

BMJ Best Practice

Sepse em crianças

Direto ao local de atendimento



Última atualização: Sep 19, 2024

Índice

Visão geral	3
Resumo	3
Definição	3
Teoria	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	6
Classificação	8
Caso clínico	9
Diagnóstico	10
Abordagem	10
História e exame físico	16
Fatores de risco	18
Investigações	21
Diagnósticos diferenciais	26
Critérios	28
Rastreamento	32
Tratamento	33
Abordagem	33
Visão geral do algoritmo de tratamento	43
Algoritmo de tratamento	45
Novidades	66
Prevenção primária	66
Prevenção secundária	67
Acompanhamento	68
Monitoramento	68
Complicações	69
Prognóstico	72
Diretrizes	73
Diretrizes diagnósticas	73
Diretrizes de tratamento	75
Recursos online	77
Tabelas de evidência	78
Referências	85
Imagens	102
Aviso legal	103

Resumo

A sepse em crianças pode apresentar-se inicialmente com sintomas inespecíficos e não localizados (especialmente em faixas etárias mais jovens). Portanto, é importante ter um limiar baixo para suspeitar de sepse como quadro clínico inicial de sepse.

Em virtude da natureza urgente da sepse e do choque séptico, quando existe suspeita de sepse com base clínica, geralmente é melhor iniciar as investigações e o tratamento de sepse em conjunto, incluindo a ressuscitação fluidica e a administração de antibióticos. Esse tratamento deve ser mantido até que a sepse seja descartada.

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 rapidamente possível e sempre dentro da primeira hora após o reconhecimento da sepse.

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 tem sido definida com base na presença ou ausência da 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] Da mesma forma, em crianças, agora é recomendado que, como qualquer condição com risco de vida é grave, o termo "sepse grave" é redundante.[5]

Em 2020, a Surviving Sepsis Campaign propôs uma definição para choque séptico em crianças: "infecção grave que causa disfunção cardiovascular (inclusive hipotensão, necessidade de tratamento com medicação vasoativa ou comprometimento da perfusão)".[6] Posteriormente, os novos critérios de sepse de Phoenix para sepse e choque séptico em crianças foram validados pela Força-Tarefa de Definição de Sepse Pediátrica da Sociedade de Medicina Intensiva em 2024. Os critérios de sepse de Phoenix têm como objetivo identificar disfunções orgânicas com risco de vida devido à infecção; no entanto, não são uma ferramenta de rastreamento para sepse.[5] [7]

Epidemiologia

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 mortalidade de crianças com sepse varia de 4% a 50%, dependendo da gravidade da doença, dos fatores de risco e da localização geográfica.[6] Em 2017, a Organização Mundial da Saúde relatou as seguintes principais causas de morte entre crianças com menos de 5 anos: complicações do nascimento pré-termo, infecções respiratórias agudas, complicações relacionadas ao parto, diarreia e anomalias congênitas.[4] Em crianças pós-neonatais com menos de 5 anos de idade, as principais causas de morte foram infecções respiratórias agudas e diarreia.[4]

O estudo Global Burden of Disease estimou que, em 2017, havia 20.3 milhões (intervalo de incerteza de 95% [IU] 14.0 a 29.7) casos incidentes de sepse em todo o mundo entre crianças menores de 5 anos e 4.9 milhões (3.5 a 7.0) casos incidentes de sepse entre crianças e adolescentes de 5 a 19 anos.[13] Dois grandes estudos de coorte descreveram a incidência anual de "sepse grave" em crianças (definidas como <20 anos de idade) em internações agudas em hospitais de sete estados norte-americanos.[14] [15] Esses estudos mostraram um aumento da incidência anual de "sepse grave" entre 1995 e 2005 (0.56-0.89 casos/1000 crianças, respectivamente, 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]

Uma revisão sistemática estimou uma carga global de 1.2 milhão de casos de sepse infantil por ano.[16] Estudos publicados também descreveram a prevalência da "sepse grave" entre pacientes internados em unidades de terapia intensiva pediátricas (UTIPs). Em um grande estudo multicêntrico de coorte usando dados de 42 UTIs dos EUA, relatou-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.[17] Um grande estudo internacional de prevalência (Sepsis PRevalence, OUtcomes, and Therapies [SPROUT]) de "sepse grave" revelou que a prevalência global de "sepse grave" em UTIs pediátricas é de 8.2% (intervalo de confiança [IC] de 95%: 7.6% a 8.9%).[18] 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.[19]

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.

Sepse neonatal de início precoce (SIP):[9] [20][21] [22]

- Definida como sepse neonatal ocorrendo nas primeiras 72 horas de vida.

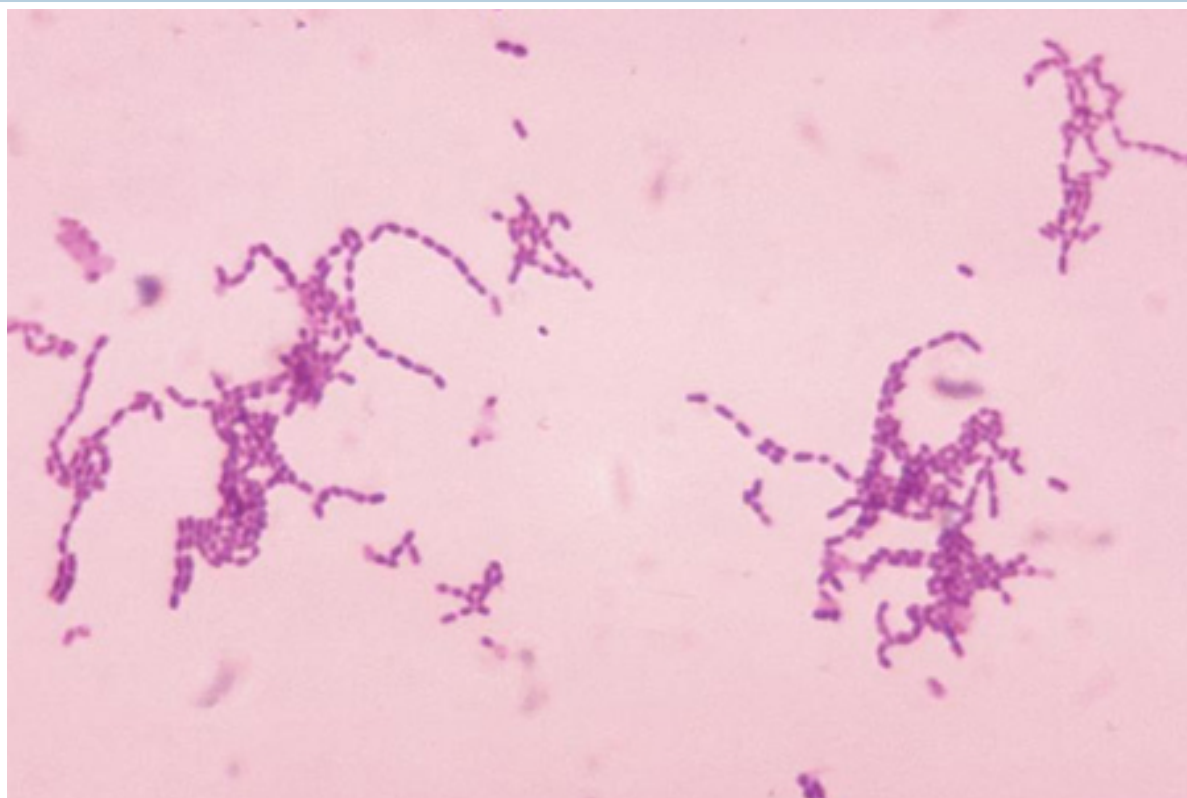
- Estreptococos do grupo B e bacilos gram-negativos (especialmente *Escherichia coli*) são, de longe, os patógenos causadores mais comuns da SIP.
- *Staphylococcus aureus* e estafilococos coagulase-negativos, *Haemophilus influenzae* e enterococos são responsáveis pela maior parte das etiologias bacterianas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

Sepses neonatal de início tardio (SIT):[10][20] [23]

- Definida como sepse neonatal ocorrendo depois das primeiras 72 horas até 1 mês de vida.
- Estafilococos coagulase-negativos são 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:[4] [14][24]

- O *Streptococcus pneumoniae* ainda é a principal causa de infecção bacteriana grave na infância.
- A *Neisseria meningitidis* ocorre em uma distribuição etária bimodal que afeta crianças pequenas e adolescentes. Ela é menos comum desde o início da vacinação.
- *S. aureus* e estreptococos do grupo A podem causar sepse em crianças previamente saudáveis. Notificações acima do normal de escarlatina e doença invasiva por estreptococo do grupo A (iGAS) foram relatadas na Inglaterra na temporada de 2022-2023.[25]
- A *H. influenzae* tipo b é uma causa importante de sepse no mundo inteiro, mas é rara em países desenvolvidos em virtude da vacinação.
- A *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).



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*

Lactentes e crianças hospitalizadas:[26]

- 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:[27] [28]

- 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:[29]

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

Outros organismos:[15]

- 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 em crianças.

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.[30] 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 também liberam citocinas pró-inflamatórias que causam vasodilatação e permeabilidade vascular (extravasamento capilar).[30] Na resposta normal do hospedeiro, essa resposta pró-inflamatória é regulada e localizada por uma resposta anti-inflamatória simultânea.[30] 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 novas pesquisas sugerem que ele possa ser uma simplificação exagerada. A fisiopatologia pode incluir processos como disfunção do endotélio, morte celular, desarranjo 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.[30] 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.[30] 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.[31] A coagulação frequentemente é desequilibrada na sepse por conta da ativação das vias de coagulação pelo endotélio ativado.[30] 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, um efeito direto sobre o coração decorrente de mediadores circulantes pode reduzir o desempenho do miocárdio, contribuindo para diminuição do débito cardíaco e choque.[32]

Morte celular:

- A natureza exata da morte celular na sepse é uma área de pesquisas contínuas, e necessita 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.[33]
- 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.[33]

Desequilíbrio bioenergético:

- A insuficiência de órgãos na sepsis 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.[34]
- A origem dessa resposta é obscura, mas foi proposto que a disfunção mitocondrial e a insuficiência de energia resultante na sepsis constituam uma resposta adaptativa.[35]

Imunoparalisia:

- Em associação com a resposta pró-inflamatória sistêmica, a resposta do hospedeiro na sepsis também inclui uma resposta anti-inflamatória concomitante. Isso é conhecido como síndrome da resposta anti-inflamatória compensatória.[36]
- A procedência evolucionária dessa resposta pode ser uma resposta contrarregulatória ou adaptativa para restringir e controlar a resposta pró-inflamatória.[37]
- 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.[38] [39]

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.[40]

Classificação

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. [8] 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: sepsis neonatal que ocorre nas primeiras 72 horas de vida[9]
- Sepsis neonatal de início tardio: sepsis neonatal que ocorre após as primeiras 72 horas de vida.[10]

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.

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.^[11] 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 vasoconstritor ("frio") com profunda vasoconstrição periférica e contratilidade miocárdica comprometida. Entretanto, outro modo de manifestação é o choque vasodilatador ("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 na sepse hospitalar.^[12]

Abordagem

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.^{[6] [50] [57]}

A detecção pode ser difícil porque o quadro clínico da sepse pode ser sutil e inespecífico. Portanto, um limiar baixo para a suspeita de sepse é importante. O objetivo é identificar aqueles com risco de deterioração para uma possível sepse, antes que ela 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.^{[24] [50]} A preocupação dos pais em relação ao comportamento da criança ou ao quadro clínico deve sempre ser levada em consideração como um indicador importante.^[50]

Mesmo quando um diagnóstico de sepse parece improvável no momento da apresentação, as informações fornecidas aos pais ou cuidadores devem incluir:^[50]

- Uma instrução específica para procurar orientações adicionais se os sintomas de alerta aparecerem ou se houver agravamento na condição do paciente
- Indicação de quando e como ter acesso a cuidados adicionais ("rede de segurança")

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.^[50] 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 dar suporte ao diagnóstico, este é 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.^[58]

Portanto, como o tempo é crítico na sepse 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 descartada.

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.

A síndrome da resposta inflamatória sistêmica (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 $<10^{\circ}$ 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 sepsis precoce.[59]

Embora os critérios de sepsis pediátrica acima ainda sejam usados clinicamente, o consenso de especialistas agora recomenda a adoção do novo Phoenix Sepsis Score em crianças no lugar dos critérios acima para SRIS.[5] Essa mudança ocorre principalmente devido às limitações dos critérios para SRIS, incluindo suas propriedades preditivas precárias e o uso do termo *sepsis grave*, que agora é considerado redundante. Dados de pesquisa também descobriram que a maioria dos pediatras usava o termo *sepsis* para se referir à infecção com disfunção orgânica com risco de vida, o que difere dos critérios anteriores de sepsis pediátrica usados nos critérios de SRIS.[5]

É importante observar que o Phoenix Sepsis Score é indicado para o diagnóstico de sepsis (ou seja, infecção com disfunção orgânica com risco de vida) e não como uma ferramenta de rastreamento para possível sepsis antes que a disfunção orgânica se torne evidente.[5] É altamente recomendável que ferramentas de rastreamento locais para reconhecer os primeiros sinais de sepsis continuem sendo utilizadas. Os critérios de Phoenix não foram desenvolvidos para substituir as ferramentas de rastreamento existentes.

Para o diagnóstico de sepsis, 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 sepsis deve ser considerada se a temperatura central for $>38^{\circ}\text{C}$ ($>100^{\circ}\text{F}$).

Em lactentes jovens, neonatos a termo e prematuros, os sintomas e sinais de sepsis frequentemente são vagos e inespecíficos, de forma que um limiar de diagnóstico baixo deve ser adotado. A sepsis 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 pode apresentar episódios de bradicardia de início recente, apneias ou intolerância alimentar como primeiros sinais de sepsis. Em crianças mais velhas, vale a pena manter um baixo limiar para diagnóstico de sepsis se uma doença aguda ainda não tiver sido explicada por completo.

Em todas as faixas etárias, se a sepsis tiver evoluído, o paciente poderá desenvolver sepsis ou choque séptico. O choque séptico pode se manifestar em 2 quadros clínicos principais: choque vasoconstritor ("frio") e choque vasodilatador ("quente").

Choque vasoconstritor:

- Constitui a manifestação mais comum de sepsis adquirida na comunidade em lactentes e crianças pequenas.[12]
- 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 vasodilatador:

- A aparência clínica do choque vasodilatador 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 vasodilatador é a apresentação mais comum em crianças mais velhas (e em adultos) com sepse e pode ser mais comum na sepse hospitalar.[12]

O uso de sinais clínicos isoladamente para distinguir entre esses estados não é mais recomendado, pois estudos observacionais demonstraram correlação pobre entre as avaliações clínicas e o débito cardíaco, e a resistência vascular sistêmica medida por monitoramento avançado. No entanto, a distinção pode ser útil quando o monitoramento hemodinâmico avançado estiver disponível.[6]

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 delirium 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.[50]

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 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 um distanciamento dos critérios de SIRS e do escore de determinação da falência orgânica relacionada à sepse recomendado pelas diretrizes do consenso internacional, o National Institute for Health and Care Excellence (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:[50]

- 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.[50]

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] (<https://www.nice.org.uk/guidance/ng143/chapter/recommendations#table-1-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, a hemocultura é um exame importante.[9] [60] [61] 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.[6]

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.[9]

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.[62]

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.[9] [46] 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 $>15 \times 10^9/L$. [50] A punção lombar geralmente é contraindicada em crianças com sepse 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 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 para vírus do herpes simples (sangue e líquido cefalorraquidiano) se a infecção por herpes simples neonatal for uma possibilidade e busque auxílio de um especialista.[63]

Apesar de uma amostragem microbiológica adequada, é importante lembrar que, em muitas crianças com sepse, o patógeno não será identificado. Isso é conhecido como sepse com cultura negativa.[64]

Os ensaios moleculares têm sido colocados em prática, com a vantagem de oferecer resultados rápidos.[65] 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.[66] 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 com sepse presumida em um futuro próximo.

Biomarcadores para disfunção de órgãos

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

- 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 sepse.

- Lactato sérico: um lactato sérico elevado é um marcador de gravidade da doença na sepse. Ele é causado pela estimulação dos adrenorreceptores beta pelas catecolaminas endógenas que causam a suprarregulação da glicólise, levando à produção de uma grande quantidade de piruvato. Essa produção excede a capacidade de uso do ciclo do ácido tricarboxílico, e o excesso de piruvato é transformado em lactato. Normalmente, o lactato está elevado na sepse ou no choque séptico. Em determinadas situações, a lactatemia pode representar uma redução no fornecimento de oxigênio.[67]
- Eletrólitos séricos: frequentemente alterados.
- Creatinina sérica: a creatinina sérica elevada fornece evidências de lesão renal aguda.[3]
- Testes da função hepática (TFHs): bilirrubina elevada e/ou aspartato aminotransferase/alanina aminotransferase elevada indicam disfunção hepática.[3]
- Coagulogramas: no contexto de sepse e trombocitopenia, uma razão normalizada internacional (INR) >2, tempo de tromboplastina parcial (TTP) ativada prolongado, nível de fibrinogênio diminuído e dímero D elevado são indicativos de coagulação intravascular disseminada.[3] [68]
- Hemograma completo: trombocitopenia (e razão normalizada internacional [INR] prolongada) no contexto de sepse 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 sepse. 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 sepse e choque séptico. Uma questão essencial (particularmente na terapia intensiva) é o problema de distinguir sepse 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, apresentando maior precisão para o diagnóstico de sepse, em comparação com a proteína C-reativa em neonatos e crianças mais velhas.[69] [70] [71] [72] [73] [74] Também há evidências de que as tendências de procalcitonina podem ser usadas para reduzir a duração da antibioticoterapia e o tempo de internação hospitalar.[75]

Outros biomarcadores (por exemplo, CD64, interleucina [IL]-6, IL-8, IL-18, espectrometria de massa, expressão de ácido ribonucleico mensageiro [RNA] específico) são considerados novidades e ainda não são amplamente usados ou validados, embora sejam significativamente promissores no futuro.[76] [77] [78] [79] [80]

Exames por imagem

Investigações por exame de imagem específicas serão indicadas de acordo com o quadro clínico, mas bebês e crianças pequenas com dificuldade respiratória no contexto de suspeita de sepse devem ser submetidos a radiografia torácica para avaliar alterações pneumônicas (por exemplo, condensação lobar na broncopneumonia); a tomografia computadorizada (TC) também pode desempenhar um papel importante na avaliação de pacientes com suspeita de sepse; no entanto, o aumento da exposição à radiação ionizante deve ser considerado.[81] Se os sintomas não sugerirem a origem da suspeita de

sepse, a radiografia torácica também seria uma investigação inicial apropriada, com consideração de ultrassonografia abdominal ou TC, se apropriado.[81]

História e exame físico

Principais fatores diagnósticos

presença de fatores de risco (comuns)

- 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).[47] [48]

febre ou baixa temperatura corporal (comuns)

- Febre é definida como temperatura corporal elevada acima da variação diária normal (isto é, acima de 37.5 °C [99.5 °F]).[82] 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 limiar menor é necessário em neonatos e pacientes neutropênicos, nos quais a sepse deve ser considerada se a temperatura central for >38 °C (>100 °F).[83]
- 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 (comuns)

- 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] [84] Pode-se observar apneia, gemência ou batimento da asa do nariz em neonatos e lactentes.[83] O diagnóstico clínico deve ter precedência sobre qualquer classificação ou parâmetros formais em situações de emergência.

taquicardia (comuns)

- A taquicardia (geralmente 2 desvios padrão acima da frequência cardíaca normal padronizada por idade) é uma característica comum da sepse.[3] [84]
- 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) (comuns)

- 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 (comuns)

- Na sepse ou no choque séptico, a diminuição do fornecimento de oxigênio 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 sepse.[50]
- Frequentemente melhora transitoriamente com ressuscitação fluídica inicial.

perfusão periférica deficiente (comuns)

- A maioria dos bebês e crianças pequenas com choque séptico adquirido na comunidade tipicamente apresentam choque vasoconstritor ("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 (comuns)

- Os sinais e sintomas clínicos de sepse 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 sepse.
- As características típicas incluem instabilidade de temperatura, intolerância alimentar de início recente, distensão abdominal, apneias e episódios de bradicardia.[83]

fraldas secas/débito urinário diminuído (comuns)

- 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.

