

Universidade Federal do Rio de Janeiro

**AVALIAÇÃO DA IMPLANTAÇÃO DE UM PROTOCOLO  
GERENCIADO DE SEPSE EM UM HOSPITAL  
PEDIÁTRICO**

Gustavo Rodrigues dos Santos

**2019**



# **AVALIAÇÃO DA IMPLANTAÇÃO DE UM PROTOCOLO GERENCIADO DE SEPSE EM UM HOSPITAL PEDIÁTRICO**

**Gustavo Rodrigues dos Santos**

Dissertação de mestrado submetida ao corpo docente do Programa de Pós-graduação em Saúde Materno-Infantil do Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Saúde Materno-Infantil.

**Orientadores: Prof. Antônio José Ledo Alves da Cunha**

**Prof. Arnaldo Prata-Barbosa**

Rio de Janeiro

Agosto, 2019

dos Santos, Gustavo Rodrigues

Avaliação da implantação de um protocolo gerenciado de Sepses em um hospital pediátrico. / Gustavo Rodrigues dos Santos. – Rio de Janeiro: UFRJ / IPPMG, 2019. xvi, 114f.: il.; 31cm.

Dissertação (Mestrado em Saúde Materno Infantil) – Universidade Federal do Rio de Janeiro / Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira, 2019.

Orientadores: Antônio José Ledo Alves da Cunha e Arnaldo Prata-Barbosa

1. Sepses. 2. Criança. 3. Pacotes de Assistência ao Paciente 4. Fidelidade a Diretrizes 5. Melhoria de Qualidade – Teses. I. da Cunha, Antônio José Ledo Alves II. Prata-Barbosa, Arnaldo. III. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira, Pós-graduação em Saúde Materno-Infantil. IV. Título.

# **AVALIAÇÃO DA IMPLANTAÇÃO DE UM PROTOCOLO GERENCIADO DE SEPSE EM UM HOSPITAL PEDIÁTRICO**

Gustavo Rodrigues dos Santos

**Orientadores:** Prof. Antônio José Ledo Alves da Cunha

Prof. Arnaldo Prata-Barbosa

Dissertação de Mestrado submetida ao Programa de Pós-graduação em Saúde Materno-Infantil do Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira - UFRJ, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Saúde Materno-Infantil.

**Aprovada por:**

---

Dr<sup>a</sup>. Thalita Fernandes Abreu  
Professora Adjunta do Departamento de Pediatria, UFRJ

---

Dr<sup>a</sup>. Maria de Fátima Pombo  
Professora Associada do Departamento de Pediatria, UFRJ

---

Dr<sup>a</sup>. Roberta Esteves Vieira de Castro  
Doutora em Ciências Médicas, UERJ

Rio de Janeiro

Agosto, 2019

*Dedico esta dissertação ao meu Deus que tem sonhado meus sonhos... Ao meu pai (in memoriam), por ter sonhado com um filho formado pela UFRJ... A minha mãe que abriu mão dos seus sonhos para realizar os meus... A minha amada esposa, que me incentivou durante esta árdua caminhada e aos meus filhos (Lavínia e Miguel), que de várias maneiras expressaram o pesar pela ausência inevitável para construção deste estudo, mas me apoiaram com seus beijos e abraços...*

## **Agradecimentos**

A minha família, esposa, filhos, mãe, sogros, irmã postiça e em especial a nossa Naná, pelo apoio incondicional.

Aos meus orientadores, Prof. Arnaldo Prata (que desde o início da minha trajetória acreditou em mim, na minha capacidade e tem me incentivado a me tornar um médico cada vez melhor) e Prof. Antônio Ledo (pelo seu direcionamento neste trabalho).

Aos meus líderes no HEC, Dra. Heloisa Graça Aranha, Dr. Jason Guida, Dr. Lúcio Abreu e Dr. José Ferrão, pela oportunidade de trabalhar na melhor instituição pediátrica do Rio de Janeiro e pelas vossas amizades.

Aos meus amigos de trabalho Ana Carolina Blower, Marcos Costa, Ângelo da Gama Leal e André Pereira, que já transcenderam a vida profissional e fazem parte da minha vida e das minhas conquistas.

Aos profissionais do HEC, coordenadores dos setores de assistência e apoio e em especial ao Rafael David, Rodrigo Cavalcante, Márcio Lucas e Danilo Nascimento. Este estudo é o resultado do trabalho de todos vocês.

Ao grupo de pesquisa do IDOR por todas as sabatinas que foram fundamentais para a conclusão deste trabalho, em especial a Dra Maria Clara, a Dra Fernanda Lima, a Jaqueline Robaina e ao querido Carlos Eduardo, que pacientemente me aturou.

Aos professores do IPPMG, por terem compartilhado vossos conhecimentos e aos profissionais do IPPMG, em especial ao amigo Thiago Antunes Novaes.

Aos meus colegas de turma que tornaram a jornada menos pesada e mais divertida.

Ao meu Pastor Bp. Davi Gualberto e aos membros da minha igreja pelas vossas orações.

A todos os meus amigos que direta ou indiretamente estiveram comigo.

Ao meu Deus, sem o qual, nada disto teria acontecido.

## RESUMO

dos Santos, Gustavo Rodrigues. **Avaliação da Implantação de um Protocolo Gerenciado de Sepses em um hospital pediátrico**. Rio de Janeiro, 2019. Dissertação (Mestrado em Saúde Materno-Infantil), Instituto de Puericultura e Pediatria Matargão Gesteira, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2019.

Sepses caracteriza-se por um quadro infeccioso associado a disfunções orgânicas, de alta morbimortalidade, cuja a incidência está aumentando. Desde 2004, sociedades médicas vêm se reunindo para construir protocolos de tratamento da Sepses. O objetivo deste estudo foi estudar o impacto da implantação de um protocolo gerenciado de Sepses em um hospital pediátrico. Trata-se de um estudo de coorte retrospectiva, que analisou pacientes com Sepses durante sua internação no hospital, antes e depois da implantação do protocolo de reconhecimento e abordagem da Sepses. Várias medidas de melhoria de qualidade foram estabelecidas para a implantação do protocolo, com o objetivo de aumentar o reconhecimento da Sepses e a adesão aos três componentes do pacote da primeira hora: administração de antibióticos; administração de fluidos; hemocultura antes do antibiótico. A aderência às medidas foi estudada nos períodos pré e pós implantação do protocolo, além do seu impacto nos desfechos selecionados e na letalidade. Foram incluídos 187 pacientes no estudo: 84 no período pré-implantação do protocolo e 103 no período pós-implantação. Observamos após a implantação do protocolo um aumento no reconhecimento da Sepses (OR:21,5[IC95%:10,12–45,66]) e na aderência ao pacote da primeira hora (61,6% de completude [contra 0% antes]), assim como em cada medida do pacote. O risco de morte no período pré-implantação do protocolo foi maior que no período pós (RR:4,09[IC95%:1,16–14,38]). O estudo demonstrou que a implantação de um protocolo gerenciado,

acompanhada por medidas de melhoria de qualidade, foi capaz de melhorar a adesão às medidas de assistência e reduzir a letalidade pela Sepsé.

**Palavras-chave:** Sepsé; Criança; Adolescente, Pacotes de Assistência ao Paciente; Fidelidade a Diretrizes; Melhoria de Qualidade.



## ABSTRACT

dos Santos, Gustavo Rodrigues. **Evaluation of the Implementation of a Managed Sepsis Guideline in a pediatric hospital.** Rio de Janeiro, 2019. Dissertation (Masters in Maternal and Child Health), Instituto de Puericultura e Pediatria Matargão Gesteira, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2019.

Sepsis is characterized by an infectious condition associated with organic dysfunctions, with high morbidity and mortality, with an increasing incidence. Since 2004, medical societies have been meeting to build sepsis treatment guidelines. The aim of this study was to evaluate the impact of the implementation of a managed sepsis guideline in a pediatric hospital. It is a retrospective cohort study, that analyzed patients with sepsis during their hospital stay, before and after the implementation of the sepsis diagnosis and management guidelines. Several quality improvement interventions were established for the implementation of the guideline, aiming to improve the recognition of sepsis and adherence to the three components of the first hour bundle: administration of antibiotics; fluid administration; blood culture before antibiotic. Adherence to the measurements was studied in the pre- and post-implementation periods of the guideline (intervention), as well as the impact of this adherence on the outcome of sepsis cases. The study included 187 patients: 84 in the pre-intervention period and 103 in the post-intervention. After the intervention we observed an increase in the recognition of sepsis (OR: 21.5 [95% CI: 10.12-45.66]) and an improve of compliance to the first-hour bundle (61.6% [against 0% before]), as well as in each measure of the bundle. The risk of death in the pre-intervention was higher than in the post-intervention (RR: 4.09 [95% CI: 1.16-14.38]). This study showed that the implementation of a sepsis managed guideline, accompanied by quality

improvement interventions was able to improve adherence to the care measures and to reduce sepsis mortality.

Key-words: Sepsis; Child; Adolescent; Patient care bundles; Guideline Adherence; Quality improvement program.

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

Acineto Multi R – *Acinetobacter* multirresistente  
ATB – Antibiótico  
BPM – Batimentos por Minuto  
CI – Intervalo de Confiança  
EGDT – *Early Goal-Direct Therapy*  
ESBL – Bactérias produtoras de beta-lactamase de espectro estendido  
EUA – Estados Unidos da América  
FC – Frequência Cardíaca  
FR – Frequência Respiratória  
GRS – Gustavo Rodrigues dos Santos  
HEC – Hospital Estadual de Transplante, Câncer e Cirurgia Infantil do Rio de Janeiro (Hospital Estadual da Criança)  
ILAS – Instituto Latinoamericano de Sepsis  
IQR – Intervalo Interquartilico  
IRPM – Incursões Respiratórias por Minuto  
MBE – Medicina Baseada em Evidências  
MRSA – *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina  
NSP – Núcleo de Segurança do Paciente  
OR – *Odds Ratio*  
PAM – Pressão Arterial Média  
PDSA – *Plan Do Study Act / Planejar Fazer Estudar Agir*  
qSOFA – Quick Sequential Organ Failure Assessment  
QT – Quimioterapia  
RR – Risco Relativo  
DP – Desvio Padrão  
SDMO – Síndrome de Disfunção de Múltiplos Órgãos  
SDRA – Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo  
SRIS – Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica  
SNC – Sistema Nervoso Central  
UI – Unidade de Internação  
UTIN – Unidade de Terapia Intensiva Neonatal  
UTIP – Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Número de funcionários envolvidos com a assistência aos pacientes e índice de rotatividade (turnover) anual.....	35
<b>Tabela 2.</b> Valores limítrofes (ponto de corte) para as variáveis utilizadas no diagnóstico da Sepse pediátrica, baseado no conceito de Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SRIS) associada à quadro de infecção suspeita ou confirmada. ....	38
<b>Tabela 3.</b> Distribuição dos pacientes que apresentaram Sepse por faixa etária. ....	55
<b>Tabela 4.</b> Distribuição dos pacientes que apresentaram Sepse por gênero, por Clínica de Internação, por Sítio de Infecção e por Tipo de Colonização. ....	56
<b>Tabela 5.</b> Relação de antibióticos adotadas no início do tratamento de Sepse. ....	57
<b>Tabela 6.</b> Sintomas apresentados pelos pacientes no momento do diagnóstico. ....	58
<b>Tabela 7.</b> Pacientes que apresentavam Sepse de acordo com o protocolo gerenciado e tiveram seu diagnóstico reconhecido pelo médico.....	59
<b>Tabela 8.</b> Pacientes que realizaram o pacote (bundle) da primeira hora de assistência médica e que realizaram isoladamente o antibiótico em até uma hora, colheram hemocultura antes do antibiótico e realizaram a expansão volumétrica adequada, dentro do grupo que teve o diagnóstico de sepse reconhecido pela equipe médica. ....	60
<b>Tabela 9.</b> Intervalo de tempo entre a apresentação de sintomas de Sepse, o início do antibiótico e o início da expansão volumétrica, dentro do grupo que teve o diagnóstico de Sepse reconhecido pela equipe médica. ....	61
<b>Tabela 10.</b> Mediana de tempo (em dias) e intervalo interquartilico de utilização de antibiótico. ....	62

<b>Tabela 11.</b> Letalidade por Sepse nos períodos pré e pós-implantação do protocolo gerenciado de Sepse. ....	63
<b>Tabela 12.</b> Mortalidade hospitalar geral nos períodos pré e pós-implantação do protocolo gerenciado de Sepse. ....	64
<b>Tabela 13.</b> Trabalhos que mostram a adesão das medidas do bundle antes e após a implantação do protocolo associadas ao estabelecimento de ciclos de melhoria no acompanhamento.....	72
<b>Tabela 14.</b> Estudos que mostram o tempo de administração do antibiótico em relação a apresentação dos sintomas pré e pós-intervenção.....	74
<b>Tabela 15.</b> Frequência de sinais e sintomas de SRIS encontrados no estudo e em artigos de referência. ....	88
<b>Tabela 16.</b> Mediana de idade nos estudos de Sepse com a população pediátrica relacionada ao tipo de estudo publicado. ....	89
<b>Tabela 17.</b> Frequência dos sítios de infecção de Sepse nos trabalhos da literatura. ....	90

### **LISTA DE QUADROS**

<b>Quadro 1.</b> Critérios diagnósticos para SRIS em adultos.....	22
<b>Quadro 2.</b> Critérios diagnósticos do qSOFA. ....	23
<b>Quadro 3.</b> Lista de esquemas de antibióticos possíveis submetidos à avaliação da CCIH. ....	45
<b>Quadro 4.</b> Lista final de esquemas de antibióticos possíveis utilizada para realização da busca ativa.....	46
<b>Quadro 5.</b> Termos que, quando observados no prontuário do paciente na fase pré-implantação do protocolo, eram considerados como indicativos de que a equipe suspeitou do diagnóstico de Sepse.....	47
<b>Quadro 6.</b> Variáveis do estudo. ....	49

## **LISTA DE FIGURAS**

<b>Figura 1.</b> Evolução dos conceitos e do manejo da sepse. ....	19
<b>Figura 2.</b> Diagrama de comparação das diferentes definições de Sepse na população adulta durante os anos. ....	24
<b>Figura 3.</b> Período do estudo, dividido em fases pré-implantação do protocolo, período de implantação e pós-implantação. ....	35
<b>Figura 4.</b> Fluxograma de seleção dos pacientes no período pré-implantação do protocolo. ....	54
<b>Figura 5.</b> Fluxograma de seleção dos pacientes incluídos através da busca ativa no período pós-implantação do protocolo. ....	54
<b>Figura 6.</b> Letalidade da Sepse entre os pacientes que tiveram seu diagnóstico reconhecido (5,88%) ou não-reconhecido (11,69%) na fase pré-implantação do protocolo gerenciado de Sepse. ....	64

## **LISTA DE APÊNDICES**

<b>APÊNDICE A – FOLHA ASSISTENCIAL DO PROTOCOLO IMPLANTADO NO HOSPITAL ESTADUAL DA CRIANÇA.....</b>	<b>102</b>
<b>APÊNDICE B - CARTAZ DE DIVULGAÇÃO DO PROTOCOLO. ....</b>	<b>109</b>
<b>APÊNDICE C - FORMULÁRIO DO PROGRAMA SMARTSHEET UTILIZADO PARA COLETA DOS DADOS .....</b>	<b>110</b>

## **LISTA DE ANEXOS**

**ANEXO A - DEFINIÇÕES DAS DISFUNÇÕES ORGÂNICAS EM PEDIATRIA  
PELO ILAS. .... 113**

**ANEXO B - GUIA DE TERAPIA ANTIMICROBIANA EMPÍRICA PARA SEPSE  
GRAVE E CHOQUE SÉPTICO PEDIÁTRICOS PROPOSTO PELO ILAS. ... 114**

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	17
<b>2. FUNDAMENTOS TEÓRICOS</b> .....	21
2.1. CONCEITUAÇÃO DE SEPSE.....	21
2.2. EPIDEMIOLOGIA DE SEPSE .....	26
2.3. ASSISTÊNCIA A SEPSE E O USO DE PROTOCOLOS .....	30
<b>3. METODOLOGIA DA PESQUISA</b> .....	33
3.1. OBJETIVO GERAL.....	33
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	33
3.2.1. <b>Objetivos Específicos Primários</b> .....	33
3.2.2. <b>Objetivos Específicos Secundários</b> .....	33
3.3. DESENHO DO ESTUDO .....	34
3.4. LOCAL DO ESTUDO .....	34
3.5. PERÍODO DO ESTUDO.....	35
3.6. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	36
3.7. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO .....	36
3.8. CRITÉRIOS DE PERDA.....	36
3.9. DEFINIÇÕES ADOTADAS NO ESTUDO .....	37
3.9.1. <b>Critério diagnóstico de Sepse</b> .....	37
3.9.1.1. Consenso internacional de Sepse pediátrica adaptado.....	37
3.9.1.2. Critério médico.....	38
3.9.2. <b>Implantação do Protocolo Gerenciado de Sepse</b> .....	38
3.9.2.1. Processos de Melhoria Estabelecidos .....	41
3.10. COLETA DOS DADOS.....	43
3.10.1. <b>Seleção de Pacientes no período pré-implantação do protocolo</b> .....	43
3.10.2. <b>Seleção de Pacientes no período pós-implantação do protocolo</b> .....	47
3.10.3. <b>Demais procedimentos</b> .....	48
3.10.4. <b>Variáveis estudadas</b> .....	48
3.11. PROCESSAMENTO DE DADOS E ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	51
3.12. COMITÊ DE ÉTICA .....	52
<b>4. RESULTADOS</b> .....	53
4.1 PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO ESTUDADA .....	55
4.2. SINTOMAS APRESENTADOS PELA POPULAÇÃO DO ESTUDO .....	57
4.3. RESULTADOS RELACIONADOS A IMPLANTAÇÃO DO PROTOCOLO .....	58
<b>5. DISCUSSÃO</b> .....	65
<b>6. CONCLUSÕES</b> .....	94



## 1. Introdução

Sepse é um termo utilizado para caracterizar um quadro infeccioso associado a uma ou mais disfunções orgânicas, que costuma cursar com elevada morbimortalidade. Esta doença é conhecida como uma das mais antigas e mais elusivas síndromes da medicina (ANGUS; VAN DER POLL, 2013; FLEISCHMANN et al., 2016). Este processo infeccioso é responsável pela morte de milhões de pessoas ao redor do mundo a cada ano. Alguns estudos sugerem que a Sepsé seria a causa responsável por um em cada quatro óbitos no mundo e que sua incidência continua aumentando (DELLINGER et al., 2013; RHODES et al., 2017a). A base fisiopatológica da Sepsé não é completamente compreendida até os dias atuais. Acredita-se que o quadro seja oriundo de uma resposta fisiológica inapropriada, tanto pró-inflamatória quanto anti-inflamatória, a uma infecção que resulta em uma disfunção orgânica letal (KEELEY; HINE; NSUTEBU, 2017).

Desde 1991, várias sociedades médicas se reúnem para estabelecer uma revisão dos critérios diagnósticos e formatar um protocolo adequado de tratamento e acompanhamento, com o objetivo de melhorar o desfecho desta doença, que tem um alto potencial de letalidade (LEVY et al., 2003; RHODES et al., 2017a). O primeiro esforço para padronizar a definição de Sepsé e sua abordagem ocorreu em agosto de 1991, em uma conferência de consenso organizada pelo *American College of Chest Physicians* e pela *Society of Critical Care Medicine*, na cidade de Northbrook, Illinois, EUA, na qual foi proposto o termo “Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SRIS)” para descrever a reação inflamatória desencadeada por processos infecciosos ou não, sendo a Sepsé definida como uma SRIS associada a um quadro infeccioso. Termos como

“Sepse grave”, “Choque séptico” e “Síndrome da Disfunção de Múltiplos Órgãos SDMO” foram também definidos nesta conferência (BONE, 1992) e seguem em uso até a data de hoje para a população pediátrica. Estes conceitos descritos em 1991 foram mantidos e ratificados na Conferência Internacional de Definição de Sepse ocorrida em 2001 com a participação de especialistas das Sociedades Americana e Europeia de Terapia Intensiva (LEVY et al., 2003). Logo em seguida, ocorreu a única conferência de consenso realizada até hoje para discutir e propor definições e abordagem exclusivamente para a Sepse pediátrica, que ocorreu em fevereiro de 2002, em San Antonio, Texas, EUA, com a participação de especialistas de cinco países (GOLDSTEIN et al, 2005). A seguir, houve outros encontros, conhecidos pela denominação geral de “Campanha Sobrevivendo a Sepse” (*Surviving Sepsis Campaign*), que procuraram atualizar as diretrizes de abordagem e acompanhamento da Sepse, visando a redução de sua morbimortalidade e estabelecendo metas de tratamento (*Bundle*) a serem atingidas em até 3 e 6 horas (DELLINGER et al., 2004, 2008, 2013). Nestes encontros, o conceito de SRIS + infecção para definição da sepse foram mantidos e, na conduta terapêutica foi introduzida a metodologia denominada *Early Goal-Direct Therapy* (EGDT), que consistia em se estabelecer medidas para uma rápida estabilização hemodinâmica. Todas estas diretrizes sempre contiveram sessões pediátricas, em que recomendações específicas para esta faixa etária eram feitas.

Recentemente, em 2016, em mais uma conferência de consenso, uma força-tarefa organizada pela *Society of Critical Care Medicine* e pela *European Society of Intensive Care Medicine*, com o apoio de 31 sociedades de medicina intensiva de diversos países, alterou os conceitos de Sepse para adultos,

abandonando os termos “SRIS” e “Sepse grave”, propondo que a Sepse passasse a ser conceituada como uma disfunção orgânica ameaçadora da vida, causada por uma resposta desregulada do organismo a um quadro infeccioso (SINGER et al., 2016). Após a mudança dos conceitos de Sepse para adultos, ocorreu a última conferência de consenso da “Campanha Sobrevivendo a Sepse”, em 2016 (RHODES et al., 2017a). Há uma última publicação do grupo responsável pelo *Surviving Sepsis Campaign* em 2018 que revisou os *Bundles* de 3 e 6 horas e os combinou em um único *Bundle* de 1 hora com a intenção explícita de iniciar imediatamente a abordagem do quadro de sepse (LEVY et al., 2018). Esta evolução na conceituação da sepse está exposta na Figura 1.



**Figura 1.** Evolução dos conceitos e do manejo da sepse.

Entretanto, em que pesem os esforços das sociedades médicas em disseminar os conhecimentos sobre a Sepse, e com isso, tentar reduzir a sua morbimortalidade, a aderência aos protocolos propostos mostrou-se irregular (DAMIANI et al., 2015; LEVY et al., 2010), incluindo-se neste contexto serviços de pediatria (EVANS et al., 2018; PAUL et al., 2012, 2014; WORKMAN et al., 2016). Apesar desta irregularidade demonstrada nos resultados dos estudos

acima, enxergamos o processo de implantação de um protocolo gerenciado como a melhor estratégia para se alcançar a padronização das medidas de assistência, bem como se estabelecer uma métrica para contabilização dos resultados e para a análise das não-conformidades. O Hospital Estadual da Criança, desde a sua abertura, que ocorreu em março de 2013, não possuía um protocolo de assistência aos casos de Sepsis. No final do segundo semestre de 2015 o Núcleo de Segurança do Paciente do hospital fez um levantamento onde constatou vários óbitos por este agravo. Diante deste cenário, decidiu-se por implantar um protocolo gerenciado de Sepsis no hospital, a fim de garantir uma padronização da assistência a Sepsis e com isso, reduzir a mortalidade pela síndrome.

Nosso estudo se propõe a estudar o impacto da implantação de um protocolo baseado nas recomendações atuais de abordagem da Sepsis, nas práticas assistenciais de um hospital pediátrico, com particular interesse na adesão ao pacote da primeira hora de assistência médica após o diagnóstico de Sepsis (administração de antibiótico, coleta de hemocultura antes do uso de antibiótico e expansão volumétrica adequada). Além disso, procuramos secundariamente avaliar outros desfechos como a capacidade de identificação precoce da Sepsis, o tempo de início da expansão volumétrica e da antibioticoterapia após o diagnóstico, o tempo total de antibioticoterapia e de antibioticoterapia adequada, bem como a letalidade hospitalar pela Sepsis.

## **2. Fundamentos Teóricos**

### **2.1. Conceituação de Sepsis:**

O termo Sepsis é relativamente novo na literatura médica. Desde os primórdios da medicina até a década de 1960 os pacientes raramente desenvolviam estes quadros pela inabilidade dos médicos em estabilizar as infecções graves ou manter vivos os pacientes gravemente feridos (DELLINGER et al., 2004).

Em 1991, conforme já citado, o *American College of Chest Physicians* e a *Society of Critical Care Medicine*, fundamentaram os conceitos de Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SRIS), de Sepsis, Sepsis grave, choque séptico e Síndrome de Disfunção de Múltiplos Órgãos (SDMO). Estes conceitos foram ratificados em 2001 na Conferência Internacional de Definição da Sepsis (LEVY et al., 2003). O termo SRIS passou a ser utilizado para descrever um processo inflamatório generalizado ou a resposta clínica a este processo inflamatório. A SRIS, conforme sua descrição original, poderia ocorrer por causas infecciosas ou não, pancreatites, isquemia, politrauma, choque hemorrágico ou doença autoimune. A Sepsis seria uma subcategoria da SRIS, definida pela presença desta reação inflamatória sistêmica em pacientes infectados. Para que este diagnóstico fosse estabelecido, seria necessário a presença de pelo menos dois critérios de SRIS (Quadro 1) somados a uma suspeita de infecção. O termo SDMO era reservado para os quadros graves de Sepsis, com sinais e sintomas de disfunção em múltiplos órgãos (BONE, 1992).

