



UNIVERSIDADE  
ESTADUAL DE LONDRINA

---

ANA CRISTINA ALBA AMARANTE

**ANÁLISE DOS FATORES ASSOCIADOS À LETALIDADE  
POR SEPSE RELACIONADA À ASSISTÊNCIA À SAÚDE EM  
CRIANÇAS HOSPITALIZADAS EM UNIDADE DE TERAPIA  
INTENSIVA**

---

Londrina  
2022

ANA CRISTINA ALBA AMARANTE

**ANÁLISE DOS FATORES ASSOCIADOS À LETALIDADE  
POR SEPSE RELACIONADA À ASSISTÊNCIA À SAÚDE EM  
CRIANÇAS HOSPITALIZADAS EM UNIDADE DE TERAPIA  
INTENSIVA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Fisiopatologia Clínica e Laboratorial da Universidade Estadual de Londrina - UEL, como requisito para a obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof. Dra. Jaqueline Dario Capobiango

Londrina  
2022

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UEL

Amarante, Ana Cristina Alba.

Análise dos fatores associados à letalidade por sepse relacionada à assistência à saúde em crianças hospitalizadas em unidade de terapia intensiva / Ana Cristina Alba Amarante. - Londrina, 2022.  
63 f.

Orientador: Jaqueline Dario Capobiango.

Dissertação (Mestrado em Fisiopatologia Clínica e Laboratorial) - Universidade Estadual de Londrina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia Clínica e Laboratorial, 2022.

Inclui bibliografia.

1. Sepse - Tese. 2. Unidade de terapia intensiva - Tese. 3. Infecção Hospitalar - Tese. 4. Epidemiologia nos serviços de saúde - Tese. I. Capobiango, Jaqueline Dario. II. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia Clínica e Laboratorial. III. Título.

CDU 61

ANA CRISTINA ALBA AMARANTE

**ANÁLISE DOS FATORES ASSOCIADOS À LETALIDADE  
POR SEPSE RELACIONADA À ASSISTÊNCIA À SAÚDE EM  
CRIANÇAS HOSPITALIZADAS EM UNIDADE DE TERAPIA  
INTENSIVA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Fisiopatologia Clínica e Laboratorial da Universidade Estadual de Londrina - UEL, como requisito para a obtenção do título de Mestre.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Orientadora: Prof. Dra. Jaqueline Dario  
Capobiango  
Universidade Estadual de Londrina – UEL

---

Prof. Dra. Marcia Regina Eches Perugini  
Universidade Estadual de Londrina – UEL

---

Prof. Dra. Gilselena Kerbauy Lopes  
Universidade Estadual de Londrina – UEL

---

Prof. Dra. Rosangela A. Pimenta Ferrari  
Universidade Estadual de Londrina – UEL

---

Prof. Dra. Eliana Carolina Vespero  
Universidade Estadual de Londrina – UEL

Londrina, 04 de fevereiro de 2022.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente a Deus que nos dá a vida, a esperança e está no controle de tudo;

Aos meus pais (Décio e Ana) e minha irmã (Bruna) por todo o apoio e pelo constante incentivo a lutar por meus sonhos;

À Dra. Jaqueline Dario Capobiango, minha orientadora por toda a dedicação, paciência e disponibilidade na realização desse trabalho;

Aos professores do Programa de Pós- Graduação em Fisiopatologia Clínica e Laboratorial, que contribuíram com conhecimento e experiências para que chegasse esse momento;

Aos funcionários do Setor de Arquivo e da CCIH do HU- UEL que tornaram possíveis a coleta de dados para realização dessa pesquisa.

**“Uma vida sem pensamento é totalmente possível, mas ela fracassa em fazer desabrochar sua própria essência – ela não é apenas sem sentido; ela não é totalmente viva. Homens que não pensam são como sonâmbulos.”**

**Hannah Arendt**

AMARANTE, A.C.A.A. **Análise dos fatores associados à letalidade por sepse relacionada a assistência à saúde em crianças hospitalizadas em unidade de terapia intensiva.** 2022. 63 f. Dissertação (Mestrado em Fisiopatologia Clínica e Laboratorial) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2022.

## RESUMO

**Objetivo:** Analisar os fatores associados a letalidade por sepse associada às infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) em crianças internadas em unidade de terapia intensiva (UTI) de um hospital universitário público do sul do Brasil. **Métodos:** Estudo caso-controle, cuja amostra foi composta por 90 crianças internadas na UTI pediátrica no período de janeiro de 2014 a dezembro de 2018. A coleta das informações foi realizada por meio de pesquisa em prontuários e informações das fichas de notificação de IRAS da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar. Os dados foram analisados no software *Statistical Package for the Social Science*, onde as associações entre as variáveis e o óbito foram avaliadas por meio do teste Quiquadrado ( $X^2$ ) ou Exato de Fisher quando apropriado, regressão logística simples e regressão logística múltipla, a medida de associação foi a *Odds Ratio* (OR), com intervalos de confiança (IC) de 95%. O nível de significância adotado foi de 5% ( $p < 0,05$ ). **Resultados:** A análise bivariada demonstrou que o óbito esteve associado a idade menor ou igual a 12 meses (OR 5; IC 1,07-23,33;  $p$  0,029); presença de comorbidade (OR 14,25, IC 1,80-112,46,  $p < 0,001$ ), mal formação congênita (OR 3,28, IC 1,17-9,15,  $p$  0,021), cardiopatia (OR 6, IC 1,83-19,67,  $p$  0,004; neoplasia (OR 17,25, IC 1,80-164,94,  $p$  0,008) pneumonia associada a ventilação mecânica (PAV) de repetição (OR 17,25, IC 1,80-167,94,  $p$  0,008), choque séptico (OR 10,16, IC 3,26- 31,65,  $p < 0,001$ ), uso de noradrenalina (OR 6,34, IC 2,01-19,98,  $p$  0,002), uso de adrenalina (OR 8,5, IC 1,43-50,53,  $p$  0,021), infecção por CR (resistente a carbapenêmicos) (OR 14,57 IC 2,66-79,80,  $p$  0,0012). Após a análise múltipla as variáveis cardiopatia (OR 12,48; IC 2,55-60,93;  $p$  0,002), infecção por CR (OR 31,51; IC 4,01-247,25,  $p$  0,001), neoplasia (OR 58,23; IC 4,54-746,27;  $p$  0,002), uso de adrenalina (OR 13,14; IC 1,35-128,02,  $p$  0,003) permaneceram associadas ao óbito. As bactérias Gram-negativas estiveram mais associadas à sepse secundária a PAV e à infecção do trato urinário relacionada a cateter vesical de longa permanência; e *Staphylococcus coagulase negativa* foi o agente mais frequente na infecção primária de corrente sanguínea. **Conclusão:** A sepse hospitalar secundária a PAV e associada a CR contribuiu para um elevado índice de letalidade na UTI pediátrica. As crianças portadoras de cardiopatia, neoplasia ou que necessitaram de adrenalina apresentaram piores desfechos.