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

- Sinais de insuficiência circulatória

baixa saturação de oxigênio (comuns)

- Sinal de insuficiência circulatória

vasoplegia (incomuns)

- 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 vasodilatador ("quente") (vasoplegia com enchimento capilar "relâmpago", extremidades quentes e pulsos amplos).

erupção cutânea purpúrea que não desaparece à digitopressão (incomuns)

- 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 por *Streptococcus pneumoniae*.

Outros fatores diagnósticos

hipotensão (incomuns)

- 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.
- A hipotensão nas crianças é determinada por padrões específicos para cada idade. Em crianças ≥ 12 anos de idade, uma pressão arterial sistólica < 90 mmHg ou uma redução da pressão arterial sistólica > 40 mmHg da linha basal é um critério de alto risco para sepse.[50]

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

- 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).

Fatores de risco

Fortes

imunodeficiência

- Uma grande variedade de causas de imunodeficiência tem sido descrita em crianças, inclusive malignidade, medicamentos imunossupressores (por exemplo, corticosteroides, quimioterapia e condicionamento para transplante de células-tronco hematológicas), imunodeficiências primárias (por exemplo, imunodeficiência combinada grave), imunodeficiências adquiridas (por exemplo, HIV) e desnutrição.[41] 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 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.[42]

- 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.[43]

idade mais precoce (principalmente neonatos)

- Em geral, o risco de sepse 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 por ano em comparação com 0.56 caso por 1000 habitantes por ano). 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.[45]
- 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.[45] O risco aumenta com o grau de prematuridade,[46] e o peso muito baixo ao nascer representa um risco significativo.[15]

fatores de risco perinatais de infecção (neonatos)

- Os seguintes fatores de risco relacionados ao nascimento estão associados a um aumento do risco de sepse neonatal:[47] [48] fatores maternos como 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 nutrição parenteral, ventilação mecânica, acesso venoso central crônico e o uso de cateteres vasculares (arteriais, venosos centrais ou periféricos).[49]

cirurgia recente ou outros procedimentos invasivos

- O risco de sepse é alto em crianças após cirurgia ou outros procedimentos invasivos.[50]

integridade cutânea prejudicada

- O risco de sepse é maior em crianças com algum dano à integridade cutânea (por exemplo, cortes, queimaduras, vesículas ou infecção cutânea).[50]

Fracos

sexo masculino

- A incidência de sepses 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 "sepses 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 fenómeno é consistente com estudos prévios que demonstraram desfechos clínicos piores mais amplos para o sexo masculino em bebês prematuros.^[44]

Investigações

Primeiro exame a ser solicitado

Exame	Resultado
Hemograma completo com diferencial - 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 sepse. - 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 sepse pode indicar o início da coagulação intravascular disseminada, caso esteja associada à coagulopatia.	variável
glicose sérica - 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].[85] - Hiperglicemia é comum como parte da resposta ao estresse na sepse. 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
hemocultura - Muitos lactentes e crianças pequenas com sepse têm bacteremia primária, portanto a hemocultura é um exame importante.[9] [60] [61] - 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.[9] - 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.[62]	uma hemocultura positiva pode confirmar bacteremia e fornecer informações sobre o patógeno, incluindo as sensibilidades a antibióticos
urinálise A urinálise deve ser considerada em crianças mais velhas que tenham sintomas sugestivos de infecção do trato urinário.	pode ser positiva para nitritos e/ou leucócitos nas infecções do trato urinário
urocultura 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	uma cultura positiva de urina pode confirmar infecção bacteriana do trato urinário e fornecer informações sobre o patógeno,

Exame	Resultado
vida, uma cultura positiva de urina possa simplesmente refletir uma bacteremia grave). • Pode não ser possível até depois da ressuscitação fluidica.	incluindo sensibilidades a antibióticos
gasometria • 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 deficit de base é um marcador essencial de sepse 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 ($\text{PaO}_2/\text{fração do oxigênio inspirado } [\text{FiO}_2]$) <40 (na ausência de cardiopatia cianótica ou de doença pulmonar preexistente conhecida). • Hipercapnia: $\text{PaCO}_2 >8.64 \text{ kPa } (>65 \text{ mmHg})$, ou $2.66 \text{ kPa } (20 \text{ mmHg})$ acima do nível basal. • Uma necessidade elevada de FiO_2 é indicativa de insuficiência respiratória relacionada à sepse.[3]	grande deficit de base; hipoxemia e/ou hipercapnia
lactato sérico • Um lactato sérico elevado é um marcador de gravidade da doença na sepse. Ele é causado pela estimulação dos adrenorreceptores beta pelas catecolaminas endógenas que causam a suprarregulação da glicólise, levando à produção de uma grande quantidade de piruvato. Essa produção excede a capacidade de uso do ciclo do ácido tricarboxílico, e o excesso de piruvato é transformado em lactato. Normalmente, o lactato está elevado na sepse ou no choque séptico. Em determinadas situações, a lactatemia pode representar uma redução no fornecimento de oxigênio.[67] A gravidade de lactato elevado na apresentação à terapia intensiva pode indicar lesão renal aguda iminente.[86] • 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.	níveis elevados são um marcador de gravidade da doença na sepse e sugerem choque séptico
eletrólitos séricos • Os eletrólitos séricos frequentemente estão alterados. Eles devem ser medidos em relação à linha basal e regularmente, até o paciente melhorar.	alterados
creatinina sérica • 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 • 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 • No contexto de sepse e trombocitopenia, os resultados (ou seja, $\text{INR} >2$; TTP ativada prolongado, nível de fibrinogênio diminuído	anormal

Exame	Resultado
e dímero D elevado) são indicativos de coagulação intravascular disseminada.[3] [68]	
proteína C-reativa 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 - Bebês e crianças pequenas com desconforto respiratório no contexto de suspeita de sepse devem ser submetidos a uma radiografia torácica para avaliar alterações pneumônicas (por exemplo, condensação lobar na broncopneumonia). - Frequentemente adiada até o estabelecimento de suporte ventilatório. - Se os sintomas não sugerirem a origem da suspeita de sepse, a radiografia torácica também seria uma investigação inicial apropriada.[81]	pode revelar foco de infecção, principalmente em crianças mais velhas

Outros exames a serem considerados

Exame	Resultado
punção lombar - 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.[9] [46] [87] A glicose sanguínea deve ser medida imediatamente antes da punção lombar, para que a razão entre o líquido cefalorraquidiano e a glicose sanguínea possa ser calculada.[87] - 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 $>15 \times 10^9/L$. [50] - A punção lombar geralmente é contraindicada em crianças com sepse até que o paciente esteja estabilizado.	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
análise meningocócica da reação em cadeia da polimerase Pode ser considerada para ajudar a confirmar o diagnóstico em casos clínicos duvidosos ou suspeitos de sepse meningocócica.	positiva em infecção por Neisseria meningitides
cultura da lavagem broncoalveolar A coleta de amostras 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.	uma cultura positiva pode confirmar infecção bacteriana e fornecer informações sobre o patógeno, incluindo sensibilidades a antibióticos
reação em cadeia da polimerase do vírus do herpes simples (HSV) (sangue e líquido cefalorraquidiano) - A infecção por herpes simples neonatal (seja no sistema nervoso central ou disseminada) é muito rara, mas é importante considerá-la em crianças com sepse. - Considere realizar se a infecção por herpes simples neonatal for uma possibilidade.	positivo (sistema nervoso central ou infecção por vírus do herpes simples [HSV] disseminada)
tomografia computadorizada (TC) do tórax A TC pode desempenhar um papel importante na avaliação de pacientes com suspeita de sepse. O aumento da exposição à radiação com esta investigação deve ser considerado.[81]	pode revelar foco de infecção
Ultrassonografia abdominal Se os sintomas não sugerirem a origem da suspeita de sepse, pode ser apropriado considerar a ultrassonografia abdominal.[81]	pode revelar foco de infecção
tomografia computadorizada (TC) abdominal Se os sintomas não sugerirem a origem da suspeita de sepse, pode ser apropriado considerar a realização de uma TC abdominal.[81]	pode revelar foco de infecção

Novos exames

Exame	Resultado
procalcitonina sérica • 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, apresentando maior precisão para o diagnóstico de sepse, em comparação com a proteína C-reativa em neonatos e crianças mais velhas.[69] [70] [71] [72] [73] [74] Também há evidências de que as tendências de procalcitonina podem ser usadas para reduzir a duração da antibioticoterapia e o tempo de internação hospitalar.[75]	elevado
novos biomarcadores • 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 não são amplamente usados ou validados, embora sejam significativamente promissores.	positiva
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. • 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.[66]	pode ser positivo para o organismo e orienta a terapêutica antimicrobiana

Diagnósticos diferenciais

Condição	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Doença do coronavírus 2019 (COVID-19)	• Contato próximo com um caso suspeito ou confirmado nos 14 dias anteriores ao início dos sintomas. • Pode ser difícil distinguir clinicamente da pneumonia bacteriana. Além de febre, tosse e dispneia, outros sintomas manifestos comuns incluem mialgia, fadiga e alteração no paladar e/ou olfato. Os sintomas gastrointestinais são mais comuns em crianças do que em adultos. As evidências até agora sugerem um curso mais brando da doença em crianças em comparação com adultos.[88] • A ausculta torácica pode revelar estertores inspiratórios, chiados e/ou sopro tubário nos pacientes com pneumonia ou desconforto respiratório. • Os pacientes com desconforto respiratório podem apresentar taquicardia, taquipneia ou cianose acompanhando hipóxia.	• Reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa (RT-PCR) em tempo real: positiva para RNA do SARS-CoV-2. • Não é possível diferenciar a COVID-19 de outras causas de pneumonia à imagem do tórax.
Síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica	• Uma condição rara, mas grave, relatada em crianças e adolescentes aproximadamente 2 a 4 semanas após o início da COVID-19, provavelmente devida a um processo inflamatório pós-infeccioso. A síndrome tem uma forte associação temporal com infecção pelo vírus da síndrome respiratória aguda grave por coronavírus 2 (SARS-CoV-2). Ela compartilha características comuns com a doença de Kawasaki e a síndrome do choque tóxico. Febre, choque, dor abdominal, vômitos e diarreia	• Não há testes específicos, mas os exames laboratoriais mostram marcadores inflamatórios elevados e evidências de inflamação cardíaca na maioria dos pacientes (níveis elevados de troponina e de pró-peptídeo natriurético do tipo B) • Achados anormais de ECG ou ecocardiografia • A reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa (RT-PCR) em tempo real pode ser positiva para RNA do SARS-CoV-2.

Condição	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
	são as características comuns à apresentação, frequentemente com erupção cutânea e comprometimento cardíaco.	
Cardiopatia congênita	- A cardiopatia congênita ducto-dependente pode mimetizar a seps 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).	- 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)	- 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 seps; entretanto, a SRIS não infecciosa em geral terá uma história de alguma outra injúria.	- 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.
Linfo-histiocitose hemofagocítica	- Pode ser primária (frequentemente associada a uma imunodeficiência hereditária) ou secundária (por exemplo, desencadeada por uma doença viral). - As características clínicas frequentemente mimetizam seps, com febre, choque e insuficiência de múltiplos órgãos em casos graves. - Os critérios de diagnóstico incluem hepatomegalia, que pode ser um sinal de diferenciação.	- Muitas características sobrepostas à seps. - Os critérios de diagnóstico incluem pancitopenia, ferritina e concentrações de triglicerídeos elevadas e hipofibrinogemia.
Síndrome neuroléptica maligna	Caracterizada por hipertermia, rigidez generalizada (que pode ser um sinal de diferenciação) e desregulação autonômica	Creatina quinase sérica e mioglobina elevadas (e mioglobinúria) caso ocorra rabdomiólise.

Condição	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
	(por exemplo, sudorese e pressão arterial lábil). O início da síndrome ocorre como uma complicação idiossincrática ao uso de antipsicóticos.	
Hipertermia maligna	Caracterizada por hipertermia, taquicardia, rigidez e rabdomiólise extremas depois da exposição a um agente estimulante (geralmente agentes anestésicos) em indivíduos suscetíveis.	- 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	- Até 72 horas depois da suspensão abrupta de baclofeno, pode se desenvolver uma síndrome tipo sepse de espasticidade, hipertermia, hipertensão e rabdomiólise.[89] - Pode ocorrer em pacientes submetidos à infusão de baclofeno intratecal por bomba implantável, caso ocorra falha na bomba.	- 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.
Hiperamonemia	A hiperamonemia e a sepse podem ser impossíveis de diferenciar em neonatos.	Testes genéticos e nível elevado de amônia para identificar a causa.

Critérios

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.

O consenso de especialistas agora recomenda a adoção do novo Phoenix Sepsis Score em crianças no lugar dos critérios de síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS).[5] Essa mudança ocorre principalmente devido às limitações dos critérios de SRIS, incluindo suas propriedades preditivas precárias e o uso do termo sepse grave, que agora é considerado redundante. Dados de pesquisa também descobriram que a maioria dos pediatras usava o termo sepse para se referir à infecção com disfunção orgânica com risco de vida, o que difere dos critérios anteriores de sepse pediátrica usados nos critérios de SRIS.[5]

É importante observar que o Phoenix Sepsis Score é indicado para o diagnóstico de sepse (ou seja, infecção com disfunção orgânica com risco de vida) e não como uma ferramenta de rastreamento para possível sepse antes que a disfunção orgânica se torne evidente.[5] É altamente recomendável que ferramentas de rastreamento locais para reconhecer os primeiros sinais de sepse continuem sendo

utilizadas. Os critérios de Phoenix não foram desenvolvidos para substituir as ferramentas de rastreamento existentes.

Critérios de Phoenix para sepse pediátrica e choque séptico, 2024^[5] ^[7]

Os novos critérios de sepse de Phoenix para sepse e choque séptico em crianças foram validados pela Força-Tarefa de Definição de Sepse Pediátrica da Sociedade de Medicina Intensiva e têm como objetivo identificar disfunções orgânicas com risco de vida devido a infecção, não é uma ferramenta de rastreamento para sepse.

O escore é baseado em pontos relacionados a um modelo composto de 4 sistemas de órgãos que inclui critérios para disfunção respiratória, cardiovascular, de coagulação e neurológica, além de fatores de idade.

Um Phoenix Sepsis Score de 2 pontos ou mais em crianças com infecção suspeita ou confirmada identifica potencialmente sepse com disfunção orgânica com risco de vida. O choque séptico pode ser identificado por um escore cardiovascular de pelo menos 1 ponto em crianças com sepse.

Os critérios do Phoenix Sepsis Scoring foram baseados em dados retrospectivos de vários países, incluindo EUA, Colômbia, Bangladesh, China e Quênia, representando, assim, cenários com recursos altos e baixos. Este novo critério de Phoenix para diagnóstico de sepse em crianças foi validado como sendo de desempenho superior em comparação às diretrizes existentes da Conferência Internacional de Consenso sobre Sepse Pediátrica de 2005.^[3] Usando um método de consenso de Delphi modificado, os critérios de Phoenix para diagnóstico de sepse e choque séptico em crianças também foram validados pela Força-Tarefa de Definição de Sepse Pediátrica, composta por 35 especialistas em pediatria de seis continentes, convocada pela Sociedade de Medicina Intensiva.^[5]

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 °C ou >38.5 °C [<97 °F ou >101 °F])
 - Frequência cardíaca anormal (>2 desvios padrões acima do normal para a idade ou <10º 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[3]

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

Disfunção cardiovascular:

- Hipotensão (definida como pressão arterial [PA] sistólica $< 5^{\circ}$ 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 (> 2 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 respiratria:

- Anormalidades da gasometria arterial:
 - razão P/F ($\text{PaO}_2/\text{fração do oxigênio inspirado} [\text{FiO}_2]$) < 40 (na ausência de cardiopatia cianótica ou doença pulmonar conhecida preexistente), ou
 - $\text{PaCO}_2 > 8.64$ kPa (> 65 mmHg), ou 2.66 kPa (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 neurolgica:

- 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 hematolgica:

- Contagem plaquetária: $< 80 \times 10^9/\text{L}$ ($< 80,000/\text{microlitro}$), 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.