**Quadro 1.** Critérios diagnósticos para SRIS em adultos.

<p><b>Dois ou mais dos seguintes critérios:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Temperatura &gt; 38°C ou &lt; 36°C</li><li>• Frequência cardíaca &gt; 90 bpm</li><li>• Frequência respiratória &gt; 20 irpm <b>OU</b> PaCO<sub>2</sub> &lt; 32mmHg</li><li>• Contagem de leucócitos &gt; 12000/mm<sup>3</sup> <b>OU</b> &lt; 4000/mm<sup>3</sup> <b>OU</b> &gt; 10% de células imaturas</li></ul>
---

Nos anos seguintes, outras reuniões de consenso, conhecidas como “Campanha Sobrevivendo a Sepse” (*Surviving Sepsis Campaign*), procuraram atualizar as diretrizes de abordagem e acompanhamento da Sepse, tanto em adultos, quanto em pediatria (DELLINGER et al., 2004, 2008, 2012). Nestes três protocolos apresentados em 2004, 2008 e 2012, houve a inclusão da metodologia denominada *Early Goal-Direct Therapy* (EGDT), como proposta central da assistência a fase inicial do quadro séptico. Entretanto, face a críticas à elevada sensibilidade, mas baixa especificidade dos critérios de SRIS para a definição de Sepse, em janeiro de 2014, a *Society of Critical Care Medicine* e a *European Society of Intensive Care Medicine* designaram uma força-tarefa para revisar a definição e os critérios clínicos de Sepse e choque séptico em adultos. Nesta reunião internacional de consenso foi estabelecido que os termos “Síndrome Séptica”, “Septicemia” e “Sepse Severa” seriam descontinuados e não mais se utilizou o conceito de SRIS para a definição de Sepse. A Sepse passou, então, a ser definida como uma resposta desregulada do organismo associada a um quadro infeccioso, levando a disfunções orgânicas ameaçadoras da vida (SINGER et al., 2016; SEYMOUR et al., 2016). Um novo conjunto de critérios clínicos foi estabelecido para se levantar a suspeita de Sepse e confirmar a presença de disfunções orgânicas. Para se definir Sepse passou a ser

necessária a presença de infecção suspeita ou confirmada, associada a pelo menos dois critérios positivos do chamado “*qSOFA (Quick Sequential Organ Failure Assessment)*”, apresentado no Quadro 2 (RHEE; KLOMPAS, 2017). O escore qSOFA pode ser facilmente calculado à “beira-leito” e é eficaz em identificar os pacientes com risco aumentado de maior morbidade (MACHADO et al., 2017).

**Quadro 2.** Critérios diagnósticos do qSOFA.

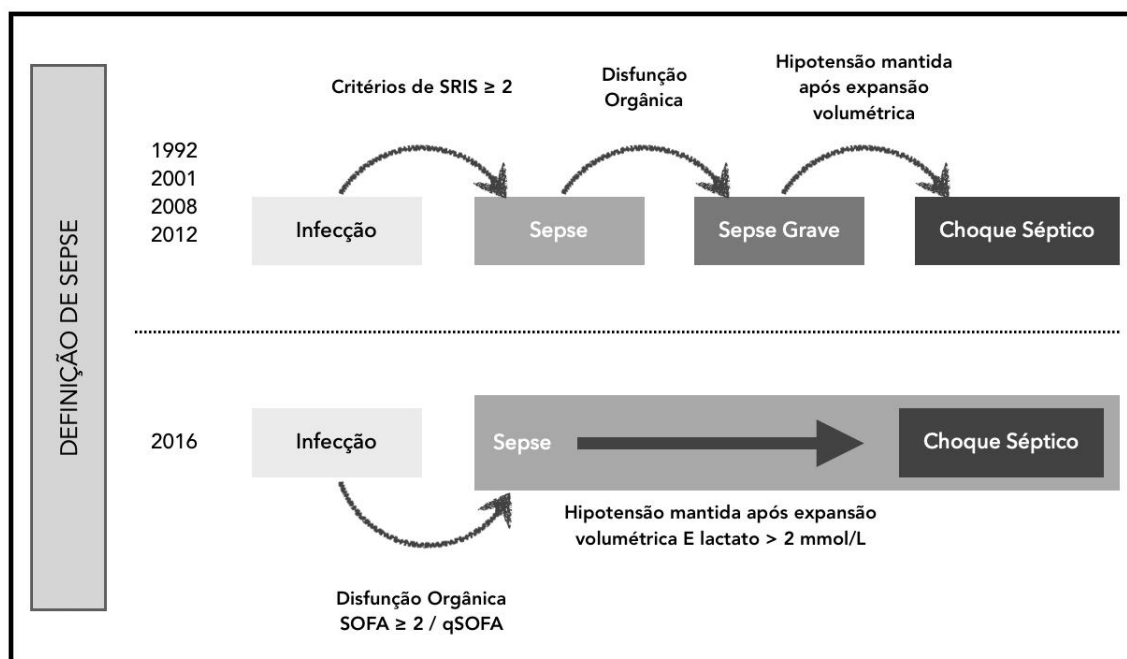
**Presença de pelo menos DOIS dos seguintes critérios:**

- Frequência Respiratória  $\geq 22$  irpm
- Alteração do nível de consciência (Escala de Coma de Glasgow  $< 15$ )
- Pressão Arterial Sistólica  $\leq 100$  mmHg

Outro consenso desta reunião foi a nova descrição de “Choque Séptico”, que passou a ser definido como a Sepsis associada a anormalidades circulatórias, celulares e metabólicas, representadas pela necessidade de vasopressores para manter a pressão arterial média acima de 65 mmHg e níveis de lactato séricos acima de 2 mMol/L na ausência de hipovolemia (SINGER et al., 2016). Nestes casos, o risco de mortalidade é mais alto (SHANKAR-HARI et al., 2016). A evolução destes conceitos está apresentada na figura 2, adaptada do artigo de Verdonk e colaboradores (VERDONK; BLET; MEBAZAA, 2017).

Embora todos estes critérios tenham sido revisados extensivamente pelas sociedades europeia e americana de medicina intensiva, sua aplicação foi proposta apenas para a população adulta. Em pediatria ainda se utilizam os critérios de SRIS associada a infecção, consolidados na conferência internacional de consenso dos critérios de Sepsis em pediatria (GOLDSTEIN et

al., 2005). Apesar destes critérios apresentarem uma alta sensibilidade para o reconhecimento do quadro, a sua especificidade é baixa, o que faz com que muitas crianças sejam incluídas nos protocolos de Sepse, mesmo sem apresentar a doença (WATKINS, 2018). Apesar disso, estes critérios foram recentemente validados pelo ILAS (Instituto Latino Americano de Sepse) (ILAS, 2019).



**Figura 2.** Diagrama de comparação das diferentes definições de Sepse na população adulta durante os anos.

Portanto, em pediatria, o diagnóstico de Sepse ainda é estabelecido pela presença de infecção suspeita ou confirmada, associada a critérios de SRIS, que foram modificados para a população pediátrica, do seguinte modo: dois ou mais dos seguintes sinais ou sintomas, sendo um deles, obrigatoriamente, a alteração da temperatura ou do leucograma:

- Temperatura central  $> 38,5^{\circ}\text{C}$  ou  $< 36^{\circ}\text{C}$ .



- Taquicardia, definida como uma frequência cardíaca (FC) média  $> 2$  desvios-padrões acima do normal para a idade, na ausência de estímulos externos; ou elevação persistente e inexplicável por outras causas por um período de 30 minutos a 4 horas OU, para crianças com  $< 1$  ano de idade: bradicardia, definida como uma FC média abaixo do percentil 10 para a idade, na ausência de estímulo vagal externo, beta-bloqueador ou cardiopatia congênita; ou diminuição persistente inexplicável por um período  $> 30$  min.
- Frequência respiratória (FR) média  $> 2$  desvios-padrões acima do normal para a idade, ou ventilação pulmonar mecânica indicada por um processo agudo não determinado por uma doença neuromuscular subjacente ou em consequência de anestesia geral.
- Leucometria aumentada ou diminuída para a idade (não secundária a quimioterapia – leucopenia induzida) ou  $> 10\%$  de neutrófilos imaturos.

Em pediatria, os quadros de Sepses Graves se caracterizam pela presença de Sepses em associação com alguma disfunção orgânica, que pode ser um distúrbio cardiovascular (choque) ou respiratório (Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo, SDRA), ou ainda duas ou mais disfunções dos sistemas orgânicos neurológico, hepático, renal ou hematológico. Os critérios de definição destas disfunções orgânicas em pediatria estão demonstrados no ANEXO A (ILAS, 2019).

## 2.2. Epidemiologia da Sepses:

Os quadros de Sepses são considerados um grande problema de saúde pública e certamente a sua subnotificação atrapalha este entendimento. A maior dificuldade para se estabelecer uma incidência mundial é o fato de que 87% da população mundial vive em regiões onde há baixa acuracidade epidemiológica. Diante desta dificuldade, Fleischmann e colaboradores publicaram um trabalho de incidência global considerando que a incidência de Sepses nos países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento seria semelhante à dos países desenvolvidos. Em seu trabalho, eles ajustaram matematicamente a incidência considerando a proporção de expostos em cada um destes países onde se desconfia haver subnotificação e, dentro desta lógica, alcançaram um número anual de casos de Sepses de 31,5 milhões, sendo 19,4 milhões de Sepses grave (FLEISCHMANN et al., 2016).

ANGUS e VAN DER POLL (2013), em artigo de revisão, apontam que nos EUA, 2% dos pacientes que são admitidos numa unidade hospitalar apresentam Sepses grave. Neste grupo de pacientes, aproximadamente a metade é tratada em uma unidade de terapia intensiva, o que representa 10% das internações neste setor. A estimativa é que ocorram cerca de 750.000 casos novos por ano da doença neste país. Em estudo mais recente, TILLMANN e WUNSCH (2018) analisaram a mudança na incidência ao longo de 40 anos (1975 – 2015). Neste estudo, a estimativa de incidência global dos casos de Sepses era de 288 casos de Sepses para cada 100.000 pessoas por ano, sendo 148 casos de Sepses grave por 100.000 pessoas por ano. Contudo, quando foi feito um corte no tempo para se observar especificamente os últimos 10 anos (2005 – 2015), verificou-se que a estimativa aumentou para 437 casos de Sepses e 270 casos de

Sepse grave por 100.000 habitantes. Quando adotamos esta relação de incidência e, se levamos em consideração que os dados do IBGE em 2016 revelaram uma população brasileira de aproximadamente 206 milhões de habitantes (IBGE, 2016), o número de casos de Sepses no Brasil seria algo em torno de 900.000 casos por ano.

A população idosa é a mais susceptível a desenvolver o quadro de Sepses. Isto provavelmente se deve ao fato de nesta faixa etária haver uma maior incidência de comorbidades, como diabetes, doenças pulmonares obstrutivas crônicas, condições imunossupressoras (câncer, outras doenças e/ou terapias), desnutrição, entre outras. Não obstante à maior susceptibilidade do desenvolvimento dos quadros de Sepses neste grupo de pacientes, a probabilidade de morte por Sepses aumenta consistentemente com a idade (mortalidade de 44,1% nos pacientes entre 71 a 80 anos e de 49,3% nos pacientes maiores de 80 anos) (KOTFIS et al., 2019).

Em contraste com o aumento da incidência de Sepses e de Sepses grave, pode-se observar um decréscimo da mortalidade na população geral, principalmente quando nos referimos aos casos de Sepses grave. Um estudo epidemiológico conduzido nos EUA entre os anos de 2008 e 2012, mostrou uma mortalidade de 22,2% dos casos de Sepses grave em 2008 e de 17,3% em 2012 (STOLLER et al., 2016).

Existem poucos estudos epidemiológicos na população pediátrica que demonstrem com acuracidade a frequência e a mortalidade por Sepses (DE SOUZA; BARREIRA; FARIA, 2017). A Organização Mundial de Saúde estima que a cada ano, cerca de 8,8 milhões de crianças menores de 5 anos de idade morram em decorrência de uma doença infecciosa, dentre as quais:

pneumonias (18%), diarreias (15%), malária (8%), infecções neonatais graves (6%), entre outras (UNITED NATIONS, 2010). Muitas destas infecções provavelmente conduzem a um quadro de Sepses antes do desfecho fatal.

Um estudo epidemiológico conduzido nos EUA revelou que em 10 anos (1995 a 2005) o número de crianças internadas com Sepses grave aumentou cerca de 81% (de 9675 casos em 1995 para 17542 casos em 2005). Este trabalho mostrou uma incidência dos casos de Sepses grave de 0,89 casos por 1000 crianças (HARTMAN et al., 2013).

Um trabalho colombiano, publicado em 2012, que coletou dados de 19 Unidades de Terapia Intensiva Pediátricas, entre 2009 e 2010, mostrou uma alta incidência dos quadros de Sepses como diagnóstico de internação, 27,3% com diagnóstico de Sepses. Dentre estes casos, 24,8% com diagnóstico de Sepses grave e 47,9% com diagnóstico de choque séptico (JARAMILLO-BUSTAMANTE et al., 2012).

Em 2014, um estudo observacional produzido por Balamuth e colaboradores que avaliou dados do Sistema de Informação em Saúde Pediátrica dos EUA, conseguiu demonstrar claramente que a prevalência de Sepses aumentou entre os anos de 2004 a 2012, entretanto a dimensão deste aumento sofria grande alteração dependendo da forma como os casos eram pesquisados no sistema. A mesma alteração dos resultados, dependendo da forma metodológica em que a pesquisa era conduzida, foi observada nos dados de mortalidade. Ainda assim ficou demonstrado que a mortalidade por Sepses foi reduzindo durante os anos do estudo. Este dado está de acordo com a grande variedade dos estudos de incidência, prevalência e mortalidade por Sepses em pediatria (BALAMUTH et al., 2014).

No estudo colombiano publicado em 2012, a mortalidade global por Sepse demonstrada foi de 18,3%, sendo que nos casos de choque séptico, 1/3 das crianças morreram (JARAMILLO-BUSTAMANTE et al., 2012). Em 2015, Weiss e colaboradores, conduzindo um trabalho com a proposta de avaliar a epidemiologia global dos casos de Sepse grave, demonstrou uma prevalência mediana global de 8,2% destes casos. Na América do Sul, a prevalência encontrada foi de 16,3% e a mortalidade encontrada nestes casos foi de 31% (WEISS et al., 2015). No Canadá, em um levantamento de dados durante 5 anos (2004 – 2008), observou-se a ocorrência de 20.130 casos de Sepse na população pediátrica. O índice de mortalidade por Sepse permaneceu praticamente estável, variando entre 5,1% a 5,4%. Entretanto, houve uma queda na mortalidade por Sepse Grave no período de observação (THOMPSON; KISSOON, 2014).

Esta queda na mortalidade dos casos de Sepse Grave, que já é bem relatada na população adulta, também tem sido observada na população pediátrica. No estudo desenvolvido por HARTMAN e colaboradores, analisando os casos de Sepse em sete estados dos EUA, observou-se uma queda da mortalidade por Sepse Grave, no decorrer de 10 anos, de 13,6% em 1995 para 8,9% em 2005 (HARTMAN et al., 2013).

Vários autores sugerem que o aumento da incidência e a diminuição da mortalidade por Sepse provavelmente se deva a uma associação de vários fatores como: uso de uma variabilidade de estratégias para se identificar os pacientes com Sepse, o estabelecimento de protocolos de identificação precoce, o aumento de expectativa de vida, o aumento de comorbidades na população e, em alguns países, melhores acordos de reembolso dos gastos com o tratamento

deste quadro (HARTMAN et al., 2013; SINGER et al., 2016; TILLMANN; WUNSCH, 2018).

### **2.3. Assistência a Sepsis e o Uso de Protocolos**

A alta prevalência da Sepsis, a elevada morbimortalidade da doença e os consequentes custos elevados com o tratamento deste quadro, são as principais justificativas para a implementação de protocolos gerenciados (ILAS, 2019). A melhor forma de se aprimorar a assistência a Sepsis e de se obter melhores resultados no desfecho acontece através da educação dos profissionais envolvidos com a assistência e a instituição de processos protocolares que forneçam um direcionamento na condução da doença (DELLINGER et al., 2013).

O primeiro protocolo para a assistência a Sepsis foi publicado em 2004, como resultado de uma campanha iniciada em outubro de 2002 denominada: “*Surviving Sepsis Campaign*” (DELLINGER et al., 2004). Este protocolo foi revisado em 2008 (DELLINGER et al., 2008), em 2012 (DELLINGER et al., 2013) e em 2017 (RHODES et al., 2017b). Todas as atualizações ocorreram no sentido de se incorporar novos métodos diagnósticos e/ou terapêuticos ao protocolo, mas foram congruentes em um aspecto, qual seja, a relação favorável entre a presença de um guia assistencial-terapêutico e uma melhora no desfecho geral. O guia assistencial terapêutico proposto desde 2004 pela iniciativa *Surviving Sepsis Campaign* é na verdade um protocolo gerencial que contempla todas as facetas da assistência a esta doença (DELLINGER et al., 2004).

Uma pesquisa, conduzida por MARTIN-LOECHES e colaboradores, entrevistou os membros da Sociedade Europeia de Terapia Intensiva, que residiam na Europa e em outros países do mundo, com o intuito de determinar

as práticas correntes para o reconhecimento e o manejo de Sepses. Cerca de 75% dos 156 especialistas que responderam a pesquisa informaram que há um protocolo em suas instituições implantado para o tratamento da Sepses (MARTIN-LOECHES et al., 2016).

A construção de protocolos para a condução terapêutica de patologias é um recurso que vem sendo utilizado desde que a assistência a saúde passou a ser embasada em evidências científicas. A prática clínica denominada Medicina Baseada em Evidências (MBE), embora tenha esta denominação cunhada especificamente em 1991 por Gordon Guyatt, na verdade tem em sua base uma metodologia de trabalho que não é propriamente nova, com o movimento pioneiro liderado por Archie Cochrane na década de 1970, consolidado pelo trabalho de David Sackett na década de 1980-90, na Universidade McMaster, no Canadá (SACKETT; ROSENBERG; HAYNES, 1996). Permanece até os dias de hoje como uma das melhores práticas conceituais para padronizar a investigação e o tratamento de doenças. A prática da MBE se opõe a assistência a saúde baseada na experiência clínica e padroniza a investigação e o manejo de doenças. A forma mais clara e abrangente de se representar e aplicar a MBE em uma instituição de saúde é através da implantação de Protocolos Gerenciados que conduzam a tomada de decisão da assistência (TIMMERMANS; MAUCK, 2005).

Existe uma diferença entre os Protocolos Clínicos e os Protocolos Gerenciados. Os Protocolos Clínicos têm a função de identificar e descrever como doenças comuns devem ser investigadas e tratadas. Estes protocolos também devem fornecer um guia prático do manejo destas doenças. Frequentemente os protocolos clínicos são criados através de uma revisão bibliográfica com a incorporação das mais atuais e melhores práticas ao

processo. Assim como em um protocolo clínico, o Protocolo Gerenciado também é baseado nas melhores evidências disponíveis, entretanto a sua construção é mais elaborada, pois envolve as seguintes etapas: 1) Construção de um grupo multidisciplinar para desenvolver o trabalho; 2) Pesquisa das melhores evidências sobre o assunto; 3) Apreciação da opinião dos especialistas; 4) Publicação e disseminação da prática (HEWITT-TAYLOR, 2004). Outra diferença é que a implantação de Protocolos Gerenciados em unidades hospitalares necessita do engajamento de vários profissionais e setores diferentes, que assumem compromissos na execução de determinadas tarefas e requer um gerenciamento, ou seja, um cuidado por parte dos gestores de saúde para a constante verificação da adequação das medidas e dos resultados alcançados (ILAS, 2019).

Quer seja um protocolo clínico ou gerenciado, estudos sugerem que a implantação destes processos de assistência a saúde estão diretamente relacionados com uma melhora do cuidado centrado no paciente (PRASAD et al., 2010).



### **3. Metodologia da Pesquisa**

#### **3.1. Objetivo Geral**

Estudar o impacto da implantação de um Protocolo Gerenciado de Sepse nas práticas assistenciais de abordagem da Sepse em um hospital pediátrico.

#### **3.2. Objetivos Específicos**

##### **3.2.1. Objetivos Específicos Primários**

Comparar os seguintes desfechos nos períodos “antes” e “depois” da implantação do protocolo:

- a) Adesão em conjunto aos três componentes do pacote (*bundle*) da primeira hora de assistência médica após o diagnóstico de Sepse: administração de antibiótico, realização de hemocultura antes da administração do antibiótico e expansão volumétrica adequada;
- b) Adesão à realização de expansão volumétrica adequada na primeira hora do diagnóstico;
- c) Adesão à coleta de hemocultura antes da administração de antimicrobianos;
- d) Adesão à administração do antimicrobiano em até uma hora do diagnóstico.

##### **3.2.2. Objetivos Específicos Secundários**

Comparar os seguintes desfechos nos períodos “antes” e “depois” da implantação do protocolo:

- a) Identificação precoce da Sepse;
- b) Tempo de início da expansão volumétrica após o diagnóstico;

- c) Tempo de início do antibiótico após o diagnóstico;
- d) Tempo total de antibioticoterapia;
- e) Tempo total de antibioticoterapia adequada;
- f) Letalidade hospitalar por Sepse.

### **3.3. Desenho do Estudo**

Realizamos um estudo observacional, de coorte retrospectivo, analítico, do tipo “antes” e “depois”.

### **3.4. Local do estudo**

O estudo foi conduzido no Hospital Estadual de Transplante, Câncer e Cirurgia Infantil do Rio de Janeiro (Hospital Estadual da Criança – HEC). O HEC é um hospital público pediátrico, com perfil de atendimento voltado a patologias ortopédicas, cirúrgicas, oncológicas e ao transplante renal e hepático. Sua abertura ocorreu em 10/03/2013 e, desde então, o hospital realiza aproximadamente 3800 cirurgias e admite cerca de 100 novas crianças com doenças oncohematológicas por ano. O hospital não possui emergência pediátrica e, em sua abertura, apresentava 77 leitos, sendo 57 leitos de unidade de internação pediátrica, 10 leitos de terapia intensiva pediátrica e 10 leitos neonatais cirúrgicos. Em outubro de 2016, por orientação da Secretaria Estadual de Saúde do Rio de Janeiro, o hospital reduziu os seus leitos para 58 no total (43 leitos de internação, 5 leitos de Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica [UTIP] e 10 leitos de Unidade de Terapia Intensiva Neonatal [UTIN]). No período do estudo, apesar da redução de leitos e da diminuição da equipe assistente ocorrida em 2016, o índice anual de rotatividade (*turnover*) da equipe de saúde

manteve-se baixo, em 1,3%, o que pode ser observado na Tabela 1. O hospital utiliza sistema digital de registro das informações médicas dos pacientes (prontuário eletrônico) (Tasy®, Phillips do Brasil, Barueri, SP, Brasil).

**Tabela 1.** Número de funcionários envolvidos com a assistência aos pacientes e índice de rotatividade (turnover) anual.

Estudos	Período do Estudo					
	2013	2014	2015	2016	2017	2018*
Técnicos de Enfermagem	171	150	150	99	106	111
Enfermeiros	56	54	54	47	37	37
Médicos	56	52	57	52	51	46
<b>TURNOVER</b>	<b>0%</b>	<b>3%</b>	<b>1%</b>	<b>1%</b>	<b>1%</b>	<b>2%</b>

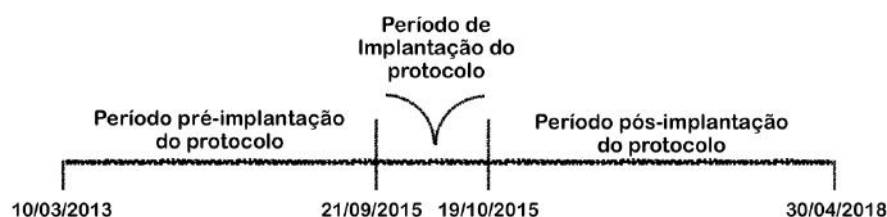
Os dados apresentados na tabela referem-se ao quantitativo de profissionais ao término de cada ano. O valor do *turnover* foi calculado a partir da movimentação dos profissionais do ano.

\* Os dados deste ano foram contabilizados até o mês de abril.

### 3.5. Período do Estudo

O estudo foi conduzido entre 10/03/2013 a 30/04/2018. Este tempo foi dividido em três períodos (Figura 3):

- Período pré-implantação do protocolo, que se inicia em 10/03/2013 e vai até 20/09/2015;
- Período de Implantação do protocolo, que se inicia em 21/09/2015 e vai até 18/10/2015;
- Período pós-implantação do protocolo, que se inicia em 19/10/2015 e termina em 30/04/2018.



**Figura 3.** Período do estudo, dividido em fases pré-implantação do protocolo, período de implantação e pós-implantação.

### **3.6. Critérios de inclusão**

Os pacientes elegíveis para o estudo foram todos os pacientes com idade entre 1 mês e 18 anos completos que preencheram o critério diagnóstico de Sepses nos períodos pré-implantação do protocolo e pós-implantação do protocolo.