**Palavras-chave:** sepse; unidade de terapia intensiva; infecção hospitalar; epidemiologia nos serviços de saúde.

AMARANTE, A.C.A.A. **Analysis of factors associated with mortality from sepsis related to health care in children hospitalized in an intensive care unit.** 2022. 63 p. Dissertation (Master's degree in Clinical and Laboratory Pathophysiology) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2022.

## ABSTRACT

**Objective:** To analyze the factors associated with lethality from sepsis associated with healthcare-related infections (HAI) in children admitted to the intensive care unit (ICU) of a public university hospital in southern Brazil. **Patients and Methods:** Case-control study, whose sample consisting of 90 children admitted to the pediatric ICU from January 2014 to December 2018. The collection of information was carried out through research in medical records and information from the HAI notification forms of the Hospital Infection Control Commission. Data were analyzed using the Statistical Package for Social Science software, where associations between variables and death were assessed using the Chi-square ( $\chi^2$ ) or Fisher's Exact test when appropriate, simple logistic regression and multiple logistic regression, the measure of association was the Odds Ratio (OR), with 95% confidence intervals (CI). The level of significance adopted was 5% ( $p < 0.05$ ). **Results:** The bivariate analysis showed that death was associated with age less than or equal to 12 months (OR 5; CI 1.07-23.33;  $p$  0.029); presence of comorbidity (OR 14.25, CI 1.80- 112.46,  $p < 0.001$ ), congenital malformation (OR 3.28, CI 1.17-9.15,  $p$  0.021), heart disease (OR 6, CI 1.83-19.67,  $p$  0.004; neoplasm ( OR 17.25, CI 1.80-164.94,  $p$  0.008), recurrent pneumonia associated with mechanical ventilation (VAP) ( OR 17.25, CI 1.80-167.94,  $p$  0.008), septic shock ( OR 10.16 , CI 3.26-31.65,  $p < 0.001$ ), use of norepinephrine (OR 6.34, CI 2.01-19.98,  $p$  0.002), use of adrenaline (OR 8.5, CI 1.43-50 .53,  $p$  0.021), CR infection (resistant to carbapenems) (OR 14.57 CI 2.66-79.80,  $p$  0.0012) After multiple analysis, the variables heart disease (OR 12.48; CI 2 .55-60.93;  $p$  0.002), CR infection (OR 31.51; CI 4.01-247.25,  $p$  0.001), neoplasm (OR 58.23; CI 4.54-746.27;  $p$  0.002), use of adrenaline (OR 13.14; CI 1.35-128.02,  $p$  0.003) remained associated with death. more associated with sepsis secondary to VAP and urinary tract infection related to long-term urinary catheters; and coagulase-negative Staphylococcus was the most frequent agent in primary bloodstream infection. **Conclusion:** In-hospital sepsis secondary to VAP and associated with CR contributed to a high rate of lethality in the pediatric ICU. Children with heart disease, cancer or who needed epinephrine had worse outcomes.

**Key words:** sepsis; intensive care unit; nosocomial infection; epidemiology in health services.

## LISTA DE TABELAS

- Tabela 1** – Associação entre características clinico-epidemiológicas de crianças com sepse associada a IRAS e óbito .....35
- Tabela 2** – Associação entre dias de internação, tempo de internação e exames laboratoriais na sepse associada a IRAS com óbito.....36
- Tabela 3** – Agentes etiológicos associados às IRAS em crianças com sepse .....36
- Tabela 4** – Fatores associados a letalidade por sepse após análise múltipla.....36

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACCM	American College of Critical Care Medicine
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CCIH	Comissão De Controle de Infecção Hospitalar
CDC	Centers of Disease Control and Prevention
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute
CoNS	Staphylococcus Coagulase Negativo
CR	Resistência a Carbapenemicos
CRE	Enterobacteria Resistente a Carbapenemicos
ESBL	Betalactamase De Espectro Estendido
HURNP	Hospital Universitário Regional do Norte do Paraná
ICS-AC	Infecção De Corrente Sanguínea Associada a Cateter Venoso Central
IPCS	Infecção Primária De Corrente Sanguínea
IPCSL	Infecção Primária de Corrente Sanguínea Labotorialmente Confirmada
IPSCC	International Pediatric Sepsis Consensus Conference
IQT	Intervalos Interquartis
IRAS	Infecção Relacionada a Assistência a Saúde
ITU-AC	Infecção de Trato Urinário Associado a Cateter Vesical De Demora
MR	Multirresistente
MRSA	Staphylococcus aureus resistente à metilina
NNISS	Sistema Nacional de Vigilância de Infecção Nosocomial
OR	Odds Ratio
PCCC	Pediatric Complex Choronic Condition Definition
PAV	Pneumonia Associada a Ventilação Mecânica
PCR	Proteína C reativa
PCT	Procalcitonina
PDR	Pan - Resistência
SIH-SUS	Sistema de Informações do Sistema Único de Saúde
SIRS	Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica
SPSS	Statistical Package for the Social Science

SSC	Surviving Sepsis Campaign
SUS	Sistema Único de Saúde
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
UTIP	Unidade De Terapia Intensiva Pediátrica
UTIN	Unidade De Terapia Intensiva Neonatal
UEL	Universidade Estadual De Londrina
VM	Ventilação Mecânica
VRE	Enterococo Resistente A Vancomicina
XDR	Resistência Extrema

