmático de cálcio pode ser reduzido pelo citrato usado para armazenamento de sangue.</p> <p>Em termos de tratamento, a administração intravenosa de gluconato de cálcio a 10% é recomendada.</p>		
síndrome compartimental abdominal	curto prazo	baixa
<p>Causada pelo aumento da pressão intra-abdominal (PIA) de fatores como edema intestinal e ascite. A perfusão dos órgãos abdominais ficará comprometida se a pressão arterial média não conseguir compensar o aumento da PIA.</p> <p>Monitore com pressão intravesical por meio de um cateter de Foley. Para PIA >12 mmHg, trate com diuréticos, remoção de líquido com hemofiltração ou drenagem peritoneal. Em circunstâncias extremas (PIA >30 mmHg), pode ser necessária uma descompressão abdominal cirúrgica para restaurar a perfusão dos órgãos abdominais.</p>		
insuficiência da tireoide	curto prazo	baixa
<p>Quando há evidências de baixo débito cardíaco ou índice cardíaco, a função tireoidiana deve ser medida e deve-se iniciar a terapia de reposição tireoidiana em caso de evidências de insuficiência tireoidiana (ou seja, nível sérico de hormônio estimulante da tireoide elevado ou T4 livre sérico baixo). Pacientes com síndrome do doente eutireoidiano não se beneficiam da terapia de reposição tireoidiana.</p>		
sequelas neurológicas	longo prazo	média
<p>Deficits neurológicos focais e perda auditiva são complicações conhecidas em pacientes com meningite bacteriana, mas a sepse em si (de outras origens) também pode causar comprometimento neurológico permanente em crianças com peso muito baixo ao nascer.^[134] A mortalidade e a morbidade são mais altas para a meningite pneumocócica que para a meningocócica.</p>		

Prognóstico

Sem tratamento, a taxa de mortalidade da sepse grave é superior a 80%.^[126] Com tratamento, a taxa de mortalidade geral é de aproximadamente 10% em crianças até a idade de 19 anos.^[127] Não há diferença em relação ao sexo das crianças. Pacientes com doença preexistente apresentam uma taxa de mortalidade mais elevada, de 12.8%, em comparação com uma taxa de 7.8% em crianças previamente saudáveis.^[128]

Em crianças com câncer, a taxa de mortalidade geral por sepse é de 17%. A taxa aumenta para 30% em crianças submetidas a transplantes de células-tronco hematopoéticas. A sepse fúngica apresenta uma taxa de mortalidade desproporcional de 63% nesse grupo de alto risco.^[129]

O choque persistente quando da internação na unidade de terapia intensiva está associado a uma razão de chances para óbito elevada de 3.8 (IC de 95% 1.4 a 10.2).^[130] Para cada hora de choque persistente, a razão de chances para óbito é de 2.29 (IC de 95% 1.19 a 4.44).^[131]

Um estudo realizado no Boston Children's Hospital, nos EUA, constatou que, com reconhecimento da sepse e ressuscitação precoces, de acordo com as diretrizes do American College of Critical Care Medicine-Pediatric Advanced Life Support (ACCM-PALS), o tempo médio de permanência na UTI foi de 5.5 dias e no hospital, 8 dias.^[80]

Diretrizes de diagnóstico

Europa

Sepsis: recognition, diagnosis and early management

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2017

Fever in under 5s: assessment and initial management

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2017

América do Norte

American College of Critical Care Medicine clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock

Publicado por: American College of Critical Care Medicine

Última publicação em:
2017

Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis

Publicado por: American Academy of Pediatrics

Última publicação em:
2012 (re-affirmed 2016)

Prevention of perinatal group B streptococcal disease

Publicado por: Centers for Disease Control and Prevention

Última publicação em:
2010 (reviewed 2016)

Diretrizes de tratamento

Europa

Sepsis: recognition, diagnosis and early management

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2017

Fever in under 5s: assessment and initial management

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2017

Intravenous fluid therapy in children and young people in hospital

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2015

Europa

Meningitis (bacterial) and meningococcal septicaemia in under 16s: recognition, diagnosis and management

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2015

Neonatal infection (early onset): antibiotics for prevention and treatment

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2012

Internacional

Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016

Publicado por: Surviving Sepsis Campaign

Última publicação em:
2016

Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012

Publicado por: Surviving Sepsis Campaign

Última publicação em:
2012

América do Norte

American College of Critical Care Medicine clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock

Publicado por: American College of Critical Care Medicine

Última publicação em:
2017

Prevention and management of neonatal herpes simplex virus infections

Publicado por: Canadian Paediatric Society

Última publicação em:
2014 (re-affirmed 2017)

Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis

Publicado por: American Academy of Pediatrics

Última publicação em:
2012 (reaffirmed 2016)

Recursos online

1. [NICE: table 1 - risk stratification tool for adults, children and young people aged 12 years and over with suspected sepsis \(external link\)](#)
2. [NICE: table 2 - risk stratification tool for children aged 5-11 years with suspected sepsis \(external link\)](#)
3. [NICE: table 3 - risk stratification tool for children aged under 5 years with suspected sepsis \(external link\)](#)
4. [NICE: traffic light system for identifying risk of serious illness \(external link\)](#)