Sepse: reconhecimento, diagnóstico e manejo precoce (National Institute for Health and Care Excellence, 2024)^[50]

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] (<https://www.nice.org.uk/guidance/ng51/resources/table-1-risk-stratification-tool-for-adults-children-and-young-people-aged-12-years-and-over-with-suspected-sepsis-2551487005>)
- 5 a 11 anos de idade [NICE: table 2 - risk stratification tool for children aged 5-11 years with suspected sepsis] (<https://www.nice.org.uk/guidance/ng51/resources/table-2-risk-stratification-tool-for-children-aged-5-11-years-with-suspected-sepsis-2551487008>)
- Menos de 5 anos. [NICE: table 3 - risk stratification tool for children aged under 5 years with suspected sepsis] (<https://www.nice.org.uk/guidance/ng51/resources/table-3-risk-stratification-tool-for-children-aged-under-5-years-with-suspected-sepsis-2551487007>)

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. ^[8] 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^[9]
- Sepse neonatal de início tardio: sepse neonatal que ocorre após as primeiras 72 horas de vida.^[10]

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.

Rastreamento

O rastreamento para sepses na população assintomática não é útil. Entretanto, foi demonstrado 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.^[90]

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 sepses 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.^[91] 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 36 e 37 semanas de gestação.^[92]

Abordagem

O tratamento de sepse em crianças exige o reconhecimento imediato. Revisões de mortes em crianças sugerem que costuma haver falha no reconhecimento de sepse e choque séptico, com consequente tratamento tardio ou inadequado no primeiro contato com os serviços de saúde.[93] [94] 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.[59] [95]

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.[6] [96] [97] [98] [99] [100] A iniciativa Paediatric Sepsis Six é um exemplo de pacote de cuidados destinado a facilitar o tratamento imediato da sepse utilizando 6 elementos de cuidados de maneira urgente.

Recomenda-se que as seguintes 6 intervenções sejam iniciadas até 1 hora após a manifestação de uma suspeita de sepse:[101]

- Médicos sênior e experientes ou especialistas devem ser envolvidos e consultados precocemente.
- Oxigênio suplementar deve ser administrado se a saturação de oxigênio for inferior a 92% ou se houver evidência de choque.
- 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. Se o lactato for >2 mmol/L, administre fluidos em bolus de 10 mL/kg sem demora e informe a unidade de terapia intensiva pediátrica (UTIP) se for >4 mmol/L. Deve-se tomar cuidado para evitar sobrecarga hídrica examinando o paciente regularmente (por exemplo, se há crepitações pulmonares e hepatomegalia).
- O suporte vasoativo-inotrópico deve ser considerado precocemente se os parâmetros fisiológicos normais não forem restaurados após a administração de ≥ 20 mL/kg de fluidos (ou ≥ 10 mL/kg em neonatos). Informe urgentemente a UTIP ou um centro regional nesta fase.

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.[102]

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).[95] O etomidato não é atualmente recomendado para anestesia em crianças com choque séptico em virtude de preocupações relativas à supressão adrenal.[6]

Deve-se fornecer oxigênio suplementar, inicialmente em alta concentração, caso haja instabilidade cardiovascular ou choque.[95] 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 sepse, 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.[95]

A escolha do fluido é tópico de debate, mas menos importante, contanto que o fluido seja isotônico. As diretrizes da Surviving Sepsis Campaign pediátrica recomendam o uso de soluções cristaloides equilibradas/tamponadas (solução de Hartmann ou solução de Ringer lactato), em vez de soro fisiológico ou albumina para ressuscitação inicial. Embora faltem dados pediátricos de alta qualidade, as evidências de estudos observacionais e de intervenção em adultos favorecem o uso de soluções balanceadas devido ao conteúdo de cloreto no soro fisiológico que induz acidose metabólica hiperclorêmica quando administrado em grandes quantidades.[6]

Atualmente, não há evidências suficientes para fazer uma recomendação a favor ou contra o uso de coloides em crianças.[103] [104] [105] [Evidence B] Soluções contendo amido (incluindo hidroxietilamido - HES) não devem ser usadas no tratamento da sepse, pois há evidências que mostram que aumentam o risco de disfunção renal e mortalidade.[108] [109] [110]

Diante dos riscos graves causados a essas populações de pacientes, o Pharmacovigilance Risk Assessment Committee da European Medicines Agency, em fevereiro de 2022, recomendou suspender as soluções para infusão com HES na Europa.[107] A Surviving Sepsis Campaign não recomenda o uso de amidos para os pacientes com sepse e choque séptico.[111] Nos EUA, a Food and Drug Administration (FDA) divulgou alterações em alertas de segurança, em julho de 2021, para as soluções que contêm HES, declarando que os produtos com HES não devem ser usados, a menos que uma alternativa adequada de tratamento não esteja disponível.[106]

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

Manejo hídrico inicial de acordo com o cenário

A orientação sobre ressuscitação fluidica inicial da Surviving Sepsis Campaign estratifica o manejo hídrico recomendado de acordo com se a criança está ou não sendo tratada em um centro com disponibilidade de cuidados intensivos:[6]

- Se houver um centro de cuidados intensivos, administre até 40-60 mL/kg de fluido em bolus (administrado como bolus individuais de 10-20 mL/kg de cada vez) durante a primeira hora,

ajustado para marcadores clínicos de débito cardíaco e interrompido se sinais de sobrecarga hídrica se desenvolverem. Se uma criança apresentar evidência de perfusão anormal após 40-60 mL/kg de fluidos, de acordo com a Surviving Sepsis Campaign (ou 20 mL/kg, de acordo com o Sepsis 6 Toolkit), ou antes, se desenvolver sobrecarga hídrica, o tratamento deve ser intensificado para incluir o início de inotrópicos/vasopressores, que normalmente seriam administrados em um ambiente de cuidados intensivos.

- Se não houver disponibilidade de cuidados intensivos e a criança for normotensa, os fluidos de manutenção devem ser iniciados sem a administração de fluidos em bolus. Essa recomendação é baseada no ensaio FEAST, no qual o fluido em bolus rápido na primeira hora de ressuscitação, administrado em um ambiente com recursos limitados, aumentou a mortalidade em comparação com apenas os fluidos de manutenção.[112] [113]
- Se não houver disponibilidade de cuidados intensivos e a criança for hipotensa, recomenda-se a administração de até 40 mL/kg de fluidos em bolus durante a primeira hora, administrados em bolus individuais de 10-20 mL/kg de cada vez e ajustados de acordo com os marcadores clínicos de débito cardíaco. Deve-se suspender a administração caso haja sinais de sobrecarga hídrica (ou seja, aumento do esforço respiratório, crepitações pulmonares, hepatomegalia, ritmo de galope).

Os pacientes podem precisar de grandes volumes de fluido para dar suporte ao seu volume circulante

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. No entanto, eles devem sempre ser monitorados rigorosamente quanto a sinais de sobrecarga hídrica. Identificar a sobrecarga hídrica é especialmente difícil em crianças pequenas, nas quais estertores costumam estar ausentes no exame respiratório, mesmo no contexto de edema pulmonar grave. O agravamento do estado respiratório, particularmente aumento da frequência respiratória, evidência radiológica de edema pulmonar ou hepatomegalia nova ou em expansão podem ser os únicos indícios de sobrecarga hídrica em evolução.[6]

Requisitos de fluido de manutenção

Varia de acordo com a condição clínica e deve ser avaliada e adaptada de acordo com as necessidades de cada criança. As necessidades de fluidos são calculadas pela seguinte equação:

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

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

- $(4 \text{ mL} \times 10 \text{ kg}) + (2 \text{ mL} \times 10 \text{ kg}) + (1 \text{ mL} \times 3 \text{ kg}) = \text{taxa horária}$
- $40 \text{ mL} + 20 \text{ mL} + 3 \text{ mL} = 63 \text{ mL/hora.}$

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 sobre a sepse e uma orientação sobre fluidoterapia intravenosa em crianças e neonatos hospitalizados.[50] [114] [Evidence

B] [Evidence C] 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.[50]

Manutenção adicional do equilíbrio hídrico

Em pacientes que não conseguem manter um equilíbrio hídrico uniforme naturalmente após a ressuscitação fluidica adequada, pode ser indicada diurese ou terapia renal substitutiva (TRS).[6]

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.[115] [116]

A oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) venoarterial pode ser usada como terapia de resgate em crianças com choque séptico apenas se refratária a todos os outros tratamentos.[6]

Antibioticoterapia

A administração precoce de antibióticos salva vidas. Iniciar os antibióticos até uma hora após o reconhecimento da suspeita de sepse é uma das intervenções recomendadas no protocolo de cuidados Paediatric Sepsis Six.[59] As diretrizes da Surviving Sepsis Campaign pediátrica recomendam fortemente que os antibióticos sejam administrados o mais rápido possível, e sempre dentro de 1 hora após o reconhecimento da sepse, se houver sinais de choque séptico.[6]

A Academy of Medical Royal Colleges (AOMRC) emitiu uma declaração em maio de 2022 (retificada em outubro de 2022) recomendando que o momento da terapêutica antimicrobiana deve se basear na gravidade da doença, de acordo com a National Paediatric Early Warning Scoring Tool (PEWS).[117] Isso reforça que qualquer criança indisposta (por exemplo, com características de sepse grave ou choque séptico) ou aquelas com escore >9 no National PEWS devem receber antibióticos até 1 hora após a identificação da sepse; é importante enfatizar que as evidências mais sólidas do benefício relativo à mortalidade pela administração precoce de antibióticos são observadas nos pacientes mais prostrados.[118] [119]

Em adultos, um estudo revelou que para cada hora de retardo no início da administração de antibióticos no choque séptico existe um aumento associado de 7.6% na mortalidade.[120] Existem poucos estudos similares em crianças; entretanto, existem evidências convincentes de que a administração precoce de antibióticos salva vidas também de crianças hipoativas. Em um estudo retrospectivo com 80 crianças com "sepse grave"/choque séptico, 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.[121] Outro estudo retrospectivo em 130 crianças com "sepse grave" ou choque séptico relatou um aumento na razão de chances (3.92) para mortalidade em crianças ingressadas na unidade de terapia intensiva pediátrica que recebem antibióticos passadas 3 horas do reconhecimento da sepse (ou 4.84 após ajuste para gravidade de doença).[122]

Infelizmente, muitos protocolos e métricas de desempenho atuais não diferenciam de maneira adequada a infecção não complicada da sepse, e não permitem um tempo suficiente para que se distinga a sepse de síndromes inflamatórias não infecciosas.[123] [124]

Isso promove, potencialmente, a administração desnecessária de antibióticos de amplo espectro e contribui para a resistência antimicrobiana, o que representa uma nova ameaça à saúde pública global.[125]

Em crianças com pontuações entre 5 e 8 no National PEWS, a declaração recomenda que os médicos têm <3 horas para uma avaliação e investigação detalhadas para orientar a antibioticoterapia direcionada. Esse tempo é estendido para <4 horas nos pacientes com pontuações entre 1 e 4. Não se trata de uma recomendação para se protelar desnecessariamente a administração dos antimicrobianos, mas sim para fornecer mais tempo nos protocolos para que os médicos investiguem as potenciais fontes de infecção e administrem uma terapia direcionada. Essa declaração diverge dos atuais protocolos nacionais (que recomendam a administração de antibióticos a todos em até 1 hora), mas o parecer de muitos órgãos nacionais (incluindo o UK Sepsis Trust, a Paediatric Critical Care Society e a Intensive Care Society) sugerem que a implementação nas políticas nacionais ocorrerá em um futuro próximo. A declaração da AOMRC também oferece uma estrutura de suporte à decisão clínica para os médicos que tratam pacientes com suspeita de infecção. Ela recomenda uma revisão clínica precoce por um médico experiente, investigações, períodos de observação/escalonamento e uma estratégia de tratamento com base nas alterações fisiológicas pelo uso do National PEWS.

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.[6]

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.[9]

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.[83] A ampicilina associada a gentamicina é outro exemplo.[9] Não há evidências suficientes que respaldem a superioridade de nenhum esquema de antibioticoterapia para sepse neonatal de início precoce em relação a outro. São necessários ensaios clínicos randomizados e controlados maiores.[126]

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.[10]

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

Não há evidências suficientes que respaldem a superioridade de nenhum esquema de antibioticoterapia para sepse neonatal de início tardio em relação a outro. São necessários ensaios clínicos randomizados e controlados maiores.[9] 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 abranger 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 ou vancomicina), dependendo de fatores específicos de cada caso.[127] Entretanto, em crianças sem comprometimento imunológico e sem alto risco de patógenos multirresistentes, não é recomendado o uso rotineiro de vários antimicrobianos empíricos direcionados contra o mesmo patógeno.[6]

O meropeném fornece cobertura de amplo espectro contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, incluindo Pseudomonas. Piperacilina/tazobactam e ciprofloxacino também cobrem bactérias Gram-negativas.[127] 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.[128] 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.[6]

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).[128]

As fluoroquinolonas devem ser evitadas se alternativas estiverem disponíveis

Quando houver alternativas eficazes e apropriadas que possam ser prontamente administradas, os antibióticos fluoroquinolonas devem ser evitados. Em novembro de 2018, a European Medicines Agency (EMA) concluiu uma revisão dos efeitos adversos graves, incapacitantes e potencialmente irreversíveis associados aos antibióticos fluoroquinolonas sistêmicos e inalatórios. Entre os efeitos adversos estão tendinite, ruptura de tendão, artralgia, neuropatias e outros efeitos sobre os sistemas musculoesquelético ou nervoso. Em consequência desta revisão, a EMA agora recomenda restringir o uso dos antibióticos fluoroquinolonas somente a casos de infecção bacteriana grave e com risco de vida. Os pacientes mais idosos e os que apresentam comprometimento renal ou tenham sofrido transplante de órgãos

sólidos e aqueles tratados com corticosteroides têm maior risco de danos a tendões. Deve-se evitar a coadministração de uma fluoroquinolona e um corticosteroide.[129] A Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) do Reino Unido respalda esta recomendação.[130] A Food and Drug Administration (FDA) dos EUA emitiu uma comunicação de segurança semelhante em 2016, restringindo o uso de fluoroquinolonas em casos de sinusite aguda, bronquite aguda e infecções do trato urinário não complicadas.[131] Além dessas restrições, a FDA emitiu avisos sobre o aumento do risco de dissecação de aorta, hipoglicemia significativa e efeitos adversos para a saúde mental em pacientes que tomam fluoroquinolonas.[132] [133]

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.[93] [94] 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 vasoativa

Se a instabilidade cardiovascular persistir apesar da ressuscitação fluidica, a terapia vasoativa (vasopressores e/ou inotrópicos) deve ser considerada. O uso precoce de vasoativos no choque refratário a fluidos mostrou melhorar os desfechos.[95] [134]

As diretrizes da Surviving Sepsis Campaign pediátrica recomendam adrenalina ou noradrenalina como o agente vasoativo de primeira linha preferencial. A dopamina pode ser substituída se adrenalina ou noradrenalina não estiverem prontamente disponíveis.[6]

Para não atrasar o tratamento, medicações vasoativas de concentração diluída podem ser administradas através de acesso intravenoso periférico antes da inserção de cateter central. O acesso intraósseo é uma alternativa caso o acesso intravenoso não esteja disponível.[95]

Se o monitoramento hemodinâmico avançado estiver disponível, distinguir choque vasoconstritor ("frio") e choque vasodilatador ("quente") pode ser útil para orientar a terapia. Esta distinção não deve ser feita com base em sinais clínicos isolados.[6] No choque vasoconstritor, definido como baixo débito cardíaco com alta resistência vascular sistêmica ou baixo débito cardíaco com baixa resistência vascular sistêmica, inotrópicos (incluindo milrinona, dobutamina ou levosimendana) devem ser administrados além de titulação de fluido e um agente vasoativo inicial (adrenalina, noradrenalina ou dopamina). No choque vasodilatador, definido como alto débito cardíaco com baixa resistência vascular sistêmica, agonistas dos receptores da vasopressina (vasopressina) devem ser administrados além da titulação de fluidos e um agente vasoativo inicial (adrenalina, noradrenalina ou dopamina).[6] [95] O débito cardíaco deve ser monitorado de maneira minuciosa. O uso da ecocardiografia direcionada está se tornando mais disseminado nas unidades de terapia intensiva pediátricas e pode fornecer informações valiosas para diferenciar um choque vasodilatador dos pacientes com baixo débito cardíaco.[135]

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

Não há evidências a favor ou contra o uso de antipiréticos em crianças febris com sepse, embora seja razoável e recomendado fornecer terapia antipirética para otimizar o conforto do paciente, reduzir a temperatura corporal extrema e reduzir a demanda metabólica.[6] [136] Os antipiréticos de venda livre são seguros e eficazes na redução da febre em comparação com o placebo.[136]

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.[6] [50] 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

O suporte de terapia intensiva subsequente com terapia guiada por monitoramento hemodinâmico avançado (como débito cardíaco/índice cardíaco, resistência vascular sistêmica ou saturação venosa central de oxigênio [Scvo2]) é recomendado quando disponível, juntamente com a avaliação clínica.[6] [95]

Não há dados de ECRCs para dar suporte a alvos hemodinâmicos específicos em crianças; no entanto, os membros do painel de diretrizes pediátricas Surviving Sepsis Campaign relataram o uso de metas de pressão arterial média (PAM) entre o 5º e o 50º percentil ou maiores que o 50º percentil para a idade. Os ECRCs para definir os alvos hemodinâmicos ideais, incluindo PAM, são urgentemente necessários para informar a prática na sepse pediátrica.[6]

Outros meios de monitoramento de débito cardíaco incluem:

- Saturação venosa central de oxigênio, medida por gasometria em uma amostra de sangue da veia cava superior (VCS) por meio de um cateter venoso central de demora
- Ultrassonografia Doppler transesofágica
- Monitoramento do débito cardíaco por ultrassonografia
- Monitoramento do débito cardíaco por contorno de pulso.

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.[83] [137]

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.[138] 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.[138]

O tratamento para o vírus do herpes simples (por exemplo, aciclovir) deve ser considerado na sepse ou se indicado pela história do paciente ou testes investigativos.[60] 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.[139]

Para pacientes com sepse complicando uma doença semelhante à gripe (influenza) durante a temporada local de gripe (influenza), a terapia antiviral empírica (por exemplo, oseltamivir) deve ser administrada enquanto se aguarda o teste do vírus respiratório.[6] [140]

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).[141] 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.[142] 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 ($ScvO_2 \geq 70\%$).[95]

Corticosteroides

A hidrocortisona intravenosa não é recomendada pelas diretrizes pediátricas da Surviving Sepsis Campaign para tratar crianças com choque séptico se a ressuscitação fluidica e a terapia com vasopressores forem capazes de restaurar a estabilidade hemodinâmica, mas pode ser considerada no choque refratário a fluidos e resistente a inotrópicos.