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	12
1.1	INFECÇÕES RELACIONADAS A ASSISTÊNCIA À SAÚDE .....	13
1.1.1	Infecção de Corrente Sanguínea Associada a Cateter Venoso Central.....	13
1.1.2	Pneumonia Associada a Ventilação Mecânica.....	15
1.1.3	Infecção de Trato Urinário Associada a Cateter Vesical de Longa Permanência .....	16
1.2	SEPSE E CHOQUE SÉPTICO .....	18
1.2.1	Organismos Resistentes a Múltiplos Antimicrobianos .....	21
1.2.2	Diagnostico Laboratorial da Sepse.....	22
<b>2</b>	<b>JUSTIFICATIVA</b> .....	24
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	25
3.1	OBJETIVO GERAL.....	25
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	25
<b>4</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	26
4.1	ASPECTOS ÉTICOS.....	26
4.2	LOCAL DO ESTUDO.....	26
4.3	DELINEAMENTO.....	26
4.4	VARIÁVEIS DO ESTUDO .....	27
4.4.1	Exames Laboratoriais .....	28
4.4.2	Infecção por Micro-organismos MR e CR.....	28
4.4.3	Critérios Diagnósticos de IRAS .....	29
4.4.4	Critérios Diagnósticos de Sepse e Choque Séptico .....	29
4.5	ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	29
<b>5</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	31
	ARTIGO: ANÁLISE DOS FATORES ASSOCIADOS À LETALIDADE POR SEPSE RELACIONADA À ASSISTÊNCIA SAÚDE EM CRIANÇAS EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA.....	32

<b>6</b>	<b>CONCLUSÕES .....</b>	<b>42</b>
<b>7</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>43</b>
	<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>44</b>
	<b>ANEXOS .....</b>	<b>54</b>
	ANEXO A - Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa.....	55
	ANEXO B - Ficha de Notificação de IRAS CCIH (HU-UEL) .....	61

## 1 INTRODUÇÃO

As infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) estão entre os eventos adversos mais frequentes e representam um problema de saúde pública, aumentando a morbi-mortalidade, o tempo de internação, a seleção e disseminação de organismos multirresistentes (MR) e os custos hospitalares (BRASIL, 2017).

Estima-se que a cada cem pacientes internados em países desenvolvidos sete irão desenvolver IRAS. E em países subdesenvolvidos esse número sobe para dez (ALLEGIANZI et al., 2011). O custo da hospitalização de crianças que desenvolvem IRAS pode ser até 4,2 vezes maior quando comparadas as que não são acometidas por essas infecções (LEONCIO et al., 2019).

Em unidades de terapia intensiva pediátricas (UTIPs) e neonatais (UTINs) as IRAS são mais frequentes em relação a outros setores de internação pediátricos, um estudo multicêntrico europeu em crianças, demonstrou prevalência geral de IRAS de 4,5%, sendo 15,5% em UTIPs (ZINGG et al., 2017). Essas infecções têm como principal complicação a sepse.

A sepse representa uma das principais causas de morte em crianças em todo o mundo. Em 2017 foi responsável por 20% dos óbitos, variando sua prevalência entre países desenvolvidos que apresentam menores taxas de mortalidade em relação a países mais pobres, cabe ressaltar que os critérios diagnósticos distintos e as manifestações inespecíficas na diferentes faixas etárias, dificultam as avaliações em crianças (RUDD et al., 2020).

A sepse hospitalar, ou seja, aquela que ocorre a partir do terceiro dia da admissão pode representar de 10% a 20% dos casos de sepse e está associada a maior mortalidade e piores desfechos quando comparada a sepse de origem comunitária (RHEE et al., 2019).

Estudos a respeito da letalidade por sepse no Brasil são limitados, uma análise dos dados do Sistema de Informações do Sistema Único de Saúde (SIH-SUS) entre os anos de 2006 e 2015, incluindo adultos e crianças, demonstrou uma letalidade global média de 46,3%, em UTI de 64,5% e de 13,6% na faixa etária de 0 a 17 anos, com uma redução de 40,1% no decorrer do período estudado (NEIRA; HAMACHER; JAPIASSU, 2018).

## 1.1 INFECÇÕES RELACIONADAS A ASSISTÊNCIA À SAÚDE

As IRAS são definidas como infecções que não haviam se manifestado na admissão, portanto, adquiridas no hospital ou em outro estabelecimento de assistência à saúde, podendo apresentar-se durante a internação ou até 48 horas após a alta ou quando relacionada a procedimentos invasivos (ALLEGIANZI et al., 2011).

Os fatores de risco para as IRAS são geralmente classificados em: iatrogênicos, organizacionais ou relacionados a pacientes: iatrogênicos incluem os procedimentos invasivos (intubação, cateter vascular, cateter urinário) e uso de antimicrobianos; fatores de risco organizacionais são representados por sistema de ar condicionado ou água contaminados, recursos humanos insuficientes e desenho físico inadequado e fatores relacionados aos pacientes englobam a gravidade da doença, imunossupressão e tempo de hospitalização (KLEINPELL; MUNRO; GIULIANO, 2008).

Considerando que a grande maioria das IRAS está associada a dispositivos invasivos, as principais são: Infecção de Corrente Sanguínea associada a Cateter Vascular Central (IPCS), Pneumonia Associada a Ventilação Mecânica (PAV), e Infecção do Trato Urinário associada a Cateter Vesical de longa permanência (ITU-AC) (BRASIL., 2017). Em UTIPs a IPCS é diagnosticada com mais frequência e associada a maior mortalidade, seguida por PAV e ITU (HATACHI et al., 2019; URREA et al., 2003)

Um Estudo realizado nos EUA com dados do *National Healthcare Safety Network* (NHSN) demonstrou que os agentes etiológicos mais comuns nas IRAS em crianças foram *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* e *Staphylococcus* spp. coagulase negativa (WEINER-LASTINGER et al., 2020)

### 1.1.1 Infecção de Corrente Sanguínea Associada a Cateter Venoso Central

A infecção de corrente sanguínea (ICS) é a IRAS mais prevalente em crianças, sobretudo em menores de 12 meses, podendo representar mais de 40% de todas as infecções (ZINGG et al., 2017).

Está associada a piores desfechos, como aumento do tempo de

internação e óbito. Estudos realizados em países subdesenvolvidos encontraram mortalidade de até 41% em crianças com ICS nosocomial (MURNI et al., 2016). Os principais fatores de risco para mortalidade incluem infecção por organismos Gram-negativos, multirresistentes (ZHANG et al., 2018) e atraso para início da antibioticoterapia adequada (MUSICHA et al., 2017)

Nas duas primeiras semanas a colonização extraluminal do cateter predomina no desenvolvimento da ICS, microrganismos da pele entram na corrente sanguínea após formação de biofilme na face externa do dispositivo, após esse período, pode ocorrer a colonização intraluminal. A manipulação excessiva do cateter aumenta o risco de contaminação, além disso, a infusão de soluções contaminadas também constitui uma importante causa de ICS (BRASIL, 2017).