Artigos principais

- Goldstein B, Giroir B, Randolph A; International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med*. 2005 Jan;6(1):2-8. [Resumo](#)
- Goldstein B, Giroir B, Randolph A; International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6:2-8. [Resumo](#)
- National Institute for Health and Care Excellence. Sepsis: recognition, diagnosis and early management. July 2016. <https://www.nice.org.uk> (last accessed 2 March 2017). [Texto completo](#)
- National Institute for Health and Care Excellence. Sepsis: recognition, diagnosis and early management. September 2017 [internet publication]. [Texto completo](#)
- Davis AL, Carcillo JA, Aneja RK, et al. American College of Critical Care Medicine clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock. *Crit Care Med*. 2017 Jun;45(6):1061-93. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al; Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med*. 2013;41:580-637. [Resumo](#)

Referências

1. Bone RC. The sepsis syndrome: definition and general approach to management. *Clin Chest Med*. 1996 Jun;17(2):175-81. [Resumo](#)
2. Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2013 Aug 29;369(9):840-51. [Texto completo](#) [Resumo](#)
3. Goldstein B, Giroir B, Randolph A; International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med*. 2005 Jan;6(1):2-8. [Resumo](#)
4. World Health Organization Global Health Observatory. Causes of child mortality. 2016 [internet publication]. [Texto completo](#)
5. Goldstein B, Giroir B, Randolph A; International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6:2-8. [Resumo](#)
6. National Institute for Health and Care Excellence. Sepsis: recognition, diagnosis and early management. July 2016. <https://www.nice.org.uk> (last accessed 2 March 2017). [Texto completo](#)

7. Vergnano S, Sharland M, Kazembe P, et al. Neonatal sepsis: an international perspective. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2005;90:F220-F224. [Texto completo](#) [Resumo](#)
8. Stoll BJ, Gordon T, Korones SB, et al. Early-onset sepsis in very low birth weight neonates: a report from the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. J Pediatr. 1996;129:72-80. [Resumo](#)
9. Stoll BJ, Gordon T, Korones SB, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: a report from the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. J Pediatr. 1996;129:63-71. [Resumo](#)
10. Behrman RE, Kliegman R, Jenson HB. Nelson textbook of pediatrics. Philadelphia: W.B. Saunders Co.; 2000:544.
11. Brierley J, Peters MJ. Distinct hemodynamic patterns of septic shock at presentation to pediatric intensive care. Pediatrics. 2008 Oct;122(4):752-9. [Resumo](#)
12. Fraser LK, Miller M, Hain R, et al. Rising national prevalence of life-limiting conditions in children in England. Pediatrics. 2012 Apr;129(4):e923-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
13. World Health Organization. Children: reducing mortality. October 2017 [internet publication]. [Texto completo](#)
14. Watson RS, Carcillo JA, Linde-Zwirble WT, et al. The epidemiology of severe sepsis in children in the United States. Am J Respir Crit Care Med. 2003 Mar 1;167(5):695-701. [Texto completo](#) [Resumo](#)
15. Hartman ME, Linde-Zwirble WT, Angus DC, et al. Trends in the epidemiology of pediatric severe sepsis. Pediatr Crit Care Med. 2013 Sep;14(7):686-93. [Resumo](#)
16. Ruth A, McCracken CE, Fortenberry JD, et al. Pediatric severe sepsis: current trends and outcomes from the Pediatric Health Information Systems database. Pediatr Crit Care Med. 2014 Nov;15(9):828-38. [Resumo](#)
17. Weiss SL, Fitzgerald JC, Pappachan J, et al. Global epidemiology of pediatric severe sepsis: the sepsis prevalence, outcomes, and therapies study. Am J Respir Crit Care Med. 2015 May 15;191(10):1147-57. [Texto completo](#) [Resumo](#)
18. Kisson N, Uyeki TM. Sepsis and the global burden of disease in children. JAMA Pediatr. 2016 Feb;170(2):107-8. [Resumo](#)
19. Soeorg H, Huik K, Parm U, et al. Genetic relatedness of coagulase-negative Staphylococci from gastrointestinal tract and blood of preterm neonates with late-onset sepsis. Pediatr Infect Dis J. 2013 Apr;32(4):389-93. [Resumo](#)
20. Randolph AG, McCulloh RJ. Pediatric sepsis: important considerations for diagnosing and managing severe infections in infants, children, and adolescents. Virulence. 2014 Jan 1;5(1):179-89. [Texto completo](#) [Resumo](#)