Atualmente, nenhuma investigação de alta qualidade dá suporte ou refuta o uso rotineiro de corticosteroides adjuvantes para choque séptico pediátrico ou disfunção orgânica associada à sepse. As evidências de seu uso costumam ser conflitantes.[6] [143] Há, entretanto, evidências para o uso de

hidrocortisona em choque refratário a fluidos e resistente a inotrópicos com suspeita ou comprovação de insuficiência adrenal absoluta.[6] [144]

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):

- Existem evidências insuficientes para dar suporte ao uso de rotina de IGIV no tratamento de sepse.[6] Uma revisão Cochrane mostrou que a IGIV não tem efeito sobre os desfechos em sepse neonatal suspeita ou comprovada.[145] Outra revisão Cochrane não observou benefícios na sobrevida com imunoglobulinas padrão e imunoglobulinas policlonais enriquecidas com imunoglobulina M, ou com IGIV policlonal padrão, quando usadas em neonatos com sepse.[146] 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.[147]
- Pode haver algum benefício do uso de IGIV em populações pediátricas selecionadas.[6] Uma metanálise, incluindo um ensaio randomizado e quatro não randomizados, indicou uma redução na mortalidade de 33.7% para 15.7% em pacientes com síndrome do choque tóxico estreptocócico tratado com clindamicina que receberam IGIV.[148]

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.[149] [150] Os ensaios clínicos foram realizados principalmente em neonatos a termo e prematuros.

Visão geral do algoritmo de tratamento

Observe que as formulações/vias e doses podem diferir entre nomes e marcas de medicamentos, formulários de medicamentos ou localidades. As recomendações de tratamento são específicas para os grupos de pacientes: [consulte o aviso legal](#)

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

Aguda		(Resumo)
	adjunta	tratamento antibiótico para bactérias gram-negativas
	adjunta	tratamento antibiótico para estafilococos coagulase-negativos e/ou Staphylococcus aureus resistente à meticilina (MRSA)
	adjunta	tratamento antibiótico para choque tóxico
	adjunta	terapia antifúngica
	adjunta	terapia antiviral

Algoritmo de tratamento

Observe que as formulações/vias e doses podem diferir entre nomes e marcas de medicamentos, formulários de medicamentos ou localidades. As recomendações de tratamento são específicas para os grupos de pacientes: [consulte o aviso legal](#)

Aguda

sepse 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 sepse em crianças exige, inicialmente, o reconhecimento imediato.

» 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.[102]

» 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).[95] O etomidato não é atualmente recomendado para anestesia em crianças com choque séptico em virtude de preocupações relativas à supressão adrenal.[6]

» Deve-se fornecer oxigênio suplementar, inicialmente em alta concentração, caso haja evidência de instabilidade cardiovascular ou choque.[95] O oxigênio suplementar é uma

Aguda

das intervenções que devem ser usadas no prazo de uma hora após o reconhecimento da suspeita de sepsis, de acordo com o protocolo de cuidados Paediatric Sepsis Six.[59] 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.

» Não há evidências a favor ou contra o uso de antipiréticos em crianças febris com sepsis, embora seja razoável e recomendado fornecer terapia antipirética para otimizar o conforto do paciente, reduzir a temperatura corporal extrema e reduzir a demanda metabólica.[6] [136] Tanto o paracetamol quanto o ibuprofeno são seguros e eficazes na redução da febre em comparação com o placebo. O uso alternado ou combinado destes é frequentemente usado na prática; no entanto, não há evidências de que a terapia combinada resulte em uma melhora global dos desfechos clínicos e ela pode apresentar aumento do risco para crianças devido a erros de dosagem e desfechos adversos, portanto esses riscos devem ser cuidadosamente considerados.[136]

associado a acesso intravenoso ou intraósseo (IO) e exames de sangue

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes no grupo de pacientes selecionado

» O acesso intravenoso ou IO deve ser obtido até 5 minutos após a apresentação.[95] 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.

associado a fluidoterapia intravenosa

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes no grupo de pacientes selecionado

Aguda

» Ocorre uma intensa perda de fluidos do espaço intravascular na seps e, em virtude de extravasamento capilar, que pode persistir por vários dias. A ressuscitação fluídica 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 fluídica é uma das intervenções que devem ser iniciadas no prazo de uma hora após o reconhecimento da suspeita de seps e, de acordo com o protocolo Paediatric Sepsis Six.[59]

» A escolha do fluido é tópico de debate, mas menos importante, contanto que o fluido seja isotônico. As diretrizes da Surviving Sepsis Campaign pediátrica recomendam o uso de soluções cristaloides equilibradas/tamponadas (solução de Hartmann ou solução de Ringer lactato), em vez de soro fisiológico ou albumina para ressuscitação inicial. Embora faltem dados pediátricos de alta qualidade, as evidências de estudos observacionais e intervencionistas em adultos favorecem o uso de soluções balanceadas devido ao conteúdo de cloreto no soro fisiológico que induz acidose metabólica hiperclorêmica quando administrado em grandes quantidades.[6] Atualmente, não há evidências suficientes para fazer uma recomendação a favor ou contra o uso de coloides em crianças.[103] [104] [105] [Evidence B]

» Soluções contendo amido (incluindo hidroxietilamido - HES) não devem ser usadas no tratamento da seps e, pois há evidências que mostram que aumentam o risco de disfunção renal e mortalidade.[108] [109] [110]

» Diante dos riscos graves causados a essas populações de pacientes, o Pharmacovigilance Risk Assessment Committee da European Medicines Agency, em fevereiro de 2022, recomendou suspender as soluções para infusão com HES na Europa.[107] A Surviving Sepsis Campaign não recomenda o uso de amidos para os pacientes com seps e choque séptico.[111] Nos EUA, a Food and Drug Administration (FDA) divulgou alterações em alertas de segurança, em julho de 2021, para as soluções que contêm HES, declarando que os produtos com HES não devem ser usados, a menos que uma alternativa adequada de tratamento não esteja disponível.[106]

» A orientação sobre ressuscitação fluídica inicial da Surviving Sepsis Campaign estratifica o manejo hídrico recomendado de acordo com

Aguda

se a criança está ou não sendo tratada em um centro com disponibilidade de cuidados intensivos.[6]

» Se houver um centro de cuidados intensivos, administre até 40-60 mL/kg de fluido em bolus (administrado como bolus individuais de 10-20 mL/kg de cada vez) durante a primeira hora, ajustado para marcadores clínicos de débito cardíaco e interrompido se sinais de sobrecarga hídrica se desenvolverem. Se uma criança apresentar evidência de perfusão anormal após 40-60 mL/kg de fluidos, de acordo com a Surviving Sepsis Campaign (ou 20 mL/kg, de acordo com o Sepsis 6 Toolkit), ou antes, se desenvolver sobrecarga hídrica, o tratamento deve ser intensificado para incluir o início de inotrópicos/vasopressores, que normalmente seriam administrados em um ambiente de cuidados intensivos.

» Se não houver disponibilidade de cuidados intensivos e a criança for normotensa, os fluidos de manutenção devem ser iniciados sem a administração de fluidos em bolus. Essa recomendação é baseada no ensaio FEAST, no qual o fluido em bolus rápido na primeira hora de ressuscitação, administrado em um ambiente com recursos limitados, aumentou a mortalidade em comparação com apenas os fluidos de manutenção.[112] [113]

» Se não houver disponibilidade de cuidados intensivos e a criança for hipotensa, recomenda-se a administração de até 40 mL/kg de fluidos em bolus durante a primeira hora, administrados em bolus individuais de 10-20 mL/kg de cada vez e ajustados de acordo com os marcadores clínicos de débito cardíaco. Deve-se suspender a administração caso haja sinais de sobrecarga hídrica (ou seja, aumento do esforço respiratório, crepitações pulmonares, hepatomegalia, ritmo de galope).

» Os pacientes podem precisar de grandes volumes de fluido para dar suporte ao seu volume circulante. 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. No entanto, eles devem sempre ser monitorados rigorosamente quanto a sinais de sobrecarga hídrica. Identificar a sobrecarga hídrica é especialmente difícil em crianças pequenas, nas quais estertores costumam estar ausentes no exame respiratório, mesmo no contexto de edema pulmonar grave. O agravamento do estado respiratório,

Aguda

particularmente aumento da frequência respiratória, evidência radiológica de edema pulmonar ou hepatomegalia nova ou em expansão podem ser os únicos indícios de sobrecarga hídrica em evolução.[6]

» 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 seps e 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 sobre a seps e uma orientação sobre fluidoterapia intravenosa em crianças e neonatos hospitalizados.[50] [114] [Evidence B] [Evidence C] As diretrizes do NICE sobre seps e recomendam que idade, perfil de fator de risco e mensuração do lactato de um paciente devem orientar a ressuscitação fluidica.[50]

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

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes no grupo de pacientes selecionado

» A administração precoce de antibióticos salva vidas. Iniciar os antibióticos até uma hora após o reconhecimento da suspeita de seps e é uma das intervenções previstas no protocolo de cuidados Paediatric Sepsis Six.[59] As diretrizes da Surviving Sepsis Campaign pediátrica

Aguda

recomendam fortemente que os antibióticos sejam administrados o mais rápido possível, e sempre dentro de 1 hora após o reconhecimento da sepse, se houver sinais de choque séptico.[6]

» A Academy of Medical Royal Colleges (AOMRC) emitiu recentemente uma declaração (maio de 2022; retificada em outubro de 2022) recomendando que a avaliação e o tratamento da sepse pediátrica sejam orientados pelo escore do National Paediatric Early Warning Scoring Tool (PEWS).[117] O objetivo é equilibrar a necessidade de antibioticoterapia precoce em relação à nova questão de saúde pública mundial que é a resistência antimicrobiana. Caso a criança pareça hipoativa e tenha uma pontuação >9, continuará recebendo antimicrobianos de amplo espectro na primeira hora (além de uma revisão por um médico experiente e uma investigação para detectar a fonte da infecção). O período se estende para <3 horas para os pacientes com pontuação 5-8, e para <4 horas para os pacientes com pontuação 1-4. Não se trata de uma recomendação para protelar desnecessariamente a administração de antimicrobianos, mas sim para fornecer mais tempo nos protocolos para investigar as potenciais fontes de infecção para orientar a terapia direcionada e evitar o tratamento incorreto de doenças que mimetizam a sepse. Infelizmente, muitos protocolos e métricas de desempenho atuais não diferenciam de maneira adequada a infecção não complicada da sepse, e não permitem um tempo suficiente para que se distinga a sepse das síndromes inflamatórias não infecciosas.[123] [124] Isso promove, potencialmente, a administração desnecessária de antibióticos de amplo espectro e contribui para a resistência antimicrobiana, o que representa uma nova ameaça à saúde pública global.[125]

» 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 antibioticoterapia de espectro estreito, uma vez que seja identificado um patógeno causador.[6]

» Um especialista em doenças infecciosas deve ser consultado caso haja características incomuns no caso ou para aconselhamento sobre a escolha adequada do agente

Aguda

antimicrobiano e duração do tratamento caso o quadro clínico não esteja melhorando.

associado a apoio precoce de especialista

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes no 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.^[59] 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.^{[93] [94]} 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.

adjunta suporte vasotativo

Tratamento recomendado para ALGUNS pacientes no grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

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

ou

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

Opções secundárias

» **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

Opções terciárias

» **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

Aguda

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

ou

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

ou

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

» Intravenoso periférico ou intraósseo (IO): a administração de vasoativos diluídos por acesso intravenoso periférico é recomendada antes da obtenção do acesso central para não retardar a terapia. O uso precoce de medicamentos vasoativos no choque refratário a fluidos tem mostrado melhorar os desfechos.[95] [134]

» Adrenalina ou noradrenalina são os agentes vasoativos de primeira linha preferenciais. A dopamina pode ser substituída se adrenalina ou noradrenalina não estiverem prontamente disponíveis.[6]

» De acordo com o protocolo de cuidados Pediatric Sepsis Six, deve-se considerar a necessidade de suporte vasoativo precoce se os parâmetros fisiológicos normais não forem restaurados após a administração de ≥ 20 mL/kg de fluidos (ou ≥ 10 mL/kg em neonatos). Informe urgentemente a UTIP ou um centro regional nesta fase.[101]

» Se o monitoramento hemodinâmico avançado estiver disponível, distinguir choque vasoconstritor ("frio") e choque vasodilatador ("quente") pode ser útil para orientar a terapia.

» Intravenoso ou IO central: no choque vasoconstritor (definido como baixo débito cardíaco com alta resistência vascular sistêmica ou baixo débito cardíaco com baixa resistência vascular sistêmica), inotrópicos (como milrinona, dobutamina ou levosimendana) devem ser administrados além da titulação de fluidos e agente vasoativa inicial (adrenalina, noradrenalina ou dopamina).

» Via intravenosa central ou IO: no choque vasodilatador (definido como alto débito cardíaco com baixa resistência vascular sistêmica), os agonistas do receptor da vasopressina (vasopressina) devem ser administrados juntamente com a titulação de

Aguda

fluidos e o agente vasoativo inicial (adrenalina, noradrenalina ou dopamina).

» O débito cardíaco deve ser monitorado de maneira minuciosa. O uso da ecocardiografia direcionada está se tornando mais disseminado nas unidades de terapia intensiva pediátricas e pode fornecer informações valiosas para diferenciar um choque vasodilatador dos pacientes com baixo débito cardíaco.[135]

» 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.[6] [95]

adjunta **monitoramento do débito cardíaco**

Tratamento recomendado para ALGUNS pacientes no grupo de pacientes selecionado

» O suporte de terapia intensiva subsequente com terapia guiada por monitoramento hemodinâmico avançado (como débito cardíaco/ índice cardíaco, resistência vascular sistêmica ou saturação venosa central de oxigênio [Scvo2]) é recomendado quando disponível, juntamente com a avaliação clínica.[6] [95]

» Não há dados de ECRCs para dar suporte a alvos hemodinâmicos específicos em crianças; no entanto, os membros do painel de diretrizes pediátricas Surviving Sepsis Campaign relataram o uso de metas de pressão arterial média (PAM) entre o 5º e o 50º percentil ou maiores que o 50º percentil para a idade. Os ECRCs para definir os alvos hemodinâmicos ideais, incluindo PAM, são urgentemente necessários para informar a prática na seps e pediátrica.[6]

» Outros meios de monitoramento do débito cardíaco incluem: saturação venosa central de oxigênio (Scvo2), medida por gasometria em uma amostra de sangue da veia cava superior (VCS) por meio de um cateter venoso central permanente; ultrassonografia Doppler transesofágica; monitoração do débito cardíaco por ultrassonografia; monitoramento do débito cardíaco do índice de pulso.

adjunta **manutenção adicional do equilíbrio hídrico**

Tratamento recomendado para ALGUNS pacientes no grupo de pacientes selecionado

» Em pacientes que não conseguem manter um equilíbrio hídrico uniforme naturalmente após

Aguda

a ressuscitação fluídica adequada, pode ser indicada diurese ou terapia renal substitutiva (TRS).[6]

» 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.[115] [116]

» A oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) venoarterial pode ser usada como terapia de resgate em crianças com choque séptico apenas se refratária a todos os outros tratamentos.[6]

adjunta

controle do foco da infecção

Tratamento recomendado para ALGUNS pacientes no 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 infectados; 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; e laparotomia e ressecção de isquemia intestinal (ou cirurgia para controle de danos) em casos de enterocolite necrosante.

adjunta

transfusão sanguínea

Tratamento recomendado para ALGUNS pacientes no grupo de pacientes selecionado

Aguda

» A hemoglobina é essencial para o fornecimento de oxigênio aos tecidos e 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, 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 sepse hemodinamicamente estável.^[141] 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.^[142]

» 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 ($ScvO_2 \geq 70\%$).^[95]

adjunta

corticosteroides

Tratamento recomendado para ALGUNS pacientes no grupo de pacientes selecionado

» A hidrocortisona intravenosa não é recomendada pelas diretrizes pediátricas da Surviving Sepsis Campaign para tratar crianças com choque séptico se a ressuscitação fluidica e a terapia com vasopressores forem capazes de restaurar a estabilidade hemodinâmica, mas pode ser considerada no choque refratário a fluidos e resistente a inotrópicos. Atualmente, nenhuma investigação de alta qualidade dá suporte ou refuta o uso rotineiro de corticosteroides adjuvantes para choque séptico

Aguda

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

associado a antibioticoterapia empírica

pediátrico ou disfunção orgânica associada à sepsis. As evidências de seu uso costumam ser conflitantes.[6] [143] Há evidências para o uso de hidrocortisona em choque refratário a fluidos e resistente a inotrópicos com suspeita ou comprovação de insuficiência adrenal absoluta.[6] [144]

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes no 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

» **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.[6] [50] [111]

» 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. Não há evidências suficientes que respaldem a superioridade de nenhum esquema de antibioticoterapia para sepsis neonatal de início precoce em relação a outro. São necessários ensaios clínicos randomizados e controlados maiores.[126]

» Um exemplo de um esquema de antibioticoterapia empírico adequado é ampicilina associada à gentamicina.[9] O

Aguda

National Institute for Health and Care Excellence recomenda benzilpenicilina associada à gentamicina.[83] 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.

adjunta **terapia antiviral**

Tratamento recomendado para ALGUNS pacientes no 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 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.

adjunta **nistatina**

Tratamento recomendado para ALGUNS pacientes no 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.[83]

adjunta **prostaglandina**

Tratamento recomendado para ALGUNS pacientes no grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

Aguda

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

associado a antibioticoterapia empírica

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes no 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

Aguda

» **vancomicina**: 10-15 mg/kg por via intravenosa a cada 8-24 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

-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.[6] [50] [111]

» 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. Não há evidências suficientes que respaldem a superioridade de nenhum esquema de antibioticoterapia para sepse neonatal de início tardio em relação a outro. São necessários ensaios clínicos randomizados e controlados maiores.[151]

» 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

Aguda

adjunta

infecções profundas ou disseminadas, ou em infecções em pacientes imunocomprometidos, podem ser necessários ciclos prolongados de antimicrobianos.

tratamento antibiótico para *Pseudomonas*

Tratamento recomendado para ALGUNS pacientes no grupo de pacientes selecionado

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.

adjunta

tratamento antibiótico para anaeróbios/enterocolite necrosante

Tratamento recomendado para ALGUNS pacientes no 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

Aguda

adjunta

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

terapia antifúngica

Tratamento recomendado para ALGUNS pacientes no grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **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.^[83]

» 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.

adjunta

terapia antiviral

Tratamento recomendado para ALGUNS pacientes no 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 ou se indicado pela história do paciente ou testes investigativos.^[60]

Aguda

■ lactentes e crianças (>1 mês)

associado a antibioticoterapia empírica

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes no 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

» **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 sepse.[6] [50] [111]

» 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 largo espectro (por exemplo, piperacilina/tazobactam) ou um carbapenêmico (por exemplo, meropeném). Pode-se considerar uma maior ampliação dessa cobertura (por exemplo, com gentamicina ou vancomicina), dependendo de fatores específicos de cada caso.[127] 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

Aguda

espectro contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, inclusive *Pseudomonas*. Em crianças sem comprometimento imunológico e sem alto risco de patógenos multirresistentes, não é recomendado o uso rotineiro de vários antimicrobianos empíricos direcionados contra o mesmo patógeno.[6]

» 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).[128]

» 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.

adjunta

tratamento antibiótico para bactérias gram-negativas

Tratamento recomendado para ALGUNS pacientes no 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

Opções secundárias

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

» Algumas vezes, a gentamicina ou o ciprofloxacino são recomendados em associação com o regime empírico para fornecer uma cobertura adicional para bactérias gram-negativas se necessário;[127] entretanto, deve-se procurar orientação de um especialista local em doenças infecciosas. A resistência ao ciprofloxacino está aumentando em algumas áreas e devem ser considerados problemas de segurança.

adjunta

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

Aguda

Tratamento recomendado para ALGUNS pacientes no 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 estafilococos coagulase-negativos e/ou MRSA associados ao cateter vascular. Também é recomendada em pacientes com neutropenia para tratar sepse associada ao cateter, embora esse antibiótico geralmente não seja indicado como terapia de primeira linha, a menos que existam sinais de sepse relacionados ao cateter.[128]

» A teicoplanina pode também ser utilizada para essa indicação.

adjunta

tratamento antibiótico para choque tóxico

Tratamento recomendado para ALGUNS pacientes no 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 do choque tóxico induzidas por toxinas com hipotensão refratária.[6]

adjunta

terapia antifúngica

Tratamento recomendado para ALGUNS pacientes no grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

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

ou

Aguda

» **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 sepse.