A ICS-AC é definida como a infecção de corrente sanguínea em pacientes com cateter venoso central por um período maior que dois dias e que na data da infecção o paciente estava em uso do cateter ou o mesmo havia sido retirado no dia anterior; o indicador nacional que deve ser notificado é conhecido como “Infecção Primária de Corrente Sanguínea Laboratorialmente Confirmada” (IPCSSL) no qual é obrigatório o isolamento do microrganismo em hemocultura. É necessária a coleta de um par de hemoculturas de sangue do cateter venoso central e de sangue periférico, com intervalo próximo entre as duas amostras e com volumes iguais (BRASIL, 2017b).

Em relação ao volume de sangue a ser coletado em crianças, o *Clinical and Laboratory Standards Institute* recomenda a coleta de até 1% da volemia, porém de forma prática ainda é impossível estabelecer um volume padrão para crianças, em especial aquelas muito pequenas e prematuras (CLSI, 2007).

As Hemoculturas falso-negativas representam um grande contingente e a diminuição da sensibilidade está associada a coleta insuficiente de sangue, a administração de antibióticos em momento anterior ao da coleta e falhas no transporte do material (LAMY et al., 2016).

Os agentes etiológicos mais comuns em ICS em crianças são do gênero *Staphylococcus* podendo representar até 30% dos microrganismos isolados, quanto aos Gram-negativos, destacam-se *Klebsiella pneumoniae* e *Acinetobacter* spp. (SIEVERT et al., 2013)

As ICS clínicas e sem confirmação laboratorial não são de notificação obrigatória, nesses casos não é necessário o isolamento de microrganismos, pois as

culturas são falso-negativas, portanto, o diagnóstico é baseado em critérios clínicos, além de outros marcadores laboratoriais de infecção. A ICS que tiver origem em algum órgão, por exemplo associadas a pneumonias ou infecção do trato urinário, são classificadas com secundárias e também não precisam ser notificadas no Brasil (BRASIL., 2017b).

Há evidências de que 60% a 70% das ICSs podem ser evitadas por meio da adoção de *bundles* de boas práticas de inserção e otimização da manutenção dos dispositivos (UMSCHEID et al., 2011).

### 1.1.1 Pneumonia Associada a Ventilação Mecânica

A PAV é definida como a pneumonia (PN) que ocorre após 48 horas do início da ventilação mecânica (VM), e que na data de detecção da infecção o paciente estava em VM ou a mesma havia sido removida um dia antes. O ventilador mecânico é definido como o dispositivo usado para auxiliar ou controlar a respiração de forma contínua, por meio de traqueostomia ou intubação endotraqueal (BRASIL , 2017b).

É a segunda IRAS mais frequente nas UTIPs, sendo responsável por cerca de 20% de todas as infecções (FOGLIA; FRASER; ELWARD, 2007), o uso de ventilação mecânica aumenta em 6% a 21% o risco de desenvolver pneumonia no ambiente hospitalar (TAUFFER, et al., 2019).

A contaminação das vias aéreas exerce papel central na fisiopatologia da PAV e pode ocorrer através do acúmulo de secreção nas vias aéreas superiores na região acima do balonete do tubo traqueal, que penetra pela traqueia quando o balonete é desinsuflado; também pode ser causado por falha na técnica asséptica em procedimentos como a intubação oro traqueal, aspiração endotraqueal e ainda por contaminação do circuito de ventilação mecânica, do material de nebulização e inalação (BRASIL, 2017a).

Um estudo realizado em UTIP do Irã avaliou a ocorrência de PAV na população pediátrica e encontrou uma prevalência de 22,9%, sendo que destas, 19,3% das crianças desenvolveram PAV precoce, que é definida como aquela em que os critérios são fechados no período de 48 horas até uma semana pós intubação (AMANATI et al., 2017).

Os critérios diagnósticos de PAV são um grande desafio, têm passado

por diversas revisões ao longo dos anos, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) tem suas diretrizes e recomendações baseadas nos documentos publicados pelo Centro de Doenças Infecciosas (CDC). O Diagnóstico de pneumonia microbiologicamente confirmada requer o isolamento de um microrganismo em cultura de secreção traqueal realizada em paciente intubado por meio da sonda de aspiração, a amostra é cultivada de forma quantitativa com diluições em solução fisiológica, o ponto de corte a ser considerado para infecção é  $10^6$  UFC/mL (BRASIL, 2017b).

Meliyanti *et al.* (2021) em estudo realizado com crianças diagnosticadas com PAV concluíram que a bacteremia ocorreu em 32,4% dos casos e foi um fator preditor de mortalidade aumentando em duas vezes e meia a chance de óbito. Outro estudo realizado na África demonstrou que a bacteremia aumentou em cinco vezes a chance de óbito em crianças imunodeprimidas com pneumonia (PREIDIS *et al.*, 2011).

As PAVs de repetição, ou seja, novos episódios de PAV após o tratamento de um caso inicial, aumentam o número de dias de uso de antibiótico (COMBES *et al.*, 2007), prolongam a duração da VM e aumentam o tempo de permanência na UTI (COMBES *et al.*, 2003). Para a notificação de um novo episódio de IRAS, o paciente só pode ser notificado com um novo evento de infecção para a mesma topografia, após o período de 14 dias do primeiro evento. O prazo para infecções de repetição se aplica apenas para a mesma internação (BRASIL, 2021).

#### 1.1.2 Infecção de Trato Urinário Associada a Cateter Vesical de longa permanência

As infecções de trato urinário relacionadas a assistência à saúde são umas das principais IRAS relatadas nos EUA e Canadá e muito comuns em pacientes criticamente enfermos (CHENOWETH; SAINT, 2011 ; PATRICK *et al.*, 2014). Aproximadamente 66% dos pacientes críticos têm cateter vesical de demora instalado, portanto a grande maioria das ITUs estão associadas a presença do dispositivo (DUDECK *et al.*, 2013).