21. Lee CY, Chen PY, Huang FL, et al. Microbiologic spectrum and susceptibility pattern of clinical isolates from the pediatric intensive care unit in a single medical center - 6 years' experience. *J Microbiol Immunol Infect.* 2009 Apr;42(2):160-5. [Resumo](#)
22. Greenhow TL, Hung YY, Herz AM. Changing epidemiology of bacteremia in infants aged 1 week to 3 months. *Pediatrics.* 2012 Mar;129(3):e590-6. [Resumo](#)
23. Stoll BJ, Gordon T, Korones SB, et al. Early-onset sepsis in very low birth weight neonates: a report from the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *J Pediatr.* 1996 Jul;129(1):72-80. [Resumo](#)
24. Bizzarro MJ, Raskind C, Baltimore RS, et al. Seventy-five years of neonatal sepsis at Yale: 1928-2003. *Pediatrics.* 2005 Sep;116(3):595-602. [Resumo](#)
25. Posfay-Barbe KM, Wald ER. Listeriosis. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2009 Aug;14(4):228-33. [Resumo](#)
26. Stoll BJ, Gordon T, Korones SB, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: a report from the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *J Pediatr.* 1996 Jul;129(1):63-71. [Resumo](#)
27. Hack CE, Zeerleder S. The endothelium in sepsis. *Crit Care Med.* 2001 Jul;29(7 suppl):S21-7. [Resumo](#)
28. Pathan N, Hemingway CA, Alizadeh AA, et al. Role of interleukin 6 in myocardial dysfunction of meningococcal septic shock. *Lancet.* 2004 Jan 17;363(9404):203-9. [Resumo](#)
29. Bantel H, Schulze-Osthoff K. Cell death in sepsis. *Crit Care.* 2009;13(4):173. [Texto completo](#) [Resumo](#)
30. Brown GC, Borutaite V. Nitric oxide and mitochondrial respiration in the heart. *Cardiovasc Res.* 2007 Jul 15;75(2):283-90. [Texto completo](#) [Resumo](#)
31. Singer M. The role of mitochondrial dysfunction in sepsis-induced multi-organ failure. *Virulence.* 2014 Jan 1;5(1):66-72. [Texto completo](#) [Resumo](#)
32. Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest.* 1997 Jul;112(1):235-43. [Resumo](#)
33. Munford RS, Pugin J. Normal responses to injury prevent systemic inflammation and can be immunosuppressive. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001 Feb;163(2):316-21. [Texto completo](#) [Resumo](#)
34. Peters M, Petros A, Dixon G, et al. Acquired immunoparalysis in paediatric intensive care: prospective observational study. *BMJ.* 1999 Sep 4;319(7210):609-10. [Texto completo](#) [Resumo](#)
35. Adib-Conquy M, Cavaillon JM. Compensatory anti-inflammatory response syndrome. *Thromb Haemost.* 2009 Jan;101(1):36-47. [Resumo](#)
36. Remick DG. Pathophysiology of sepsis. *Am J Pathol.* 2007 May;170(5):1435-44. [Texto completo](#) [Resumo](#)

37. Feudtner C, Christakis DA, Connell FA. Pediatric deaths attributable to complex chronic conditions: a population-based study of Washington State, 1980-1997. *Pediatrics*. 2000 Jul;106(1 Pt 2):205-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
38. Ge WJ, Mirea L, Yang J, et al; Canadian Neonatal Network. Prediction of neonatal outcomes in extremely preterm neonates. *Pediatrics*. 2013 Oct;132(4):e876-85. [Resumo](#)
39. Bateman SL, Seed PC. Progression to pediatric bacteremia and sepsis: covert operations and failures in diplomacy. *Pediatrics*. 2010 Jul;126(1):137-50. [Texto completo](#) [Resumo](#)
40. Polin RA, Denson S, Brady MT; Committee on Fetus and Newborn; Committee on Infectious Diseases. Epidemiology and diagnosis of health care-associated infections in the NICU. *Pediatrics*. 2012 Apr;129(4):e1104-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
41. Soman M, Green B, Daling J. Risk factors for early neonatal sepsis. *Am J Epidemiol*. 1985 May;121(5):712-9. [Resumo](#)
42. Herbst A, Källén K. Time between membrane rupture and delivery and septicemia in term neonates. *Obstet Gynecol*. 2007 Sep;110(3):612-8. [Resumo](#)
43. Sohn AH, Garrett DO, Sinkowitz-Cochran RL, et al; Pediatric Prevention Network. Prevalence of nosocomial infections in neonatal intensive care unit patients: results from the first national point-prevalence survey. *J Pediatr*. 2001 Dec;139(6):821-7. [Resumo](#)
44. National Institute for Health and Care Excellence. Sepsis: recognition, diagnosis and early management. September 2017 [internet publication]. [Texto completo](#)
45. Levine MM, Campbell JD, Kotloff KL. Overview of vaccines and immunisation. *Br Med Bull*. 2002;62:1-13. [Texto completo](#) [Resumo](#)
46. Department of Health (UK). Meningococcal B vaccination programme to be introduced. March 2014 [internet publication]. [Texto completo](#)
47. Centers for Disease Control and Prevention. Meningococcal outbreaks. April 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)
48. Robinson CL, Romero JR, Kempe A, et al. Advisory Committee on Immunization Practices recommended immunization schedule for children and adolescents aged 18 years or younger - United States, 2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2017 Feb 10;66(5):134-5. [Texto completo](#) [Resumo](#)
49. World Health Organization. Decade of vaccines - global vaccine action plan 2011-2020. 2013 [internet publication]. [Texto completo](#)
50. Bion J, Richardson A, Hibbert P, et al; Matching Michigan Collaboration & Writing Committee. 'Matching Michigan': a 2-year stepped interventional programme to minimise central venous catheter-blood stream infections in intensive care units in England. *BMJ Qual Saf*. 2013 Feb;22(2):110-23. [Texto completo](#) [Resumo](#)