### **3.7. Critérios de exclusão**

Os critérios de exclusão foram:

- a) pacientes que realizaram a última dose de quimioterapia em até 14 dias antes do momento de suspeita ou do diagnóstico de Sepses (estes pacientes foram excluídos porque a administração de quimioterápicos pode causar febre como reação adversa e causa neutropenia);
- b) pacientes internadas na UTIN (os pacientes internados neste setor, independentemente do tempo de permanência);
- c) neutropenia  $<1.000/\text{mm}^3$  (estes pacientes foram excluídos por haver no hospital um protocolo de assistência a Neutropenia Febril concorrente ao protocolo de Sepses);
- d) pacientes que apresentaram Sepses no Período de Implantação do protocolo.

### **3.8. Critérios de perda**

Os pacientes que apresentaram critérios de Sepses e foram transferidos para outra unidade hospitalar, foram considerados como perdas. Entretanto, os dados destes pacientes foram considerados até o momento da transferência.

### **3.9. Definições adotadas no estudo**

#### **3.9.1. Critério diagnóstico de Sepsis**

Os critérios diagnósticos de Sepsis adotados para identificar os pacientes a serem incluídos no estudo, nas duas fases (pré-implantação e pós-implantação) foram exatamente os mesmos, descritos a seguir.

##### **3.9.1.1. Consenso internacional de Sepsis pediátrica adaptado**

Utilizamos o critério estabelecido pela conferência internacional de consenso sobre Sepsis pediátrica (GOLDSTEIN et al, 2005) como base e adaptamos alguns parâmetros. Para o diagnóstico de Sepsis, os pacientes deveriam apresentar dois ou mais dos seguintes parâmetros, um dos quais, obrigatoriamente, a alteração da temperatura ou do leucograma:

- a) Temperatura central  $> 38^{\circ}\text{C}$  ou  $< 36^{\circ}\text{C}$ ;
- b) Alteração da frequência cardíaca (FC) (de acordo com a Tabela 2). Este parâmetro era considerado somente se houvesse manutenção da alteração após a defervescência;
- c) Alteração de frequência respiratória (FR) (de acordo com a Tabela 2). Este parâmetro era considerado somente quando não havia broncoespasmo associado;
- d) Leucometria aumentada para a idade (de acordo com a Tabela 2).

Os valores de FC, FR e leucometria considerados como alterados (fora da faixa de normalidade), são apresentados na Tabela 2 (GOLDSTEIN et al, 2005).

**Tabela 2.** Valores limítrofes (ponto de corte) para as variáveis utilizadas no diagnóstico da Sepse pediátrica, baseado no conceito de Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SRIS) associada à quadro de infecção suspeita ou confirmada.

Idade	FC (bpm)*		FR (irpm)*	Leucócitos (/mm <sup>3</sup> )*
	Taquicardia	Bradicardia		
0 dias a 1 sem	> 180	< 100	> 50	> 34.000
1 sem a 1 mês	> 180	< 100	> 40	> 19.500 ou < 5.000
1 mês a 1 ano	> 180	< 90	> 34	> 17.500 ou < 5.000
> 1 ano a 5 anos	> 140	N/A	> 22	> 15.500 ou < 6.000
> 5 a 12 anos	> 130	N/A	> 18	> 13.500 ou < 4.500
> 12 a < 18 anos	> 110	N/A	> 14	> 11.000 ou < 4.500

\*Os valores inferiores (FC, leucócitos) correspondem ao percentil 5%; os valores superiores correspondem ao Percentil 95%

### 3.9.1.2. Critério médico

Além do critério internacional para definição de Sepse pediátrica apresentado acima, outro critério considerado foi a decisão médica. Todos os pacientes que não apresentavam os parâmetros acima, mas a equipe assistente atribuiu a sua evolução desfavorável à Sepse, foram incluídos no estudo. Para descrever os sintomas apresentados pelos pacientes neste caso, utilizamos a terminologia “critério do médico”.

### 3.9.2. Implantação do Protocolo Gerenciado de Sepse

A necessidade de implantação do Protocolo Gerenciado de Sepse foi levantada pelo Núcleo de Segurança do Paciente (NSP) do hospital. Isto aconteceu pela identificação de vários fatores que contribuíam negativamente para a assistência aos casos de Sepse na unidade, dentre eles:

- a) Deficiência de reconhecimento precoce dos casos de Sepse por parte da equipe multidisciplinar;
- b) Fluxo de dispensação de antibióticos e medicamentos lento, em virtude da interface da prescrição (prontuário eletrônico, Tasy®);

- c) Ausência de fluxo de priorização de coleta e processamento dos exames laboratoriais para os casos de Sepsis;
- d) Ausência de um esquema terapêutico ajustado para o perfil do hospital.

O protocolo teria o objetivo de padronizar as prescrições de antibiótico e garantir a realização de três medidas em até uma hora do diagnóstico da Sepsis:

- a) coleta de pelo menos uma hemocultura de sangue periférico antes da administração do antibiótico;
  - b) administração de antibiótico de amplo espectro;
  - c) expansão volumétrica com pelo menos 20 ml/kg de solução fisiológica.
- O NSP designou uma comissão para estudo e implantação do protocolo. Este grupo foi constituído em 21/09/2015, data considerada como de início da “fase de implantação” do protocolo, com os seguintes participantes: representantes do Escritório de Qualidade, da Educação Permanente, da CCIH, gestores médicos e de enfermagem das unidades de internação e de terapia intensiva. A estratégia de implantação foi dividida nas seguintes etapas:

- a) Etapa 1: Revisão de literatura médica. Realizada pelos gestores médicos e pela CCIH. Resultou na descrição do protocolo, contendo os critérios de inclusão e de exclusão, o critério diagnóstico adotado, os indicadores de processo e de resultado, bem como o indicador gerencial do protocolo. A Direção do hospital escolheu gerenciar inicialmente apenas a realização do antibiótico em até uma hora;
- b) Etapa 2: Apresentação e validação do protocolo ao Escritório de Qualidade. Nesta etapa foram elaboradas as folhas assistenciais contendo um fluxograma com os critérios diagnósticos e com a indicação da terapêutica definida para cada tipo de foco infeccioso suspeitado (APÊNDICE A). Nestas folhas estavam descritos todos os exames a

serem coletados (vide folha 3 em diante do APÊNDICE A). As folhas assistenciais foram colocadas em envelopes e estes foram distribuídos pelos setores assistenciais do hospital;

- c) Etapa 4: Criação de cartazes de divulgação do protocolo de sepsis, esclarecendo os critérios de sepsis adotados no hospital, reforçando a necessidade de pronta-assistência e descrevendo os objetivos a serem alcançados em uma hora (APÊNDICE B);
- d) Etapa 5: Criação e distribuição para os funcionários da assistência de um cartão com as faixas de sinais vitais normais por faixa etária e os sinais de alerta para sepsis;
- e) Etapa 6: Disponibilização de um “BIP” para o médico plantonista, para acionamento remoto nos casos de suspeita de sepsis;
- f) Etapa 7: Envolvimento do setor de Educação Permanente do hospital, que promoveu treinamento das equipes médicas, de enfermagem, da farmácia e do laboratório. O treinamento foi conduzido no Centro de Simulação Realística do Hospital. Aproximadamente 6 simulações de pacientes desenvolvendo quadro suspeito de Sepsis foram criadas. As equipes de treinamento foram divididas, contendo médicos, enfermeiros, técnicos de enfermagem, farmacêuticos e profissionais do laboratório. Os profissionais foram treinados para todas as etapas do processo (reconhecimento da Sepsis, acionamento da equipe médica, abertura do protocolo, coleta de exames e priorização dos resultados, dispensação dos antibióticos pela farmácia, preparo do antibiótico pela equipe de enfermagem e o armazenamento das folhas assistenciais utilizadas);



- g) Etapa 8: Estabelecimento de um ciclo de reuniões semestrais de acompanhamento dos indicadores de assistência a sepse.

Após o término destas etapas, o NSP considerou a data de 18/10/2015 como a data final da “fase de implantação” do protocolo e a data de 19/10/2015 como a data de início da fase “pós-implantação do Protocolo Gerenciado de Sepse no hospital.

Portanto, todo este período que se iniciou em 21/09/2015 e se encerrou em 18/10/2015 é denominado neste estudo como “Período de Implantação do Protocolo”. Neste período ocorreram a análise do problema, a designação da equipe multidisciplinar responsável por desenvolver o protocolo, a revisão da literatura e o envolvimento e treinamento das equipes até a efetiva implantação do protocolo.

#### **3.9.2.1. Processos de Melhoria Estabelecidos**

Durante e após a implantação do protocolo no hospital alguns processos de melhoria foram estabelecidos com o objetivo de garantir o cumprimento das metas traçadas pelo protocolo. Estes processos estão descritos a seguir:

- a) Acordo com o setor de farmácia para liberação do antibiótico através da simples apresentação da Folha do Protocolo. Portanto, nos casos de Sepse, a prescrição do antibiótico no prontuário eletrônico do paciente passou a ser feita em um momento posterior. A liberação imediata do antibiótico pela farmácia, mesmo antes da prescrição, apenas com a abertura da Folha de Protocolo, visou dar agilidade ao processo de dispensação e chegada do antibiótico ao setor onde se encontrava o paciente;

- b) Disponibilização de soluções cristaloides nos setores, as quais poderiam ser administradas nos pacientes com Sepsis sem que houvesse necessidade de se fazer prescrição no prontuário eletrônico do paciente previamente, ou seja, não seria necessário a apresentação de uma prescrição eletrônica à farmácia, pois a solução cristalóide já se encontrava disponível no setor de atendimento do paciente;
- c) Criação de um fluxo de coleta, processamento e de liberação dos exames, específico para os pacientes com suspeita de diagnóstico de Sepsis;
- d) Estabelecimento de um cronograma de treinamentos semestral de assistência ao paciente com Sepsis, utilizando-se o Centro de Simulação Realística, com a participação da equipe multidisciplinar. Este treinamento foi inserido na grade do setor de Educação Permanente do hospital;
- e) Definição de um médico responsável pelo acompanhamento da assistência a sepsis no hospital. Este médico fiscalizava a completude do pacote da primeira hora e dava “*feedback*” para as equipes dos seus resultados. O médico também passou a fazer parte da Comissão de Revisão de Óbito do hospital, a fim de observar a ocorrência de casos fatais de sepsis e verificar a completude da assistência;
- f) Criação de uma rotina de notificação aos coordenadores de setor sobre os casos de Sepsis que não tiveram o protocolo aberto, ou não tiveram a assistência realizada de forma adequada. Os chefes eram convidados a estabelecer um plano de ação para que o evento não se repetisse;
- g) Criação de indicadores de acompanhamento do protocolo:
- Indicador de Adesão:  $(\text{Total de Protocolos abertos} / \text{Total de pacientes com Sepsis}) \times 100$ ,

- Indicador de Resultado: (Pacientes que realizaram o antibiótico em até uma hora / Total de pacientes com Sepsis) X 100.
- h) Reunião semestral entre os coordenadores das áreas assistenciais e a Direção do hospital, para apresentação do resultado destes indicadores e estabelecimento de planos de ação de melhoria;
- i) Divulgação dos critérios de Sepsis e do protocolo nos setores assistenciais do hospital e divulgação do protocolo no prontuário eletrônico do hospital (sistema Tasy®).

### **3.10. Coleta dos Dados**

#### **3.10.1. Seleção de Pacientes no período pré-implantação do protocolo**

No período pré-implantação do protocolo, adotamos a busca ativa de pacientes com possível quadro de Sepsis, através da prescrição de antibióticos. Para restringir a busca a apenas pacientes com suspeita de Sepsis, consultamos a página da Internet do Instituto Latino Americano de Sepsis (ILAS) (ILAS, 2016), que propõe um “Guia de Terapia Antimicrobiana em Pediatria” (ANEXO B). Levamos em consideração todas as combinações de antibióticos possíveis deste guia e montamos um quadro preliminar (Quadro 3). Acrescentamos a este quadro outras combinações que estavam em concordância com as recomendações adotadas no hospital para o tratamento da Sepsis. Submetemos este quadro à avaliação da CCIH e solicitamos que fossem excluídas as combinações que não eram plausíveis do ponto de vista bacteriológico. A proposta feita pela CCIH foi a seguinte: 1) substituir o imipenem pelo meropenem em todas as combinações (trata-se de um antibiótico não utilizado no HEC); 2) subtrair a oxacilina de todas as combinações de meropenem e oxacilina (*Staphylococcus aureus* sensíveis a

oxacilina são obrigatoriamente sensíveis a carbapenênicos); 3) substituir todas as combinações de ceftriaxona e oxacilina pelo cefepima (a combinação ceftriaxone e oxacilina não é utilizada no HEC, pelo fato das cefalosporinas de terceira geração estarem associadas a maior indução de resistência microbiana); 4) substituir os esquemas propostos que inicialmente combinavam “ceftriaxone/cefotaxime + ampicilina + metronidazol”, por “gentamicina + ampicilina e metronidazol”; 5) acrescentar o esquema de “piperacilina e tazobactam” para o tratamento de infecções hospitalares com foco abdominal e/ou urinário. Após a análise das combinações de antibióticos propostas pela CCIH, fizemos três acréscimos de esquemas antimicrobianos e não retiramos uma das combinações sugeridas (ceftriaxone e oxacilina). Estas alterações e o quadro final utilizado para a busca de pacientes com suspeita de Sepsis na fase pré-implantação do protocolo estão demonstradas no Quadro 4.

De posse deste quadro final de antibióticos e suas combinações, extraímos um relatório no sistema Tasy<sup>®</sup> de prontuário eletrônico que contivesse todos os pacientes que durante a sua internação no hospital receberam pelo menos uma dose de uma das combinações descritas no Quadro 4. Estes pacientes foram, então, avaliados quanto a presença ou não de critérios de Sepsis, conforme as definições adotadas neste estudo, nas 48 horas que antecederam à prescrição do esquema antibiótico.

**Quadro 3.** Lista de esquemas de antibióticos possíveis submetidos à avaliação da CCIH.

	Origem	Antibióticos	Foco
1	COMUNITÁRIAS	OXACILINA + CEFTRIAXONE	Pulmonar
2		OXACILINA + CEFTRIAXONE + CLARITROMICINA	Pulmonar
3		OXACILINA + CEFTRIAXONE + CLARITROMICINA + CLINDAMICINA	Pulmonar + Choque Séptico
4		CEFTRIAXONE	Urinário
5		CEFTRIAXONE + METRONIDAZOL + AMPICILINA	Abdominal
6		CEFTRIAXONE + METRONIDAZOL + GENTAMICINA	Abdominal
7		CEFOTAXIMA + METRONIDAZOL + AMPICILINA	Abdominal
8		CEFOTAXIMA + METRONIDAZOL + GENTAMICINA	Abdominal
9		PIPERACILINA + TAZOBACTAM	Abdominal
10	HOSPITALARES	OXACILINA + CEFTRIAXONE + VANCOMICINA	Pulmonar + MRSA
11		OXACILINA + CEFTRIAXONE + CLARITROMICINA + VANCOMICINA	Pulmonar + MRSA
12		OXACILINA + CEFTRIAXONE + CLARITROMICINA + CLINDAMICINA + VANCOMICINA	Pulmonar + Choque Séptico + MRSA
13		OXACILINA + CEFTRIAXONE + TEICOPLANINA	Pulmonar + MRSA
14		OXACILINA + CEFTRIAXONE + CLARITROMICINA + TEICOPLANINA	Pulmonar + MRSA
15		OXACILINA + CEFTRIAXONE + CLARITROMICINA + CLINDAMICINA + TEICOPLANINA	Pulmonar + Choque Séptico + MRSA
16		OXACILINA + CEFTRIAXONE + LINESOLIDA	Pulmonar + MRSA
17		OXACILINA + CEFTRIAXONE + CLARITROMICINA + LINESOLIDA	Pulmonar + MRSA
18		OXACILINA + CEFTRIAXONE + CLARITROMICINA + CLINDAMICINA + LINESOLIDA	Pulmonar + Choque Séptico + MRSA
19		OXACILINA + IMIPENEM	Pulmonar + Uso prévio de Cefalosporina
20		OXACILINA + IMIPENEM + CLARITROMICINA	Pulmonar + Uso prévio de Cefalosporina
21		OXACILINA + IMIPENEM + CLARITROMICINA + CLINDAMICINA	Pulmonar + Choque Séptico + Uso prévio de Cefalosporina
22		OXACILINA + MEROPENEM	Pulmonar + Uso prévio de Cefalosporina
23		OXACILINA + MEROPENEM + CLARITROMICINA	Pulmonar + Uso prévio de Cefalosporina
24		OXACILINA + MEROPENEM + CLARITROMICINA + CLINDAMICINA	Pulmonar + Choque Séptico + Uso prévio de Cefalosporina
25		OXACILINA + CEFTRIAXONE + POLIMIXINA B	Pulmonar + Pseudomonas ou Acinetobacter Multi R ou Klebsiella produtora de carbapenemase
26		OXACILINA + CEFTRIAXONE + CLARITROMICINA + POLIMIXINA B	Pulmonar + Pseudomonas ou Acinetobacter Multi R ou Klebsiella produtora de carbapenemase
27		OXACILINA + CEFTRIAXONE + CLARITROMICINA + CLINDAMICINA + POLIMIXINA B	Pulmonar + Choque Séptico + Pseudomonas ou Acinetobacter Multi R ou Klebsiella produtora de carbapenemase
28		CEFEPIME	Urinário
29		IMIPENEM	Urinário
30		MEROPENEM	Urinário
31		CEFEPIME + METRONIDAZOL + VANCOMICINA	Abdominal
32		MEROPENEM + VANCOMICINA	Abdominal
33		IMIPENEM + VANCOMICINA	Abdominal

**Quadro 4.** Lista final de esquemas de antibióticos possíveis utilizada para realização da busca ativa.

Origem	Antibióticos	Foco
C O I M U N O R E I S A S	CEFEPIME	Pulmonar
	CEFEPIME + CLARITROMICINA	Pulmonar
	CEFEPIME + CLARITROMICINA + CLINDAMICINA	Pulmonar + Choque Séptico
	AMICACINA	Urinário
	GENTAMICINA + METRONIDAZOL + AMPICILINA	Abdominal
	CEFTRIAXONA + METRONIDAZOL + GENTAMICINA	Abdominal
	CEFTAXIMA + METRONIDAZOL + GENTAMICINA	Abdominal
	PIPERACILINA + TAZOBACTAM	Abdominal
H O I S P I C A Ç L O A E R S E S	CEFEPIME + VANCOMICINA	Pulmonar + MRSA
	CEFEPIME + CLARITROMICINA + VANCOMICINA	Pulmonar + MRSA
	CEFEPIME + CLARITROMICINA + CLINDAMICINA + VANCOMICINA	Pulmonar + Choque Séptico + MRSA
	CEFEPIME + TEICOPLAMINA	Pulmonar + MRSA
	CEFEPIME + CLARITROMICINA + TEICOPLAMINA	Pulmonar + MRSA
	CEFEPIME + CLARITROMICINA + CLINDAMICINA + TEICOPLAMINA	Pulmonar + Choque Séptico + MRSA
	CEFEPIME + LINESOLIDA	Pulmonar + MRSA
	CEFEPIME + CLARITROMICINA + LINESOLIDA	Pulmonar + MRSA
	CEFEPIME + CLARITROMICINA + CLINDAMICINA + LINESOLIDA	Pulmonar + Choque Séptico + MRSA
	MEROPENEM	Pulmonar + Uso prévio de Cefalosporina
	MEROPENEM + CLARITROMICINA	Pulmonar + Uso prévio de Cefalosporina
	MEROPENEM + CLARITROMICINA + CLINDAMICINA	Pulmonar + Choque Séptico + Uso prévio de Cefalosporina
	CEFEPIME + POLIMIXINA B	Pulmonar + Pseudomonas ou Acineto Multi R ou Klebsiela produtora de carbapenemase
	CEFTAZOLIMIDE + CLARITROMICINA + POLIMIXINA B	Pulmonar + Pseudomonas ou Acineto Multi R ou Klebsiela produtora de carbapenemase
	CEFEPIME + CLARITROMICINA + CLINDAMICINA + POLIMIXINA B	Pulmonar + Choque Séptico + Pseudomonas ou Acineto Multi R ou Klebsiela produtora de carbapenemase
	CEFEPIME	Urinário
	PIPERACILINA + TAZOBACTAM	Urinário
	MEROPENEM	Urinário
	CEFEPIME + METRONIDAZOL + VANCOMICINA	Abdominal
	PIPERACILINA + TAZOBACTAM	Abdominal
MEROPENEM + VANCOMICINA	Abdominal	
AMPICILINA + GENTAMICINA		
CIPROFLOXACIN		
AMPICILINA + SULBACTAM		
CEFTRIAXONA + OXACILINA		

\*Em azul estão os três esquemas de antibiótico acrescidos, mais o esquema Ceftriaxone associado a Oxacilina que optamos por manter na busca ativa.

Durante a pesquisa nos prontuários, além da avaliação dos sinais e sintomas apresentados pelos pacientes nas 48 horas que antecediam à prescrição do antibiótico, anotamos também se o diagnóstico de Sepse (suspeita ou confirmada) foi feito pela equipe assistente na ocasião. Para este fim, consideramos que o diagnóstico de Sepse foi feito pela equipe sempre que identificamos no prontuário um dos termos observados no Quadro 5.

**Quadro 5.** Termos que, quando observados no prontuário do paciente na fase pré-implantação do protocolo, eram considerados como indicativos de que a equipe suspeitou do diagnóstico de Sepse.

- Sepse
- Choque Séptico
- Infecção generalizada
- Septicemia
- SRIS (com evidência de suspeita infecciosa)

Além desta verificação, também consultamos o livro de óbitos do hospital e incluímos todos os pacientes em que os termos Sepse ou Choque Séptico foram descritos como causa primária, secundária ou terciária dos óbitos.

### **3.10.2. Seleção de Pacientes no período pós-implantação do protocolo**

No período pós-implantação do protocolo, os dados foram coletados a partir das folhas específicas de coleta de dados dos protocolos abertos, de acordo com a nova rotina estabelecida pela implantação do Protocolo Gerenciado de Sepse. Todos os dados descritos nas folhas dos protocolos foram confrontados com as anotações dos prontuários dos pacientes.

Também foram acompanhados os relatórios mensais de utilização de antibióticos. Consideramos todos os pacientes que fizeram antibiótico por mais de 24 horas, evitando assim os pacientes submetidos a antibioticoprofilaxia cirúrgica. Este processo se caracterizou por uma busca ativa de pacientes que apresentavam critérios de Sepsis e não tiveram o diagnóstico reconhecido pelo médico. Todos estes pacientes foram avaliados quanto a presença ou não de critérios de Sepsis nas 48 horas que antecederam a prescrição do esquema antibiótico, de acordo com os critérios já apresentados anteriormente. Os pacientes que tiveram o diagnóstico feito pela equipe e não tiveram o protocolo aberto também foram incluídos no estudo. Nestes casos, consideramos o diagnóstico feito pela equipe assistente quando observamos no prontuário uma das palavras do Quadro 5.

Finalmente, neste período do estudo, o livro de óbitos do hospital também foi avaliado e os pacientes com Sepsis foram incluídos no estudo, exatamente da mesma forma como foi feito no período pré-implantação do protocolo.

### **3.10.3. Demais procedimentos**

Para formar a base dos dados coletados, foi criado um formulário no programa Smartsheet®, o qual é apresentado no APÊNDICE C.

### **3.10.4. Variáveis estudadas**

As variáveis do estudo são apresentadas no Quadro 6.



**Quadro 6.** Variáveis do estudo.

CLASSIFICAÇÃO	VARIÁVEL	TIPO	MEDIDA
Variáveis de Base	Idade (MESES)	Quantitativa discreta	Número de meses
	Gênero	Qualitativa nominal	Feminino
			Masculino
	Motivo da Internação	Qualitativa nominal	Cirurgia Geral
			Hematologia
			Hepatologia
			Nefrologia
			Neurocirurgia
			Oncologia
			Ortopedia
Plástica			
Variáveis de Acompanhamento	Sítio da Infecção	Qualitativa nominal	Abdominal
			Genitourinário
			Osteoarticular
			Pele e Tecido Subcutâneo
			SNC
			Trato Respiratório
			Indeterminado
	Colonização por Bactéria Multirresistente	Qualitativa nominal	ESBL
			MRSA
			Não-colonizados
	Esquema de Antibiótico Utilizado	Qualitativa nominal	Cefepime
			Cefepime + Claritromicina
			Cefepime + Claritromicina + Clindamicina
			Amicacina
			Gentamicina + Metronidazol + Ampicilina
			Ceftriaxone + Metronidazol + Gentamicina
			Ceftaxima + Metronidazol + Gentamicina
			Piperacilina + Tazobactam
			Cefepime + Vancomicina
			Cefepime + Claritromicina + Vancomicina
Cefepime + Claritromicina + Clindamicina + Vancomicina			

**Quadro 6.** Variáveis do estudo (continuação).

CLASSIFICAÇÃO	VARIÁVEL	TIPO	MEDIDA
Variáveis de Acompanhamento	Esquema de Antibiótico Utilizado	Qualitativa nominal	Cefepime + Teicoplanina
			Cefepime + Claritromicina + Teicoplanina
			Cefepime + Claritromicina + Clindamicina + Teicoplanina
			Cefepime + Linesolida
			Cefepime + Claritromicina + Linesolida
			Cefepime + Claritromicina + Clindamicina + Linesolida
			Meropenem
			Meropenem + Claritromicina
			Meropenem + Claritromicina + Clindamicina
			Cefepime + Polimixina B
			Cefepime + Claritromicina + Polimixina B
			Cefepime + Claritromicina + Clindamicina + Polimixina B
			Cefepime + Metronidazol + Vancomicina
			Meropenem + Vancomicina
			Ampicilina + Gentamicina
			Ciprofloxacina
			Ampicilina + Sulbactam
			Ceftriaxone + Oxacilina
	Sintomas Apresentados pelo Paciente	Qualitativa nominal	Febre
			Hipotermia
Leucocitose			
Leucopenia			
FC alterada			
FR alterada			
Crítério do Médico			
Variáveis de Desfecho Primárias	Completo do Bundle da 1ª hora	Qualitativa nominal	Sim
			Não
	Administração de ATB em até uma hora após o diagnóstico	Qualitativa nominal	Sim
			Não

**Quadro 6.** Variáveis do estudo (continuação).

CLASSIFICAÇÃO	VARIÁVEL	TIPO	MEDIDA
Variáveis de Desfecho Primárias	Expansão Volumétrica em até uma hora	Qualitativa nominal	Sim
			Não
	Coleta de Hemocultura antes da administração do Antibiótico	Qualitativa nominal	Sim
			Não
Variáveis de Desfecho Secundárias	Diagnóstico feito pelo médico	Qualitativa nominal	Sim
			Não
	Tempo entre a apresentação de sintomas e o início da expansão volumétrica	Quantitativa contínua	Tempo em minutos
	Tempo entre a apresentação de sintomas e o diagnóstico	Quantitativa contínua	Tempo em minutos
	Tempo Total de Antibiótico	Quantitativa discreta	Números de dias de antibiótico
	Tempo Total de Antibioticoterapia Adequada	Quantitativa discreta	Números de dias de antibiótico
	Letalidade no Hospital por Sepse	Quantitativa discreta	Números de mortes por Sepse

### 3.11. Processamento de dados e análise estatística

A entrada de dados foi realizada por um único investigador (GRS) e a consistência dos dados foi avaliada com um procedimento de verificação de uma amostra aleatória de 10% de pacientes. Os dados foram rastreados em detalhes para informações faltantes, valores inconsistentes e discrepantes. As variáveis contínuas foram relatadas em medianas (intervalo interquartil de 25% a 75%, IQR), de acordo com a distribuição de dados.