O Sistema Nacional de Vigilância de Infecção Nosocomial dos EUA (NNISS) reportou uma prevalência geral de infecção de trato urinário relacionada a cateter vesical de demora (ITU-AC) em crianças de 4,0 por 1000 cateteres/ dia, associada a mortalidade, aumento do tempo de internação e de custos hospitalares (NNIS, 2004).

A ITU–AC é definida como qualquer infecção sintomática do trato urinário, em paciente em uso de cateter vesical de demora, instalado há mais de dois dias e que na data da infecção encontrava-se com o dispositivo, ou o mesmo havia sido retirado no dia anterior. Considera-se cateter vesical de demora aquele que entra pelo orifício da uretra e permanece (BRASIL, 2017b).

O tempo de manutenção do cateter vesical de demora é o principal fator de risco para colonização e infecção. A contaminação do cateter pode ser intraluminal e extraluminal (biofilme), sendo a formação de biofilme a mais comum. O aumento bacteriano inicia-se após a inserção do dispositivo urinário, com elevação diária de 5% a 10% na taxa de colonização e estará presente em todos os pacientes após quatro semanas (BRASIL, 2017a).

A urina coletada em paciente já cateterizado deve ser aspirada assepticamente do local próprio no circuito coletor e a cultura processada de forma quantitativa, sendo considerado o ponto de corte para isolamento do agente etiológico  $\geq 10^5$  UFC/mL (BRASIL, 2017b).

Os agentes etiológicos das ITU- AC geralmente são pertencentes a microbiota, contudo, devido ao uso de antimicrobianos, seleção bacteriana, manipulação inadequada do dispositivo urinário, pode ocorrer mudança do perfil microbiológico. As bactérias Gram-negativas (enterobactérias e não fermentadores) são as mais comuns (BRASIL, 2017a). Estudo norte americano encontrou a presença de *Escherichia coli* em 32% das ITU-AC em UTIPs (WEINER-LASTINGER, et al., 2020).

De acordo com uma publicação recente da ANVISA, a presença isolada de *Cândida spp.*, levedura não especificada, fungos dimórficos ou parasitas não deve ser considerada para o diagnóstico de ITU associada à cateter vesical de demora, esses microrganismos devem ser considerados, para fins de notificação, apenas quando identificados na cultura de urina associados com outra espécie microbiana com  $\geq 10^5$  UFC/mL (BRASIL, 2021).

A presença de sepse associada a ITU está associada a maior tempo de internação e aumento da morbimortalidade em adultos e crianças (SCHNADOWER et al., 2010; LEE et al., 2014).

## 1.2 SEPSE E CHOQUE SÉPTICO

A sepse é definida como uma disfunção orgânica, potencialmente fatal, decorrente da resposta desregulada do hospedeiro a um agente infeccioso (SINGER et al., 2016), tem fisiopatologia complexa, apresentação clínica inespecífica e permanece como uma das principais causas de óbito de crianças em todo o mundo, principalmente em países subdesenvolvidos (LIU et al., 2015).

O estudo SPROUT, realizado em 2015 em 26 países, encontrou uma prevalência geral de 8,2% de sepse em UTIP, com importante variação entre os continentes: 6,2% na Europa e 23,1% na África e relatou mortalidade global de 25% (WEISS et al., 2015a).

Apesar da importância da sepse pediátrica, até 2005 não havia um consenso de definição para crianças, o obstáculo maior nesse contexto está relacionado ao caráter complexo e dinâmico da doença e às especificidades da infância, como diferentes faixas etárias e fatores de risco distintos, o que dificultava a uniformização de critérios para essa população (SOUZA et al., 2019).

A *International Pediatric Sepsis Consensus Conference (IPSCC)*, realizada em 2005, estabeleceu diretrizes específicas para a faixa etária pediátrica, baseadas nos conceitos de sepse para a população adulta, em definições já publicadas e em escores de disfunção orgânica. Foram definidos os conceitos de sepse, sepse grave e choque séptico que são usados até hoje na população pediátrica e serviram de base para o desenvolvimento de protocolos de tratamento e a realização de estudos nessa faixa etária.

Nos últimos anos vêm sendo apontadas limitações, sobretudo em relação a sensibilidade em identificar crianças gravemente enfermas e a especificidade dos critérios diagnósticos definidos na *IPSCC*. Estudos realizados com esses critérios não se enquadrariam a cerca de um terço das crianças internadas com diagnóstico de sepse nas UTIPs (WEISS et al., 2015b).

As diretrizes estabelecidas na *IPSCC* (2005) definiram os conceitos de Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS), que em pediatria indica a presença de pelo menos duas das seguintes alterações, sendo que uma delas deve ser obrigatoriamente a alteração da temperatura e do número de leucócitos: hipotermia/ hipertermia; taquicardia (frequência cardíaca inapropriada para idade na ausência de estímulos externos, ou bradicardia para < 1 ano); taquipneia (frequência

respiratória inapropriada para idade ou necessidade de ventilação mecânica para evento agudo, não relacionado a doença de base ou anestesia geral); alteração de leucócitos (leucocitose ou leucopenia não secundários a quimioterapia) ou a presença de formas jovens de neutrófilos no sangue periférico (GOLDSTEIN; GIROIR; RANDOLPH, 2005).

A Infecção é definida como a doença suspeita ou confirmada, causada por qualquer patógeno infeccioso ou a síndrome clínica associada a alta possibilidade de infecção. A Sepsé caracteriza-se pela presença de dois ou mais sinais de SIRS, sendo um deles hipotermia/ hipertermia e/ ou alteração de leucócitos, concomitante a presença de quadro infeccioso. A Sepsé grave caracteriza-se pela presença de sepsé e disfunção cardiovascular ou respiratória, ou duas ou mais disfunções entre os demais sistemas. Para fins práticos qualquer disfunção orgânica associada a infecção suspeita ou confirmada caracteriza sepsé grave. O Choque séptico, por sua vez é definido como sepsé e disfunção cardiovascular, hipoperfusão não responsiva a volume com necessidade de uso de droga vasoativa (GOLDSTEIN; GIROIR; RANDOLPH, 2005).

A suspeita de sepsé deve ser levantada em todo paciente com quadro infeccioso, os critérios de SIRS são recorrentes em crianças, ainda em situações de pouca gravidade ou com doenças não infecciosas, portanto, é de extrema importância a vigilância e detecção de sinais sugestivos de infecção grave: alteração do nível de consciência e / ou alteração da perfusão tecidual. Em crianças, a hipotensão é um sinal tardio de choque, já em fase descompensada, que pode ocorrer muito tempo após a instalação do choque séptico, sendo assim, a hipotensão arterial não é uma condição obrigatória para o diagnóstico de choque séptico pediátrico e é fundamental que o choque seja reconhecido antes dessa alteração (DAVIS et al., 2017).