51. de Souza DC, Barreira ER, Faria LS. The epidemiology of sepsis in childhood. Shock. 2017 Jan;47(1S suppl 1):2-5. [Resumo](#)
52. Weiss SL, Parker B, Bullock ME, et al. Defining pediatric sepsis by different criteria: discrepancies in populations and implications for clinical practice. Pediatr Crit Care Med. 2012 Jul;13(4):e219-26. [Resumo](#)
53. Daniels R, Nutbeam T, McNamara G, et al. The sepsis six and the severe sepsis resuscitation bundle: a prospective observational cohort study. Emerg Med J. 2011 Jun;28(6):507-12. [Texto completo](#) [Resumo](#)
54. Polin RA; Committee on Fetus and Newborn. Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. Pediatrics. 2012 May;129(5):1006-15. [Texto completo](#) [Resumo](#)
55. Garcia-Prats JA, Cooper TR, Schneider VF, et al. Rapid detection of microorganisms in blood cultures of newborn infants utilizing an automated blood culture system. Pediatrics. 2000 Mar;105(3 Pt 1):523-7. [Resumo](#)
56. Kayange N, Kamugisha E, Mwizamholya DL, et al. Predictors of positive blood culture and deaths among neonates with suspected neonatal sepsis in a tertiary hospital, Mwanza-Tanzania. BMC Pediatr. 2010 Jun 4;10:39. [Texto completo](#) [Resumo](#)
57. Pammi M, Flores A, Versalovic J, et al. Molecular assays for the diagnosis of sepsis in neonates. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Feb 25;(2):CD011926. [Texto completo](#) [Resumo](#)
58. Borthwick EMJ, Hill CJ, Rabindranath KS, et al. High-volume haemofiltration for sepsis in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Jan 31;(1):CD008075. [Texto completo](#) [Resumo](#)
59. Levi M, Toh CH, Thachil J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. Br J Haematol. 2009 Apr;145(1):24-33. [Texto completo](#) [Resumo](#)
60. Pontrelli G, De Crescenzo F, Buzzetti R, et al. Accuracy of serum procalcitonin for the diagnosis of sepsis in neonates and children with systemic inflammatory syndrome: a meta-analysis. BMC Infect Dis. 2017 Apr 24;17(1):302. [Texto completo](#) [Resumo](#)
61. Kaplan JM, Wong HR. Biomarker discovery and development in pediatric critical care medicine. Pediatr Crit Care Med. 2011 Mar;12(2):165-73. [Texto completo](#) [Resumo](#)
62. Casado-Flores J, Blanco-Quirós A, Asensio J, et al. Serum procalcitonin in children with suspected sepsis: a comparison with C-reactive protein and neutrophil count. Pediatr Crit Care Med. 2003 Apr;4(2):190-5. [Resumo](#)
63. Stocker M, van Herk W, El Helou S, et al. Procalcitonin-guided decision making for duration of antibiotic therapy in neonates with suspected early-onset sepsis: a multicentre, randomised controlled trial (NeoPIns). Lancet. 2017 Aug 26;390(10097):871-81. [Resumo](#)
64. Dai J, Jiang W, Min Z, et al. Neutrophil CD64 as a diagnostic marker for neonatal sepsis: meta-analysis. Adv Clin Exp Med. 2017 Mar-Apr;26(2):327-32. [Texto completo](#) [Resumo](#)