As comparações entre os grupos desfechos foram realizadas utilizando-se o teste t não-pareado, ou o teste U de Mann-Whitney, de acordo com as características da amostra. O teste exato de Fisher e do qui-quadrado (com a correção de Yates quando indicado) foram utilizados para realizar comparações entre as variáveis categóricas. Em todas as análises, adotou-se o nível de significância de 5%. Para a análise estatística foi utilizado o software R (R CORE TEAM, 2017).

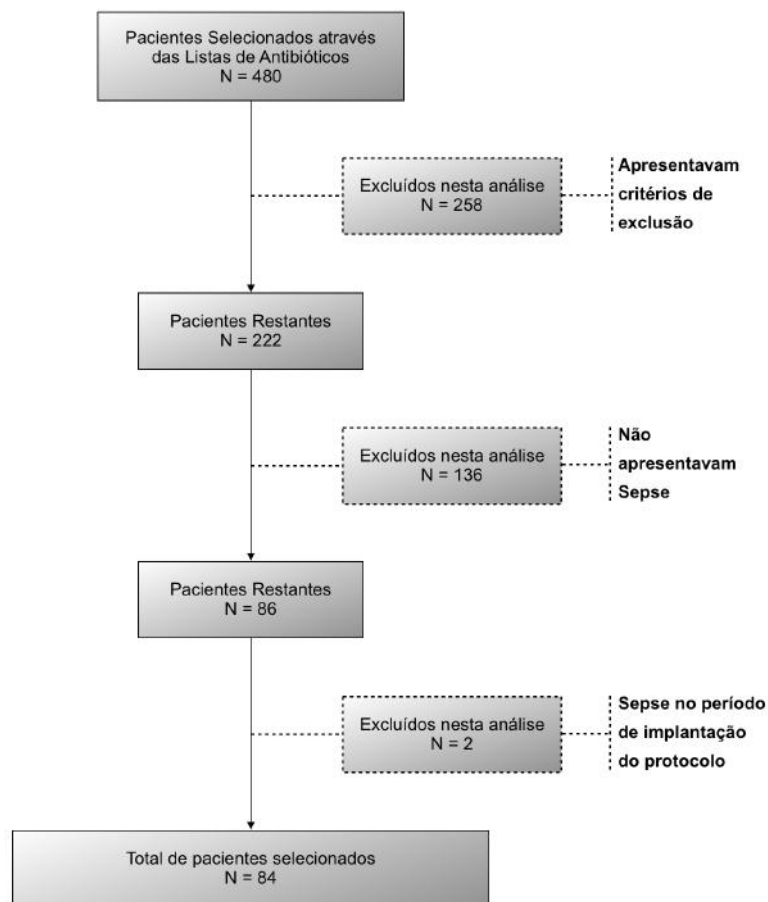
### **3.12. Comitê de ética**

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino (parecer: 2.719.755) que autorizou a dispensa do termo de consentimento informado por se tratar de um estudo retrospectivo com coleta das informações através de consulta ao prontuário.

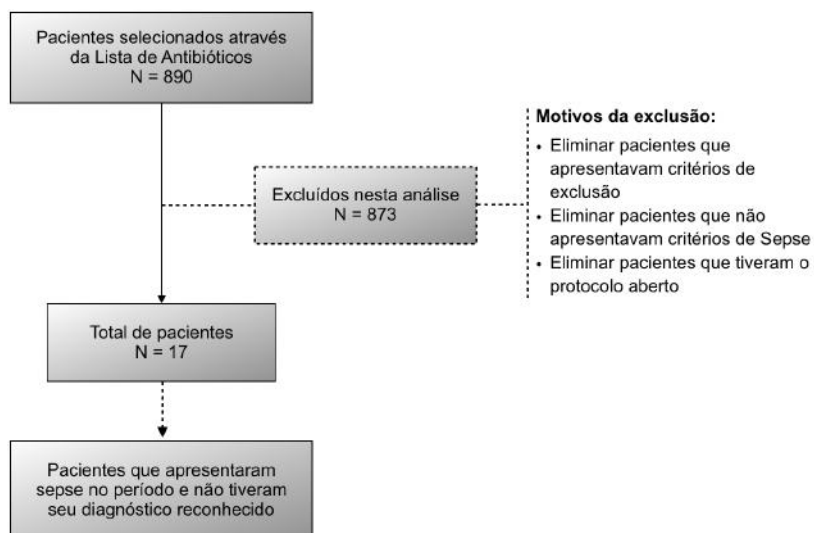
#### **4. Resultados**

No período pré-implantação do protocolo 480 pacientes foram selecionados através da lista de antibióticos. Os pacientes foram submetidos a três análises. Na primeira, retiramos os pacientes que apresentavam critérios de exclusão para o estudo. Foram excluídos nesta fase 258 pacientes. Os 222 pacientes restantes foram submetidos a segunda análise que consistiu na verificação da presença dos critérios de Sepsis, conforme definição do estudo, como justificativa para o início do antibiótico. Nesta avaliação 136 pacientes foram excluídos. Por fim, excluímos os pacientes que apresentaram Sepsis no período de implantação do protocolo (dois pacientes foram excluídos nesta etapa). Ao final destas avaliações realizadas, 84 pacientes foram selecionados para o período pré-implantação do protocolo (Figura 4).

No período pós-implantação do protocolo 86 pacientes tiveram diagnóstico de Sepsis reconhecido pelos critérios adotados no estudo. Todos estes pacientes foram incluídos no estudo. Neste período, também foi realizada a busca-ativa dos pacientes pela lista de utilização de antibióticos. Estas listas recuperaram outros 17 pacientes que tiveram Sepsis no período pós-implantação do protocolo e não tiveram seu diagnóstico reconhecido pelo médico (Figura 5). Desta forma, o total de pacientes incluídos no estudo no período pós-implantação do protocolo foi de 103 pacientes.



**Figura 4.** Fluxograma de seleção dos pacientes no período pré-implantação do protocolo.



**Figura 5.** Fluxograma de seleção dos pacientes incluídos através da busca ativa no período pós-implantação do protocolo.

#### 4.1 Principais características da população estudada

As principais características da população estudada estão descritas nas Tabelas 3 e 4. A mediana da idade dos pacientes que tiveram Sepse no período pré-implantação do protocolo foi de 6 anos e 4 meses, já no grupo de pacientes do período pós-implantação do protocolo foi de 3 anos e 9 meses. Quando consideramos todos os pacientes do estudo, a mediana de idade foi de 4 anos e 5 meses (Tabela 3). Nos dois grupos de estudo, a maior parte dos pacientes era do sexo masculino (56% no grupo pré-implantação do protocolo; 61,2% no grupo pós-implantação do protocolo; 58,8% do total de pacientes) (Tabela 4).

**Tabela 3.** Distribuição dos pacientes que apresentaram Sepse por faixa etária.

Faixa Etária	Pré-implantação do protocolo (n=84)		Pós-implantação do protocolo (n=103)		Total (n=187)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Lactentes	15	(17,9)	17	(16,5)	32	(17,1)
Pré-escolares	26	(31)	41	(39,8)	67	(35,8)
Escolares	12	(14,3)	22	(21,4)	34	(18,2)
Adolescentes	27	(32,1)	21	(20,4)	48	(25,7)
Jovens	4	(4,8)	2	(1,9)	6	(3,2)

A mediana de idade no grupo pré-implantação foi de 75 meses (IQR 13; 158,2) e no grupo pós-implantação foi de 44 meses (IQR 20; 117). Na população do estudo como um todo, a mediana de idade foi de 53 meses (IQR 17; 149).

A hepatologia foi a clínica do hospital que teve mais pacientes que desenvolveram Sepse nos dois períodos (34,5% dos pacientes do período pré-implantação do protocolo e 35% dos pacientes do período pós-implantação do protocolo). Observamos também que as infecções por foco indeterminado foram as mais frequentes nos dois períodos (pré-implantação do protocolo: 36,9%; pós-implantação do protocolo: 45,6%), seguidas pelas infecções do Trato Respiratório (pré-implantação do protocolo: 23,1%; pós-implantação do

protocolo: 14,6%) e de Pele e Tecido subcutâneo (pré-implantação do protocolo: 11,9%; pós-implantação do protocolo: 17,5%). Os pacientes foram avaliados também quanto a colonização bacteriana no momento do diagnóstico. Pode-se observar que a maior parte dos pacientes que apresentavam alguma colonização, estavam colonizados por ESBL (Bactérias produtoras de beta-lactamase de espectro estendido) (Tabela 4).

**Tabela 4.** Distribuição dos pacientes que apresentaram Sepsis por gênero, por Clínica de Internação, por Sítio de Infecção e por Tipo de Colonização.

	Pré-implantação do protocolo (n=84)		Pós-implantação do protocolo (n=103)		Total (n=187)	
<b>Gênero</b>	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Feminino	37	(44)	40	(38,8)	77	(41,2)
Masculino	47	(56)	63	(61,2)	110	(58,8)
<b>Internação</b>	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Cirurgia Geral	14	(16,7)	18	(17,5)	32	(17,1)
Hematologia	1	(1,2)	8	(7,7)	9	(4,8)
Hepatologia	29	(34,5)	36	(35,0)	65	(34,8)
Nefrologia	5	(6,0)	14	(13,6)	19	(10,1)
Neurocirurgia	6	(7,1)	7	(6,8)	13	(7,0)
Oncologia	3	(3,6)	7	(6,8)	10	(5,3)
Ortopedia	24	(28,6)	13	(12,6)	37	(19,8)
Plástica	2	(2,3)	0	(0,0)	2	(1,1)
<b>Sítio de Infecção</b>	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Abdominal	8	(9,5)	11	(10,7)	19	(10,2)
Genitourinário	8	(9,5)	11	(10,7)	19	(10,2)
Osteoarticular	4	(4,8)	0	(0,0)	4	(2,1)
Pele e Subcutâneo	10	(11,9)	18	(17,5)	28	(15,0)
Sistema Nervoso Central	3	(3,6)	1	(1,0)	4	(2,1)
Trato Respiratório	20	(23,8)	15	(14,6)	35	(18,7)
Indeterminado	31	(36,9)	47	(45,5)	78	(41,7)
<b>Tipo de colonização</b>	n	(%)	n	(%)	n	(%)
ESBL	28	(33,3)	38	(36,9)	66	(35,3)
MRSA	2	(2,0)	3	(2,9)	5	(2,7)
Não-colonizados	54	(64,3)	62	(60,2)	116	(62,0)

Na tabela 5, apresentamos os esquemas antibióticos utilizados nos dois períodos. Podemos observar que os antibióticos mais utilizados foram o



Cefepima e o Meropenem (como esquema de antibiótico único). No grupo de pacientes pós-implantação do protocolo, foi observado um paciente em que nenhum antibiótico foi feito por decisão médica, apesar de apresentar critério diagnóstico de Sepse. Este paciente não evoluiu com gravidade e não foi excluído, pois optamos por manter a mesma metodologia de inclusão em todos os pacientes. Há na tabela o item “outros” que se refere a pacientes que apresentaram critérios de Sepse, mas um novo esquema de antibiótico havia sido iniciado em até 48 horas antes das manifestações. Nestes casos, a opção da equipe assistente foi manter o esquema já iniciado.

**Tabela 5.** Relação de antibióticos adotadas no início do tratamento de Sepse.

	Pré-implantação do protocolo (n=84)		Pós-implantação do protocolo (n=103)		Total (n=187)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
<b>Esquema Iniciado</b>						
Amicacina	18	(21,4)	1	(1,0)	19	(10,2)
Cefepima	28	(33,3)	27	(26,2)	55	(29,5)
Cefepima + Claritromicina	1	(1,2)	0	(0)	1	(0,5)
Cefepima + Teicoplanina	1	(1,2)	0	(0)	1	(0,5)
Cefepima + Vancomicina	7	(8,4)	18	(17,5)	25	(13,4)
Ciprofloxacina	0	(0)	2	(1,9)	2	(1,1)
Linesolida	0	(0)	1	(1,0)	1	(0,5)
Meropenem	18	(21,4)	32	(31,1)	50	(26,7)
Meropenem + Vancomicina	11	(13,1)	9	(8,7)	20	(10,7)
Piperacilina + Tazobactam	0	(0)	6	(5,8)	6	(3,2)
Outros <sup>#</sup>	0	(0)	6	(5,8)	6	(3,2)
Não utilizou antibiótico	0	(0)	1	(1,0)	1	(0,5)

<sup>#</sup> Grupo de pacientes que haviam iniciado um novo esquema de antibiótico há menos de 48 horas antes de apresentarem critério de Sepse. Nestes pacientes, o esquema foi mantido.

#### 4.2. Sintomas apresentados pela população do estudo

Todos os pacientes incluídos no estudo apresentavam dois ou mais critérios diagnósticos de Sepse, conforme estabelecido pelo consenso internacional de

Sepse em pediatria (GOLDSTEIN et al, 2005). Os sintomas mais frequentes em ambos os grupos foram a febre e a alteração da frequência respiratória. Estes sintomas estavam presentes em mais de 80% dos casos (Tabela 6).

Em 4 pacientes da fase pré-implantação do protocolo e 20 pacientes fase pós-implantação do protocolo, todos internados na UTIP, o diagnóstico de Sepsis foi suscitado pelo médico pela evolução infecciosa desfavorável. Estes casos foram incluídos e analisados, pois foram conduzidos como Sepsis pela equipe clínica. Nestes pacientes, ao menos um dos sintomas “*major*” (febre ou leucocitose) estavam presentes.

**Tabela 6.** Sintomas apresentados pelos pacientes no momento do diagnóstico.

Sintomas Apresentados	Pré-implantação do protocolo		Pós-implantação do protocolo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Febre	68	(81,0)	87	(84,5)	155	(82,9)
Hipotermia	11	(13,1)	5	(4,9)	16	(8,6)
Leucocitose	12	(14,3)	30	(29,1)	42	(22,5)
Leucopenia	4	(4,8)	5	(4,9)	9	(4,8)
FC alterada	28	(33,3)	60	(58,3)	88	(47,1)
FR alterada	75	(89,3)	85	(82,5)	160	(85,6)
Critério do Médico <sup>#</sup>	4	(4,8)	20	(19,4)	24	(12,8)

<sup>#</sup> Critério do Médico se refere aos pacientes em que a suspeita de Sepsis foi embasada na observação do médico, sem necessariamente apresentarem todos os sintomas conforme os critérios de inclusão do protocolo.

#### 4.3. Resultados relacionados a implantação do protocolo

O primeiro dado medido, no que concerne a implantação do protocolo, foi a capacidade de reconhecimento dos sintomas de Sepsis pelo médico (Tabela 7). Pode-se observar que apenas 19% dos pacientes que apresentavam critérios de Sepsis no período pré-implantação do protocolo tiveram seu diagnóstico estabelecido pelo médico. O reconhecimento da Sepsis no período pós-implantação do protocolo foi substancialmente maior (OR 21,5 [IC95% 10,12-

45,66]), sendo que dos 103 pacientes que apresentaram Sepse, 83,5% tiveram seu diagnóstico realizado, diferença estatisticamente significativa.

**Tabela 7.** Pacientes que apresentavam Sepse de acordo com o protocolo gerenciado e tiveram seu diagnóstico reconhecido pelo médico.

Implantação do protocolo	Diagnóstico feito pelo médico*				p-valor (Qui-quadrado)
	SIM		NÃO		
	n	(%)	n	(%)	
<b>Período pré (n=84)</b>	16	(19,0)	68	(81,0)	< 0,001
<b>Período pós (n=103)</b>	86	(83,5)	17	(16,5)	

\* Esta tabela refere-se ao número de vezes que o diagnóstico de sepse foi realizado, quer seja pela presença dos critérios ou pela suspeita médica (critério médico). OR 21,5 (IC95% 10,12-45,66)

Após a avaliarmos o quantitativo de pacientes que tiveram o diagnóstico estabelecido, optamos por estudar a adesão a cada uma das medidas que compõe o pacote (*bundle*) da primeira hora de assistência médica, que são: realização do antibiótico em até uma hora, coleta de hemocultura antes do antibiótico e realização de expansão adequada na primeira hora (infusão de pelos menos 20 ml/kg de solução cristalóide), apenas nestes pacientes (16 pacientes com diagnóstico realizado no período pré-implantação e 86 no período pós-implantação do protocolo). Isto porque o estabelecimento da assistência a sepse, tem o pressuposto do diagnóstico. Além disso, avaliamos a completude do pacote da primeira hora. Estes resultados podem ser observados na tabela 8.

Podemos observar que no período pré-implantação do protocolo nenhum dos pacientes que apresentaram Sepse tiveram a completude do pacote de três medidas a serem realizadas em conjunto na primeira hora de assistência médica. A coleta de hemocultura foi adequada em mais da metade dos pacientes, enquanto a administração do antibiótico em uma hora foi realizada em apenas 31,3% dos pacientes. A adesão a expansão volumétrica no período pré-

implantação do protocolo também foi muito baixa, tendo sido feita em apenas 1 paciente (6,3%). Por outro lado, no período pós-implantação do protocolo, a adesão ao pacote da primeira hora foi alcançada em 61,6% dos pacientes. A adesão às medidas isoladas foi ainda maior, sendo alcançada em 67,4% dos pacientes, em relação a expansão adequada de volume, 94,2% em relação a administração do antibiótico em até uma hora e 95,3% dos pacientes em relação a coleta de hemocultura antes do antibiótico, todas as diferenças com alta significância estatística.

**Tabela 8.** Pacientes que realizaram o pacote (*bundle*) da primeira hora de assistência médica e que realizaram isoladamente o antibiótico em até uma hora, colheram hemocultura antes do antibiótico e realizaram a expansão volumétrica adequada, dentro do grupo que teve o diagnóstico de sepse reconhecido pela equipe médica.

Medidas Avaliadas	Pré-implantação do protocolo (n=16, 19,0%)		Pós-implantação do protocolo (n=86, 83,5%)		p-valor
	n	(%)	n	(%)	
<b>Pacote da primeira hora</b>					
Completo do pacote	0	(0,0)	53	(61,6)	< 0,001*
Antibiótico realizado em até uma hora	5	(31,3)	81	(94,2)	< 0,001#
Hemocultura realizada antes do antibiótico	9	(56,3)	82	(95,3)	< 0,001#
Expansão volumétrica adequada na primeira hora <sup>φ</sup>	1	(6,3)	58	(67,4)	< 0,001*

<sup>φ</sup>A expansão foi considerada adequada quando foi realizado pelo menos 20 ml/kg de solução cristalóide.

\* Qui-quadrado; #Teste exato de Fisher.

Além de observarmos a adequação do pacote da primeira hora e avaliarmos isoladamente a completude de cada uma das medidas do bundle, analisamos o intervalo de tempo decorrido entre a apresentação de critérios diagnósticos e o início da infusão do antibiótico neste grupo de pacientes cujo diagnóstico de Sepse foi reconhecido pela equipe assistencial (Tabela 9). É possível observar que no período pré-implantação do protocolo, 50% dos pacientes fizeram o antibiótico após 2 horas de apresentação inicial dos sintomas

(mediana 137 minutos). Por outro lado, no grupo de pacientes que apresentaram Sepsis após a implantação do protocolo, 50% fizeram antibiótico em 30 minutos e 75% tiveram o antibiótico administrado em até 45 minutos, portanto dentro do pacote da primeira hora, o que se constituiu em diferença altamente significativa (Tabela 9).

**Tabela 9.** Intervalo de tempo entre a apresentação de sintomas de Sepsis, o início do antibiótico e o início da expansão volumétrica, dentro do grupo que teve o diagnóstico de Sepsis reconhecido pela equipe médica.

Tempo em minutos	Pré-implantação do protocolo (n=16, 19,0%)		Pós-implantação do protocolo (n=86, 83,5%)		p-valor
	Mediana	(IQR) #	Mediana	(IQR) #	
Tempo entre os sintomas e o antibiótico	137	(39,5:188,8)	30	(17,2:45)	< 0,001*
Tempo entre os sintomas e a expansão volumétrica	152	(96:177)	12	(4:23)	< 0,001*

#Tempo em minutos. \*Mann-Whitney

Nesta mesma tabela observamos ainda a adesão à realização da expansão volumétrica na primeira hora através do intervalo de tempo decorrido entre a apresentação dos sintomas de Sepsis e o início da expansão. No período pós-implantação do protocolo, 75% dos pacientes tiveram a expansão iniciada em até 23 minutos. Observando-se os dados do grupo pré-implantação observamos que 50% dos pacientes realizaram a expansão volumétrica em 1h e 30 minutos e 75% em quase 3 horas. Diferenças altamente significativas em relação ao período pós-implantação do protocolo gerenciado.

O tempo total de utilização de antibióticos e o tempo de utilização de antibióticos adequados também foram avaliados e são apresentados na tabela 10. Houve redução do tempo total de antibióticos, quando comparamos o período pré e o período pós-implantação do protocolo. Em 50% dos pacientes o tempo

de tratamento foi reduzido em dois dias, mas esta diferença não foi significativa. Com relação ao tempo de utilização de esquema antibiótico adequado, também não encontramos diferenças significativas entre os dois grupos.

**Tabela 10.** Mediana de tempo (em dias) e intervalo interquartilico de utilização de antibiótico.

Tempo em dias	Pré-implantação do protocolo		Pós-implantação do protocolo		p-valor
	Mediana	(IQR) #	Mediana	(IQR) #	
Tempo total de utilização de antibióticos	12,5	(9,8:17)	10	(7:14)	0,115*
Tempo total de utilização do antibiótico adequado	10	(9,8:12,5)	10	(7:14)	0,393*

# Tempo em dias. \* Mann-Whitney

Quanto ao desfecho da Sepse no HEC, avaliamos os óbitos por Sepse no período pré e pós-implantação do protocolo e consideramos a mortalidade global nos dois períodos (Tabela 11). No período pré-implantação do protocolo foram contabilizados 10 óbitos por Sepse, dentre os 84 pacientes que desenvolveram o quadro (11,9%). Por outro lado, no período pós-implantação do protocolo houve 3 óbitos (2,9%), o que demonstra uma redução importante na mortalidade por Sepse após a implantação. O risco de morte por Sepse no período pré-implantação do protocolo foi significativamente maior em relação ao período pós implantação (RR 4,09 [IC95% 1,16-14,38]) e o impacto da implantação do protocolo na mortalidade por Sepse foi expressivo, representado por uma redução absoluta do risco de morte de 9% entre os dois períodos (Tabela 11).

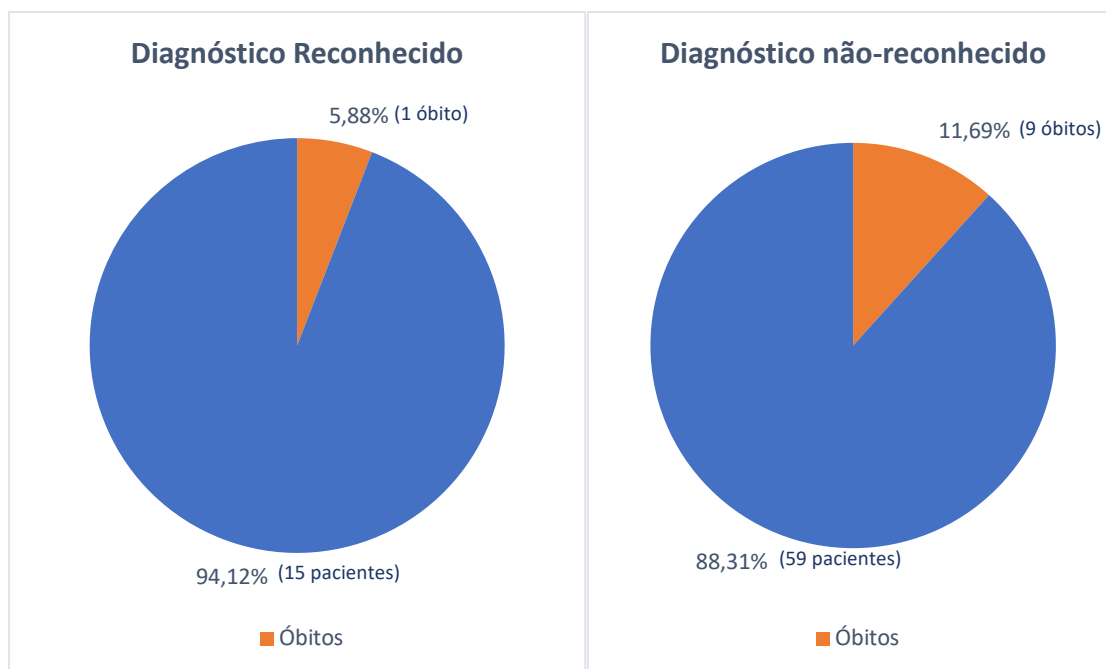
**Tabela 11.** Letalidade por Sepse nos períodos pré e pós-implantação do protocolo gerenciado de Sepse.