Falhas no reconhecimento da sepsé estão associadas ao aumento da morbimortalidade, estudos demonstram que a implementação um pacote de medidas de prevenção de IRAS, denominado *bundles*, quando aplicados para a prevenção de sepsé, reduzem taxas de mortalidade intra-hospitalar (EVANS et al., 2018), reduzem o tempo de internação (PAUL et al., 2012) e diminuem casos de insuficiência renal aguda (AKCAN ARIKAN et al., 2015).

As dificuldades para a detecção da sepsé incluem a ampla variação de sinais vitais relacionados às diferentes faixas etárias pediátricas, favorecendo falhas na percepção de anormalidades, além disso, esses parâmetros podem ser

alterados por fatores externos, como choro e internos, como a febre, gerando taquipneia e taquicardia (CRUZ et al., 2020).

Em 2016, o *Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis -3)* trouxe novas definições de sepse para a população adulta, baseado na presença de disfunção orgânica e na mensuração do *SOFA (sequential organ failure assessment)* excluindo os critérios de SIRS, contudo, os novos conceitos ainda não foram validados para a população pediátrica (SINGER et al., 2016).

Em 2017, em revisão publicada pelo *American College of Critical Care Medicine (ACCM)* destaca-se a importância da adoção de protocolos gerenciados de detecção precoce e tratamento da sepse. Com estratégias de triagem nos serviços de emergência e unidades de internação baseadas em estudos que demonstraram sucesso na implementação dessas medidas. Os *bundles* de sepse podem consistir em seis etapas: obtenção de acesso venoso intravenoso/ intraósseo, coleta de culturas e lactato, início de antibioticoterapia empírica precoce, administração de fluidos quando há choque presente e considerar drogas vasoativas se o choque persistir (DAVIS et al., 2017).

A cada hora de atraso no retorno da perfusão tecidual e da pressão arterial normal, há aumento de duas vezes no risco de morte (KUMAR et al., 2006), além disso, atrasos na administração do antibiótico estão associados a maior mortalidade. Em crianças, mais de 3 horas de atraso para início do antimicrobiano após sinais de sepse pode representar um aumento de quatro vezes no risco de óbito em UTIP (WEISS et al., 2014).

Weiss et al. publicaram em 2020 o primeiro guideline pediátrico da *Surviving Sepsis Campaign (SSC)*, nele são estabelecidas as diretrizes mais atualizadas para o manejo da sepse e choque séptico em crianças. Em relação a reposição volêmica, traz recomendações distintas levando em consideração a presença de recursos para o manejo de crianças que evoluem com disfunções decorrentes de sobrecarga hídrica, essa recomendação se deu, baseada no estudo *FEAST*, realizado na África que encontrou aumento de mortalidade em crianças que receberam bolus de fluido (MAITLAND et al., 2011). Diante disso em contextos com a presença de suporte avançado recomenda-se a administração de 40-60 ml/kg de fluido isotônico durante a primeira hora, na ausência de recursos locais para melhor monitorização do paciente, a administração de fluidos está indicada na presença de hipotensão, em volumes menores de 10-20 ml/kg (MAITLAND et al., 2011).

A administração de solução salina na reposição volêmica têm sido alvo de estudos, podendo representar um aumento na mortalidade e nos casos de acidose metabólica hiperclorêmica em adultos (SEN et al., 2017), por outro lado, o uso de fluidos balanceados associa-se a redução da insuficiência renal e da mortalidade em pacientes adultos com sepse (SEMLER et al., 2018). Na população pediátrica, são poucos os estudos em relação ao tipo de fluido, contudo a SSC sugere usar fluidos balanceados para a ressuscitação volêmica inicial. Noradrenalina e adrenalina são recomendadas como vasopressores de primeira linha no choque séptico refratário a fluidos e pode ser iniciado em acesso periférico/ intraósseo, com obtenção posterior de acesso venoso central (WEISS, 2020).

### 1.2.1 Organismos resistentes a múltiplos antimicrobianos

Em bactérias, a resistência aos antimicrobianos ocorre por meio de diferentes mecanismos, tais como: modificações da permeabilidade celular, expulsão do antibiótico por bombas de efluxo; alteração do sítio de ação do medicamento e inativação enzimática do agente antimicrobiano. Todos esses mecanismos podem estar presentes em uma mesma cepa bacteriana, criando um perfil de multirresistência (BLAIR et al., 2015; MUNITA; ARIAS, 2016).

Alguns critérios interpretativos de resistência bacteriana incluem: multidroga resistência (MR), resistência extrema (XDR) e pan-resistência (PDR). MR se define quando uma espécie apresenta resistência a antimicrobianos pertencentes a três ou mais diferentes classes (ex.,  $\beta$ -lactâmico, aminoglicosídeos, quinolonas, sulfas, tetraciclina, dentre outras). Já uma espécie bacteriana XDR pode apresentar sensibilidade apenas a antimicrobianos pertencentes a no máximo duas classes; enquanto uma espécie bacteriana PDR pode apresentar resistência a todos os agentes antibacterianos disponíveis, pertencentes às diferentes classes (MAGIORAKOS et al., 2012).

Estima-se que ocorram mais de 2,8 milhões de infecções por microrganismos multirresistentes ao ano nos EUA, causando mais de 35 mil mortes (CDC, 2015). O aumento da mortalidade está diretamente relacionado à resistência antimicrobiana que torna a antibioticoterapia mais restritiva, dificultando o tratamento (TEERAWATTANAPONG et al., 2017).

A globalização, o uso excessivo de antibióticos em animais, na

pecuária e aquicultura, assim como o uso indiscriminado de agentes antimicrobianos de amplo espectro, são considerados os principais fatores responsáveis pela disseminação de espécies resistentes (DU et al., 2017). Se a situação não for controlada, estimativas afirmam que em 2050, não haverá antibiótico eficaz disponível para tratar infecções se nenhum novo medicamento for desenvolvido ou descoberto (ROLAIN et al., 2016).