» 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.

adjunta **terapia antiviral**

Tratamento recomendado para ALGUNS pacientes no 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

ou

» **oseltamivir**: crianças com <1 ano de idade: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose; crianças com ≥1 ano de idade e peso corporal ≤15 kg: 30 mg por via oral duas vezes ao dia por 5 dias; 16-23 kg: 45 mg por via oral duas vezes ao dia por 5 dias; 24-40 kg: 60 mg por via oral duas vezes ao dia por 5 dias; >40 kg: 75 mg por via oral duas vezes ao dia por 5 dias

» O tratamento para o vírus do herpes simples (por exemplo, aciclovir) deve ser considerado na sepse ou se indicado pela história do paciente ou testes investigativos.^[60]

» Para pacientes com sepse complicando uma doença semelhante à gripe (influenza) durante a temporada local de gripe (influenza), a terapia antiviral empírica (por exemplo, oseltamivir) deve ser administrada enquanto se aguarda o teste do vírus respiratório.

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.[152] 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 revelou 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.[153] 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 para síndrome da disfunção de múltiplos órgãos e no tempo de hospitalização de neonatos com sepse.[154] Pesquisas adicionais são necessárias 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.[155] [156] [157] Pode ser útil em neonatos e crianças pequenas, onde não é possível o monitoramento invasivo do débito cardíaco.

Prevenção primária

O principal método de prevenção primária é a imunização. 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*. [51]

Em 2015, a vacina meningocócica do tipo B foi introduzida no programa de vacinação infantil de rotina no Reino Unido.[52] Nos EUA, a vacinação contra o sorogrupo B dos meningococos é recomendada pelos Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) para crianças com idade a partir de 10 anos nas quais se identifique aumento do risco de doença decorrente dessa bactéria.[53] [CDC: Child and adolescent immunization schedule: recommendations for ages 18 years or younger, United States, 2024.] (<https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/child-adolescent.html>) Adolescentes de 16-18 anos que não apresentam aumento do risco também podem ser vacinados. [CDC: Child and adolescent immunization schedule: recommendations for ages 18 years or younger, United States, 2024.] (<https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/child-adolescent.html>) Para os sorogrupos de meningococos A, C, W e Y, o CDC recomenda que todas as crianças com 11-12 anos recebam uma dose da vacina meningocócica conjugada (MenACWY), com uma dose de reforço aos 16 anos. [CDC: Child and adolescent immunization schedule: recommendations for ages 18 years or younger, United States, 2024.] (<https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/child-adolescent.html>)

Em 2022, o CDC acrescentou a vacina contra dengue a seu cronograma para crianças de 9-16 anos com infecção prévia pelo vírus da dengue laboratorialmente confirmada que são residentes em áreas onde a dengue é endêmica. [CDC: Child and adolescent immunization schedule: recommendations for ages 18 years or younger, United States, 2024.] (<https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/child-adolescent.html>)

Existe desigualdade global em termos de acesso aos produtos de vacinas 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 melhoria do acesso às vacinas no mundo inteiro.[54]

A redução de infecções relacionadas aos cuidados com a saúde é um 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 adultas e pediátricas através de intervenções clínicas e não clínicas em conjunto.[55]

O CDC faz recomendações para a prevenção de infecções em pacientes neonatos. Ele recomenda que o acesso central (por exemplo, cateter venoso umbilical, cateter central inserido periféricamente, cateter tunelizado, etc.) deve ser escolhido com base nas necessidades clínicas do paciente e não apenas na prevenção das infecções de corrente sanguínea associadas a acesso central. Além disso, o número de vezes que uma via de acesso central é usada deve ser limitado para reduzir o risco de infecções da corrente sanguínea associadas a acesso central nesses pacientes.[56] O CDC recomenda remover os cateteres venoso umbilical e arterial umbilical nos pacientes em unidades de terapia intensiva neonatal assim que possível e quando não forem mais necessários, pois há um aumento associado no risco de infecção da corrente sanguínea associada a acesso central a cada dia de aumento no tempo de permanência.[56]

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 sepsis.[128] 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.[170]

Monitoramento

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 ou de doenças críticas.

Complicações

Complicações	Período de ocorrência	Probabilidade
lesão renal aguda (LRA)	curto prazo	alta
A redução do débito cardíaco comumente causa uma redução da perfusão renal, que leva à oligúria ou anúria.[164] 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. A reversão da oligúria geralmente pode ser obtida pela correção da depleção de volume e da hipotensão.[164] 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.[86]		
disfunção miocárdica	curto prazo	alta
Geralmente transitória e sem gravidade. Raramente leva a óbito.[165] Acredita-se que fatores depressores do miocárdio circulantes sejam a causa. Depois da ressuscitação fluídica 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.[95] [134] 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.[165]		
coagulação intravascular disseminada (CIVD)	curto prazo	alta
Pacientes com coagulopatia e CID necessitam da manutenção de uma contagem plaquetária e razão normalizada internacional (INR) normais. 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. 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.		
hipoglicemia	curto prazo	alta
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.)[95]		

Complicações	Período de ocorrência	Probabilidade
hiperglicemia	curto prazo	alta
Hiperglicemia é comum como parte da resposta ao estresse na sepse ou como efeito colateral do tratamento com corticosteroide. 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.^[85] 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.^[85] Alguns especialistas introduzem uma infusão contínua de insulina caso 2 níveis glicêmicos consecutivos ultrapassem 12 mmol/L (216 mg/dL) se o paciente estiver na UTI pediátrica.		
fraqueza neuromuscular	curto prazo	Médias
Sepse, síndrome da resposta inflamatória sistêmica e insuficiência de múltiplos órgãos são fatores de risco para fraqueza neuromuscular adquirida.^[167] A fraqueza neuromuscular está relacionada à duração da imobilização e está associada ao uso de corticosteroides, à sedação e ao bloqueio neuromuscular. 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).		
enterocolite necrosante (EN)	curto prazo	Médias
A fisiopatologia da EN não é completamente compreendida. Parece ser uma doença multifatorial e multissistêmica.^[168] 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%.^[168] 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. Os exames de imagem abdominais podem incluir pneumatose intestinal, gases na árvore hepatoiliar e pneumoperitônio. 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. 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.		

Complicações	Período de ocorrência	Probabilidade
insuficiência de múltiplos órgãos	curto prazo	Médias
O tratamento da insuficiência de múltiplos órgãos na sepsé 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.		
hipertensão pulmonar persistente do neonato	curto prazo	Médias
Acidemia e hipóxia causadas por sepsé podem causar hipertensão da artéria pulmonar e persistência do canal arterial. O aumento da carga de trabalho do ventrículo direito pode causar insuficiência do ventrículo direito com congestão hepática e redução de débito cardíaco. 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. O tratamento inclui óxido nítrico por via inalatória e/ou suporte inotrópico.		
hipocalcemia	curto prazo	Médias
A hipocalcemia é comum em crianças que necessitam de internação na unidade de terapia intensiva decorrente de sepsé ou choque séptico. Diretrizes de consenso 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.[169] Aconselha-se cautela ao administrar transfusões sanguíneas, pois o nível plasmático de cálcio pode ser reduzido pelo citrato usado para armazenamento de sangue. Em termos de tratamento, a administração intravenosa de gluconato de cálcio a 10% é recomendada.		
síndrome compartimental abdominal	curto prazo	baixa
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. 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.		
insuficiência da tireoide	curto prazo	baixa
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		

Complicações	Período de ocorrência	Probabilidade
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.		
sequelas neurológicas	longo prazo	Médias
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.[166] A mortalidade e a morbidade são mais altas para a meningite pneumocócica que para a meningocócica.		

Prognóstico

Sem tratamento, a taxa de mortalidade da sepse é superior a 80%.[158] Com tratamento, a taxa de mortalidade geral é de aproximadamente 10% em crianças até a idade de 19 anos.[159] 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.[160]

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.[161]

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).[162] Cada hora adicional de choque persistente está associada a um aumento >2 vezes nas chances de mortalidade.[163]

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.[96]

Diretrizes diagnósticas

Reino Unido

Fever in under 5s: assessment and initial management (<https://www.nice.org.uk/guidance/ng143>)

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação: 2021

Suspected sepsis: recognition, diagnosis and early management (<https://www.nice.org.uk/guidance/ng51>)

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação: 2024

Internacional

Surviving Sepsis Campaign children's guidelines (<https://www.sccm.org/SurvivingSepsisCampaign/Guidelines/Pediatric-Patients>)

Publicado por: Surviving Sepsis Campaign

Última publicação: 2020

América do Norte

American College of Radiology appropriateness criteria for imaging for diagnosis of sepsis (<https://acsearch.acr.org/docs/3188086/Narrative>)

Publicado por: American College of Radiology

Última publicação: 2023

Evaluation and management of well-appearing febrile infants 8 to 60 days old (<https://pediatrics.aappublications.org/content/148/2/e2021052228>)

Publicado por: American Academy of Pediatrics

Última publicação: 2021

Prevention of group B streptococcal early-onset disease in newborns (<https://www.acog.org/clinical>)

Publicado por: American College of Obstetricians and Gynecologists

Última publicação: 2020
(reaffirmed 2022)

Management of infants at risk for group B streptococcal disease (<https://pediatrics.aappublications.org/content/144/2/e20191881>)

Publicado por: American Academy of Pediatrics

Última publicação: 2019

Management of neonates born at ≥ 35 0/7 weeks' gestation with suspected or proven early-onset bacterial sepsis (<https://pediatrics.aappublications.org/content/142/6/e20182894>)

Publicado por: American Academy of Pediatrics

Última publicação: 2018

American College of Critical Care Medicine clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock (https://journals.lww.com/ccmjjournal/Fulltext/2017/06000/American_College_of_Critical_Care_Medicine.18.aspx)

Publicado por: American College of Critical Care Medicine

Última publicação: 2017

Diretrizes de tratamento

Reino Unido

Statement on the initial antimicrobial treatment of sepsis (<https://www.aomrc.org.uk/reports-guidance>)

Publicado por: Academy of Medical Royal Colleges

Última publicação: 2022

Fever in under 5s: assessment and initial management (<https://www.nice.org.uk/guidance/ng143>)

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação: 2021

Neonatal infection: antibiotics for prevention and treatment (<https://www.nice.org.uk/guidance/ng195>)

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação: 2024

Intravenous fluid therapy in children and young people in hospital (<https://www.nice.org.uk/guidance/ng29>)

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação: 2020

Suspected sepsis: recognition, diagnosis and early management (<https://www.nice.org.uk/guidance/ng51>)

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação: 2024

Meningitis (bacterial) and meningococcal septicaemia in under 16s: recognition, diagnosis and management (<https://www.nice.org.uk/guidance/CG102>)

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação: 2015

Internacional

Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2021 (<https://www.sccm.org/SurvivingSepsisCampaign/Guidelines/Adult-Patients>)

Publicado por: Surviving Sepsis Campaign

Última publicação: 2021

América do Norte

Fever and antipyretic use in children (<https://publications.aap.org/pediatrics/article/127/3/e20103852/65016/Fever-and-Antipyretic-Use-in-Children>)

Publicado por: American Academy of Pediatrics

Última publicação: 2011
(reaffirmed 2022)

Evaluation and management of well-appearing febrile infants 8 to 60 days old (<https://pediatrics.aappublications.org/content/148/2/e2021052228>)

Publicado por: American Academy of Pediatrics

Última publicação: 2021

Prevention and management of neonatal herpes simplex virus infections (<https://www.cps.ca/en/documents>)

Publicado por: Canadian Paediatric Society

Última publicação: 2020

Management of neonates born at ≥ 35 0/7 weeks' gestation with suspected or proven early-onset bacterial sepsis (<https://pediatrics.aappublications.org/content/142/6/e20182894>)

Publicado por: American Academy of Pediatrics

Última publicação: 2018

American College of Critical Care Medicine clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock (https://journals.lww.com/ccmjjournal/Fulltext/2017/06000/American_College_of_Critical_Care_Medicine.18.aspx)

Publicado por: American College of Critical Care Medicine

Última publicação: 2017

Recursos online

1. CDC: Child and adolescent immunization schedule: recommendations for ages 18 years or younger, United States, 2024. (<https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/child-adolescent.html>) (*external link*)
2. NICE: traffic light system for identifying risk of serious illness (<https://www.nice.org.uk/guidance/ng143/chapter/recommendations#table-1-traffic-light-system-for-identifying-risk-of-serious-illness>) (*external link*)
3. NICE: table 1 - risk stratification tool for adults, children and young people aged 12 years and over with suspected sepsis (<https://www.nice.org.uk/guidance/ng51/resources/table-1-risk-stratification-tool-for-adults-children-and-young-people-aged-12-years-and-over-with-suspected-sepsis-2551487005>) (*external link*)
4. NICE: table 2 - risk stratification tool for children aged 5-11 years with suspected sepsis (<https://www.nice.org.uk/guidance/ng51/resources/table-2-risk-stratification-tool-for-children-aged-5-11-years-with-suspected-sepsis-2551487008>) (*external link*)
5. NICE: table 3 - risk stratification tool for children aged under 5 years with suspected sepsis (<https://www.nice.org.uk/guidance/ng51/resources/table-3-risk-stratification-tool-for-children-aged-under-5-years-with-suspected-sepsis-2551487007>) (*external link*)

Tabelas de evidência

Como os coloides se comparam aos cristaloides para ressuscitação fluídica em pessoas gravemente enfermas?

 Esta tabela é um sumário da análise relatada em uma Resposta Clínica Cochrane que enfoca a importante questão clínica acima.



Ver a Resposta Clínica Cochrane fonte completa (<https://www.cochranelibrary.com/cca/doi/10.1002/cca.2307/full>)

Evidência B ^{*} A confiança nas evidências é moderada ou baixa a moderada quando GRADE foi realizado, podendo não haver nenhuma diferença na eficácia entre a intervenção e a comparação para os desfechos principais.

População: Pessoas com uma variedade de diagnósticos (mais comumente trauma, sepse, choque séptico, choque hipovolêmico, hemorrágico, queimaduras) que requerem ressuscitação volêmica de fluido ^a

Intervenção: Coloides (amidos; dextranos; gelatinas; albumina ou plasma fresco congelado) ^b

Comparação: Cristaloides

Desfecho	Eficácia (classificação do BMJ) [†]	Confiança na evidência (GRADE) [‡]
Solução de amido versus cristaloides		
Mortalidade: no final do acompanhamento ^c	Nenhuma diferença estatisticamente significativa	Moderado
Transfusão de hemoderivado	Comparação favorável	Moderado
Terapia renal substitutiva	Comparação favorável	Moderado
Eventos adversos: reação alérgica	Nenhuma diferença estatisticamente significativa	Muito baixo
Eventos adversos: prurido	Ocorre mais comumente com amido comparado com cristaloides (favorece a comparação)	Muito baixo
Eventos adversos: erupção cutânea	Nenhuma diferença estatisticamente significativa	Muito baixo
Dextrano versus cristaloides		
Mortalidade: no final do acompanhamento ^c	Nenhuma diferença estatisticamente significativa	Moderado

Desfecho	Eficácia (classificação do BMJ) [†]	Confiança na evidência (GRADE) [‡]
Transfusão de hemoderivados	Nenhuma diferença estatisticamente significativa	Muito baixo
Eventos adversos: reação alérgica	Nenhuma diferença estatisticamente significativa	Moderado
Terapia renal substitutiva	-	Nenhum dos estudos identificados pela revisão avaliou este desfecho
Gelatinas versus cristaloides		
Mortalidade: ao final do acompanhamento ^d	Nenhuma diferença estatisticamente significativa	Baixo
Transfusão de hemoderivado	Nenhuma diferença estatisticamente significativa	Muito baixo
Eventos adversos	Nenhuma diferença estatisticamente significativa	Muito baixo
Terapia renal substitutiva	-	Consultar nota ^e
Albumina ou plasma fresco congelado versus cristaloides		
Mortalidade: no final do acompanhamento ^e	Nenhuma diferença estatisticamente significativa	Moderado
Transfusão de hemoderivado	Nenhuma diferença estatisticamente significativa	Muito baixo
Terapia renal substitutiva	Nenhuma diferença estatisticamente significativa	Baixo
Eventos adversos (reações alérgicas)	Nenhuma diferença estatisticamente significativa	Muito baixo

Nota

^a Algum cuidado pode ser necessário na interpretação dos resultados desta Resposta Clínica Cochrane (RCC) para a questão da ressuscitação fluídica em crianças com sepsé devido ao caráter indireto. Dos 69 estudos incluídos na revisão Cochrane subjacente a esta RCC, sete (10.1%) recrutaram apenas crianças. Dois estudos recrutaram crianças e adultos (usando idades médias relatadas pelos autores de estudos com crianças e adultos; a maioria dos participantes eram adultos com mais de 18 anos). Dezenove (27.5%) dos estudos foram exclusivamente em pessoas com sepsé ou choque séptico.