Implantação do protocolo	Óbito por Sepse*		p-valor (Qui-quadrado)
	SIM	NÃO	
Período pré (n = 84)	10 (11,9%)	74 (88,1%)	0,016
Período pós (n = 103)	3 (2,9%)	100 (97,1%)	

\* RR 4,09 (IC95% 1,16-14,38). Redução absoluta do risco = 9%

Na fase pré-implantação do protocolo, como já destacado anteriormente (tabela 7), apenas 16 pacientes que desenvolveram Sepse tiveram seu diagnóstico reconhecido pelo médico neste período (19%) e neste grupo houve apenas 1 óbito (5,88%). Os outros 9 óbitos ocorreram entre os 68 pacientes que não tiveram o seu diagnóstico de Sepse reconhecido pela equipe médica (11,69%), proporcionalmente quase o dobro de casos (figura 6).

Entretanto, no período pós-implantação do protocolo, 86 dos 103 pacientes (83,5%) que apresentaram Sepse tiveram seu diagnóstico reconhecido pela equipe assistente (tabela 7) e os três óbitos observados ocorreram neste grupo de pacientes.



**Figura 6.** Letalidade da Sepse entre os pacientes que tiveram seu diagnóstico reconhecido (5,88%) ou não-reconhecido (11,69%) na fase pré-implantação do protocolo gerenciado de Sepse.

Na tabela 12 destacamos a mortalidade geral do hospital nos dois períodos, que não sofreu variação significativa, reforçando que a grande diferença na mortalidade ocorreu no grupo de pacientes com diagnóstico de Sepse.

**Tabela 12.** Mortalidade hospitalar geral nos períodos pré e pós-implantação do protocolo gerenciado de Sepse.

Internações hospitalares	Mortalidade geral		p-valor (Qui-quadrado)
	SIM	NÃO	
Período pré (n = 9531)	86 (0,90%)	9445 (99,10%)	0,796
Período pós (n = 9379)	89 (0,95%)	9290 (99,05%)	



## 5. Discussão

Este estudo demonstrou de maneira robusta que a implantação de um Protocolo Gerenciado de Sepse em um hospital pediátrico terciário foi capaz de mudar de maneira significativa não apenas o reconhecimento precoce da Sepse, como também a qualidade com que a equipe de saúde passou a atender estes pacientes, avaliada através da aderência às medidas terapêuticas recomendadas para este quadro, contribuindo para a melhoria dos indicadores de saúde na abordagem da Sepse e na redução da letalidade por esta doença.

O primeiro dado que consideramos relevante foi a mudança na capacidade de reconhecimento da Sepse pela equipe assistencial. O nosso estudo demonstrou que o diagnóstico de Sepse foi feito pelo equipe médica em apenas 16 dos 84 pacientes (19%) com quadro clínico laboratorial compatível com Sepse no período pré-implantação do protocolo, contra 83,5% após esta implantação, um aumento de 21,5 vezes na chance de reconhecimento da Sepse. Sem nenhuma dúvida, o ponto primordial para que uma assistência adequada ocorra nesta situação é o reconhecimento do quadro de Sepse. Sem que o diagnóstico seja feito de maneira eficaz e o mais precocemente possível, os resultados obtidos pela equipe não poderão ser semelhantes, porque de um modo geral este retardo de diagnóstico resulta no início tardio de antibioticoterapia adequada e de medidas terapêuticas de suporte. Diversos estudos têm demonstrado a correlação entre o retardo no diagnóstico e na terapia adequada e mortalidade pela Sepse (FLEISCHMANN et al., 2016; KIM et al., 2017; LIU et al., 2017; SEYMOUR et al., 2017; SHERWIN et al., 2017). Esta dificuldade de se estabelecer o diagnóstico encontra precedente na literatura médica. MORR e colaboradores (2016) avaliaram o prontuário de 502 pacientes

atendidos na emergência e observaram que dentre os 54 pacientes que apresentavam critérios de Sepsis ou de Sepsis grave, apenas 22 (41%) tiveram seu diagnóstico reconhecido. STONEKING e colaboradores (2015) avaliaram pacientes que foram atendidos na Emergência e tiveram hemoculturas positivas. Fizeram uma análise retrospectiva nos prontuários buscando sinais de Sepsis e avaliaram se o quadro foi reconhecido pelo médico responsável pelo atendimento. Nos 315 pacientes encontrados com hemocultura positiva, 214 (67,9%) apresentavam Sepsis e, dentre estes, apenas 123 pacientes (57,5%) tiveram o diagnóstico reconhecido pela equipe médica.

Após a implantação do protocolo, a chance da equipe reconhecer o diagnóstico aumentou consideravelmente (OR 21,5 [IC95% 10,12-45,66]). Dentre os 103 pacientes que apresentaram critérios para Sepsis, 86 (83,5%) tiveram seu diagnóstico reconhecido pelo médico. Durante a implantação do protocolo no hospital, houve uma série de intervenções que sensibilizaram a equipe em relação ao diagnóstico de Sepsis e este aumento no reconhecimento, que variou de 19% no período pré-protocolo para 83,5% no período pós-protocolo, pode ser traduzido como o reflexo positivo e o alto impacto desta sensibilização. MANAKTALA e CLAYPOOL (2017) também demonstraram melhora no reconhecimento de Sepsis após a implantação de um protocolo. Em seu estudo, realizado na unidade de internação de um hospital do Alabama (EUA), no período pré-protocolo, foram observados 566 pacientes com o diagnóstico de Sepsis, dentre os quais, 116 tiveram seu diagnóstico estabelecido (20,5%). Após a implantação do protocolo, 151 dos 212 pacientes com Sepsis (71,2%) receberam o diagnóstico correto, resultados bem aproximados dos encontrados neste estudo.

O nosso estudo demonstrou ainda que a implantação do protocolo gerenciado de Sepsis foi capaz de aumentar de maneira altamente significativa a aderência às principais medidas iniciais de assistência, representadas pelo pacote de medidas da primeira hora de assistência. Ao avaliar a completude do pacote da primeira hora, observamos que houve uma grande melhora na adesão a esta medida. No período pré-implantação do protocolo, a completude do pacote não foi alcançada em nenhum paciente. Por outro lado, após a implantação do protocolo, este resultado foi alcançado em 61,6% dos pacientes, o que aponta para uma forte correlação entre a implantação do protocolo e a adequação desta medida de assistência. Esta associação entre a implantação do protocolo de Sepsis e a melhor aderência às medidas de assistência também foi demonstrada no estudo de VAN ZANTEN e colaboradores (2014). Estes autores demonstraram, avaliando uma coorte prospectiva de 82 UTIs na Holanda, que as instituições que implantaram o protocolo obtiveram uma melhora da aderência ao pacote da primeira hora (OR = 1,018 [95% CI 1,011 – 1,025]), resultados semelhantes aos nossos. Outro estudo que incluiu pacientes sépticos provenientes da emergência demonstrou que a implantação do *bundle* de Sepsis em um hospital terciário dos EUA foi seguida por uma série de ações de melhoria de qualidade (denominadas Ciclos PDSA – “*Plan Do Study Act*” / Etapas de intervenção). Os dados colhidos na fase pré-intervenção mostraram uma adesão de 0% ao *bundle*. Após 3 meses de implantação do protocolo e manutenção das etapas de intervenção, a adesão aumentou para 32% e, em 6 meses, 51% (GREK et al., 2015). No nosso estudo, medimos a adesão total em dois períodos. Desta forma, apresentamos o reflexo do resultado pré-implantação e após a implantação. Não fizemos aferições periódicas e, por este aspecto, não podemos

inferir a força das intervenções sequenciais de melhoria e treinamento estabelecidas no hospital com o aumento ou a diminuição a adesão ao processo.

Em outro estudo conduzido em um hospital geral da Nova Zelândia, a implantação do protocolo foi proposta após a observação da dificuldade no manejo adequado da Sepsis. Assim como ocorreu no nosso hospital, o protocolo de Sepsis foi proposto e a sua implantação foi sucedida por uma série de treinamentos com os profissionais envolvidos no processo. O estudo mostrou uma melhora na adesão ao *bundle* atribuída ao ciclo de implantação e aos treinamentos. No período pré-protocolo a adesão à pelo menos quatro das medidas do *bundle* era de 35% e esta mesma medida atingiu 66% após a implantação do protocolo (KUMAR et al., 2015). Entretanto a adesão completa ao *Bundle* foi de 4% no período sem protocolo, passando para 13% após a implantação. Quando comparamos este trabalho com o nosso estudo, observamos que o nosso resultado foi expressivamente melhor do que o encontrado por estes autores. Vale, entretanto, ressaltar que o *bundle* do protocolo implantado no HEC contém apenas três medidas, enquanto o *bundle* deste estudo era composto de 6 medidas (manejo do antibiótico correto, hemocultura antes do antibiótico, hidratação venosa, suporte de oxigênio, dosagem de lactato e instalação de cateter vesical de demora). O número menor de medidas a serem executadas no *bundle* do protocolo do HEC pode ter favorecido este resultado mais expressivo.

Uma coorte prospectiva realizada no Boston Children`s Hospital (EUA) fez uma avaliação do resultado das intervenções de qualidade na aderência ao *bundle* de Sepsis. Neste hospital, o protocolo já estava implantado no período pré-intervenção, entretanto, a adesão ao *bundle* neste período era de 0%. O

processo estabelecido visava aumentar esta aderência. Após a identificação do principal problema para se alcançar o resultado, a equipe responsável pelo estudo realizou uma série de melhorias que resultaram em um aumento da adesão para 50% em 2 meses após as intervenções e, 100% após em 11 meses (PAUL et al., 2014). Este mesmo estudo mostrou que a manutenção destes processos de melhoria pode promover uma sustentação do bom resultado ao longo do tempo. Este trabalho apoia a iniciativa adotada pelo HEC em manter o treinamento periódico da equipe assistencial. Infelizmente em nosso estudo, como já relatado anteriormente, não medimos o impacto, ao longo do tempo, destas ações de treinamento na adesão as medidas do protocolo.

Um dos estudos mais consistentes que avaliou o impacto da performance dos programas de melhoria em relação a completude das medidas assistenciais a Sepsis foi a meta-análise publicada por DAMIANI e colaboradores (2015). Foram incluídos estudos em que a implantação do protocolo de Sepsis ocorreu conjuntamente com o estabelecimento de medidas educacionais. Obteve-se como resultado da revisão, após a análise de 50 estudos observacionais, uma associação positiva entre a inserção do protocolo de Sepsis e a adesão a completude das medidas (OR = 4,12 [95% CI 2,95 – 5,76],  $p < 0,001$ ). Este dado reforça o resultado encontrado no nosso estudo, uma vez que na ocasião da implantação do protocolo no hospital, houve um ciclo inicial de treinamentos multidisciplinares e o estabelecimento de uma rotina periódica de treinamentos.

A implantação do protocolo de Sepsis acompanhada por processos de melhoria é fundamental para a obtenção de bons resultados de adesão após a implantação. Os trabalhos acima descritos comprovam esta afirmativa. Por outro

lado, a criação e a implantação do protocolo, sem o acompanhamento de medidas de melhoria, pode não ter o alcance necessário para que se mude significativamente o resultado da assistência a Sepsis. PAUL e colaboradores (2012), estudaram uma coorte prospectiva em que observaram a adesão ao *bundle* de Sepsis sem associação a processos de melhoria de qualidade. Neste estudo, a adesão às medidas foi de 19%. Este estudo reforça que o caminho adotado pela gestão do HEC durante a implantação do protocolo, garantindo um constante processo de melhoria das práticas assistenciais, foi essencial para o alcance do bom resultado revelado pelo nosso estudo.

Também encontramos em nosso estudo uma alta adesão às três medidas que compõem o pacote da primeira hora de assistência quando as analisamos em separado. Tal fato talvez se deva a que durante a implantação do protocolo no hospital, a administração do antibiótico em até uma hora foi a medida escolhida como a principal meta a ser alcançada.

É possível que o estabelecimento desta meta, também tenha alavancado a adesão a realização da hemocultura antes do antibiótico, que variou de 56,2% no período pré-implantação do protocolo para 95,3% no período pós-implantação. O envolvimento dos profissionais do laboratório em todos os treinamentos foi uma estratégia que também pode ter contribuído para este número, pois sempre que um caso de Sepsis era identificado, havia o acionamento desta equipe e a coleta de hemocultura acontecia de forma rápida. O outro dado que compunha o *bundle*, a expansão volumétrica, também apresentou expressivo aumento (6,2% na fase pré, contra 67,4% na fase pós). Apesar da adequação a esta medida ter sido mais baixa em relação às outras duas, por outro lado ela é a melhoria de maior impacto alcançada pela

implantação do protocolo. É possível que o bom resultado seja reflexo da metodologia de implantação adotada. O protocolo implantado foi antecedido por reuniões de consenso, estruturação de um fluxo de acionamento de equipe, atendimento ao paciente e disponibilização de medicamentos, treinamento das equipes envolvidas, estabelecimento de uma rotina periódica de treinamentos e divulgação interna dos critérios de inclusão, entre outras medidas. Vários estudos, descritos na Tabela 14, comprovam o efeito positivo destas medidas (BERG et al., 2013; DE MIGUEL-YANES et al., 2009; GATEWOOD et al., 2015; GREK et al., 2015; GURNANI et al., 2010; KUMAR et al., 2015; LARSEN; MECHAM; GREENBERG, 2011; PAUL et al., 2014).

O primeiro estudo apresentado nesta tabela (DE MIGUEL-YANES et al., 2009) avaliou o resultado da assistência aos casos de Sepsis em dois momentos distintos dentro da mesma instituição, pré e pós implantação do protocolo de Sepsis. Nesta instituição a implantação do protocolo foi acompanhada pela qualificação dos médicos, divulgação do protocolo e pela criação de uma unidade especial de assistência aos casos de Sepsis. Os autores observaram uma melhora significativa na adesão à administração do antibiótico. Houve, entretanto, uma piora do índice relacionado a coleta de hemocultura, mas este resultado não foi comentado pelos autores.

**Tabela 13.** Trabalhos que mostram a adesão das medidas do bundle antes e após a implantação do protocolo associadas ao estabelecimento de ciclos de melhoria no acompanhamento.

Estudos	Adesão Pré-intervenção			Adesão Pós-intervenção			Intervenção
	Antibiótico	Hemocultura	Expansão	Antibiótico	Hemocultura	Expansão	
De Miguel e cols. 2009 <sup>φ</sup>	± 30%	85%	n/a	62%	78%	n/a	Implantação do protocolo com divulgação e treinamento
Gurnani e cols. 2010 <sup>ρ</sup>	20%	n/a	31%	40%	n/a	72%	Implantação do protocolo com treinamento das equipes
Larsen e cols. 2011 <sup>φ</sup>	53%	84%	43%	81%	89%	79%	Implantou o protocolo acompanhado por treinamentos sequenciais da equipe
Berg e cols. 2013 <sup>φ</sup>	44,8%	74,4%	n/a	52,8%	75%	n/a	Criação de um Time de Resposta ao Choque que era acionado no caso de pacientes elegíveis
Paul e cols. 2014*	70%	n/a	37%	86%	n/a	73%	Estabeleceu vários Ciclos PDSA para melhorar a adesão
Gateway e cols. 2015 <sup>φ</sup>	46%	n/a	46%	82%	n/a	77%	Várias intervenções de qualidade estabelecidas
Kumar e cols. 2015*	29%	25,4%	29%	52%	52%	52%	Estabeleceu vários Ciclos PDSA para melhorar a adesão
Grek e cols. 2015 <sup>φ</sup>	60%	76%	33%	99%	92%	81%	Criação de um Time de Resposta ao Choque que era acionado no caso de pacientes elegíveis

<sup>φ</sup>Antibiótico deveria ser administrado em até 3 horas.

<sup>ρ</sup>Tempo de administração do antibiótico não informado

\*Antibiótico administrado em até 1 hora.

n/a = Não se aplica (utilizado quando não havia dados disponíveis no estudo)

A criação de uma equipe especial para o atendimento dos pacientes com Sepsis foi a intervenção estabelecida por Berg e colaboradores (2013) e por Grek e colaboradores (2015). Enquanto Berg não alcançou resultados tão primorosos com a estratégia, Grek chegou a alcançar 99% de adesão a realização do antibiótico.

A estratégia utilizada por Paul e colaboradores (2014) e por Kumar e colaboradores (2015) para melhorar a assistência a Sepsis em suas unidades foi a utilização de uma ferramenta de qualidade denominada PDSA para melhorar seus resultados pós-implantação do protocolo. Outro trabalho que utilizou ferramentas de melhoria de qualidade para melhorar adesão ao protocolo foi o de Gateway e colaboradores. Os autores obtiveram uma melhora significativa



na completude do *bundle*, do antibiótico e da infusão de fluídos (74% [ $p < 0,001$ ], 30% [ $p = 0,008$ ] e 54% [ $p < 0,001$ ] de melhora, respectivamente) (GATEWOOD et al., 2015).

A revisão sistemática de Damiani (DAMIANI et al., 2015), já citada anteriormente, também releva a força da associação entre o estabelecimento de medidas de melhoria de qualidade e a completude de cada uma das medidas do *bundle*. Vemos isto com relação: a realização do antibiótico no tempo adequado (OR = 2,21 [95% CI 1,85 – 2,66],  $p < 0,001$ ), a realização de hemocultura antes do antibiótico (OR = 2,05 [95% CI 1,66 – 2,53],  $p < 0,001$ ) e a realização de expansão adequada (OR = 3,22 [95% CI 2,33 – 4,46],  $p < 0,001$ ). Da mesma forma que Damiani relatou em seu estudo, a implantação do protocolo no HEC também foi acompanhada por processos de melhoria de qualidade e, assim como mostrado na meta-análise, os resultados de adesão alcançados foram positivos.

A administração do antibiótico na primeira hora também foi um dos fatores que foram melhorados com a implantação do protocolo em nosso estudo, com redução significativa da mediana de tempo para a administração da primeira dose, após detecção dos sintomas (137 minutos para 30 minutos). Administrar o antibiótico em até uma hora ou tão rápido quanto o possível é uma tarefa que, factualmente é melhorada pela implantação de um protocolo, conforme comprovam outros estudos da literatura, apresentados na Tabela 15.

**Tabela 14.** Estudos que mostram o tempo de administração do antibiótico em relação a apresentação dos sintomas pré e pós-intervenção.

Estudos	Tempo para a administração do antibiótico		Intervenção
	Pré-intervenção	Pós-intervenção	
De Miguel e cols. 2009*	5,0	2,0	Implantação do protocolo de Sepsis com estabelecimento do tempo de 3 horas para o antibiótico
Gurnani e cols. 2010*	7,0	5,4	Implantação do protocolo de Sepsis com estabelecimento do bundle de 6 horas
Cruz e cols. 2011 <sup>φ</sup>	143	38	Implantação do protocolo de Sepsis
Cannon e cols. 2013*	3,51	2,33	Implantação do protocolo de Sepsis

\*Mediana de tempo do antibiótico medido em horas

<sup>φ</sup>Mediana de tempo do antibiótico medido em minutos

Nos quatro estudos apresentados nesta tabela, a implantação do protocolo resultou numa diminuição do tempo de administração do antibiótico. Mas o trabalho de Cruz e colaboradores descreve um processo de implantação do protocolo que se assemelha ao adotado no HEC. Inicialmente foram identificados todos os obstáculos para o rápido reconhecimento da Sepsis e para sua pronta assistência. Subsequentemente foram estabelecidas intervenções de melhoria de qualidade visando o alcance das seguintes metas: o reconhecimento precoce da Sepsis, a garantia da administração dos fluidos e início do antibiótico o mais rapidamente possível. Isso resultou na redução da mediana de tempo entre a identificação dos sintomas na triagem e a administração do antibiótico de 143 minutos para 38 minutos após a implantação do protocolo (CRUZ et al., 2011).

Outra observação, também oriunda do trabalho de Cruz e colaboradores que não está demonstrada na Tabela 15 foi a relação entre a implantação do protocolo e a redução do tempo para se iniciar a expansão volumétrica. Antes da implantação, a mediana de tempo era de 72 minutos e com a implantação este tempo foi reduzido para 22 minutos (CRUZ et al., 2011). Resultados bastante semelhantes aos obtidos em nossa casuística, em que

também demonstramos a redução do tempo entre a administração de fluidos (mediana de 152 minutos antes para 12 minutos depois). Dentre os processos de melhoria estabelecidos na implantação do protocolo no HEC, talvez o que mais tenha contribuído para a redução deste tempo, tenha sido a disponibilização de solução cristalóide nos setores de assistência sua dispensação sem a necessidade de prescrição prévia.

Em relação ao tempo de utilização de antibióticos, apesar de termos observado uma redução na mediana de dias de utilização total (12,5 dias no período pré-protocolo [IQR – 9,8:17] contra 10 dias no período pós-protocolo [IQD – 7:14]), não foi possível garantir que esta diminuição tenha relação com a implantação do protocolo ( $p = 0,115$ ). A mediana de tempo de utilização de antibioticoterapia adequada também não sofreu alterações significativa nos dois períodos em nosso estudo. Por outro lado, diferentemente dos resultados do nosso estudo, Cannon e colaboradores publicaram em 2013, um estudo que avaliou o resultado da implantação do protocolo de Sepsis em 11 hospitais dos EUA, que incluiu 6355 pacientes, divididos em dois grupos: pacientes tratados pelo protocolo e o grupo controle. A duração do antibiótico foi de 11,86 dias ( $DP \pm 11,04$ ) no grupo de pacientes tratados com o protocolo e de 9,73 dias ( $DP \pm 10,37$ ) no grupo controle. Esta duração maior do tempo de tratamento nos pacientes assistidos pelo protocolo não foi discutida pelos autores (CANNON et al., 2013). Talvez não haja de fato, uma relação direta entre a implantação do protocolo de Sepsis e a redução dos dias de uso de antibióticos.

Já a letalidade da Sepsis parece ter sido diretamente influenciada pela implantação do protocolo em nosso hospital, pois a queda foi expressiva, com uma redução do risco de morrer de  $RR = 0,24$  (IC95% 0,07-0,86), e redução do

risco absoluto de 9%. Vale ressaltar que a mortalidade hospitalar, em ambos os períodos, permaneceu praticamente estável nos dois períodos (em torno de 0,9%), o que corrobora a hipótese de que a diminuição da letalidade por Sepse tenha sido diretamente influenciada pela implantação do protocolo. Outro dado relevante foi a menor proporção de óbitos (redução de cerca de 50%) entre os pacientes que tiveram o diagnóstico de Sepse reconhecido em relação aos que não tiveram, na fase pré-implantação do protocolo. Entretanto, no período pós-protocolo, não encontramos o mesmo efeito, porém uma limitação do nosso estudo foi que não medimos a gravidade do quadro no momento do diagnóstico e este fato não permite que analisemos a qualidade da assistência prestada no caso dos três óbitos que ocorreram na fase pós-implantação do protocolo.

Vários estudos na literatura apontam para uma relação entre a implantação do protocolo de Sepse e a redução da mortalidade por Sepse. Talvez o trabalho mais importante que tenha demonstrado este aspecto seja a meta-análise conduzida por DAMIANI e colaboradores (2015), que incluiu 45 artigos que estudaram os resultados da implantação do protocolo de Sepse, talvez seja um dos principais artigos que consolidem esta associação. Este estudo mostrou uma forte associação entre a implantação do protocolo e a redução da mortalidade (OR = 0,66 [95% CI 0,61 – 0,72]). Destacou ainda a importância das iniciativas de melhoria de qualidade que acompanharam a implantação. Os autores chegam a concluir que a implantação destas iniciativas de melhoria de qualidade estão diretamente associadas com a redução da mortalidade por Sepse (DAMIANI et al., 2015).

Na população pediátrica há um estudo prospectivo multicêntrico, conduzido na Tailândia, que avaliou a assistência à Sepse em dois grupos:

pacientes tratados seguindo as diretrizes do *Surviving Sepsis Campaign* (grupo da intervenção) e o grupo controle. Os autores encontraram menor taxa de mortalidade no grupo de intervenção (19,4% DP:  $\pm$  14,3%) em relação ao grupo controle (37% DP:  $\pm$  20,7%) ( $p < 0,001$ ) e uma chance de morte por Sepsis significativamente menor no grupo da intervenção (OR = 0,58 [95% CI 0,46 – 0,65];  $p < 0,001$ ) (SAMRANSAMRUAJKIT et al., 2018).