65. Shahkar L, Keshtkar A, Mirfazeli A, et al. The role of IL-6 for predicting neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Iran J Pediatr*. 2011 Dec;21(4):411-7. [Texto completo](#) [Resumo](#)
66. Shi J, Tang J, Chen D. Meta-analysis of diagnostic accuracy of neutrophil CD64 for neonatal sepsis. *Ital J Pediatr*. 2016 Jun 7;42(1):57. [Texto completo](#) [Resumo](#)
67. Zhou M, Cheng S, Yu J, et al. Interleukin-8 for diagnosis of neonatal sepsis: a meta-analysis. *PLoS One*. 2015 May 21;10(5):e0127170. [Texto completo](#) [Resumo](#)
68. National Institute for Health and Care Excellence. Fever in under 5s. July 2014 [internet publication]. [Texto completo](#)
69. Martin K, Weiss SL. Initial resuscitation and management of pediatric septic shock. *Minerva Pediatr*. 2015 Apr;67(2):141-58. [Texto completo](#) [Resumo](#)
70. Macrae D, Grieve R, Allen E, et al. A randomized trial of hyperglycemic control in pediatric intensive care. *N Engl J Med*. 2014 Jan 9;370(2):107-18. [Texto completo](#) [Resumo](#)
71. Deep A, Sagar H, Goonasekera C, et al. Evolution of acute kidney injury and its association with systemic hemodynamics in children with fluid-refractory septic shock. *Crit Care Med*. 2018 Jul;46(7):e677-83. [Resumo](#)
72. Salazar ML, Eiland LS. Intrathecal baclofen withdrawal resembling serotonin syndrome in an adolescent boy with cerebral palsy. *Pediatr Emerg Care*. 2008 Oct;24(10):691-3. [Resumo](#)
73. Vergnano S, Sharland M, Kazembe P, et al. Neonatal sepsis: an international perspective. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2005 May;90(3):F220-4. [Texto completo](#) [Resumo](#)
74. Koenig JM, Keenan WJ. Group B streptococcus and early-onset sepsis in the era of maternal prophylaxis. *Pediatr Clin North Am*. 2009 Jun;56(3):689-708. [Texto completo](#) [Resumo](#)
75. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Perinatal group B streptococcal disease after universal screening recommendations - United States, 2003-2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2007 Jul 20;56(28):701-5. [Texto completo](#) [Resumo](#)
76. Verani JR, McGee L, Schrag SJ; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of perinatal group B streptococcal disease - revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR Recomm Rep*. 2010;59:1-36. [Texto completo](#) [Resumo](#)
77. Pearson GA, ed. Why children die: a pilot study 2006; England (South West, North East and West Midlands), Wales and Northern Ireland. London: CEMACH; 2008.
78. Parliamentary and Health Service Ombudsman. Time to act: severe sepsis - rapid diagnosis and treatment saves lives. 2013 [internet publication]. [Texto completo](#)
79. Davis AL, Carcillo JA, Aneja RK, et al. American College of Critical Care Medicine clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock. *Crit Care Med*. 2017 Jun;45(6):1061-93. [Texto completo](#) [Resumo](#)

80. Paul R, Neuman MI, Monuteaux MC, et al. Adherence to PALS sepsis guidelines and hospital length of stay. *Pediatrics*. 2012 Aug;130(2):e273-80. [Texto completo](#) [Resumo](#)
81. Paul R, Melendez E, Stack A, et al. Improving adherence to PALS septic shock guidelines. *Pediatrics*. 2014 May;133(5):e1358-66. [Texto completo](#) [Resumo](#)
82. Larsen GY, Mecham N, Greenberg R. An emergency department septic shock protocol and care guideline for children initiated at triage. *Pediatrics*. 2011 Jun;127(6):e1585-92. [Resumo](#)
83. Cruz AT, Perry AM, Williams EA, et al. Implementation of goal-directed therapy for children with suspected sepsis in the emergency department. *Pediatrics*. 2011 Mar;127(3):e758-66. [Resumo](#)
84. Chong SL, Ong GY, Venkataraman A, et al. The golden hours in paediatric septic shock--current updates and recommendations. *Ann Acad Med Singapore*. 2014 May;43(5):267-74. [Resumo](#)
85. Shekerdemian L, Bohn D. Cardiovascular effects of mechanical ventilation. *Arch Dis Child*. 1999 May;80(5):475-80. [Texto completo](#) [Resumo](#)
86. Kleinman ME, de Caen AR, Chameides L, et al. Pediatric basic and advanced life support: 2010 international consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations. *Pediatrics*. 2010 Nov;126(5):e1261-318. [Texto completo](#) [Resumo](#)
87. Perel P, Roberts I, Ker K. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Feb 28;(2):CD000567. [Texto completo](#) [Resumo](#)
88. Akech S, Ledermann H, Maitland K. Choice of fluids for resuscitation in children with severe infection and shock: systematic review. *BMJ*. 2010 Sep 2;341:c4416. [Texto completo](#) [Resumo](#)
89. Carcillo JA. Intravenous fluid choices in critically ill children. *Curr Opin Crit Care*. 2014 Aug;20(4):396-401. [Resumo](#)
90. Medeiros DN, Ferranti JF, Delgado AF, et al. Colloids for the initial management of severe sepsis and septic shock in pediatric patients: a systematic review. *Pediatr Emerg Care*. 2015 Nov;31(11):e11-6. [Resumo](#)
91. National Institute for Health and Care Excellence. Intravenous fluid therapy in children and young people in hospital. December 2015 [internet publication]. [Texto completo](#)
92. 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 Jun;34(6):1589-96. [Resumo](#)
93. Wang XD, Huo XM, Xu MX, et al. Clinical research of timing of application of antibiotics in septic shock of pediatric patients [in Chinese]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2013 Apr;25(4):207-10. [Resumo](#)
94. Weiss SL, Fitzgerald JC, Balamuth F, et al. Delayed antimicrobial therapy increases mortality and organ dysfunction duration in pediatric sepsis. *Crit Care Med*. 2014 Nov;42(11):2409-17. [Texto completo](#) [Resumo](#)