^b Informações importantes após a publicação da RCC: em julho de 2021, a Food and Drug Administration (FDA) dos EUA divulgou alterações em alertas de segurança para soluções que contêm hidroxietilamido

(HES), declarando que os produtos com HES não devem ser usados a menos que não haja um tratamento alternativo adequado disponível.^[106] O Pharmacovigilance Risk Assessment Committee da European Medicines Agency, em fevereiro de 2022, recomendou suspender as soluções para infusão com HES.^[107]

° A RCC também relata as mortalidades em 30 dias e 90 dias como uma análise de subgrupos; evidências de qualidade moderada também não relataram nenhuma diferença estatisticamente significativa entre os grupos de tratamento.

ª Evidências de baixa qualidade também não relataram diferença estatisticamente significativa entre gelatinas e cristaloides para as mortalidades em 30 dias e 90 dias.

« Os revisores da principal revisão Cochrane na qual esta RCC se baseia encontraram um ECRC que avaliou a eficácia dos coloides para esse desfecho, mas as gelatinas não foram relatadas separadamente.

Quais são os efeitos da administração de altos volumes versus baixos volumes de fluidos em crianças com choque séptico?[50]



Esta tabela é um sumário da análise reportada em uma diretriz (apoiada por uma revisão sistemática) que se foca na importante questão clínica acima.

Ver a diretriz fonte completa (<https://www.nice.org.uk/guidance/ng51/evidence>)

Evidência B *

A confiança nas evidências é moderada ou baixa a moderada quando GRADE foi realizado, podendo não haver nenhuma diferença na eficácia entre a intervenção e a comparação para os desfechos principais.

População: Crianças com choque séptico

Intervenção: Administração de alto volume de fluidos ^a

Comparação: Administração de baixo volume de fluidos ^a

Desfecho	Eficácia (classificação do BMJ) [†]	Confiança na evidência (GRADE) [‡]
Sobrevida cumulativa em 72 horas	Nenhuma diferença estatisticamente significativa	Moderado

Recomendações conforme apresentadas na diretriz fonte

A diretriz do National Institute of Health and Care Excellence (NICE) de 2017 sobre o reconhecimento e diagnóstico precoce da sepsis faz as seguintes recomendações:

- Se crianças e jovens de até 16 anos precisarem de ressuscitação fluidica intravenosa, use soluções cristaloides sem glicose que contenham sódio^b, com um bolus (de baixo volume^b) ao longo de 10 minutos. Leve em consideração as condições preexistentes (por exemplo, doença cardíaca ou doença renal), pois podem ser necessários volumes de fluido menores.
- Se neonatos precisarem de ressuscitação fluidica intravenosa, use soluções cristaloides sem glicose que contenham sódio^b, com um bolus (de baixo volume^b) por menos de 10 minutos.
- Use uma bomba, ou seringa, se nenhuma bomba estiver disponível, para fornecer fluidoterapia intravenosa para reanimação para crianças menores de 12 anos com suspeita de sepsis que precisam de líquidos em bolus.

Nota

^a O grupo de desenvolvimento de diretrizes identificou apenas um estudo que atendeu aos critérios de inclusão. Este estudo usou 20-40 mL/kg de solução de Ringer lactato como volume alto, em comparação com 20 mL/kg de solução de Ringer lactato para o grupo de baixo volume.

^b Consulte as diretrizes para obter as recomendações sobre a concentração de sódio na fluidoterapia intravenosa e a dose em bolus do fluido.

Quais são os efeitos da fluidoterapia intravenosa para a ressuscitação fluidica em crianças e jovens?[114]

 Esta tabela é um sumário da análise reportada em uma diretriz (apoiada por uma revisão sistemática) que se foca na importante questão clínica acima.

Ver a diretriz fonte completa (<https://www.nice.org.uk/guidance/ng29/evidence>)

Evidência C ^{*} A confiança nas evidências é muito baixa ou baixa quando GRADE foi realizado, podendo não haver nenhuma diferença na eficácia entre a intervenção e a comparação para os desfechos principais. No entanto, isso é incerto, e novas evidências podem mudar esse cenário no futuro.

População: Neonatos, bebês, crianças e jovens (<16 anos) com sepse

Intervenção: Qualquer fluidoterapia com cristaloides ou coloides

Comparação: Um ao outro

Desfechos	Eficácia (classificação do BMJ) [†]	Confiança na evidência (GRADE) [‡]
Gelatina versus cloreto de sódio a 0.9%		
Mortalidade	Nenhuma diferença estatisticamente significativa	Baixo
Estável hemodinamicamente em 6 horas	Nenhuma diferença estatisticamente significativa	Muito baixo
Estável hemodinamicamente em 12 horas	Nenhuma diferença estatisticamente significativa	Baixo
Dextrano versus gelatina		
Mortalidade	Consultar nota ^a	Baixo
Comprometimento cardiovascular (alteração na frequência cardíaca) (melhor indicado por valores mais baixos)	Intervenção favorável	Muito baixo
Coloide versus albumina		
Mortalidade (avaliada com a morte)	Nenhuma diferença estatisticamente significativa	Baixo

Desfechos	Eficácia (classificação do BMJ) [†]	Confiança na evidência (GRADE) [‡]
Comprometimento neurológico (avaliado com sequelas neurológicas)	Nenhuma diferença estatisticamente significativa	Muito baixo

Recomendações conforme apresentadas na diretriz fonte

A diretriz do National Institute of Health and Care Excellence (NICE) de 2017 sobre o reconhecimento e diagnóstico precoce da sepsis faz as seguintes recomendações:

- Se crianças e jovens precisarem de ressuscitação fluidica intravenosa, use soluções cristaloides sem glicose que contenham sódio^b, com um bolus^b ao longo de 10 minutos. Leve em consideração as condições preexistentes (por exemplo, doença cardíaca ou doença renal), pois podem ser necessários volumes de fluido menores.
- Se neonatos nascidos a termo precisarem de ressuscitação fluidica intravenosa, use soluções cristaloides sem glicose que contenham sódio^b, com um bolus^b ao longo de menos de 10 minutos.
- Reavalie os neonatos nascidos a termo, crianças e jovens após a conclusão da fluidoterapia intravenosa em bolus e decida se eles precisam de mais líquidos.

Nota

O grupo de desenvolvimento de diretrizes optou por recomendar o uso de cristaloides isotônicos devido à falta de evidências sugerindo que o uso de um fluido alternativo seria benéfico; e que, embora a falta de evidências impedisse a recomendação de um cristalóide em vez de outro, observou-se que cloreto de sódio a 0.9% seria apropriado na maioria dos cenários clínicos.

^a Resultados não agrupados.

^b Consulte as diretrizes para obter as recomendações sobre a concentração de sódio na fluidoterapia intravenosa e a dose em bolus do fluido.

* Níveis de evidência

O nível de Evidência é uma classificação interna aplicada pelo BMJ Best Practice. Consulte a seção [Kit de ferramentas em MBE \(https://bestpractice.bmj.com/info/evidence-tables/\)](https://bestpractice.bmj.com/info/evidence-tables/) para obter detalhes.

Confiança na evidência

A - Alta ou moderada a alta

B - Moderada ou baixa a moderada

C - Muito baixa ou baixa

† Eficácia (classificação do BMJ)

Baseada na significância estatística, a qual demonstra que os resultados têm pouca probabilidade de serem devidos ao acaso, mas a qual não necessariamente se traduz em uma significância clínica.

‡ Classificações de certeza da GRADE

Alto	Os autores estão muito confiantes de que o efeito real seja similar ao efeito estimado.
Moderado	Os autores estão moderadamente confiantes de que o efeito real seja próximo ao efeito estimado.
Baixo	Os autores têm confiança limitada na estimativa do efeito, e o efeito real pode ser substancialmente diferente.
Muito baixo	Os autores têm muito pouca confiança na estimativa do efeito, e o efeito real provavelmente é substancialmente diferente.

Kit de Ferramentas em MBE do BMJ Best Practice: O que é o GRADE? (<https://bestpractice.bmj.com/info/toolkit/learn-ebm/what-is-grade/>)

Principais artigos

- 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 \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15636651?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15636651?tool=bestpractice.bmj.com)
- Schlapbach LJ, Watson RS, Sorce LR, et al. International consensus criteria for pediatric sepsis and septic shock. *JAMA*. 2024 Feb 27;331(8):665-74. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38245889?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38245889?tool=bestpractice.bmj.com)
- Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. *Pediatr Crit Care Med*. 2020 Feb;21(2):e52-e106. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.1097/PCC.0000000000002198\)](https://www.doi.org/10.1097/PCC.0000000000002198) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32032273?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32032273?tool=bestpractice.bmj.com)
- National Institute for Health and Care Excellence. Suspected sepsis: recognition, diagnosis and early management. Mar 2024 [internet publication]. [Texto completo \(https://www.nice.org.uk/guidance/ng51\)](https://www.nice.org.uk/guidance/ng51)
- 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 \(https://journals.lww.com/ccmjournal/Fulltext/2017/06000/American_College_of_Critical_Care_Medicine.18.aspx\)](https://journals.lww.com/ccmjournal/Fulltext/2017/06000/American_College_of_Critical_Care_Medicine.18.aspx) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28509730?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28509730?tool=bestpractice.bmj.com)

Referências

1. Bone RC. The sepsis syndrome: definition and general approach to management. *Clin Chest Med*. 1996 Jun;17(2):175-81. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8792059?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8792059?tool=bestpractice.bmj.com)
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 \(http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra1208623\)](http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra1208623) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23984731?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23984731?tool=bestpractice.bmj.com)
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 \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15636651?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15636651?tool=bestpractice.bmj.com)
4. World Health Organization Global Health Observatory. Causes of child mortality. 2017 [internet publication]. [Texto completo \(https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/topic-details/GHO/child-mortality-and-causes-of-death\)](https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/topic-details/GHO/child-mortality-and-causes-of-death)

5. Schlapbach LJ, Watson RS, Sorce LR, et al. International consensus criteria for pediatric sepsis and septic shock. JAMA. 2024 Feb 27;331(8):665-74. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38245889?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38245889?tool=bestpractice.bmj.com)
6. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. Pediatr Crit Care Med. 2020 Feb;21(2):e52-e106. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.1097/PCC.0000000000002198\)](https://www.doi.org/10.1097/PCC.0000000000002198) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32032273?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32032273?tool=bestpractice.bmj.com)
7. Sanchez-Pinto LN, Bennett TD, DeWitt PE, et al. Development and validation of the Phoenix criteria for pediatric sepsis and septic shock. JAMA. 2024 Feb 27;331(8):675-86. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38245897?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38245897?tool=bestpractice.bmj.com)
8. 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 \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1721871\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1721871) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15846011?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15846011?tool=bestpractice.bmj.com)
9. Puopolo KM, Benitz WE, Zaoutis TE, et al. Management of neonates born at ≥ 35 0/7 weeks' gestation with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. Pediatrics. 2018 Dec;142(6):e20182894. [Texto completo \(https://publications.aap.org/pediatrics/article/142/6/e20182894/37522/Management-of-Neonates-Born-at-35-0-7-Weeks?autologincheck=redirected\)](https://publications.aap.org/pediatrics/article/142/6/e20182894/37522/Management-of-Neonates-Born-at-35-0-7-Weeks?autologincheck=redirected) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30455342?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30455342?tool=bestpractice.bmj.com)
10. 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 \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8757564?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8757564?tool=bestpractice.bmj.com)
11. Behrman RE, Kliegman R, Jenson HB. Nelson textbook of pediatrics. Philadelphia: W.B. Saunders Co.; 2000:544.
12. Brierley J, Peters MJ. Distinct hemodynamic patterns of septic shock at presentation to pediatric intensive care. Pediatrics. 2008 Oct;122(4):752-9. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18829798?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18829798?tool=bestpractice.bmj.com)
13. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. Lancet. 2020 Jan 18;395(10219):200-211. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32989-7\)](https://www.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32989-7) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31954465?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31954465?tool=bestpractice.bmj.com)
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 \(http://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.200207-682OC#.UuJcfdjFJiw\)](http://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.200207-682OC#.UuJcfdjFJiw) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12433670?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12433670?tool=bestpractice.bmj.com)

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 \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23897242?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23897242?tool=bestpractice.bmj.com)
16. Fleischmann-Struzek C, Goldfarb DM, Schlattmann P, et al. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review. *Lancet Respir Med*. 2018 Mar;6(3):223-230. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30063-8\)](https://www.doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30063-8) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29508706?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29508706?tool=bestpractice.bmj.com)
17. 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 \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25226500?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25226500?tool=bestpractice.bmj.com)
18. 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 \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4451622\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4451622) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25734408?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25734408?tool=bestpractice.bmj.com)
19. Kisson N, Uyeki TM. Sepsis and the global burden of disease in children. *JAMA Pediatr*. 2016 Feb;170(2):107-8. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26661465?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26661465?tool=bestpractice.bmj.com)
20. 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 \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22371459?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22371459?tool=bestpractice.bmj.com)
21. Schrag SJ, Farley MM, Petit S, et al. Epidemiology of invasive early-onset neonatal sepsis, 2005 to 2014. *Pediatrics*. 2016 Dec;138(6):e20162013. [Texto completo \(https://publications.aap.org/pediatrics/article-abstract/138/6/e20162013/52654/Epidemiology-of-Invasive-Early-Onset-Neonatal?redirectedFrom=fulltext\)](https://publications.aap.org/pediatrics/article-abstract/138/6/e20162013/52654/Epidemiology-of-Invasive-Early-Onset-Neonatal?redirectedFrom=fulltext) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27940705?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27940705?tool=bestpractice.bmj.com)
22. Stoll BJ, Puopolo KM, Hansen NI, et al. Early-onset neonatal sepsis 2015 to 2017, the rise of *Escherichia coli*, and the need for novel prevention strategies. *JAMA Pediatr*. 2020 Jul 1;174(7):e200593. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.0593\)](https://www.doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.0593) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32364598?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32364598?tool=bestpractice.bmj.com)
23. 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 \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23080292?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23080292?tool=bestpractice.bmj.com)
24. 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 \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3916372\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3916372) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24225404?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24225404?tool=bestpractice.bmj.com)

25. UK Health Security Agency. Group A streptococcal infections: activity during the 2022 to 2023 season. 2023 [internet publication]. [Texto completo \(https://www.gov.uk/government/publications/group-a-streptococcal-infections-activity-during-the-2022-to-2023-season\)](https://www.gov.uk/government/publications/group-a-streptococcal-infections-activity-during-the-2022-to-2023-season)
26. 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 \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19597649?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19597649?tool=bestpractice.bmj.com)
27. Lee GM. Preventing infections in children and adults with asplenia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2020 Dec 4;2020(1):328-335. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.1182/hematology.2020000117\)](https://www.doi.org/10.1182/hematology.2020000117) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33275684?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33275684?tool=bestpractice.bmj.com)
28. AlFawaz T, Alzumar O, AlShahrani D, et al. Severity of Salmonella infection among sickle cell diseases pediatric patients: Description of the infection pattern. Int J Pediatr Adolesc Med. 2019 Sep;6(3):115-117. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.1016/j.ijpam.2019.05.001\)](https://www.doi.org/10.1016/j.ijpam.2019.05.001) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31700970?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31700970?tool=bestpractice.bmj.com)
29. Olupot-Olupot P, Engoru C, Nteziyaremye J, et al. The clinical spectrum of severe childhood malaria in Eastern Uganda. Malar J. 2020 Sep 3;19(1):322. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.1186/s12936-020-03390-7\)](https://www.doi.org/10.1186/s12936-020-03390-7) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32883291?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32883291?tool=bestpractice.bmj.com)
30. Gotts JE, Matthay MA. Sepsis: pathophysiology and clinical management. BMJ. 2016 May 23;353:i1585. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.1136/bmj.i1585\)](https://www.doi.org/10.1136/bmj.i1585) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27217054?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27217054?tool=bestpractice.bmj.com)
31. Hack CE, Zeerleder S. The endothelium in sepsis. Crit Care Med. 2001 Jul;29(7 suppl):S21-7. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11445730?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11445730?tool=bestpractice.bmj.com)
32. 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 \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14738793?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14738793?tool=bestpractice.bmj.com)
33. Bantel H, Schulze-Osthoff K. Cell death in sepsis. Crit Care. 2009;13(4):173. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2750164\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2750164) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19678906?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19678906?tool=bestpractice.bmj.com)
34. Brown GC, Borutaite V. Nitric oxide and mitochondrial respiration in the heart. Cardiovasc Res. 2007 Jul 15;75(2):283-90. [Texto completo \(http://cardiovascres.oxfordjournals.org/content/75/2/283.long\)](http://cardiovascres.oxfordjournals.org/content/75/2/283.long) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17466959?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17466959?tool=bestpractice.bmj.com)
35. Singer M. The role of mitochondrial dysfunction in sepsis-induced multi-organ failure. Virulence. 2014 Jan 1;5(1):66-72. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3916385\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3916385) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24185508?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24185508?tool=bestpractice.bmj.com)

36. Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest*. 1997 Jul;112(1):235-43. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9228382?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9228382?tool=bestpractice.bmj.com)
37. 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 \(http://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/ajrccm.163.2.2007102#.UuJMtjFJiw\)](http://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/ajrccm.163.2.2007102#.UuJMtjFJiw) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11179099?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11179099?tool=bestpractice.bmj.com)
38. 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 \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC28212\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC28212) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10473475?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10473475?tool=bestpractice.bmj.com)
39. Adib-Conquy M, Cavaillon JM. Compensatory anti-inflammatory response syndrome. *Thromb Haemost*. 2009 Jan;101(1):36-47. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19132187?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19132187?tool=bestpractice.bmj.com)
40. Remick DG. Pathophysiology of sepsis. *Am J Pathol*. 2007 May;170(5):1435-44. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1854939\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1854939) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17456750?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17456750?tool=bestpractice.bmj.com)
41. Yao TC, Wang JY, Chang SM, et al. Association of Oral Corticosteroid Bursts With Severe Adverse Events in Children. *JAMA Pediatr*. 2021 Jul 1;175(7):723-729. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.1001/jamapediatrics.2021.0433\)](https://www.doi.org/10.1001/jamapediatrics.2021.0433) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33871562?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33871562?tool=bestpractice.bmj.com)
42. 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 \(http://pediatrics.aappublications.org/content/106/Supplement_1/205.long\)](http://pediatrics.aappublications.org/content/106/Supplement_1/205.long) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10888693?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10888693?tool=bestpractice.bmj.com)
43. 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 \(http://pediatrics.aappublications.org/content/129/4/e923.long\)](http://pediatrics.aappublications.org/content/129/4/e923.long) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22412035?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22412035?tool=bestpractice.bmj.com)
44. 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 \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24062365?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24062365?tool=bestpractice.bmj.com)
45. Bateman SL, Seed PC. Procession to pediatric bacteremia and sepsis: covert operations and failures in diplomacy. *Pediatrics*. 2010 Jul;126(1):137-50. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3142627\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3142627) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20566606?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20566606?tool=bestpractice.bmj.com)
46. 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](http://pediatrics.aappublications.org/content/129/4/e1104.long) (<http://pediatrics.aappublications.org/content/129/4/e1104.long>) [Resumo](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22451708?tool=bestpractice.bmj.com) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22451708?tool=bestpractice.bmj.com>)
47. Soman M, Green B, Daling J. Risk factors for early neonatal sepsis. *Am J Epidemiol*. 1985 May;121(5):712-9. [Resumo](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4014163?tool=bestpractice.bmj.com) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4014163?tool=bestpractice.bmj.com>)
 48. Herbst A, Källén K. Time between membrane rupture and delivery and septicemia in term neonates. *Obstet Gynecol*. 2007 Sep;110(3):612-8. [Resumo](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17766608?tool=bestpractice.bmj.com) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17766608?tool=bestpractice.bmj.com>)
 49. 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](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11743507?tool=bestpractice.bmj.com) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11743507?tool=bestpractice.bmj.com>)
 50. National Institute for Health and Care Excellence. Suspected sepsis: recognition, diagnosis and early management. Mar 2024 [internet publication]. [Texto completo](https://www.nice.org.uk/guidance/ng51) (<https://www.nice.org.uk/guidance/ng51>)
 51. Levine MM, Campbell JD, Kotloff KL. Overview of vaccines and immunisation. *Br Med Bull*. 2002;62:1-13. [Texto completo](http://bmb.oxfordjournals.org/content/62/1/1.long) (<http://bmb.oxfordjournals.org/content/62/1/1.long>) [Resumo](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12176846?tool=bestpractice.bmj.com) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12176846?tool=bestpractice.bmj.com>)
 52. Department of Health (UK). Meningococcal B vaccination programme to be introduced. Mar 2014 [internet publication]. [Texto completo](https://www.gov.uk/government/news/meningococcal-b-vaccination-programme-to-be-introduced) (<https://www.gov.uk/government/news/meningococcal-b-vaccination-programme-to-be-introduced>)
 53. Centers for Disease Control and Prevention. Meningococcal outbreaks. Feb 2022 [internet publication]. [Texto completo](http://www.cdc.gov/meningococcal/outbreaks/index.html) (<http://www.cdc.gov/meningococcal/outbreaks/index.html>)
 54. World Health Organization. Decade of vaccines - global vaccine action plan 2011-2020. 2013 [internet publication]. [Texto completo](https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/strategies/global-vaccine-action-plan) (<https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/strategies/global-vaccine-action-plan>)
 55. 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](http://qualitysafety.bmj.com/content/22/2/110.long) (<http://qualitysafety.bmj.com/content/22/2/110.long>) [Resumo](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22996571?tool=bestpractice.bmj.com) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22996571?tool=bestpractice.bmj.com>)
 56. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for prevention and control of infections in neonatal intensive care unit patients: central line-associated blood stream infections. Feb 2022 [internet publication]. [Texto completo](https://www.cdc.gov/infectioncontrol/guidelines/nicu-clabsi/index.html) (<https://www.cdc.gov/infectioncontrol/guidelines/nicu-clabsi/index.html>)
 57. de Souza DC, Barreira ER, Faria LS. The epidemiology of sepsis in childhood. *Shock*. 2017 Jan;47(1S suppl 1):2-5. [Resumo](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27454387?tool=bestpractice.bmj.com) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27454387?tool=bestpractice.bmj.com>)

58. 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 \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22460773?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22460773?tool=bestpractice.bmj.com)
59. 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 \(http://emj.bmj.com/content/28/6/507.long\)](http://emj.bmj.com/content/28/6/507.long) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21036796?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21036796?tool=bestpractice.bmj.com)
60. Pantell RH, Roberts KB, Adams WG, et al. Evaluation and management of well-appearing febrile infants 8 to 60 days old. *Pediatrics*. 2021 Aug;148(2):. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.1542/peds.2021-052228\)](https://www.doi.org/10.1542/peds.2021-052228) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34281996?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34281996?tool=bestpractice.bmj.com)
61. Kim F, Polin RA, Hooven TA. Neonatal sepsis. *BMJ*. 2020 Oct 1;371:m3672. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.1136/bmj.m3672\)](https://www.doi.org/10.1136/bmj.m3672) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33004379?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33004379?tool=bestpractice.bmj.com)
62. 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 \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10699103?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10699103?tool=bestpractice.bmj.com)
63. Canadian Paediatric Society. Prevention and management of neonatal herpes simplex virus infections. Mar 2020 [internet publication]. [Texto completo \(https://cps.ca/en/documents/position/prevention-management-neonatal-herpes-simplex-virus-infections\)](https://cps.ca/en/documents/position/prevention-management-neonatal-herpes-simplex-virus-infections)
64. 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 \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2889942\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2889942) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20525358?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20525358?tool=bestpractice.bmj.com)
65. 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 \(http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD011926.pub2/full\)](http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD011926.pub2/full) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28236648?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28236648?tool=bestpractice.bmj.com)
66. 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 \(http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008075.pub3/full\)](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008075.pub3/full) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28141912?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28141912?tool=bestpractice.bmj.com)
67. Garcia-Alvarez M, Marik P, Bellomo R. Sepsis-associated hyperlactatemia. *Crit Care*. 2014 Sep 9;18(5):503. [Texto completo \(https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-014-0503-3\)](https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-014-0503-3) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25394679?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25394679?tool=bestpractice.bmj.com)
68. Thachil J, Toh CH, Levi M, et al. The withdrawal of Activated Protein C from the use in patients with severe sepsis and DIC [Amendment to the BCSH guideline on disseminated intravascular coagulation]. *Br J Haematol*. 2012 May;157(4):493-4. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.1111/](https://www.doi.org/10.1111/)

j.1365-2141.2011.09019.x) Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22225506?tool=bestpractice.bmj.com>)

69. 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 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5404674>) Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28438138?tool=bestpractice.bmj.com>)
70. Trippella G, Galli L, De Martino M, et al. Procalcitonin performance in detecting serious and invasive bacterial infections in children with fever without apparent source: a systematic review and meta-analysis. Expert Rev Anti Infect Ther. 2017 Nov;15(11):1041-1057. Texto completo (<https://www.doi.org/10.1080/14787210.2017.1400907>) Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29103336?tool=bestpractice.bmj.com>)
71. Downes KJ, Fitzgerald JC, Weiss SL. Utility of procalcitonin as a biomarker for sepsis in children. J Clin Microbiol. 2020 Jun 24;58(7):. Texto completo (<https://www.doi.org/10.1128/JCM.01851-19>) Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32350044?tool=bestpractice.bmj.com>)
72. 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 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2924462>) Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20473243?tool=bestpractice.bmj.com>)
73. 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 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12749651?tool=bestpractice.bmj.com>)
74. Brown JVE, Meader N, Cleminson J, et al. C-reactive protein for diagnosing late-onset infection in newborn infants. Cochrane Database Syst Rev. 2019 Jan 14;1:CD012126. Texto completo (<https://www.doi.org/10.1002/14651858.CD012126.pub2>) Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30640979?tool=bestpractice.bmj.com>)
75. 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 (NeoPIs). Lancet. 2017 Aug 26;390(10097):871-81. Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28711318?tool=bestpractice.bmj.com>)
76. 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 (<http://www.advances.umed.wroc.pl/pdf/2017/26/2/327.pdf>) Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28791853?tool=bestpractice.bmj.com>)
77. 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 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3446138>) Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23056824?tool=bestpractice.bmj.com>)

78. 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 \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4897921\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4897921) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27268050?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27268050?tool=bestpractice.bmj.com)
79. 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 \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4440704\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4440704) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25996378?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25996378?tool=bestpractice.bmj.com)
80. Sun B, Liang LF, Li J, et al. A meta-analysis of interleukin-6 as a valid and accurate index in diagnosing early neonatal sepsis. *Int Wound J*. 2019 Apr;16(2):527-533. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.1111/iwj.13079\)](https://www.doi.org/10.1111/iwj.13079) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30734480?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30734480?tool=bestpractice.bmj.com)
81. American College of Radiology. ACR appropriateness criteria: sepsis. 2023 [internet publication]. [Texto completo \(https://acsearch.acr.org/docs/3188086/Narrative\)](https://acsearch.acr.org/docs/3188086/Narrative)
82. National Institute for Health and Care Excellence. Fever in under 5s. Jul 2022 [internet publication]. [Texto completo \(https://www.nice.org.uk/guidance/QS64\)](https://www.nice.org.uk/guidance/QS64)
83. National Institute for Health and Care Excellence. Neonatal infection: antibiotics for prevention and treatment. Apr 2021 [internet publication]. [Texto completo \(https://www.nice.org.uk/guidance/ng195\)](https://www.nice.org.uk/guidance/ng195)
84. Martin K, Weiss SL. Initial resuscitation and management of pediatric septic shock. *Minerva Pediatr*. 2015 Apr;67(2):141-58. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4395852\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4395852) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25604591?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25604591?tool=bestpractice.bmj.com)
85. 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 \(https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1302564\)](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1302564) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24401049?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24401049?tool=bestpractice.bmj.com)
86. 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 \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29677008?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29677008?tool=bestpractice.bmj.com)
87. National Institute for Health and Care Excellence. Meningitis (bacterial) and meningococcal disease: recognition, diagnosis and management. Mar 2024 [internet publication]. [Texto completo \(https://www.nice.org.uk/guidance/ng240/chapter/Update-information\)](https://www.nice.org.uk/guidance/ng240/chapter/Update-information)
88. Liguoro I, Pilotto C, Bonanni M, et al. SARS-COV-2 infection in children and newborns: a systematic review. *Eur J Pediatr*. 2020 Jul;179(7):1029-46. [Texto completo \(https://link.springer.com/article/10.1007/s00431-020-03684-7\)](https://link.springer.com/article/10.1007/s00431-020-03684-7) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32424745?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32424745?tool=bestpractice.bmj.com)
89. 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 \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19240673?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19240673?tool=bestpractice.bmj.com)

90. 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 \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2702484\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2702484) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19501699?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19501699?tool=bestpractice.bmj.com)
91. 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 \(http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5628a1.htm\)](http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5628a1.htm) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17637595?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17637595?tool=bestpractice.bmj.com)
92. Prevention of Group B Streptococcal Early-Onset Disease in Newborns: ACOG Committee Opinion, Number 797. *Obstet Gynecol*. 2020 Feb;135(2):e51-e72. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.1097/AOG.0000000000003668\)](https://www.doi.org/10.1097/AOG.0000000000003668) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31977795?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31977795?tool=bestpractice.bmj.com)
93. 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.
94. Parliamentary and Health Service Ombudsman. Time to act: severe sepsis - rapid diagnosis and treatment saves lives. 2013 [internet publication]. [Texto completo \(https://www.ombudsman.org.uk/publications/time-act-severe-sepsis-rapid-diagnosis-and-treatment-saves-lives-0\)](https://www.ombudsman.org.uk/publications/time-act-severe-sepsis-rapid-diagnosis-and-treatment-saves-lives-0)
95. 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 \(https://journals.lww.com/ccmjournal/Fulltext/2017/06000/American_College_of_Critical_Care_Medicine.18.aspx\)](https://journals.lww.com/ccmjournal/Fulltext/2017/06000/American_College_of_Critical_Care_Medicine.18.aspx) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28509730?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28509730?tool=bestpractice.bmj.com)
96. 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 \(http://pediatrics.aappublications.org/content/130/2/e273.long\)](http://pediatrics.aappublications.org/content/130/2/e273.long) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22753559?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22753559?tool=bestpractice.bmj.com)
97. Paul R, Melendez E, Stack A, et al. Improving adherence to PALS septic shock guidelines. *Pediatrics*. 2014 May;133(5):e1358-66. [Texto completo \(http://pediatrics.aappublications.org/content/133/5/e1358.long\)](http://pediatrics.aappublications.org/content/133/5/e1358.long) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24709937?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24709937?tool=bestpractice.bmj.com)
98. Larsen GY, Mechem 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 \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21576304?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21576304?tool=bestpractice.bmj.com)
99. 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 \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21339277?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21339277?tool=bestpractice.bmj.com)

100. 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 \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24919492?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24919492?tool=bestpractice.bmj.com)
101. Nutbeam T, Daniels R. Clinical tools. Sept 2023 [internet publication]. [Texto completo \(https://sepsistrust.org/professional-resources/our-nice-clinical-tools\)](https://sepsistrust.org/professional-resources/our-nice-clinical-tools)
102. Shekerdemian L, Bohn D. Cardiovascular effects of mechanical ventilation. *Arch Dis Child*. 1999 May;80(5):475-80. [Texto completo \(http://adc.bmj.com/content/80/5/475.long\)](http://adc.bmj.com/content/80/5/475.long) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10208959?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10208959?tool=bestpractice.bmj.com)
103. 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 \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2933356\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2933356) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20813823?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20813823?tool=bestpractice.bmj.com)
104. Carcillo JA. Intravenous fluid choices in critically ill children. *Curr Opin Crit Care*. 2014 Aug;20(4):396-401. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24979714?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24979714?tool=bestpractice.bmj.com)
105. 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 \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26535507?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26535507?tool=bestpractice.bmj.com)
106. Food and Drug Administration. Labeling changes on mortality, kidney injury, and excess bleeding with hydroxyethyl starch products. Jul 2021 [internet publication]. [Texto completo \(https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/labeling-changes-mortality-kidney-injury-and-excess-bleeding-hydroxyethyl-starch-products\)](https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/labeling-changes-mortality-kidney-injury-and-excess-bleeding-hydroxyethyl-starch-products)
107. European Medicines Agency. PRAC recommends suspending hydroxyethyl-starch solutions for infusion from the market. Feb 2022 [internet publication]. [Texto completo \(https://www.ema.europa.eu/en/news/prac-recommends-suspending-hydroxyethyl-starch-solutions-infusion-market-0\)](https://www.ema.europa.eu/en/news/prac-recommends-suspending-hydroxyethyl-starch-solutions-infusion-market-0)
108. Zarychanski R, Abou-Setta AM, Turgeon AF, et al. Association of hydroxyethyl starch administration with mortality and acute kidney injury in critically ill patients requiring volume resuscitation: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2013 Feb 20;309(7):678-88. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.1001/jama.2013.430\)](https://www.doi.org/10.1001/jama.2013.430) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23423413?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23423413?tool=bestpractice.bmj.com)
109. Medicines and Healthcare Regulatory Agency. Drug safety update: Hydroxyethyl starch intravenous Infusions. Dec 2014 [internet publication]. [Texto completo \(https://www.gov.uk/drug-safety-update/hydroxyethyl-starch-intravenous-infusions\)](https://www.gov.uk/drug-safety-update/hydroxyethyl-starch-intravenous-infusions)
110. Lewis SR, Pritchard MW, Evans DJ, et al. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill people. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Aug 3;8:CD000567. [Texto completo \(https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD000567.pub7/full\)](https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD000567.pub7/full) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30073665?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30073665?tool=bestpractice.bmj.com)

111. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. Crit Care Med. 2021 Nov 1;49(11):e1063-143. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.1097/CCM.0000000000005337\)](https://www.doi.org/10.1097/CCM.0000000000005337) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34605781?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34605781?tool=bestpractice.bmj.com)
112. Maitland K, Kiguli S, Opoka RO, et al. Mortality after fluid bolus in African children with severe infection. N Engl J Med. 2011 Jun 30;364(26):2483-95. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.1056/NEJMoa1101549\)](https://www.doi.org/10.1056/NEJMoa1101549) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21615299?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21615299?tool=bestpractice.bmj.com)
113. Li D, Li X, Cui W, et al. Liberal versus conservative fluid therapy in adults and children with sepsis or septic shock. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Dec 10;12:CD010593. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.1002/14651858.CD010593.pub2\)](https://www.doi.org/10.1002/14651858.CD010593.pub2) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30536956?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30536956?tool=bestpractice.bmj.com)
114. National Institute for Health and Care Excellence. Intravenous fluid therapy in children and young people in hospital. Jun 2020 [internet publication]. [Texto completo \(https://www.nice.org.uk/guidance/ng29\)](https://www.nice.org.uk/guidance/ng29)
115. 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 \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2575565\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2575565) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18671831?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18671831?tool=bestpractice.bmj.com)
116. 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 \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24246752?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24246752?tool=bestpractice.bmj.com)
117. Academy of Medical Royal Colleges. Statement on the initial antimicrobial treatment of sepsis V2.0. Oct 2022 [internet publication]. [Texto completo \(https://www.aomrc.org.uk/reports-guidance/statement-on-the-initial-antimicrobial-treatment-of-sepsis-v2-0\)](https://www.aomrc.org.uk/reports-guidance/statement-on-the-initial-antimicrobial-treatment-of-sepsis-v2-0)
118. Nauckler P, Huttner A, van Werkhoven CH, et al. Impact of time to antibiotic therapy on clinical outcome in patients with bacterial infections in the emergency department: implications for antimicrobial stewardship. Clin Microbiol Infect. 2021 Feb;27(2):175-81. [Texto completo \(https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X\(20\)30136-1/fulltext\)](https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(20)30136-1/fulltext) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32120032?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32120032?tool=bestpractice.bmj.com)
119. Klompas M, Calandra T, Singer M. Antibiotics for Sepsis-Finding the Equilibrium. JAMA. 2018 Oct 9;320(14):1433-4. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30242350?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30242350?tool=bestpractice.bmj.com)
120. 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 \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16625125?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16625125?tool=bestpractice.bmj.com)