A partir do início dos anos 2000, infecções por bacilos Gram-negativos resistentes aos carbapenêmicos, principalmente Enterobactérias tornaram-se um grave problema de saúde pública (TACCONELLI et al., 2014). Bactérias Gram-negativas MR, incluindo *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, enterobactérias produtoras de betalactamase de espectro estendido (ESBL) e resistentes a carbapenêmicos (CRE) são considerados os principais agentes de infecções hospitalares (TEERAWATTANAPONG et al., 2017).

CRE é definido pelo CDC como qualquer Enterobactéria que apresente resistência a carbapenêmicos, definida como uma concentração inibitória mínima (MIC) de imipenem, meropenem ou doripenem  $\geq 4 \mu\text{g} / \text{mL}$  ou ertapenem MIC  $\geq 2 \mu\text{g} / \text{mL}$  (CDC, 2015). As CRE mais comuns em crianças incluem espécies de *Enterobacter*, *Klebsiella pneumoniae* e *Escherichia coli* (LOGAN; WEINSTEIN, 2017).

Entre as bactérias Gram-positivas, *Enterococcus* resistente à vancomicina (VRE) e *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) são considerados os mais importantes (WOODFORD; LIVERMORE, 2009). Há também as infecções causadas por *Staphylococcus coagulase negativo* (CoNS), descritos especialmente em pacientes em uso de dispositivos de longa permanência e imunocomprometidos (HUEBNER; GOLDMANN, 1999). Um estudo realizado na Europa encontrou 80% de resistência a oxacilina em CoNS (HANBERGER et al., 2001).

### 1.2.2 Diagnóstico Laboratorial na Sepse

A contagem de leucócitos maior ou igual a 15 mil células /  $\mu\text{L}$  foi comumente usada na identificação de crianças com alto risco para desenvolver bacteremia (BARAFF et al., 1993), entretanto, estudos demonstraram que somente essa contagem não é suficiente para definir infecções bacterianas, e que os valores de corte não alcançam sensibilidades ou especificidades apropriadas para o uso na

prática clínica (CRUZ et al., 2017).

A proteína C reativa (PCR) é um biomarcador utilizado na identificação de infecções bacterianas em crianças. Um corte na PCR de 2 mg / dL tem moderada sensibilidade (88%) e especificidade (60%) para identificação de crianças febris com infecções de etiologia bacteriana, porém, níveis mais elevados de corte ( exemplo: > 8 mg/dL) têm maior especificidade para o diagnóstico das infecções causadas por bactérias (ANDREOLA et al., 2007). Outros estudos encontraram utilidade diagnóstica reduzida da PCR quando usada isoladamente para identificar crianças sépticas (LAMPING et al., 2018), contudo, todos esses parâmetros laboratoriais têm baixo valor preditivo positivo para prever a sepse (CRUZ et al., 2020).

A Procalcitonina (PCT) é o teste mais adequado para a identificação de crianças com infecções bacterianas invasivas (IBI) como bacteremia ou meningite bacteriana (MAHAJAN et al., 2014). Para crianças mais velhas febris, um nível de PCT maior que 0,5 ng / mL tem baixa sensibilidade (55%) e especificidade moderada (85%) para infecções bacterianas, embora sua sensibilidade seja maior para IBI (82%). A PCT maior que 2 ng / mL tem baixa sensibilidade (61%) para IBI, mas alta especificidade (94%) e pode ser usado para identificar crianças febris com maior risco de sepse, contudo ainda são necessários mais estudos a respeito do uso da procalcitonina nessa população (TRIPPELLA et al., 2017).

Yo et al., (2012) em metanálise que comparou marcadores laboratoriais para detecção de infecção bacteriana grave em crianças, demonstrou uma sensibilidade de 74% e especificidade de 73% da proteína C reativa para o diagnóstico de infecção em crianças com febre sem foco definido, inferior a procalcitonina e superior a contagem leucocitária.

O lactato sérico maior que 2 mmol / L (> 18 mg / dL) é um componente do critério estabelecido para definição de choque séptico em adultos pelo *Sepsis-3* (SINGER et al., 2016). Estudos demonstraram que aumento nos níveis de lactato estão associados com maior risco de disfunção orgânica e mortalidade em crianças com infecção, especialmente se for maior que 4 mmol / L (> 36 mg / dL) (SCOTT et al., 2012 ; SCOTT et al., 2017). Embora um lactato normal não exclua o diagnóstico de sepse em crianças, níveis elevados devem levantar suspeita de sepse e choque séptico no contexto clínico apropriado e conduzir uma ressuscitação volêmica agressiva imediata ( DAVIS et al., 2017).

## 2 JUSTIFICATIVA

Diante da elevada frequência de IRAS nas UTIPs e do conhecimento de que a principal complicação é a sepse, torna-se necessária a realização de estudos que contribuam com dados epidemiológicos acerca da sepse pediátrica em diversas regiões do Brasil, para a compreensão dos fatores associados a piores desfechos, incluindo o óbito.

### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 OBJETIVO GERAL

- Analisar os fatores associados a letalidade por sepse em crianças que desenvolveram IRAS durante internação em UTIP de um Hospital Universitário Público do Paraná.

#### 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Caracterizar clínica e epidemiologicamente as crianças internadas na UTIP acometidas pelas principais IRAS (ICS, PN, ITU) associadas a dispositivos invasivos;
- Identificar os fatores associados ao óbito por sepse em crianças com IRAS;
- Identificar e descrever os patógenos isolados em culturas microbiológicas, assim como o perfil de sensibilidade;
- Descrever os principais antimicrobianos utilizados, assim como o período de utilização;
- Relacionar alterações de exames laboratoriais bioquímicos com o óbito.

## 4 MATERIAIS E MÉTODOS

### 4.1 ASPECTOS ÉTICOS

O projeto de pesquisa foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual de Londrina, com Certificado de Aprovação para Apreciação Ética (CAAE), n. 28068119.6.0000.5231 de 26 de abril de 2020; parecer n. 3.991.033 (ANEXO 1).

### 4.2 LOCAL DO ESTUDO

O Hospital Universitário de Londrina (HU) é um órgão suplementar da Universidade Estadual de Londrina (UEL) entidade sem fins lucrativos, que se destina ao ensino, pesquisa e extensão de serviços à comunidade, pela prestação de atendimento universal. Centro de referência em alta complexidade credenciado pelo Sistema Único de Saúde (SUS), na região norte do estado do Paraná, Londrina, Brasil. No HU-UEL são atendidos pacientes de 250 municípios do Paraná e 100 municípios de outros estados.