Os resultados descritos acima, principalmente a meta-análise de Damiani e colaboradores, deixam claro que a implantação do protocolo, acompanhada por intervenções de melhoria de qualidade, manutenção de treinamentos e/ou acompanhamento guiado da assistência são capazes de reduzir a mortalidade por Sepsis dentro de uma unidade hospitalar. Entretanto, a implantação do protocolo, traz consigo o estabelecimento de várias metas assistenciais a serem alcançadas dentro de um determinado período de tempo. Diversos estudos sugerem que o cumprimento destas metas é que, de fato, transforma o resultado da assistência.

Uma das principais metas a serem cumpridas durante a assistência a Sepsis é a completude dos pacotes (*bundles*) de assistência (de ressuscitação e de manejo). LEVY e colaboradores (2015) avaliaram a relação entre a completude do *bundle* (tanto de ressuscitação quanto de manejo) do protocolo proposto pelo *Surviving Sepsis Campaign* e a mortalidade. Em seu estudo, observou-se que a mortalidade era menor no grupo de pacientes com alta adesão ao *bundle* de ressuscitação (29% de mortalidade) em comparação com o grupo de baixa aderência (38,6% de mortalidade) ( $p < 0,001$ ). Tão elevada diferença, entretanto, não foi observada quando se avaliou o *bundle* de manejo, onde a mortalidade no grupo de pacientes com alta adesão foi de 32,3% contra 33,8%

no grupo de baixa adesão ( $p = 0,038$ ), diferença ainda significativa, mas de menor proporção. Outra observação deste estudo, foi que a mortalidade caía 5% ( $OR = 0,95$  [95% CI 0,94 – 0,97];  $p < 0,001$ ), para cada aumento de 10% na completude do *bundle* de ressuscitação e, 3% ( $OR = 0,97$  [95% CI 0,96 – 0,98];  $p < 0,001$ ) para cada aumento de 10% na completude do *bundle* de manejo (LEVY et al., 2015). Este estudo demonstrou que um dos componentes principais relacionados com a diminuição da mortalidade é a alta aderência às medidas do *bundle*. Outro aspecto interessante demonstrado é que o aumento da adesão tem como resultado uma redução ainda maior da mortalidade. Em nosso estudo também demonstramos que adesão ao *bundle* reduziu o risco de letalidade por Sepses em 76% ( $RR = 0,24$  [IC95% 0,07-0,86]. Quanto à completude do *bundle* demonstramos um aumento expressivo, de 0% para 61,6% entre os períodos pré e pós implantação do protocolo.

Na população pediátrica, há um estudo conduzido por Evans e colaboradores que avaliou pacientes com Sepses e choque séptico atendidos na emergência de hospitais de Nova York. O estudo transcorreu entre 2014 e 2016 e o *bundle* aplicado na primeira hora era exatamente igual ao adotado no HEC (coleta de hemocultura antes do antibiótico, realização de antibiótico de amplo espectro em até uma hora e administração de pelo 20 ml/kg de solução cristalóide). Foram incluídos no estudo 1179 crianças, dentre as quais, apenas 294 (24,9%) completaram as medidas do *bundle* em até uma hora. A completude do *bundle* de uma hora esteve associada com a redução da mortalidade hospitalar ( $OR = 0,59$  [95% CI 0,38 – 0,93],  $p = 0,02$ ). Por outro lado, a associação entre a realização dos elementos individuais do *bundle* e a mortalidade não alcançou significância estatística (EVANS et al., 2018).

No nosso estudo, observamos que a aderência às medidas do bundle melhorou entre os períodos pré e pós-implantação do protocolo, variando de 0% para 61,6% de adesão. Demonstramos também que a letalidade por Sepse reduziu de 11,9% para 2,9% no período do estudo. Em concordância com os dados apresentado nos trabalhos anteriores, talvez possamos inferir que a melhora na aderência ao *bundle* da primeira hora possa ter influenciado a redução da mortalidade. Entretanto, outros fatores da assistência, podem também estar ligados a esta redução de mortalidade. Seymour e colaboradores publicaram um estudo em 2017 mostrando uma relação entre o tempo que se leva para completar as medidas do *bundle* e a redução da mortalidade. Neste estudo foram avaliados mais de 49 mil pacientes assistidos em 149 hospitais dos EUA, entre os anos de 2014 e 2016. Os resultados revelaram: 82,5% tiveram o *bundle* de 3 horas completo com uma mediana de tempo de 1,3 horas (IQR: 0,65 – 2,35); cada hora de atraso na completude do bundle estava relacionada com uma maior mortalidade (OR: 1,04 por hora [95% CI 1,02 – 1,05],  $p < 0,001$ ); pacientes que tinham as medidas do *bundle* completas entre 3 e 12 horas, tinham 14% mais chance de morrer do que os pacientes que completavam o *bundle* em até 3 horas (OR: 1,14 por hora [95% CI 1,07 – 1,21],  $p < 0,001$ ) (SEYMOUR et al., 2017). Em nosso estudo, infelizmente não medimos a mediana de tempo para alcançar a completude do bundle, de modo que não podemos fazer comparações neste aspecto.

No nosso estudo, observamos que a implantação do protocolo proporcionou uma redução da mediana de tempo entre a apresentação dos sintomas e a administração do antibiótico de 137 minutos (IQR: 39,5 – 188,8) para 30 minutos (IQR: 17,2 – 45) entre os períodos pré e pós-implantação do

protocolo. Observando-se as medianas encontradas, vimos que o tempo de administração foi reduzido de mais de 2 horas no período pré para 30 minutos no período pós-implantação do protocolo. Esta redução do tempo de administração dos antibióticos pode ter sido mais um fator que influenciou na redução dos índices de letalidade por Sepsis que encontramos.

A administração do antibiótico em até uma hora nos casos de Sepsis tem sido rediscutida na literatura médica. O primeiro protocolo de Sepsis publicado em 2004, desenvolvido por um grupo de especialistas como resultado de uma campanha denominada “Surviving Sepsis Campaign”, preconizava a realização do antibiótico precoce. Entretanto não definia claramente o quanto precoce deveria ocorrer esta administração (DELLINGER et al., 2004). Em 2006, Kumar e colaboradores (KUMAR et al., 2006) em sua coorte retrospectiva, observando 14 unidades de terapia intensiva, em dez hospitais nos EUA e no Canadá, entre os anos de 1989 e 2004, demonstrou que a administração de antibiótico na primeira hora estava associada ao aumento da sobrevivência nos pacientes adultos com choque séptico. O estudo revelou que cada hora de atraso do início do antibiótico estava associada com cerca de 12% de decréscimo nas chances de sobrevivência. No estudo, Kumar definiu a hora zero como o momento em que o paciente começou a ficar hipotenso. Este estudo foi tão relevante que em 2008, o grupo do *Surviving Sepsis Campaign* alterou seu protocolo e passou a considerar como meta de assistência a realização do antibiótico em até uma hora após o diagnóstico de choque séptico (DELLINGER et al., 2008).

Esta associação positiva entre a administração precoce de antibiótico e a diminuição da mortalidade foi corroborada por outros autores. Seymour e



colaboradores demonstraram a relação entre a precocidade da administração do antibiótico e a taxa de mortalidade. Os resultados mostraram que cada hora de atraso na administração do antibiótico representavam um aumento na taxa de mortalidade (OR: 1,04 por hora [95% CI 1,03 – 1,06],  $p < 0,001$ ) e quando o antibiótico era administrado entre 3 e 12 horas após o diagnóstico, os pacientes apresentavam um incremento de 14% na probabilidade de morrer (OR: 1,14 por hora [95% CI 1,06 – 1,22],  $p < 0,001$ ) (SEYMOUR et al., 2017). Gaiieski e colaboradores avaliaram o impacto do atraso na administração do antibiótico na mortalidade em pacientes admitidos com Sepse na emergência. O estudo observou uma redução percentual da mortalidade quando os pacientes recebiam antibiótico em até uma hora. Um dado interessante do estudo foi a avaliação deste impacto considerando duas possíveis “horas-zero”: 1) o momento da triagem; 2) o momento do atendimento médico. Nos dois grupos, a mortalidade foi menor quando o antibiótico era administrado em até uma hora, entretanto, no grupo que considerou a hora da triagem como “hora-zero” a mortalidade foi ainda menor (GAIESKI et al., 2010). Isso aponta para a necessidade de se estabelecer mecanismos de identificação precoce do quadro de Sepse. No nosso estudo, consideramos a hora zero, como sendo a hora em que os sintomas de Sepse estavam presentes.

Mais recentemente, em 2017, foi publicado um estudo retrospectivo que avaliou cerca de 35.000 casos de Sepse tratados em 21 departamentos de emergência da Califórnia, entre os anos de 2010 e 2013. Neste estudo os autores observaram que a mortalidade aumentava após uma hora de atraso do antibiótico (OR = 1,09 [95% CI 1,05 – 1,13]). Outro dado revelado é que o valor absoluto da taxa de mortalidade aumentava para cada hora de atraso do antibiótico em cerca

de: 0,3% (95% CI 0,01% – 0,6%;  $p = 0,04$ ) nos casos de Sepse, 0,4% (95% CI 0,1% – 0,8%;  $p = 0,02$ ) nos casos de Sepse grave e 1,8% (95% CI 0,8% – 3,0%;  $p = 0,001$ ) nos casos de choque séptico (LIU et al., 2017).

Ainda em 2017, foi publicada uma meta-análise que avaliou o desfecho dos pacientes com Sepse que receberam antibióticos antes e depois de uma hora após a identificação do quadro de Sepse. Este estudo incluiu artigos que avaliaram os pacientes que tiveram seu diagnóstico definido na emergência. Como resultado ficou demonstrado que a prescrição precoce de antibióticos reduziria a mortalidade por Sepse em até 33% (OR = 0,67 [95% CI 0,59 – 0,75]) (JOHNSTON et al., 2017).

Em contrapartida a estes achados, há na literatura estudos que não comprovam a associação da administração precoce do antibiótico com a diminuição da mortalidade por Sepse. Uma publicação no *Critical Care Medicine*, que avaliou 291 pacientes atendidos na emergência com Sepse não conseguiu mostrar que a administração precoce do antibiótico estava relacionada com a diminuição da mortalidade (até 1 hora, OR = 1,2 [95% CI 0,6 – 2,5]; até 2 horas, OR = 0,71 [95% CI 0,4 – 1,3]; até 3 horas, OR = 0,59 [95% CI 0,3 – 1,3]). Entretanto, no mesmo estudo, os autores demonstraram que o início do antibiótico após o reconhecimento de choque séptico é um fator de pior prognóstico, pela sua associação com o aumento da mortalidade (OR = 2,4 [95% CI 1,1 – 4,5]). Este estudo levanta uma questão de que talvez, o que faça diferença não seja a precocidade do início do antibiótico, mas o seu início antes que o choque séptico esteja instalado (PUSKARICH et al., 2011). Outra publicação de 2013 também avaliou a associação entre o atraso no início do antibiótico e o aumento da mortalidade. O resultado foi apresentado estratificado em horas, considerando a

hora da triagem do paciente na emergência como a “hora-zero”. Os resultados foram: antibiótico até 1 hora, OR = 0,68 [95% CI 0,28 – 1,63]; até 2 horas, OR = 0,92 [95% CI 0,51 – 1,66]; até 3 horas, OR = 0,64 [95% CI 0,35 – 1,16]; até 4 horas, OR = 0,82 [95% CI 0,43 – 1,56]; até 5 horas, OR = 0,78 [95% CI 0,37 – 1,63]. Com estes resultados, os autores concluíram que o atraso na administração do antibiótico teria menor importância no que diz respeito ao aumento da mortalidade. O fator que geraria a maior interferência na mortalidade seria a não administração do antibiótico nas 6 primeiras horas do atendimento do paciente com Sepse (RYOO et al., 2015).

Levando em consideração estes e outros estudos relevantes, o protocolo do *Surviving Sepsis Campaign* de 2012 ainda manteve a recomendação da administração do antibiótico de amplo espectro em até uma hora após a detecção do choque séptico (DELLINGER et al., 2013), contudo, em 2016 o termo “iniciar o antibiótico tão rápido quanto possível” voltou a fazer parte da recomendação (RHODES et al., 2017, p.494).

Na população pediátrica, encontramos dois estudos relevantes que demonstram a relação entre o tempo de início do antibiótico e a mortalidade. O primeiro estudo publicado em 2014, revelou que praticamente não havia diferença estatística na mortalidade quando o antibiótico era iniciado na primeira hora (OR = 1,67 [95% CI 0,35 – 7,91]) ou na segunda hora (OR = 2,43 [95% CI 0,74 – 7,99]) após o reconhecimento da Sepse. Entretanto, o início do antibiótico após três horas do reconhecimento da Sepse apresentou uma relação direta com o aumento da mortalidade (OR = 3,92 [95% CI 1,27 – 12,06]) (WEISS et al., 2014). O outro estudo publicado em 2017, corroborou os dados encontrados por Weiss e colaboradores, em relação ao início do antibiótico em até três horas.

Neste estudo, que avaliou 160 pacientes, a administração do antibiótico em até 3 horas não causou nenhuma interferência estatisticamente significativa na mortalidade (antibiótico após 1 hora - OR = 0,59 [95% CI 0,29 – 1,22]; antibiótico após 2 horas - OR = 0,86 [95% CI 0,44 – 1,67]). O dado diferenciado neste estudo é que os autores também não comprovaram que a realização do antibiótico após 3 horas do reconhecimento de Sepsis, contribuiria para o aumento da mortalidade (OR = 1,66 [95% CI 0,85 – 3,23]) (HAN et al., 2017).

A associação entre a precocidade da administração do antibiótico nos casos de Sepsis em pediatria e a redução da mortalidade ainda carecem de mais estudos. Esta afirmativa é corroborada pela manutenção da recomendação de se administrar o antibiótico em até uma hora após a identificação de Sepsis, na última atualização do Protocolo de Tratamento de Sepsis em Pediatria do ILAS (ILAS, 2019).

No nosso estudo observamos que após a implantação do protocolo houve uma redução expressiva no intervalo de tempo entre a apresentação dos sintomas de Sepsis e início da expansão volumétrica. A mediana de tempo que era 152 minutos no período pré-implantação do protocolo, foi para 12 minutos no período pós-implantação. É possível que esta redução tenha contribuído para a queda da letalidade.

Assim como, há controvérsias na literatura entre a relação da precocidade do antibiótico e a redução da mortalidade, a relação entre a utilização precoce de fluidos e a mortalidade também carece de mais estudos. Seymour e colaboradores, em seu estudo, não mostraram uma relação clara entre o tempo para se administrar o volume completo de fluidos e a redução da mortalidade. Quando os pesquisadores compararam a mortalidade em dois

grupos de pacientes (pacientes que receberam o volume proposto em 6 horas e pacientes que receberam o volume proposto entre 6 e 12 horas), não encontraram um resultado com significância estatística (OR: 1,02 por hora [95% CI 0,92 – 1,14],  $p = 0,65$ ) (SEYMOUR et al., 2017). Por outro lado, Leisman e colaboradores, publicou em 2017 o resultado de sua coorte que avaliou a relação entre o tempo de início da infusão de cristaloides e a mortalidade. O estudo foi conduzido acompanhando os dados de 9 hospitais durante um ano e meio e incluiu 11.182 pacientes com Sepse. Em seus resultados, os autores mostraram haver uma forte relação entre o início precoce da infusão de cristaloides e a redução da mortalidade por Sepse: expansão volumétrica iniciada em menos de 30 minutos (OR: 0,76 [95% CI 0,64 – 0,90],  $p = 0,002$ ); expansão volumétrica iniciada entre 31 e 120 minutos (OR: 0,76 [95% CI 0,62 – 0,92],  $p = 0,004$ ) (LEISMAN et al., 2017).

Estes dois estudos controversos apresentados anteriormente, talvez expressem a dificuldade em se investigar a expansão volumétrica como terapia isolada e, conseqüentemente, sua associação com o desfecho nos casos de Sepse. De acordo com o último protocolo do *Surviving Sepsis Campaign* o início da expansão deve ocorrer imediatamente após o reconhecimento do quadro de Sepse e choque séptico. A recomendação é que se administre para adultos pelo menos 30ml/kg de solução cristalóide nas 3 primeiras horas (RHODES et al., 2017b). A equivalência para pacientes pediátricos ainda não foi estabelecida e segue sendo a de cargas de 20 mL/Kg de cristaloides a cada 20 a 30 minutos, pelo menos até 25 Kg de peso, quando deve-se passar a adotar o mesmo preconizado para pacientes adultos. Entretanto, o protocolo coloca esta

afirmativa como carecendo de fundamentação científica e descreve a dificuldade em se encontrar evidências que suportem a esta teoria.

Por outro lado, na literatura médica, há inúmeros estudos que avaliam o impacto da *Early Goal-Direct Therapy* (EGDT) na mortalidade por Sepsis. A EGDT consiste em otimizar a estabilização hemodinâmica e, uma das principais medidas adotadas é a expansão volumétrica, além da monitorização central do paciente e da utilização de drogas vasoativas e inotrópicas e transfusões sanguíneas. Esta terapia vem sendo usada para o manejo da Sepsis desde a histórica publicação de RIVERS e colaboradores (2001), que demonstrou significantes benefícios com a utilização da EGDT no tratamento dos quadros de Sepsis.

Em 2015, Angus e colaboradores publicaram uma meta-análise que considerou três grandes estudos randomizados e controlados que foram publicados avaliando a eficácia da EGDT (MOUNCEY et al., 2015; THE ARISE INVESTIGATORS AND THE ANZICS CLINICAL TRIALS GROUP, 2014; THE PROCESS INVESTIGATORS, 2014) e outros 8 estudos relevantes para avaliar também o efeito da EGDT na mortalidade de pacientes atendidos na emergência com quadro de Sepsis. Em seu resultado, os autores concluíram que a EGDT não parece uma terapia benéfica para reduzir a mortalidade dos pacientes com Sepsis e choque séptico (OR = 0,99 [95% CI 0,86 – 1,15]) (ANGUS et al., 2015). Esta conclusão a respeito da EGDT poderia levar a um raciocínio de que a precocidade da realização da expansão volumétrica não seria tão importante para o tratamento da Sepsis, uma vez que a administração de cristaloides é um dos primeiros passos da EGDT. Contudo, em 2016, Leisman e colaboradores publicaram os resultados de um estudo de coorte de pacientes que apresentaram

Sepse em atendimentos de emergência durante um ano (foram incluídos 1866 pacientes). A proposta era avaliar a associação entre a realização da expansão volumétrica em até 30 minutos após o reconhecimento do quadro de Sepsis / choque séptico e a redução da mortalidade. O estudo foi iniciado 3 anos após a implantação do protocolo de Sepsis no hospital e a mediana de tempo encontrada entre o reconhecimento da Sepsis e a expansão foi de 10 minutos (IQR – 0:32 minutos) (resultado semelhante ao que observamos após a implantação do protocolo no HEC). O estudo revelou uma associação positiva entre a administração de fluidos antes de 30 minutos e a redução da mortalidade (OR = 0,63 [95% CI 0,46 – 0,86]). A mortalidade observada neste grupo foi de 13,5%. Outro dado observado é que a mortalidade aumentava com uma relação diretamente proporcional ao aumento de tempo para o início da expansão: mortalidade de 16% entre os pacientes que receberam expansão entre 31 e 60 minutos, mortalidade de 16,9% entre os pacientes que receberam expansão entre 61 e 180 minutos e mortalidade de 19,7% entre os pacientes que receberam expansão após 180 minutos (LEISMAN et al., 2016).

O fato é que a expansão volumétrica permanece uma medida importante no tratamento inicial dos quadros de Sepsis, mas o efeito desta medida ainda carece de mais estudos. Talvez, este seja o motivo pelo qual esta proposta, na última atualização do protocolo do *Surviving Sepsis Campaign*, é colocada com forte recomendação e baixa qualidade de evidências que a corrobore (RHODES et al., 2017b).

O protocolo implantado no HEC, utilizou os critérios de SRIS para o estabelecimento do diagnóstico de Sepsis. Dentre os 187 pacientes que apresentaram Sepsis no hospital, somando os dois períodos de estudo, os

sintomas mais frequentes apresentados pelos pacientes foram febre e alteração na frequência respiratória. A tabela 16, mostra um comparativo de frequência de sintomas encontrados no nosso estudo e em alguns trabalhos da literatura (CANNON et al., 2013; LARSEN; MECHAM; GREENBERG, 2011; LE CONTE et al., 2017; MCCOLL et al., 2017).

**Tabela 15.** Frequência de sinais e sintomas de SRIS encontrados no estudo e em artigos de referência.

Estudos	População	Sinais/Sintomas de SRIS					
		Febre	Hipotermia	Leucocitose	Leucopenia	Taquicardia	Taquipneia
Nosso Estudo (N=187)	Pediátrica	82,9%	8,6%	22,5%	4,8%	47,1%	85,6%
Larsen & cols. (N=345)	Pediátrica	57,7%*	-	-	-	72,8%	66,1%
McColl & cols. (N=352)	Adulta	47,7%	26,7%	61,6%	7,7%	84,7%	69,9%
Le Conte & cols. (N=130)	Adulta	77%*	-	68%	-	74%	53%
Cannon & cols. (N=6355)	Adulta	51,6%*	-	52,1% <sup>3</sup>	-	46,4%	53,3%

\*Dado se refere a alteração de temperatura (febre + hipotermia).

<sup>3</sup> Dado se refere a alteração de leucócitos.

A frequência de sinais e sintomas de SRIS desencadeantes do quadro de Sepsis parece não seguir um padrão específico de apresentação e se mostrou variada nos quatro trabalhos utilizados para comparação com a nossa amostra. Mesmo no trabalho de Larsen e colaboradores (LARSEN; MECHAM; GREENBERG, 2011), que estudou uma população pediátrica como a do nosso estudo, a frequência de sintomas não foi semelhante a encontrada no nosso estudo. Entretanto, o estudo de Larsen e colaboradores contava com pacientes provenientes do departamento de emergência e, no nosso estudo, foram incluídos apenas pacientes internados ou em tratamento no hospital.



A mediana de idade encontrada no nosso estudo, contabilizando todos os pacientes do estudo (período pré e pós-implantação do protocolo), foi de 53 meses (IQR: 17 – 149). A comparação da idade encontrada em nosso estudo em relação a outros trabalhos da literatura também pode ser vista na tabela 17 (EVANS et al., 2018; FOR THE ALBERTA SEPSIS NETWORK et al., 2015; HAN et al., 2017; LARSEN; MECHAM; GREENBERG, 2011; PAUL et al., 2014; SAMRANSAMRUAJKIT et al., 2018). O que observamos é que a mediana da idade encontrada no nosso estudo foi um pouco menor (em torno de 4,5 anos) do que a encontrada na maior parte dos outros estudos que utilizaram apenas o público pediátrico, nos quais a mediana girava em torno de 5 a 7 anos de idade.

**Tabela 16.** Mediana de idade nos estudos de Sepse com a população pediátrica relacionada ao tipo de estudo publicado.

Estudos	Tipo de Estudo	Idade dos Pacientes		
		Pré-intervenção Mediana (IQR)	Pós-intervenção Mediana (IQR)	Total Mediana (IQR)
Nosso Estudo* (N=187)	Coorte retrospectiva	75 (13:158,2)	44 (20:117)	53 (17:149)
Larsen & cols. <sup>3</sup> (N=345)	Quase-experimental	5,5 (0:13)	6,0 (0:13)	5,7 (N/I)
Paul & cols. <sup>3</sup> (N=242)	Coorte prospectiva	9,2 (3:16)	12,3 (6:16)	N/I
Vanparidon & cols.* (N=79)	Caso-controle	N/A	N/A	60 (22:133)
Han & cols. <sup>3</sup> (N=160)	Coorte retrospectiva	N/A	N/A	6,3 (1,5:13,8)
Evans & cols. <sup>3</sup> (N=1179)	Coorte retrospectiva	N/A	N/A	7,2 (6,2) <sup>#</sup>
Samransamruajkit & cols.* (N=519)	Prospectivo intervencional	84,14 (62,15) <sup>#</sup>	76,76 (63,88) <sup>#</sup>	N/I

\*Mediana apresentada em meses.

<sup>3</sup> Mediana apresentada em anos.

<sup>#</sup> Variável apresentada em SD e não em IQR.

N/I = Não informado; N/A = Não se aplica

Em nosso estudo, a maior parte dos quadros de Sepse ocorreram por causa indeterminada, tanto no período pré-implantação do protocolo (31 casos

que corresponderam a 36,9% dos pacientes), quanto no período pós-implantação do protocolo (47 casos que corresponderam a 45,5% dos pacientes). Os outros dois sítios de infecção mais frequentes foram o trato respiratório, com 20 casos no período pré-implantação do protocolo e 15 casos no período pós-implantação (23,8% e 14,6% respectivamente), e a pele / tecido celular subcutâneo, com 10 casos no período pré-implantação e 18 casos no período pós-implantação do protocolo (11,9% e 17,5% respectivamente). Na tabela 18, mostramos uma comparação entre o nosso estudo (foram inseridos para título de comparação os números totais) e outros estudos disponíveis na literatura, em relação às causas de Sepsis (CRUZ et al., 2011; DEIS et al., 2018; EVANS et al., 2018; FOR THE ALBERTA SEPSIS NETWORK et al., 2015; HAN et al., 2017; LEISMAN et al., 2017; PUSKARICH et al., 2011; SEYMOUR et al., 2017; THE PROCESS INVESTIGATORS, 2014).