121. 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 \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23660095?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23660095?tool=bestpractice.bmj.com)
122. 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 \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4213742\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4213742) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25148597?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25148597?tool=bestpractice.bmj.com)
123. Klein Klouwenberg PM, Cremer OL, van Vught LA, et al. Likelihood of infection in patients with presumed sepsis at the time of intensive care unit admission: a cohort study. Crit Care. 2015 Sep 7;19(1):319. [Texto completo \(https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-015-1035-1\)](https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-015-1035-1) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26346055?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26346055?tool=bestpractice.bmj.com)
124. Heffner AC, Horton JM, Marchick MR, et al. Etiology of illness in patients with severe sepsis admitted to the hospital from the emergency department. Clin Infect Dis. 2010 Mar 15;50(6):814-20. [Texto completo \(https://academic.oup.com/cid/article/50/6/814/417096?login=false\)](https://academic.oup.com/cid/article/50/6/814/417096?login=false) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20144044?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20144044?tool=bestpractice.bmj.com)
125. Strich JR, Heil EL, Masur H. Considerations for empiric antimicrobial therapy in sepsis and septic shock in an era of antimicrobial resistance. J Infect Dis. 2020 Jul 21;222(suppl 2):S119-31. [Texto completo \(https://academic.oup.com/jid/article/222/Supplement_2/S119/5874155?login=false\)](https://academic.oup.com/jid/article/222/Supplement_2/S119/5874155?login=false) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32691833?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32691833?tool=bestpractice.bmj.com)
126. Korang SK, Safi S, Nava C, et al. Antibiotic regimens for early-onset neonatal sepsis. Cochrane Database Syst Rev. 2021 May 17;5:CD013837. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.1002/14651858.CD013837.pub2\)](https://www.doi.org/10.1002/14651858.CD013837.pub2) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33998666?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33998666?tool=bestpractice.bmj.com)
127. 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 \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23095969?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23095969?tool=bestpractice.bmj.com)
128. National Institute for Health and Care Excellence. Neutropenic sepsis: prevention and management in people with cancer. Sep 2012 [internet publication]. [Texto completo \(http://www.nice.org.uk/guidance/CG151\)](http://www.nice.org.uk/guidance/CG151)
129. European Medicines Agency. Quinolone- and fluoroquinolone-containing medicinal products. Nov 2018 [internet publication]. [Texto completo \(https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/quinolone-fluoroquinolone-containing-medicinal-products\)](https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/quinolone-fluoroquinolone-containing-medicinal-products)
130. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Fluoroquinolone antibiotics: new restrictions and precautions for use due to very rare reports of disabling and potentially long-lasting or irreversible side effects. Mar 2019 [internet publication]. [Texto completo \(https://www.gov.uk/drug-safety-update/fluoroquinolone-antibiotics-new-restrictions-and-precautions-for-use-due-to-very-rare-reports-of-disabling-and-potentially-long-lasting-or-irreversible-side-effects\)](https://www.gov.uk/drug-safety-update/fluoroquinolone-antibiotics-new-restrictions-and-precautions-for-use-due-to-very-rare-reports-of-disabling-and-potentially-long-lasting-or-irreversible-side-effects)
131. US Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: FDA updates warnings for oral and injectable fluoroquinolone antibiotics due to disabling side effects. Jul 2016 [internet publication].

Texto completo (<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-updates-warnings-oral-and-injectable-fluoroquinolone-antibiotics>)

132. US Food and Drug Administration. FDA drug safety communication. FDA warns about increased risk of ruptures or tears in the aorta blood vessel with fluoroquinolone antibiotics in certain patients. Dec 2018 [internet publication]. Texto completo (<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-warns-about-increased-risk-ruptures-or-tears-aorta-blood-vessel-fluoroquinolone-antibiotics>)
133. US Food and Drug Administration. FDA drug safety communication. FDA reinforces safety information about serious low blood sugar levels and mental health side effects with fluoroquinolone antibiotics; requires label changes. Jul 2018 [internet publication]. Texto completo (<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-reinforces-safety-information-about-serious-low-blood-sugar-levels-and-mental-health-side>)
134. 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 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC558454>) Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15976421?tool=bestpractice.bmj.com>)
135. Sanfilippo F, La Rosa V, Grasso C, et al. Echocardiographic parameters and mortality in pediatric sepsis: a systematic review and meta-analysis. Pediatr Crit Care Med. 2021 Mar 1;22(3):251-61. Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33264235?tool=bestpractice.bmj.com>)
136. Section on Clinical Pharmacology and Therapeutics, Committee on Drugs, Sullivan JE, et al. Fever and antipyretic use in children. Pediatrics. 2011 Mar;127(3):580-7. Texto completo (<https://www.doi.org/10.1542/peds.2010-3852>) Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21357332?tool=bestpractice.bmj.com>)
137. 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 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17022766?tool=bestpractice.bmj.com>)
138. 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 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3512570>) Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22633516?tool=bestpractice.bmj.com>)
139. 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 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3484681>) Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23125881?tool=bestpractice.bmj.com>)
140. Malosh RE, Martin ET, Heikkinen T, et al. Efficacy and safety of oseltamivir in children: Systematic review and individual patient data meta-analysis of randomized controlled trials. Clin Infect Dis. 2018 May 2;66(10):1492-1500. Texto completo (<https://www.doi.org/10.1093/cid/cix1040>) Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29186364?tool=bestpractice.bmj.com>)

141. 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 \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21057356?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21057356?tool=bestpractice.bmj.com)
142. 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 \(https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1406617\)](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1406617) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25270275?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25270275?tool=bestpractice.bmj.com)
143. 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 \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17914311?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17914311?tool=bestpractice.bmj.com)
144. 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 \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2083316\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2083316) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17003064?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17003064?tool=bestpractice.bmj.com)
145. Ohlsson A, Lacy JB. Intravenous immunoglobulin for suspected or proven infection in neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Jan 29;1(1):CD001239. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.1002/14651858.CD001239.pub6\)](https://www.doi.org/10.1002/14651858.CD001239.pub6) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31995649?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31995649?tool=bestpractice.bmj.com)
146. 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 \(http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001090.pub2/full\)](http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001090.pub2/full) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24043371?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24043371?tool=bestpractice.bmj.com)
147. 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 \(http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1100441\)](http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1100441) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21962214?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21962214?tool=bestpractice.bmj.com)
148. Parks T, Wilson C, Curtis N, et al. Polyspecific intravenous immunoglobulin in clindamycin-treated patients with streptococcal toxic shock syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2018 Oct 15;67(9):1434-1436. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.1093/cid/ciy401\)](https://www.doi.org/10.1093/cid/ciy401) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29788397?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29788397?tool=bestpractice.bmj.com)
149. 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 \(http://fn.bmj.com/content/98/1/F46.long\)](http://fn.bmj.com/content/98/1/F46.long) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22542709?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22542709?tool=bestpractice.bmj.com)
150. 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 \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19150703?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19150703?tool=bestpractice.bmj.com)

151. Korang SK, Safi S, Nava C, et al. Antibiotic regimens for late-onset neonatal sepsis. Cochrane Database Syst Rev. 2021 May 8;5:CD013836. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.1002/14651858.CD013836.pub2\)](https://www.doi.org/10.1002/14651858.CD013836.pub2) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33998665?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33998665?tool=bestpractice.bmj.com)
152. Harris E, Schulzke SM, Patole SK. Pentoxifylline in preterm neonates: a systematic review. Paediatr Drugs. 2010 Oct 1;12(5):301-11. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20799759?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20799759?tool=bestpractice.bmj.com)
153. 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 \(http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD004205.pub3/full\)](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD004205.pub3/full) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25751631?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25751631?tool=bestpractice.bmj.com)
154. 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 \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20831528?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20831528?tool=bestpractice.bmj.com)
155. 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 \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17414414?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17414414?tool=bestpractice.bmj.com)
156. 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 \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19183952?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19183952?tool=bestpractice.bmj.com)
157. 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 \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2786115\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2786115) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19951385?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19951385?tool=bestpractice.bmj.com)
158. 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 \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9875924?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9875924?tool=bestpractice.bmj.com)
159. 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 \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11445675?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11445675?tool=bestpractice.bmj.com)
160. Watson RS, Carcillo JA. Scope and epidemiology of pediatric sepsis. Pediatr Crit Care Med. 2005 May;6(3 suppl):S3-5. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15857554?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15857554?tool=bestpractice.bmj.com)
161. 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 \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16148811?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16148811?tool=bestpractice.bmj.com)

162. 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 \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19131419?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19131419?tool=bestpractice.bmj.com)
163. 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 \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14523168?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14523168?tool=bestpractice.bmj.com)
164. Wheeler AP, Bernard GR. Treating patients with severe sepsis. *N Engl J Med*. 1999 Jan 21;340(3):207-14. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9895401?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9895401?tool=bestpractice.bmj.com)
165. 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 \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15343024?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15343024?tool=bestpractice.bmj.com)
166. 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 \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26940884?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26940884?tool=bestpractice.bmj.com)
167. 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 \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmid/24678152\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmid/24678152) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24678152?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24678152?tool=bestpractice.bmj.com)
168. Neu J, Walker WA. Necrotizing enterocolitis. *N Engl J Med*. 2011 Jan 20;364(3):255-64. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3628622\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3628622) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21247316?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21247316?tool=bestpractice.bmj.com)
169. 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 \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/240298?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/240298?tool=bestpractice.bmj.com)
170. van den Bosch CH, van Woensel J, van de Wetering MD. Prophylactic antibiotics for preventing gram-positive infections associated with long-term central venous catheters in adults and children receiving treatment for cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Oct 7;10(10):CD003295. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.1002/14651858.CD003295.pub4\)](https://www.doi.org/10.1002/14651858.CD003295.pub4) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34617602?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34617602?tool=bestpractice.bmj.com)

Imagens

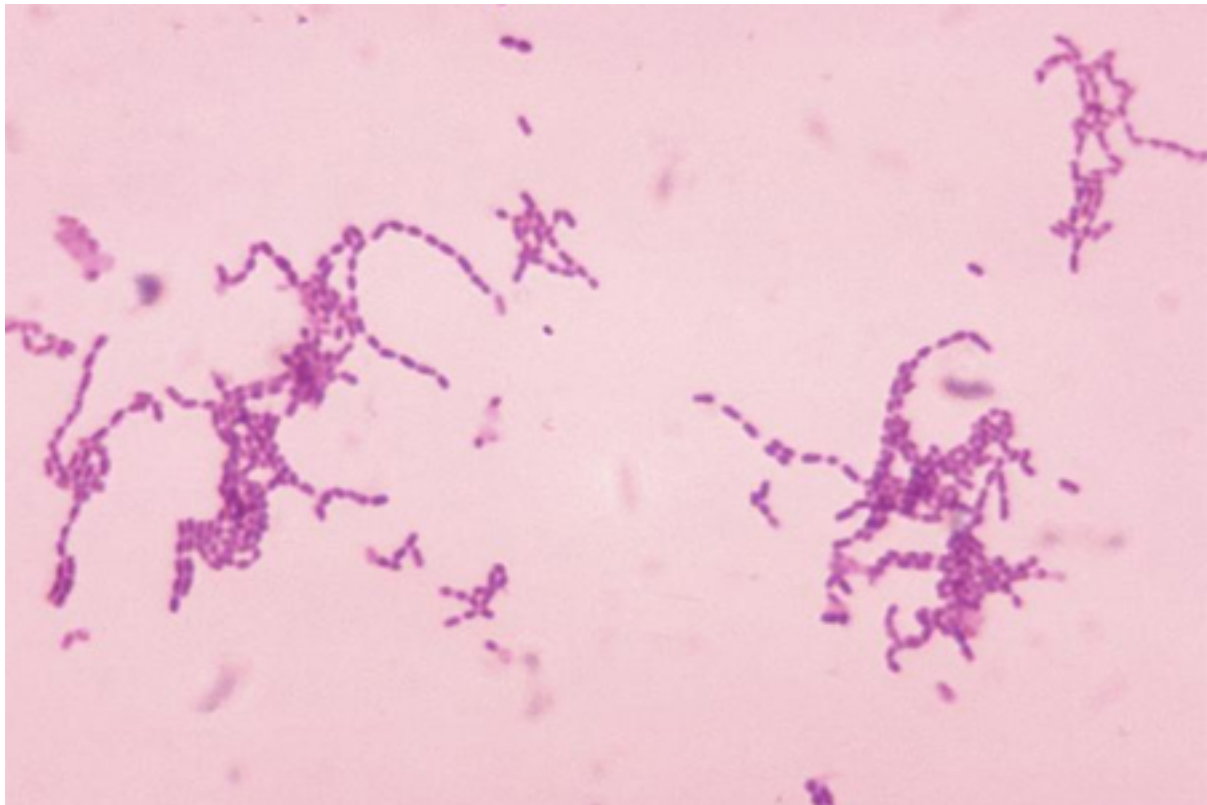


Figura 1: Fotomicrografia de bactérias da espécie Streptococcus com coloração de Gram

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

Aviso legal

O BMJ Best Practice destina-se a profissionais da área médica licenciados. A BMJ Publishing Group Ltd (BMJ) não defende nem apoia o uso de qualquer medicamento ou terapia contidos nesta publicação, nem diagnóstica pacientes. Como profissional da área médica, são de sua inteira responsabilidade a assistência e o tratamento dos seus pacientes, e você deve usar seu próprio julgamento clínico e sua experiência ao utilizar este produto.

Este documento não tem a pretensão de cobrir todos os métodos diagnósticos, tratamentos, acompanhamentos, medicamentos e contraindicações ou efeitos colaterais possíveis. Além disso, como os padrões e práticas na medicina mudam à medida que são disponibilizados novos dados, você deve consultar várias fontes. Recomendamos que você verifique de maneira independente os diagnósticos, tratamentos e acompanhamentos específicos para verificar se são a opção adequada para seu paciente em sua região. Além disso, em relação aos medicamentos que exijam prescrição médica, você deve consultar a bula do produto, que acompanha cada medicamento, para verificar as condições de uso e identificar quaisquer alterações na posologia ou contraindicações, principalmente se o medicamento administrado for novo, usado com pouca frequência ou tiver uma faixa terapêutica estrita. Você deve sempre verificar se os medicamentos referenciados estão licenciados para o uso especificado e às doses especificadas na sua região.

As informações incluídas no BMJ Best Practice são fornecidas "na maneira em que se encontram", sem nenhuma declaração, condição ou garantia de serem precisas ou atualizadas. A BMJ, suas licenciadoras ou licenciadas não assumem nenhuma responsabilidade por nenhum aspecto do tratamento administrado a qualquer paciente com o auxílio dessas informações. Nos limites da lei, a BMJ e suas licenciadoras e licenciadas não deverão incorrer em qualquer responsabilização, incluindo, mas não limitada a, responsabilização por eventuais danos decorrentes do conteúdo. São excluídas todas as condições, garantias e outros termos que possam estar implícitos por lei, incluindo, entre outros, garantias de qualidade satisfatória, adequação a um fim específico, uso de assistência e habilidade razoáveis e não violação de direitos de propriedade.

Caso o BMJ Best Practice tenha sido traduzido a outro idioma diferente do inglês, a BMJ não garante a precisão e a confiabilidade das traduções ou do conteúdo fornecido por terceiros (incluindo, mas não limitado a, regulamentos locais, diretrizes clínicas, terminologia, nomes de medicamentos e dosagens de medicamentos). A BMJ não se responsabiliza por erros e omissões decorrentes das traduções e adaptações ou de outras ações. Quando o BMJ Best Practice apresenta nomes de medicamentos, usa apenas a Denominação Comum Internacional (DCI) recomendada. É possível que alguns formulários de medicamentos possam referir-se ao mesmo medicamento com nomes diferentes.

Observe que as formulações e doses recomendadas podem ser diferentes entre os bancos de dados de medicamentos, nomes e marcas de medicamentos, formulários de medicamentos ou localidades. Deve-se sempre consultar o formulário de medicamentos local para obter informações completas sobre a prescrição.

As recomendações de tratamento presentes no BMJ Best Practice são específicas para cada grupo de pacientes. Recomenda-se cautela ao selecionar o formulário de medicamento, pois algumas recomendações de tratamento destinam-se apenas a adultos, e os links externos para formulários pediátricos não necessariamente recomendam o uso em crianças (e vice-versa). Sempre verifique se você selecionou o formulário de medicamento correto para o seu paciente.

Quando sua versão do BMJ Best Practice não estiver integrada a um formulário de medicamento local, você deve consultar um banco de dados farmacêutico local para obter informações completas sobre o medicamento, incluindo as contraindicações, interações medicamentosas e dosagens alternativas antes de fazer a prescrição.

Interpretação dos números

Independentemente do idioma do conteúdo, os numerais são exibidos de acordo com o padrão de separador numérico do documento original em inglês. Por exemplo, os números de 4 dígitos não devem incluir vírgula ou ponto; os números de 5 ou mais dígitos devem incluir vírgulas; e os números menores que 1 devem incluir pontos decimais. Consulte a Figura 1 abaixo para ver uma tabela explicativa.

A BMJ não se responsabiliza pela interpretação incorreta de números que estejam em conformidade com o padrão de separador numérico mencionado.

Esta abordagem está alinhada com a orientação do [Bureau Internacional de Pesos e Medidas](#).

Figura 1 – Padrão numérico do BMJ Best Practice

numerais de 5 dígitos: 10,000

numerais de 4 dígitos: 1000

numerais < 1: 0.25

Nosso site completo e os termos e condições de inscrição podem ser encontrados aqui: [Termos e Condições do site](#).

Fale conosco

+ 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 and Professor of Paediatric Critical Care
Paediatric Intensive Care Unit, King's College Hospital, London, UK
Declarações: AD declares that he has no competing interests.

Chris Duncan, BMBS, BMedSci, MRCP, FFICM, FEWM, RMP, PGCert

ST7 Intensive Care Medicine
Barts Health NHS Trust, London, UK
Declarações: CD declares that he has no competing interests.

// Agradecimentos:

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

// Pares 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
Declarações: 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
Declarações: 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
Declarações: 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.