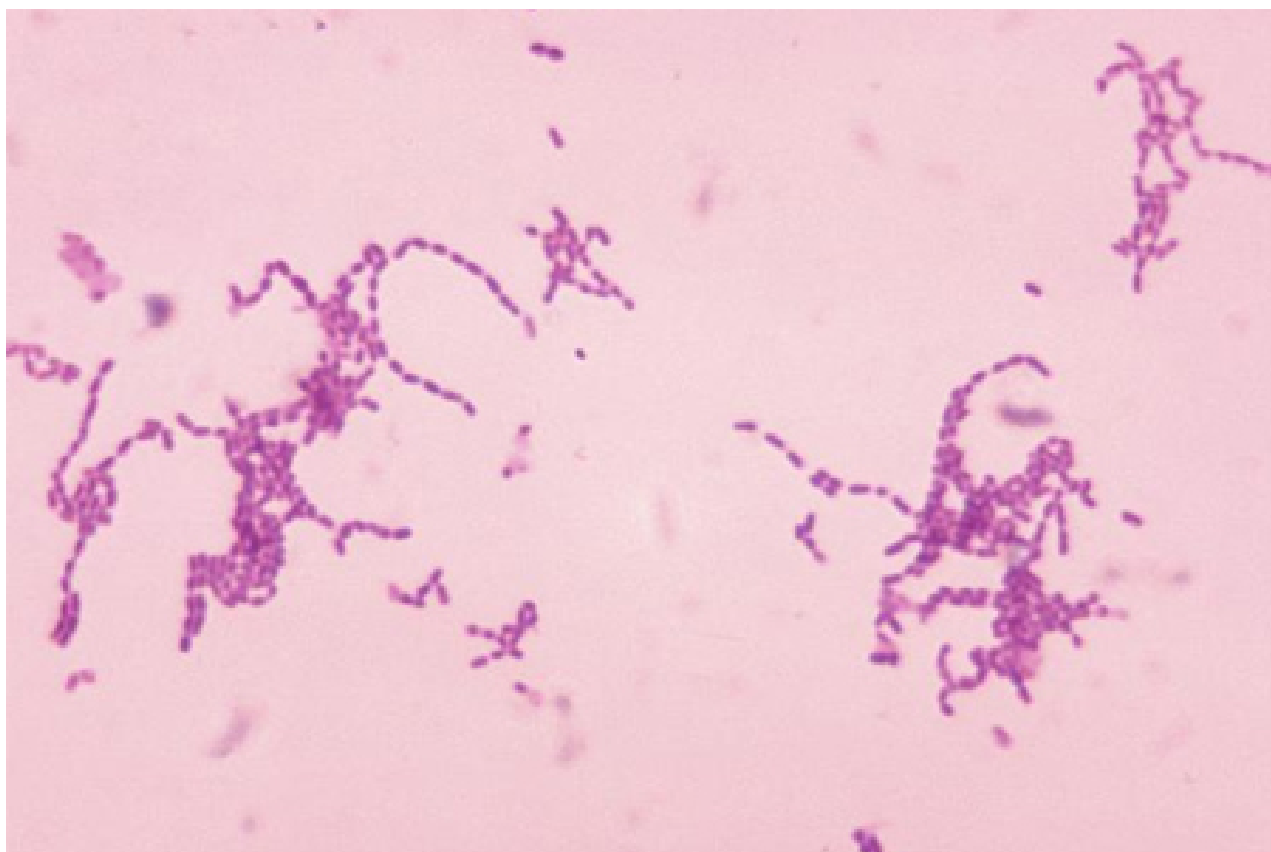
95. National Institute for Health and Care Excellence. Neonatal infection: antibiotics for prevention and treatment. August 2012 [internet publication]. [Texto completo](#)
96. Simmons ML, Durham SH, Carter CW. Pharmacological management of pediatric patients with sepsis. AACN Adv Crit Care. 2012 Oct-Dec;23(4):437-48. [Resumo](#)
97. National Institute for Health and Care Excellence. Neutropenic sepsis: prevention and management in people with cancer. September 2012 [internet publication]. [Texto completo](#)
98. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al; Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. Crit Care Med. 2013;41:580-637. [Resumo](#)
99. Ninis N, Phillips C, Bailey L, et al. The role of healthcare delivery in the outcome of meningococcal disease in children: case-control study of fatal and non-fatal cases. BMJ. 2005 Jun 25;330(7506):1475. [Texto completo](#) [Resumo](#)
100. Ventura AM, Shieh HH, Bousso A, et al. Double-blind prospective randomized controlled trial of dopamine versus epinephrine as first-line vasoactive drugs in pediatric septic shock. Crit Care Med. 2015 Nov;43(11):2292-302. [Resumo](#)
101. de Oliveira CF, de Oliveira DS, Gottschald AF, et al. ACCM/PALS haemodynamic support guidelines for paediatric septic shock: an outcomes comparison with and without monitoring central venous oxygen saturation. Intensive Care Med. 2008 Jun;34(6):1065-75. [Resumo](#)
102. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, et al; ProMISe Trial Investigators. Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. N Engl J Med. 2015 Apr 2;372(14):1301-11. [Texto completo](#) [Resumo](#)
103. ProCESS Investigators, Yealy DM, Kellum JA, et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. N Engl J Med. 2014 May 1;370(18):1683-93. [Texto completo](#) [Resumo](#)
104. ARISE Investigators; ANZICS Clinical Trials Group, Peake SL, Delaney A, et al. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. N Engl J Med. 2014 Oct 16;371(16):1496-506. [Texto completo](#) [Resumo](#)
105. Ozturk MA, Gunes T, Koklu E, et al. Oral nystatin prophylaxis to prevent invasive candidiasis in neonatal intensive care unit. Mycoses. 2006 Nov;49(6):484-92. [Resumo](#)
106. Hsieh E, Smith PB, Jacqz-Aigrain E, et al. Neonatal fungal infections: when to treat? Early Hum Dev. 2012 May;88(suppl 2):S6-10. [Texto completo](#) [Resumo](#)
107. El-Wiher N, Cornell TT, Kissoon N, et al. Management and treatment guidelines for sepsis in pediatric patients. Open Inflamm J. 2011 Oct 7;4(suppl 1-M11):101-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
108. Karam O, Tucci M, Ducruet T, et al. Red blood cell transfusion thresholds in pediatric patients with sepsis. Pediatr Crit Care Med. 2011 Sep;12(5):512-8. [Resumo](#)
109. Holst LB, Haase N, Wetterslev J, et al. Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock. N Engl J Med. 2014 Oct 9;371(15):1381-91. [Texto completo](#) [Resumo](#)