**Tabela 17.** Frequência dos sítios de infecção de Sepsis nos trabalhos da literatura.

Estudos	População	Sítios de Infecção					
		Indeterminado	Respiratório	Pele	Abdominal	Urinário	Outros
Nosso Estudo (N=187)	Pediátrica	41,7%	18,7%	15,0%	10,2%	10,2%	4,2%
Cruz & cols. 2011 (N=192)	Pediátrica	23,0%	35,0%	9,0%	N/I	11,0%	N/I
Han & cols. 2017 (N=160)	Pediátrica	18,0%	42,0%	2,0%	10,0%	6,0%	22,0%
Evans & cols. 2018 (N=1179)	Pediátrica	14,2%	31,6%	5,0%	16,1%	N/I	22,5%
ASN & cols. 2015 (N=79)	Pediátrica	N/I	53,0%	3,0%	5,0%	4,0%	32,0%
Puskarich & cols. 2011 (N=300)	Adulta	13,8%	34,0%	7,9%	16,8%	24,4%	N/I
ProCESS 2014 (N=1341)	Adulta	12,7%	33,0%	7,2%	13,2%	21,2%	N/I
Leisman & cols. 2017 (N=11182)	Adulta	N/I	39,9%	7,0%	9,6%	25,1%	18,5%
Seymour & cols. 2017 (N=5631)	Adulta	N/I	40,2%	N/I	9,4%	27,2%	23,1%
Deis & cols. 2018 (N=49331)	Adulta	N/I	44,7%	17,5%	9,3%	38,6%	N/I

N/I = Não informado.

Podemos observar que nos estudos pediátricos, o trato respiratório é o sítio de infecção mais frequente como desencadeador do quadro de Sepsis. Os estudos realizados com adultos também apresentam o foco no Sistema Respiratório, como o principal desencadeador dos quadros de Sepsis. No nosso estudo, diferente dos demais, o quadro respiratório foi o segundo mais frequente, ficando atrás das causas indeterminadas. Acreditamos que esta observação tenha relação com o perfil de pacientes atendidos no HEC. Mais de 50% dos pacientes que apresentaram Sepsis nos dois períodos de estudo (como podemos ver na Tabela 4), eram das seguintes clínicas: oncologia, hematologia, hepatologia e nefrologia. Os pacientes da oncologia e hematologia, assim como os pacientes da hepatologia e nefrologia estavam em tratamento de doenças graves, em uso de medicamentos e/ou quimioterápicos imunossupressores. A maior parte destes pacientes faz uso regular de antibioticoprofilaxia e, talvez seja este o motivo da dificuldade de identificação do sítio de infecção. Um trabalho chileno publicado em 2015 que trata da Sepsis em crianças com câncer, corrobora com esta hipótese, afirmando que o “uso destas medicações impactam a capacidade de se identificar a infecção inicial e o agente bacteriológico envolvido no processo” (REYNA-FIGUEROA et al., 2015, p.99).

Nosso estudo apresenta algumas limitações. A maior parte dos casos de Sepsis no hospital foram obtidos através de uma busca retrospectiva, utilizando para isto listas de pacientes que utilizaram antibióticos. É possível que pacientes com Sepsis, principalmente no período pré-implantação do protocolo, não tenham sido incluídos neste estudo, por não terem sido captados através destas listas. Outra questão, é o fato de que pacientes podem ter apresentado critérios de Sepsis sem que seu diagnóstico tenha sido reconhecido e o

tratamento antibiótico tenha mudado. Um segundo ponto, é o fato de termos utilizado uma busca no prontuário dos pacientes e, não há como garantir de que a hora em que os sinais e sintomas foram registrados no prontuário, corresponda de fato, a hora em que os pacientes apresentaram os sintomas. Além disso, temos que trabalhar com a hipótese de que os dados possam ter sido inseridos de maneira errada, o que poderia superestimar ou subestimar os casos de Sepsis. Por outro lado, durante todo o período do estudo, pode-se dizer que a equipe assistencial permaneceu estável com baixos valores de *turnover*, o que certamente contribuiu para uma maior homogeneidade dos dados. Outro aspecto que pode ter interferido no resultado do nosso estudo foi o fato do hospital, durante a implantação do protocolo, ter escolhido como indicador gerencial apenas a realização do antibiótico na primeira hora. Neste caso, o resultado de completude do *bundle* pode ter sido afetado negativamente, uma vez que não era o foco da equipe assistente. Outra questão importante foi o longo período do estudo. Nosso estudo observou a assistência à Sepsis no HEC durante aproximadamente 5 anos. Não há como garantir que os profissionais envolvidos com a assistência não tenham sido influenciados externamente (através de Congressos, Simpósios, artigos científicos, literatura médica, etc) em relação ao diagnóstico e ao manejo de Sepsis. Isto poderia influenciar diretamente no bom resultado obtido, independentemente da implantação do protocolo. Finalmente, a implantação do protocolo que ocorreu no hospital, não levou em consideração a gravidade das doenças tratadas pelos pacientes do hospital. Os parâmetros escolhidos para o diagnóstico de Sepsis foram os mesmos publicados na literatura para o atendimento de pacientes previamente hígidos, sem doenças pré-existentes. Entretanto, a maior parte dos pacientes do HEC, possui doenças

graves e, normalmente, eles são a minoria em hospitais gerais de pediatria. Por este motivo, o protocolo, da maneira como esta publicado no consenso internacional de Sepses pediátrica (GOLDSTEIN et al, 2005), e que foi corroborado recentemente pelo ILAS (ILAS, 2019), pode ser nestes casos, mais inclusivo. Este aspecto, tras à tona a necessidade de se evoluir para um consenso que possa estabelecer medidas mais acuradas para o diagnóstico e manejo de Sepses em pacientes pediátricos com doenças que causem direta ou indiretamente (através de medicamentos) quadros de imunossupressão.

Entretanto, em que pesem estas limitações, os resultados encontrados neste estudo são bastante impactantes e devem nos estimular a prosseguir na busca da difusão de protocolos gerenciados para o manejo de enfermidades tão complexas e ameaçadoras como a Sepses.

## 6. Conclusões

Este estudo demonstrou de maneira robusta o impacto positivo da implantação de um Protocolo Gerenciado de Sepses nos diversos indicadores de processo e resultados no manejo da Sepses pediátrica, com destaque para o reconhecimento precoce desta grave enfermidade pela equipe de saúde, melhora significativa da aderência ao pacote de abordagem da primeira hora e redução da taxa de mortalidade.

Acreditamos que a utilização das ferramentas de qualidade para a identificação dos problemas, a promoção das soluções e o acompanhamento dos resultados é fundamental para a obtenção dos bons resultados obtidos com a implantação do protocolo.

Este estudo sugere ainda a necessidade de adaptação dos critérios de inclusão do protocolo para os pacientes portadores de doenças graves que exijam imunossupressão.

**Referências:**

- ANGUS, D. C. et al. A systematic review and meta-analysis of early goal-directed therapy for septic shock: the ARISE, ProCESS and ProMiSe Investigators. **Intensive Care Medicine**, v. 41, n. 9, p. 1549–1560, set. 2015.
- ANGUS, D. C.; VAN DER POLL, T. Severe Sepsis and Septic Shock. **New England Journal of Medicine**, v. 369, n. 9, p. 840–851, 29 ago. 2013.
- BALAMUTH, F. et al. Pediatric Severe Sepsis in U.S. Children's Hospitals\*: **Pediatric Critical Care Medicine**, v. 15, n. 9, p. 798–805, nov. 2014.
- BERG, G. M. et al. Evaluation of Process Variations in Noncompliance in the Implementation of Evidence-Based Sepsis Care: **Journal For Healthcare Quality**, v. 35, n. 1, p. 60–69, fev. 2013.
- BONE, R. C. Definitions for sepsis and organ failure. **Critical Care Medicine**, v. 20, n. 6, p. 724–726, 1992.
- CANNON, C. M. et al. The GENESIS Project (GENeralized Early Sepsis Intervention Strategies): A Multicenter Quality Improvement Collaborative. **Journal of Intensive Care Medicine**, v. 28, n. 6, p. 355–368, nov. 2013.
- CRUZ, A. T. et al. Implementation of Goal-Directed Therapy for Children With Suspected Sepsis in the Emergency Department. **PEDIATRICS**, v. 127, n. 3, p. e758–e766, 1 mar. 2011.
- DAMIANI, E. et al. Effect of Performance Improvement Programs on Compliance with Sepsis Bundles and Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. **PLOS ONE**, v. 10, n. 5, p. e0125827, 6 maio 2015.
- DE MIGUEL-YANES, J. M. et al. Implementation of a bundle of actions to improve adherence to the Surviving Sepsis Campaign guidelines at the ED. **The American Journal of Emergency Medicine**, v. 27, n. 6, p. 668–674, jul. 2009.
- DE SOUZA, D. C.; BARREIRA, E. R.; FARIA, L. S. The Epidemiology of Sepsis in Childhood: **SHOCK**, v. 47, p. 2–5, jan. 2017.
- DEIS, A. S. et al. Three-Hour Bundle Compliance and Outcomes in Patients With Undiagnosed Severe Sepsis. **Chest**, v. 153, n. 1, p. 39–45, jan. 2018.
- DELLINGER, R. P. et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock: **Critical Care Medicine**, v. 32, n. 3, p. 858–873, mar. 2004.
- DELLINGER, R. P. et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008: **Critical Care Medicine**, v. 36, n. 1, p. 296–327, jan. 2008.
- DELLINGER, R. P. et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012. **Critical Care**

**Medicine**, v. 41, n. 2, p. 580–637, fev. 2013.

EVANS, I. V. R. et al. Association Between the New York Sepsis Care Mandate and In-Hospital Mortality for Pediatric Sepsis. **JAMA**, v. 320, n. 4, p. 358, 24 jul. 2018.

FLEISCHMANN, C. et al. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 193, n. 3, p. 259–272, fev. 2016.

FOR THE ALBERTA SEPSIS NETWORK et al. Timing of antibiotics, volume, and vasoactive infusions in children with sepsis admitted to intensive care. **Critical Care**, v. 19, n. 1, dez. 2015.

GAIESKI, D. F. et al. Impact of time to antibiotics on survival in patients with severe sepsis or septic shock in whom early goal-directed therapy was initiated in the emergency department\*: **Critical Care Medicine**, v. 38, n. 4, p. 1045–1053, abr. 2010.

GATEWOOD, M. O. et al. A quality improvement project to improve early sepsis care in the emergency department. **BMJ Quality & Safety**, v. 24, n. 12, p. 787–795, dez. 2015.

GOLDSTEIN, B.; GIROIR, B.; RANDOLPH, A. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics\*: **Pediatric Critical Care Medicine**, v. 6, n. 1, p. 2–8, jan. 2005.

GREK, A. et al. 828: SEPSIS AND SHOCK RESPONSE TEAM. **Critical Care Medicine**, v. 43, p. 208, dez. 2015.

GURNANI, P. K. et al. Impact of the implementation of a sepsis protocol for the management of fluid-refractory septic shock: A single-center, before-and-after study. **Clinical Therapeutics**, v. 32, n. 7, p. 1285–1293, jul. 2010.

HAN, M. et al. Association of Delayed Antimicrobial Therapy with One-Year Mortality in Pediatric Sepsis: **SHOCK**, v. 48, n. 1, p. 29–35, jul. 2017.

HARTMAN, M. E. et al. Trends in the Epidemiology of Pediatric Severe Sepsis\*: **Pediatric Critical Care Medicine**, v. 14, n. 7, p. 686–693, set. 2013.

HEWITT-TAYLOR, J. Clinical guidelines and care protocols. **Intensive and Critical Care Nursing**, v. 20, n. 1, p. 45–52, fev. 2004.

IBGE. **ESTIMATIVAS DA POPULAÇÃO RESIDENTE NO BRASIL E UNIDADES DA FEDERAÇÃO COM DATA DE REFERÊNCIA EM 1º DE JULHO DE 2016**. Disponível em:

<[ftp://ftp.ibge.gov.br/Estimativas\\_de\\_Populacao/Estimativas\\_2016/estimativa\\_dou\\_2016\\_20160913.pdf](ftp://ftp.ibge.gov.br/Estimativas_de_Populacao/Estimativas_2016/estimativa_dou_2016_20160913.pdf)>. Acesso em: 4 maio. 2019.

ILAS. **Sepse em Pediatria | ILAS - Instituto Latino Americano da Sepse**. Disponível em: <<https://ilas.org.br/materiais-pediatria.php>>. Acesso em: 16 mar. 2019.



**ILAS. CAMPANHA DE SOBREVIVÊNCIA A SEPSE - PROTOCOLO CLÍNICO PEDIÁTRICO.** Disponível em:

<<https://ilas.org.br/assets/arquivos/ferramentas/pediatria/protocolo-de-tratamento-pediatria.pdf>>. Acesso em: 28 abr. 2019.

JARAMILLO-BUSTAMANTE, J. C. et al. Epidemiology of sepsis in pediatric intensive care units: First Colombian Multicenter Study\*. **Pediatric Critical Care Medicine**, v. 13, n. 5, p. 501–508, set. 2012.

JOHNSTON, A. N. B. et al. Effect of Immediate Administration of Antibiotics in Patients With Sepsis in Tertiary Care: A Systematic Review and Meta-analysis. **Clinical Therapeutics**, v. 39, n. 1, p. 190- 202.e6, jan. 2017.

KEELEY, A.; HINE, P.; NSUTEBU, E. The recognition and management of sepsis and septic shock: a guide for non-intensivists. **Postgraduate Medical Journal**, v. 93, n. 1104, p. 626–634, out. 2017.

KIM, M. et al. A Sepsis-related Diagnosis Impacts Interventions and Predicts Outcomes for Emergency Patients with Severe Sepsis. **Western Journal of Emergency Medicine**, v. 18, n. 6, p. 1098–1107, 18 out. 2017.

KOTFIS, K. et al. A worldwide perspective of sepsis epidemiology and survival according to age: Observational data from the ICON audit. **Journal of Critical Care**, v. 51, p. 122–132, jun. 2019.

KUMAR, A. et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock\*: **Critical Care Medicine**, v. 34, n. 6, p. 1589–1596, jun. 2006.

KUMAR, P. et al. Improving the management of sepsis in a district general hospital by implementing the “Sepsis Six” recommendations. **BMJ Quality Improvement Reports**, v. 4, n. 1, p. u207871.w4032, 2015.

LARSEN, G. Y.; MECHAM, N.; GREENBERG, R. An Emergency Department Septic Shock Protocol and Care Guideline for Children Initiated at Triage. **PEDIATRICS**, v. 127, n. 6, p. e1585–e1592, 1 jun. 2011.

LE CONTE, P. et al. Recognition and treatment of severe sepsis in the emergency department: retrospective study in two French teaching hospitals. **BMC Emergency Medicine**, v. 17, n. 1, dez. 2017.

LEISMAN, D. et al. Association of Fluid Resuscitation Initiation Within 30 Minutes of Severe Sepsis and Septic Shock Recognition With Reduced Mortality and Length of Stay. **Annals of Emergency Medicine**, v. 68, n. 3, p. 298–311, set. 2016.

LEISMAN, D. E. et al. Patterns and Outcomes Associated With Timeliness of Initial Crystalloid Resuscitation in a Prospective Sepsis and Septic Shock Cohort\*: **Critical Care Medicine**, v. 45, n. 10, p. 1596–1606, out. 2017.

LEVY, M. M. et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference: **Critical Care Medicine**, v. 31, n. 4, p. 1250–1256, abr.

2003.

LEVY, M. M. et al. The Surviving Sepsis Campaign: Results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis\*: **Critical Care Medicine**, v. 38, n. 2, p. 367–374, fev. 2010.

LEVY, M. M. et al. Surviving Sepsis Campaign: Association Between Performance Metrics and Outcomes in a 7.5-Year Study. **Critical Care Medicine**, v. 43, n. 1, p. 3–12, jan. 2015.

LEVY, M. M.; EVANS, L. E.; RHODES, A. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update. **Intensive Care Medicine**, v. 44, n. 6, p. 925–928, jun. 2018.

LIU, V. X. et al. The Timing of Early Antibiotics and Hospital Mortality in Sepsis. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 196, n. 7, p. 856–863, out. 2017.

MANAKTALA, S.; CLAYPOOL, S. R. Evaluating the impact of a computerized surveillance algorithm and decision support system on sepsis mortality. **Journal of the American Medical Informatics Association**, v. 24, n. 1, p. 88–95, jan. 2017.

MARTIN-LOECHES, I. et al. SEPsIs REcognition and Management (SEPREMA survey). **Intensive Care Medicine**, v. 42, n. 3, p. 477–478, mar. 2016.

MCCOLL, T. et al. Implementation of an Emergency Department Sepsis Bundle and System Redesign: A Process Improvement Initiative. **CJEM**, v. 19, n. 2, p. 112–121, mar. 2017.

MORR, M. et al. Sepsis recognition in the emergency department – impact on quality of care and outcome? **BMC Emergency Medicine**, v. 17, n. 1, dez. 2016.

MOUNCEY, P. R. et al. Trial of Early, Goal-Directed Resuscitation for Septic Shock. **New England Journal of Medicine**, v. 372, n. 14, p. 1301–1311, 2 abr. 2015.

PAUL, R. et al. Adherence to PALS Sepsis Guidelines and Hospital Length of Stay. **PEDIATRICS**, v. 130, n. 2, p. e273–e280, 1 ago. 2012.

PAUL, R. et al. Improving Adherence to PALS Septic Shock Guidelines. **PEDIATRICS**, v. 133, n. 5, p. e1358–e1366, 1 maio 2014.

PRASAD, M. et al. The availability of clinical protocols in US teaching intensive care units. **Journal of Critical Care**, v. 25, n. 4, p. 610–619, dez. 2010.

PRASAD, P. A. et al. Relationship Between a Sepsis Intervention Bundle and In-Hospital Mortality Among Hospitalized Patients: A Retrospective Analysis of Real-World Data. **Anesthesia & Analgesia**, v. 125, n. 2, p. 507–513, ago. 2017.

PUSKARICH, M. A. et al. Association between timing of antibiotic administration and mortality from septic shock in patients treated with a quantitative resuscitation protocol\*: **Critical Care Medicine**, v. 39, n. 9, p. 2066–2071, set. 2011.

R CORE TEAM. **R: A Language and Environment for Statistical Computing**. Vienna, Austria: [s.n.].

REYNA-FIGUEROA, J. et al. Sepsis en el niño con cáncer: problemas en su identificación y retos para su disminución. **Rev Chilena Infectol**, v. 32, n. 1, p. 94–104, fev. 2015.

RHEE, C.; KLOMPAS, M. New Sepsis and Septic Shock Definitions. **Infectious Disease Clinics of North America**, v. 31, n. 3, p. 397–413, set. 2017.

RHODES, A. et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock. **Critical Care Medicine**, v. 45, n. 3, p. 486–552, mar. 2017a.

RHODES, A. et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock. **Critical Care Medicine**, v. 45, n. 3, p. 486–552, mar. 2017b.

RIVERS, E. et al. Early Goal-Directed Therapy in the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock. **The New England Journal of Medicine**, p. 10, 2001.

RYOO, S. M. et al. Prognostic Value of Timing of Antibiotic Administration in Patients With Septic Shock Treated With Early Quantitative Resuscitation. **The American Journal of the Medical Sciences**, v. 349, n. 4, p. 328–333, abr. 2015.

SAMRANSAMRUAJKIT, R. et al. The utilization of the surviving sepsis campaign care bundles in the treatment of pediatric patients with severe sepsis or septic shock in a resource-limited environment: A prospective multicenter trial. **Indian Journal of Critical Care Medicine**, v. 22, n. 12, p. 846–851, dez. 2018.

SASKETT, D. L.; ROSENBERG, W. M.; HAYNES, R. B. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. **BMJ**, v. 312, n. 7023, p. 71, 13 jan. 1996.

SEYMOUR, C. W. et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). **JAMA**, v. 315, n. 8, p. 762, 23 fev. 2016.

SEYMOUR, C. W. et al. Time to Treatment and Mortality during Mandated Emergency Care for Sepsis. **New England Journal of Medicine**, v. 376, n. 23, p. 2235–2244, 8 jun. 2017.

SHANKAR-HARI, M. et al. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). **JAMA**, v. 315, n. 8, p. 775, 23 fev. 2016.

- SHERWIN, R. et al. Does Early and Appropriate Antibiotic Administration Improve Mortality in Emergency Department Patients with Severe Sepsis or Septic Shock? **The Journal of Emergency Medicine**, v. 53, n. 4, p. 588–595, out. 2017.
- SINGER, M. et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). **JAMA**, v. 315, n. 8, p. 801, 23 fev. 2016.
- STERLING, S. A. et al. The Impact of Timing of Antibiotics on Outcomes in Severe Sepsis and Septic Shock: A Systematic Review and Meta-Analysis\*. **Critical Care Medicine**, v. 43, n. 9, p. 1907–1915, set. 2015.
- STOLLER, J. et al. Epidemiology of severe sepsis: 2008-2012. **Journal of Critical Care**, v. 31, n. 1, p. 58–62, fev. 2016.
- STONEKING, L. et al. Physician Documentation of Sepsis Syndrome Is Associated with More Aggressive Treatment. **Western Journal of Emergency Medicine**, v. 16, n. 3, p. 401–407, 1 maio 2015.
- THE ARISE INVESTIGATORS AND THE ANZICS CLINICAL TRIALS GROUP. Goal-Directed Resuscitation for Patients with Early Septic Shock. **New England Journal of Medicine**, v. 371, n. 16, p. 1496–1506, 16 out. 2014.
- THE PROCESS INVESTIGATORS. A Randomized Trial of Protocol-Based Care for Early Septic Shock. **New England Journal of Medicine**, v. 370, n. 18, p. 1683–1693, maio 2014.
- THOMPSON, G.; KISSOON, N. Sepsis in Canadian children: a national analysis using administrative data. **Clinical Epidemiology**, p. 461, dez. 2014.
- TILLMANN, B.; WUNSCH, H. Epidemiology and Outcomes. **Critical Care Clinics**, v. 34, n. 1, p. 15–27, jan. 2018.
- TIMMERMANS, S.; MAUCK, A. The Promises And Pitfalls Of Evidence-Based Medicine. **Health Affairs**, v. 24, n. 1, p. 18–28, jan. 2005.
- UNITED NATIONS. **The Millennium Development Goals Report**. Disponível em:  
<<https://www.un.org/millenniumgoals/pdf/MDG%20Report%202010%20En%20r15%20-low%20res%2020100615%20-.pdf>>. Acesso em: 29 abr. 2019.
- VAN ZANTEN, A. R. H. et al. Guideline Bundles Adherence and Mortality in Severe Sepsis and Septic Shock: **Critical Care Medicine**, v. 42, n. 8, p. 1890–1898, ago. 2014.
- VERDONK, F.; BLET, A.; MEBAZAA, A. The new sepsis definition: limitations and contribution to research and diagnosis of sepsis. **Current Opinion in Anaesthesiology**, v. 30, n. 2, p. 200–204, abr. 2017.
- WATKINS, L. Interventions for Pediatric Sepsis and Their Impact on Outcomes: A Brief Review. **Healthcare**, v. 7, n. 1, p. 2, 28 dez. 2018.

WEISS, S. L. et al. Delayed Antimicrobial Therapy Increases Mortality and Organ Dysfunction Duration in Pediatric Sepsis\*: **Critical Care Medicine**, v. 42, n. 11, p. 2409–2417, nov. 2014.

WEISS, S. L. et al. Global Epidemiology of Pediatric Severe Sepsis: The Sepsis Prevalence, Outcomes, and Therapies Study. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 191, n. 10, p. 1147–1157, 15 maio 2015.

WORKMAN, J. K. et al. Treatment of Pediatric Septic Shock With the Surviving Sepsis Campaign Guidelines and PICU Patient Outcomes\*: **Pediatric Critical Care Medicine**, v. 17, n. 10, p. e451–e458, out. 2016.

**APÊNDICE A – FOLHA ASSISTENCIAL DO PROTOCOLO IMPLANTADO NO HOSPITAL ESTADUAL DA CRIANÇA (FOLHA 1).****1ª FICHA**

Caro Doutor (a),

O senhor (a) abriu este envelope devido a uma SUSPEITA DE SEPSE no seu setor, como previsto no PROTOCOLO INSTITUCIONAL DE SEPSE. Para que o objetivo deste protocolo seja atingido siga este passo a passo.

**Dados do paciente:**

COLE AQUI  
A ETIQUETA DO PACIENTE

Hora em que você suspeitou de sepse:

\_\_\_\_:\_\_\_\_h

Existe a possibilidade deste paciente ter preenchido critérios de sepse neste Hospital antes da abertura deste envelope?