110. Zimmerman JJ. A history of adjunctive glucocorticoid treatment for pediatric sepsis: moving beyond steroid pulp fiction toward evidence-based medicine. *Pediatr Crit Care Med*. 2007 Nov;8(6):530-9. [Resumo](#)
111. Aneja R, Carcillo JA. What is the rationale for hydrocortisone treatment in children with infection-related adrenal insufficiency and septic shock? *Arch Dis Child*. 2007 Feb;92(2):165-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
112. Laupland KB, Kirkpatrick AW, Delaney A. Polyclonal intravenous immunoglobulin for the treatment of severe sepsis and septic shock in critically ill adults: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2007 Dec;35(12):2686-92. [Resumo](#)
113. Ohlsson A, Lacy JB. Intravenous immunoglobulin for suspected or proven infection in neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Mar 27;(3):CD001239. [Texto completo](#) [Resumo](#)
114. Alejandria MM, Lansang MD, Dans LF, et al. Intravenous immunoglobulin for treating sepsis, severe sepsis and septic shock. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Sep 16;(9):CD001090. [Texto completo](#) [Resumo](#)
115. INIS Collaborative Group, Brocklehurst P, Farrell B, King A, et al. Treatment of neonatal sepsis with intravenous immune globulin. *N Engl J Med*. 2011 Sep 29;365(13):1201-11. [Texto completo](#) [Resumo](#)
116. Marlow N, Morris T, Brocklehurst P, et al. A randomised trial of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor for neonatal sepsis: outcomes at 2 years. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2013 Jan;98(1):F46-53. [Texto completo](#) [Resumo](#)
117. Carr R, Brocklehurst P, Doré CJ, et al. Granulocyte-macrophage colony stimulating factor administered as prophylaxis for reduction of sepsis in extremely preterm, small for gestational age neonates (the PROGRAMS trial): a single-blind, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2009 Jan 17;373(9659):226-33. [Resumo](#)
118. Bagshaw SM, Brophy PD, Cruz D, et al. Fluid balance as a biomarker: impact of fluid overload on outcome in critically ill patients with acute kidney injury. *Crit Care*. 2008;12(4):169. [Texto completo](#) [Resumo](#)
119. Boschee ED, Cave DA, Garros D, et al. Indications and outcomes in children receiving renal replacement therapy in pediatric intensive care. *J Crit Care*. 2014 Feb;29(1):37-42. [Resumo](#)
120. Harris E, Schulzke SM, Patole SK. Pentoxifylline in preterm neonates: a systematic review. *Paediatr Drugs*. 2010 Oct 1;12(5):301-11. [Resumo](#)
121. Pammi M, Haque KN. Pentoxifylline for treatment of sepsis and necrotizing enterocolitis in neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Mar 9;(3):CD004205. [Texto completo](#) [Resumo](#)
122. Adel M, Awad HA, Abdel-Naim AB, et al. Effects of pentoxifylline on coagulation profile and disseminated intravascular coagulation incidence in Egyptian septic neonates. *J Clin Pharm Ther*. 2010 Jun;35(3):257-65. [Resumo](#)

123. Skarda DE, Mulier KE, Myers DE, et al. Dynamic near-infrared spectroscopy measurements in patients with severe sepsis. *Shock*. 2007 Apr;27(4):348-53. [Resumo](#)
124. Mesquida J, Masip J, Gili G, et al. Thenar oxygen saturation measured by near infrared spectroscopy as a noninvasive predictor of low central venous oxygen saturation in septic patients. *Intensive Care Med*. 2009 Jun;35(6):1106-9. [Resumo](#)
125. Lima A, van Bommel J, Jansen TC, et al. Low tissue oxygen saturation at the end of early goal-directed therapy is associated with worse outcome in critically ill patients. *Crit Care*. 2009;13(suppl 5):S13. [Texto completo](#) [Resumo](#)
126. Friedman G, Silva E, Vincent JL. Has the mortality of septic shock changed with time? *Crit Care Med*. 1998 Dec;26(12):2078-86. [Resumo](#)
127. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*. 2001 Jul;29(7):1303-10. [Resumo](#)
128. Watson RS, Carcillo JA. Scope and epidemiology of pediatric sepsis. *Pediatr Crit Care Med*. 2005 May;6(3 suppl):S3-5. [Resumo](#)
129. Fiser RT, West NK, Bush AJ, et al. Outcome of severe sepsis in pediatric oncology patients. *Pediatr Crit Care Med*. 2005 Sep;6(5):531-6. [Resumo](#)
130. Inwald DP, Tasker RC, Peters MJ, et al; Paediatric Intensive Care Society Study Group (PICS-SG). 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 May;94(5):348-53. [Resumo](#)
131. Han YY, Carcillo JA, Dragotta MA, et al. Early reversal of pediatric-neonatal septic shock by community physicians is associated with improved outcome. *Pediatrics*. 2003 Oct;112(4):793-9. [Resumo](#)
132. Wheeler AP, Bernard GR. Treating patients with severe sepsis. *N Engl J Med*. 1999 Jan 21;340(3):207-14. [Resumo](#)
133. Hollenberg SM, Ahrens TS, Annane D, et al. Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients: 2004 update. *Crit Care Med*. 2004 Sep;32(9):1928-48. [Resumo](#)
134. Haller S, Deindl P, Cassini A, et al. Neurological sequelae of healthcare-associated sepsis in very-low-birthweight infants: umbrella review and evidence-based outcome tree. *Euro Surveill*. 2016;21(8):30143. [Resumo](#)
135. Kukreti V, Shamim M, Khilnani P. Intensive care unit acquired weakness in children: critical illness neuropathy and myopathy. *Indian J Crit Care Med*. 2014 Feb;18(2):95-101. [Texto completo](#) [Resumo](#)
136. Neu J, Walker WA. Necrotizing enterocolitis. *N Engl J Med*. 2011 Jan 20;364(3):255-64. [Texto completo](#) [Resumo](#)

137. Drop LJ, Laver MB. Low plasma ionized calcium and response to calcium therapy in critically ill man. *Anesthesiology*. 1975 Sep;43(3):300-6. [Resumo](#)
138. van de Wetering MD, van Woensel JB, Lawrie TA. Prophylactic antibiotics for preventing Gram positive infections associated with long-term central venous catheters in oncology patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Nov 25;(11):CD003295. [Texto completo](#) [Resumo](#)

Imagens



IMAGES

Figura 1: Fotomicrografia de bactérias da espécie Streptococcus com coloração de Gram

Imagem fornecida pela Public Health Image Library dos Centros de Controle e Prevenção de Doenças dos EUA

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,000
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Akash Deep, MD, FRCPCH

Director

Paediatric Intensive Care Unit, King's College Hospital, London, UK

DIVULGAÇÕES: AD declares that he has no competing interests.

// Reconhecimentos:

Dr Akash Deep would like to gratefully acknowledge Dr Jeremy Tong and Dr Adrian Plunkett, previous contributors to this topic. JT and AP are authors involved in the Paediatric Sepsis Six initiative, cited in this topic.

// Colegas revisores:

Saul N. Faust, MA, MBBS, FRCPCH, PhD, FHEA

Professor of Paediatric Immunology & Infectious Diseases

Director, NIHR Wellcome Trust Clinical Research Facility, University of Southampton, Southampton, UK

DIVULGAÇÕES: SNF declares that he has no competing interests.

Mohan Pammi, MBBS, MD, MRCPCH

Assistant Professor

Texas Children's Hospital and Baylor College of Medicine, Houston, TX

DIVULGAÇÕES: MP declares that he has no competing interests.

Jerry J. Zimmerman, MD, PhD

Faculty, Pediatric Critical Care Medicine

Seattle Children's Hospital, University of Washington School of Medicine, Seattle, WA

DIVULGAÇÕES: JJZ receives research grant support from NIH/NICHD and ImmuneXpress; travel reimbursement from the Society of Critical Care Medicine to attend board meetings; and royalties from Elsevier for action as a co-editor for the textbook Pediatric Critical Care.