SIM  NÃO

A PARTIR DESTE MOMENTO, TRÊS AÇÕES PODERÃO PREVENIR UMA EVOLUÇÃO GRAVE DESTE PACIENTE:

1. COLETA DE HEMOCULTURA E OUTROS EXAMES ANTES DO ANTIBIÓTICO

1. EXPANSÃO VOLUMÉTRICA: 20ml/Kg – MÁX de 500ml/etapa – EM 20 - 30min (ATÉ 60ml/Kg – MÁX DE 1500ml EM 1 HORA)

2. A REALIZAÇÃO DO ANTIBIÓTICO VENOSO EM **ATÉ 1 HORA**, NO MÁXIMO, DO HORÁRIO PREENCHIDO ACIMA.

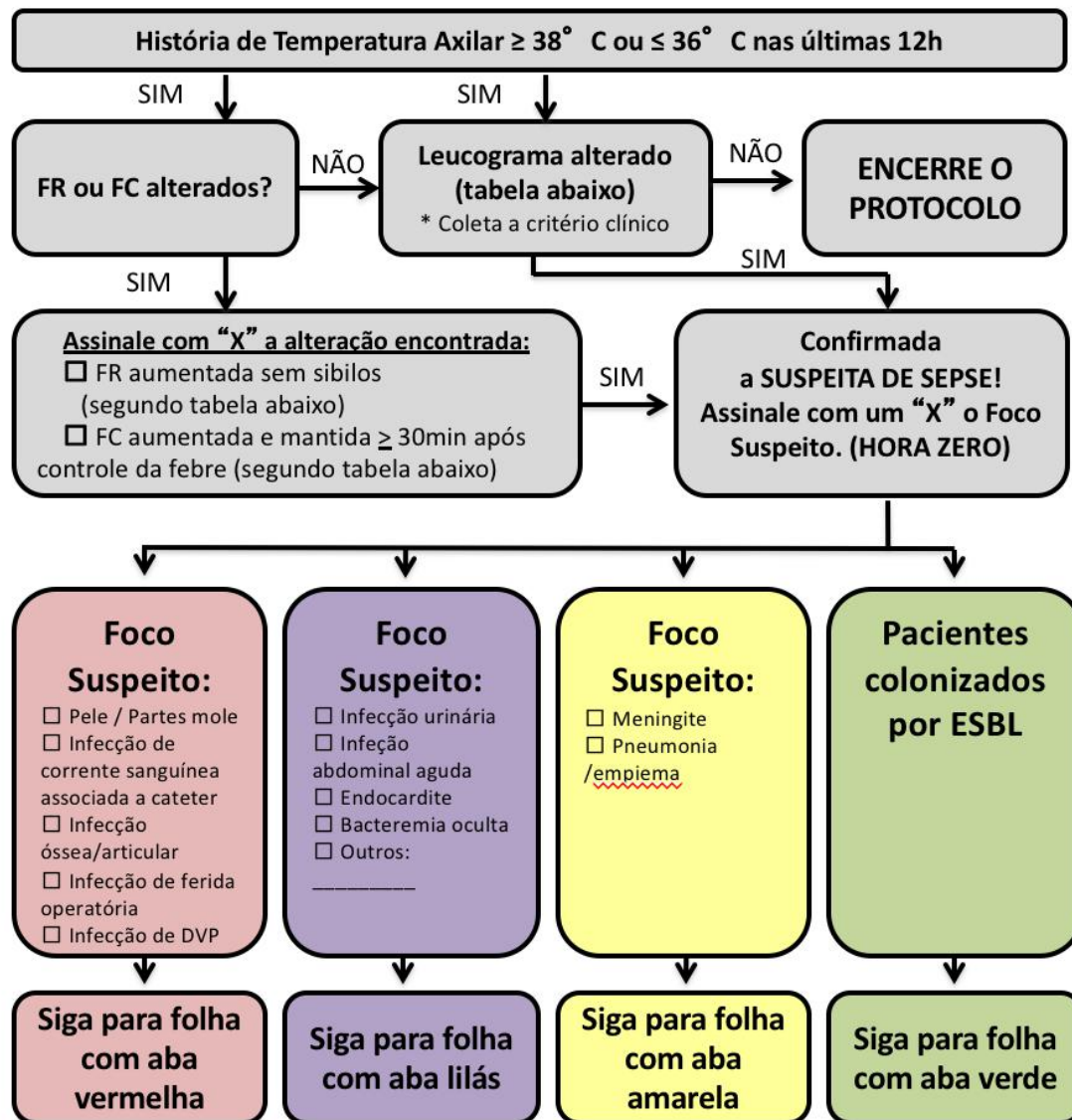
**HÁ POUCO TEMPO!**

**SIGA PARA A 2ª FICHA.**

---

## APÊNDICE A – FOLHA ASSISTENCIAL DO PROTOCOLO IMPLANTADO NO HOSPITAL ESTADUAL DA CRIANÇA (FOLHA 2).

### 2ª FICHA – Observe o Fluxo:



IDADE	FREQ. RESP.	FREQ. CARD.	Leucócitos
0 dias – 1 SEM	>50 irpm	> 180 bpm	> 34000
1 SEM – 1 MÊS	>40 irpm	>180 bpm	> 19500 ou < 5000
1MÊS – 1 ANO	>34 irpm	>180 bpm	> 17500 ou < 5000
2 – 5 ANOS	>22 irpm	>140 bpm	> 15500 ou < 6000
6 – 12 ANOS	>18 irpm	>130 bpm	> 13500 ou < 4500
13 – 18 ANOS	>14 irpm	>110 bpm	> 11000 ou < 4500

**APÊNDICE A – FOLHA ASSISTENCIAL DO PROTOCOLO IMPLANTADO NO HOSPITAL ESTADUAL DA CRIANÇA (FOLHA 3).**

COLE AQUI  
A ETIQUETA DO PACIENTE

•SIGA OS 6 PASSOS ABAIXO:

1. Calcule **Cefepima em dose de 50mg/kg e Vancomicina em dose de 15mg/kg** e preencha as doses calculadas em mg no box abaixo.

1. Prescreva em seguida na Folha de Prescrição as mesmas doses de cefepima e vancomicina como **“agora”**.

2. Solicite os seguintes exames **ANTES DO ANTIBIÓTICO**: hemograma completo (caso ainda não tenha sido coletado), PCR, 2 amostras de Hemocultura, Bioquímica (TGO/TGP, Eletrólitos, glicemia, Bilirrubina Total e frações), Gasometria Arterial com Lactato e TAP/PTT. Em casos selecionados de acordo com a clínica: EAS, Urinocultura e exames de imagem pertinentes.

1. Faça contato com a CCIH ou rotina médico da escala de sobreaviso em prazo máximo de 6 horas, para decidir sobre a manutenção ou suspensão destas medicações.

1. Entregue o envelope preenchido **COM TODAS AS FOLHAS** e a prescrição a um profissional de enfermagem e envie imediatamente à farmácia para resgate da medicação prescrita.

**2. PREENCHA A FOLHA DE SEGUIMENTO E ANEXE AO PRONTUÁRIO DO PACIENTE** (última folha do Protocolo).

**PRESCRIÇÃO:**

**1. Cefepima 500mg – Aplicar \_\_\_\_\_ mg, EV ou IM agora.**

**1. Vancomicina 500mg/5ml – Aplicar \_\_\_\_\_ mg EV agora; correr em 60 min.**

\_\_\_\_\_  
Assinatura e Carimbo Médico

Sr. Farmacêutico, favor entregar um frasco de Cefepima de 500mg e Vancomicina (500mg) em mãos e armazenar este envelope em pasta própria na **farmácia**.



## APÊNDICE A – FOLHA ASSISTENCIAL DO PROTOCOLO IMPLANTADO NO HOSPITAL ESTADUAL DA CRIANÇA (FOLHA 4).

COLE AQUI  
A ETIQUETA DO PACIENTE

•SIGA OS 6 PASSOS ABAIXO:

1. Calcule **Cefepima em dose de 50mg/kg** e preencha as doses calculadas em mg no box abaixo.

1. Prescreva em seguida na Folha de Prescrição a mesma dose de cefepima como **“agora”**.

2. Solicite os seguintes exames **ANTES DO ANTIBIÓTICO**: hemograma completo (caso ainda não tenha sido coletado), PCR, 2 amostras de Hemocultura, Bioquímica (TGO/TGP, Eletrólitos, glicemia, Bilirrubina Total e frações), Gasometria Arterial com Lactato e TAP/PTT. Em casos selecionados de acordo com a clínica: EAS, Urinocultura e exames de imagem pertinentes.

1. Faça contato com a CCIH ou rotina médico da escala de sobreaviso em prazo máximo de 6 horas, para decidir sobre a manutenção ou suspensão destas medicações.

1. Entregue o envelope preenchido COM TODAS AS FOLHAS e a prescrição a um profissional de enfermagem e envie imediatamente à farmácia para resgate da medicação prescrita.

**2. PREENCHA A FOLHA DE SEGUIMENTO E ANEXE AO PRONTUÁRIO DO PACIENTE** (última folha do Protocolo).

### PRESCRIÇÃO:

1. Cefepima 500mg – Aplicar \_\_\_\_\_ mg, EV ou IM agora.

\_\_\_\_\_  
Assinatura e Carimbo Médico

Sr. Farmacêutico, favor entregar um frasco de Cefepima de 500mg em mãos e armazenar este envelope em pasta própria na **farmácia**.

**APÊNDICE A – FOLHA ASSISTENCIAL DO PROTOCOLO IMPLANTADO NO HOSPITAL ESTADUAL DA CRIANÇA (FOLHA 5).**

COLE AQUI  
A ETIQUETA DO PACIENTE

•SIGA OS 6 PASSOS ABAIXO:

1. Calcule **Ceftriaxona em dose de 50mg/kg e Vancomicina em dose de 15mg/kg** e preencha as doses calculadas em mg no box abaixo.

1. Prescreva em seguida na Folha de Prescrição as mesmas doses de ceftriaxona e vancomicina como **“agora”**.

2. Solicite os seguintes exames **ANTES DO ANTIBIÓTICO**: hemograma completo (caso ainda não tenha sido coletado), PCR, 2 amostras de Hemocultura, Bioquímica (TGO/TGP, Eletrólitos, glicemia, Bilirrubina Total e frações), Gasometria Arterial com Lactato e TAP/PTT. Em casos selecionados de acordo com a clínica: EAS, Urinocultura e exames de imagem pertinentes.

1. Faça contato com a CCIH ou rotina médico da escala de sobreaviso em prazo máximo de 6 horas, para decidir sobre a manutenção ou suspensão destas medicações.

1. Entregue o envelope preenchido **COM TODAS AS FOLHAS** e a prescrição a um profissional de enfermagem e envie imediatamente à farmácia para resgate da medicação prescrita.

**2. PREENCHA A FOLHA DE SEGUIMENTO E ANEXE AO PRONTUÁRIO DO PACIENTE** (última folha do Protocolo).

**PRESCRIÇÃO:**

**1. Ceftriaxona 1g/10ml – Aplicar \_\_\_\_\_ mg, EV ou IM agora.**

**1. Vancomicina 500mg/5ml – Aplicar \_\_\_\_\_ mg EV agora; correr em 60 min.**

\_\_\_\_\_  
Assinatura e Carimbo Médico

Sr. Farmacêutico, favor entregar um frasco de Ceftriaxona 1g e Vancomicina (500mg) em mãos e armazenar este envelope em pasta própria na **farmácia**.

**APÊNDICE A – FOLHA ASSISTENCIAL DO PROTOCOLO IMPLANTADO NO HOSPITAL ESTADUAL DA CRIANÇA (FOLHA 6).**

COLE AQUI  
A ETIQUETA DO PACIENTE

•SIGA OS 6 PASSOS ABAIXO:

1. Calcule **Meropenem em dose de 40mg/kg** e preencha as doses calculadas em mg no box abaixo.

1. Prescreva em seguida na Folha de Prescrição a mesma doses de meropenem como **“agora”**.

2. Solicite os seguintes exames **ANTES DO ANTIBIÓTICO**: hemograma completo (caso ainda não tenha sido coletado), PCR, 2 amostras de Hemocultura, Bioquímica (TGO/TGP, Eletrólitos, glicemia, Bilirrubina Total e frações), Gasometria Arterial com Lactato e TAP/PTT. Em casos selecionados de acordo com a clínica: EAS, Urinocultura e exames de imagem pertinentes.

1. Faça contato com a CCIH ou rotina médico da escala de sobreaviso em prazo máximo de 6 horas, para decidir sobre a manutenção ou suspensão destas medicações.

1. Entregue o envelope preenchido **COM TODAS AS FOLHAS** e a prescrição a um profissional de enfermagem e envie imediatamente à farmácia para resgate da medicação prescrita.

**2. PREENCHA A FOLHA DE SEGUIMENTO E ANEXE AO PRONTUÁRIO DO PACIENTE** (última folha do Protocolo).

**PRESCRIÇÃO:**

1. Meropenem 1g/20ml– Aplicar \_\_\_\_\_mg, EV agora.

\_\_\_\_\_  
Assinatura e Carimbo Médico

Sr. Farmacêutico, favor entregar um frasco de Meropenem 1g em mãos e armazenar este envelope em pasta própria na **farmácia**.

**APÊNDICE A – FOLHA ASSISTENCIAL DO PROTOCOLO IMPLANTADO NO HOSPITAL ESTADUAL DA CRIANÇA (FOLHA 7).****FOLHA DE SEGUIMENTO**

Caro Doutor (a),

Por favor, preencha a ficha abaixo e a coloque no prontuário do paciente.

**Dados do paciente:**

COLE AQUI  
A ETIQUETA DO PACIENTE

Hora da Suspeita

\_\_\_\_:\_\_\_\_h

Setor da Suspeita

\_\_\_\_\_

Hora da Abertura do  
Envelope

\_\_\_\_:\_\_\_\_h

Setor da Abertura do  
Envelope

\_\_\_\_\_

Hora do Antibiótico

\_\_\_\_:\_\_\_\_h

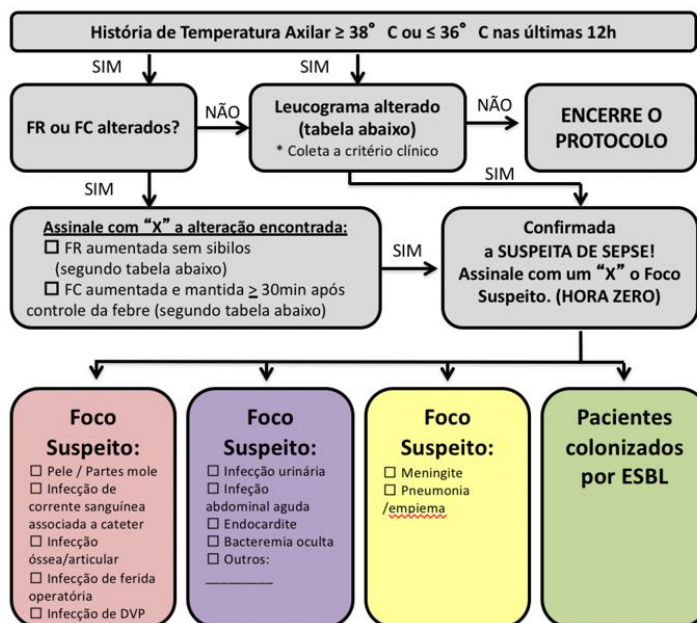
Setor onde o antibiótico  
foi realizado

\_\_\_\_\_

## APÊNDICE B - CARTAZ DE DIVULGAÇÃO DO PROTOCOLO.

# PROTOCOLO DE SEPSE

## - Fluxograma Assistencial -



## - Critérios de Elegibilidade -

IDADE	FREQ. RESP.	FREQ. CARD.	Leucócitos
0 dias – 1 SEM	>50 irpm	> 180 bpm	> 34000
1 SEM – 1 MÊS	>40 irpm	>180 bpm	> 19500 ou < 5000
1MÊS – 1 ANO	>34 irpm	>180 bpm	> 17500 ou < 5000
2 – 5 ANOS	>22 irpm	>140 bpm	> 15500 ou < 6000
6 – 12 ANOS	>18 irpm	>130 bpm	> 13500 ou < 4500
13 – 18 ANOS	>14 irpm	>110 bpm	> 11000 ou < 4500

## - Orientações -

Este protocolo visa padronizar o atendimento de casos suspeitos de Sepses no HEC. Algumas medidas são de extrema importância para o sucesso do tratamento:

1. MÉDICO => Preencha a Folha do Protocolo;
2. Organize a equipe para que o antibiótico seja administrado em **ATÉ 1 HORA**;
3. Proceda expansão volumétrica => 20ml/Kg – MÁX de 500ml/etapa – EM 20 - 30min (ATÉ 60ml/Kg – MÁX DE 1500ml EM 1 HORA);
4. Coleta de 2 Hemoculturas periféricas **ANTES** da realização do antibiótico. Verifique a lista de outros exames a serem colhidos na Folha do Protocolo.

## APÊNDICE C - FORMULÁRIO DO PROGRAMA SMARTSHEET UTILIZADO PARA COLETA DOS DADOS (PARTE 1).

31/03/2019

BANCO DE DADOS - Seps - Smartsheet.com

**BANCO DE DADOS - Seps**

**Número de Atendimento \***

  
**Idade (meses) \***  
**Peso (Kg)**  
**Gênero \***

Masculino     Feminino

**Etnia \***

Branco     Amarelo     Índio     Negro     Pardo

**Motivo da Internação**

  
**Clínica da Internação \***

Oncológico  
 Hematológico  
 Tx hepático  
 Tx Renal  
 Cirurgia Geral  
 Ortopedia  
 Plástica  
 Neurocirurgia

**Preenche critério de exclusão \***

Sim     Não


**Preencha Critério \***

Sim     Não

**Setor em que o diagnóstico de seps foi feito?**

UIP     UTIP     Intercorrência

**Data que preencha critério**

   
**Hora em que preencha critério (HH:MM)**  
**Diagnóstico feito pelo Médico**

<https://app.smartsheet.com/b/form/b9020311232a433cbb558f1d4de73391>

## APÊNDICE C – FORMULÁRIO DO PROGRAMA SMARTSHEET UTILIZADO PARA COLETA DOS DADOS (PARTE 2).

31/03/2019

BANCO DE DADOS - Sepsis - Smartsheet.com

Sim Não

Data em que o diagnóstico foi feito

Hora em que o diagnóstico foi feito (HH:MM)

Período do Evento \*

Pré-protocolo Pós-protocolo

Sítio da Infecção

Genitourinário Trato Respiratório Pele e Tecido Subcutâneo  
 Osteoarticular SNC Cardiovascular Gastrointestinal  
 Indeterminado

Infecção por Fungo

Sim Não

### CRITÉRIOS APRESENTADOS:

Febre  
 Hipotermia  
 Leucocitose  
 Leucopenia  
 FC alterada  
 FR Alterada  
 Critérios Clínicos

Esquema Realizado

Cefepime  
 Cefepime + Claritromicina  
 Cefepime + Claritromicina + Clindamicina  
 Amicacina  
 Gentamicina + Metronidazol + Ampicilina  
 Ceftriaxona + Metronidazol + Gentamicina  
 Ceftaxima + Metronidazol + Gentamicina  
 Cefepime + Vancomicina  
 Cefepime + Claritromicina + Vancomicina  
 Cefepime + Teicoplanina  
 Cefepime + Claritromicina + Teicoplanina  
 Cefepime + Claritromicina + Clindamicina + Teicoplanina  
 Cefepime + Linesolida  
 Cefepime + Claritromicina + Linesolida  
 Meropenem  
 Meropenem + Claritromicina  
 Meropenem + Claritromicina + Clindamicina  
 Cefepime + Polimixina B  
 Cefepime + Claritromicina + Polimixina B  
 Cefepime + Claritromicina + Clindamicina + Polimixina B  
 Cefepime + Metronidazol + Vancomicina  
 Meropenem + Vancomicina

<https://app.smartsheet.com/b/form/b9020311232a433ebb558f1dfdc73391>

## APÊNDICE C – FORMULÁRIO DO PROGRAMA SMARTSHEET UTILIZADO PARA COLETA DOS DADOS (PARTE 3).

31/03/2019

BANCO DE DADOS - Seps - Smartsheet.com

Ciprofloxacina  
 Piperacilina + Tazobactam  
 Linezolida  
 Ampicilina + Gentamicina  
 Ciprofloxacina  
 Ampicilina + Sulbactam  
 Ceftriaxona + Oxacilina  
 Não realizado  
 Outros

### Colonização por Multirresistente

ESBL     MRSA     ERC     Não

### Antibiótico Realizado em até uma hora \*

Sim     Não     Não se aplica

### Hora de início do Antibiótico (HH:MM)

### Tempo total de Antibiótico (dias)

### Tempo total de Antibiótico Adequado (dias)

### Hemocultura antes do Antibiótico \*

Sim     Não     Não se aplica

### Expansão realizada na primeira hora \*

Sim     Não     Não se Aplica

### Tempo decorrido até o início da expansão (min)

### Volume Total Infundido (ml)

### Tempo de Infusão da Etapa de Expansão (min)

### Óbito?

Sim, por seps  
 Sim, por outro motivo  
 Não

Enviar

Com suporte do Smartsheet Forms  
[Política de privacidade](#) | [Relatar abuso](#)



## ANEXO A - DEFINIÇÕES DAS DISFUNÇÕES ORGÂNICAS EM PEDIATRIA PELO ILAS.

Sistemas	Disfunções
<b>Cardiovascular</b>	<p>Apesar da administração de fluídos endovenosos <math>\geq 40\text{mL/kg}</math> em uma hora, presença de:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- hipotensão arterial, definida como pressão arterial sistólica (PAS) &lt; percentil 5 para idade ou PAS &lt; 2 desvios padrão abaixo do normal para a idade (quadro 2) <b>OU</b></li> <li>- necessidade de medicação vasoativa para manter a PAS dentro dos valores normais (exceto dopamina <math>\leq 5\mu\text{g/Kg/min}</math>) <b>OU</b></li> <li>- dois dos seguintes parâmetros de perfusão orgânica inadequada: <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ tempo enchimento capilar (TEC) prolongado;</li> <li>◦ diferença entre a temperatura central e a periférica &gt; <math>3^{\circ}\text{C}</math>;</li> <li>◦ oligúria (débito urinário &lt; <math>1,0\text{ mL/kg/h}</math>)</li> <li>◦ acidose metabólica inexplicável: déficit de bases &gt; <math>5,0\text{mEq/L}</math>;</li> <li>◦ lactato acima de 2 vezes o valor de referência.</li> </ul> </li> </ul>
<b>Respiratória</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>\text{PaCO}_2 &gt; 20\text{ mmHg}</math> acima da <math>\text{PaCO}_2</math> basal <b>OU</b></li> <li>- <math>\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 &lt; 300</math> na ausência de cardiopatia cianótica ou doença pulmonar pré-existente <b>OU</b></li> <li>- Necessidade de <math>\text{FiO}_2 &gt; 50\%</math> para manter <math>\text{SatO}_2 \geq 92\%</math> <b>OU</b></li> <li>- Necessidade de ventilação não invasiva (VNI) ou ventilação mecânica (VM).</li> </ul>
<b>Neurológica</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Escala de coma de Glasgow (ECG) <math>\leq 11</math> <b>OU</b></li> <li>- Alteração aguda do nível de consciência com queda <math>\geq 3</math> do nível anormal da ECG basal.</li> </ul>
<b>Hepática</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aumento significativo de bilirrubinas totais (<math>\geq 4\text{ mg/dL}</math>) <b>OU</b></li> <li>- ALT/TGP <math>\geq 2</math> vezes maior que o limite superior para idade.</li> </ul>
<b>Renal</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Creatinina <math>\geq 2</math> vezes que o limite superior para idade <b>OU</b></li> <li>- Aumento de creatinina de 2 vezes em relação ao basal.</li> </ul>
<b>Hematológica</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Plaquetas &lt; <math>80.000/\text{mm}^3</math> ou redução de 50% no número de plaquetas em relação ao maior valor registrado nos últimos 3 dias <b>OU</b></li> <li>- Alteração significativa de RNI (<math>&gt; 2</math>).</li> </ul>

PAS: pressão arterial sistólica, TEC: tempo enchimento capilar, ECG: escala de coma de Glasgow,  $\text{PaCO}_2$ : pressão parcial de  $\text{CO}_2$  em sangue arterial,  $\text{PaO}_2$ : pressão parcial de  $\text{O}_2$  em sangue arterial,  $\text{FiO}_2$ : Fração inspirada de  $\text{O}_2$ ,  $\text{SatO}_2$  : Saturação de  $\text{O}_2$ , VNI: ventilação não invasiva, VM: ventilação mecânica, ALT: alanina aminotransferase, TGP: enzima transaminase glutâmico pirúvica, RNI: Razão Normalizada Internacional.

## ANEXO B - GUIA DE TERAPIA ANTIMICROBIANA EMPÍRICA PARA SEPSE GRAVE E CHOQUE SÉPTICO PEDIÁTRICOS PROPOSTO PELO ILAS.

FOCO	Infecção comunitária	Infecção associada à assistência à saúde
<b>Pulmonar</b>	<p><b>Lactentes:</b> Oxacilina + Ceftriaxone</p> <p><b>Crianças e adolescentes:</b> Oxacilina + Ceftriaxone+ Claritromicina</p> <p><b>Se choque tóxico:</b> associar clindamicina</p>	<p>Cefalosporina de 4ª geração</p> <p><b>Se alta prevalência de estafilococos resistente a oxacilina na instituição</b> – associar glicopeptídeo (vancomicina* ou teicoplanina) ou linezolida.</p> <p>Se uso prévio de cefalosporinas trocar cefalosporina de 4ª geração por carbapenêmicos (imipenem ou meropenem)</p> <p><b>Se alta prevalência de germes multiresistentes</b> (<i>Pseudomonas</i> multi R/<i>Acinetobacter</i> multi R e <i>Klebsiella</i> produtora de carbapenemase) – avaliar associação empírica de polimixinas (B ou E)</p>
<b>Urinário</b>	Ceftriaxone	Cefalosporinas de 4ª geração ou carbapenêmicos (imipenem ou meropenem)
<b>Abdominal</b>	<p>Cefalosporina 3ª geração (ceftriaxone ou ceftaxima) + metronidazol + ampicilina ou gentamicina</p> <p>- Piperacilina-tazobactam</p>	Cefalosporinas de 4ª geração ou carbapenêmicos (imipenem ou meropenem) (se opção pela cefalosporina, associar metronidazol) + vancomicina*

Revisado em: setembro de 2016