A UTIP do hospital de estudo é centro de referência de alta complexidade credenciado pelo SUS (Sistema Único de Saúde). No período estudado a UTIP contava com 7 leitos destinados a paciente clínicos e cirúrgicos, com uma média de 159,3 pacientes/dia.

### 4.3 DELINEAMENTO

Estudo observacional, longitudinal, caso-controle, a análise foi realizada por meio de coleta de dados de prontuários, do serviço de arquivo médico e informações das fichas de notificação de IRAS da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) do HU-UEL. (Anexo 2).

A amostra foi composta por 90 crianças, foram incluídas no estudo crianças de 29 dias a 11 anos 11 meses e 29 dias, internadas na UTIP do HU-UEL, no período de janeiro de 2014 a dezembro de 2018, que desenvolveram IRAS (ICS, Pneumonia, ITU) associada a dispositivos invasivos e evoluíram para sepse. Foram excluídos os pacientes em cuidados paliativos.

Os casos foram definidos como os óbitos por sepse associada a PAV, ITU-AC e por IPCS-AC; os controles foram os pacientes sobreviventes que apresentaram sepse associada a PAV, ITU-AC e IPCS-AC.

A relação entre a sepse e o óbito foi analisada de acordo com as informações presentes nas fichas de notificação de IRAS da CCIH do HU-UEL, em pacientes com mais de uma infecção que evoluiu para sepse, foi considerada a IRAS relacionada ao óbito conforme descrito nas fichas e de acordo com a avaliação da equipe médica da CCIH.

#### 4.4 VARIÁVEIS DO ESTUDO

As variáveis independentes analisadas foram: sexo, idade, presença de doença crônica, diagnóstico de admissão, três tipos de IRAS (PAV, ICS-AC ou ITU-AC), presença de duas ou mais IRAS, dias de internação, dias de internação na UTIP, dias de uso de antimicrobiano, evolução para choque séptico, uso de drogas vasoativas (noradrenalina, adrenalina, vasopressina), infecção por bactéria multirresistente (MR), infecção por bactérias resistentes a carbapenêmicos (CR), valor do lactato sérico, valor da proteína C reativa. A variável dependente foi o óbito por sepse em crianças com pelo menos uma das três IRAS supracitadas. A taxa de letalidade por sepse foi calculada dividindo-se o número de óbitos por sepse hospitalar associada aos três tipos de IRAS, pelo número total de casos de sepse associada às mesmas IRAS.

As variáveis analisadas no estudo foram:

- **Idade:** As crianças foram divididas em duas faixas etárias:
  - > 28 dias de vida até 12 meses
  - Maiores que 12 meses
- **Doença crônica:** Definido de acordo com o *Pediatric Complex Chronic Condition Definition (PCCC)* como qualquer doença médica que tenha chance de durar pelo menos 12 meses, que envolva órgãos e sistemas com necessidade de acompanhamento pediátrico especializado, são classificadas em nove categorias: neuromuscular, cardiovascular, respiratória, renal, gastrointestinal, hematológica, imunológica, metabólica, neoplásica, defeitos congênitos e genéticos

(FEUDTNER et al., 2014) sendo acrescentando nesse estudo a categoria antecedente de prematuridade.

- **Diagnóstico de admissão:** De acordo com o diagnóstico presente na Autorização de Internação Hospitalar (AIH). Foram divididos em 9 categorias: Trauma/queimadura; cirurgia de urgência; infecção respiratória; infecção gastrointestinal; infecção urinária; infecção do sistema nervoso central; crise convulsiva; neoplasia; cardiopatia; distúrbios nutricionais/metabólicos.
- **Uso de drogas vasoativas:** Uso por um período superior a 24 horas de noradrenalina, adrenalina e/ ou vasopressina.

#### 4.4.1 Exames Laboratoriais

Foram considerados para análise os resultados dos exames laboratoriais e culturas coletadas no período de 24 horas antes ou após a detecção da infecção, em pacientes com mais de uma infecção foram considerados os resultados laboratoriais da última infecção diagnosticada. A análise foi realizada de acordo com os métodos preconizados pelo laboratório de bioquímica e imunologia do HU- UEL.

#### 4.4.2 Infecção por microrganismos MR e CR

O isolamento e identificação das bactérias foram realizados no laboratório de microbiológica do HU- UEL de acordo com metodologia padrão. As hemoculturas são processadas de forma automatizada. Após a coleta em frascos específicos, são acondicionadas no aparelho *BD BACTEC FX™*, e havendo a positividade são semeadas em meios de culturas específicos. Culturas de urina e secreção traqueal também são semeadas em meios de culturas conforme a recomendação padrão e identificados por meio de análise microscópicas.

A sensibilidade das bactérias aos agentes antimicrobianos foi analisada por meio do teste de disco-difusão de acordo com os critérios estabelecidos pelo CLSI, esse método utiliza discos de papel de filtro impregnados com antimicrobianos que são colocados em placas de meio de cultura sólido previamente semeadas com um

inóculo padrão da bactéria a ser testada, em alguns casos, também é realizado por meio do Etest e micro - diluição em caldo (CLSI, 2018). O método automatizado quantitativo para detecção de resistência a antimicrobianos é realizado por meio do *VITEK® biomérieux* conforme orientações do fabricante.

Nesse estudo os microorganismos que apresentaram algum mecanismos de resistência foram divididos em dois grupos: MR - que incluiu bacilos Gram-negativos resistentes a cefalosporinas de 3<sup>a</sup> e 4<sup>a</sup> geração, produtores de beta-lactamase de espectro estendido (ESBL) e *Staphylococcus* spp. resistentes a oxacilina e o segundo grupo: CR - que incluiu os bacilos Gram-negativos resistentes aos carbapenêmicos.

#### 4.4.3 Critérios diagnósticos de IRAS

Os critérios da ANVISA (BRASIL, 2017) foram utilizados no HU-UEL para diagnóstico de IRAS pela equipe médica da CCIH, são classificadas de acordo com os principais sítios de infecção: infecção da corrente sanguínea, infecção do trato urinário e pneumonia, associados aos procedimentos invasivos específicos.

#### 4.4.4 Critérios para definição de sepse e choque séptico

Foram utilizados os critérios estabelecidos na *IPSCC* realizada em 2005. A sepse caracteriza-se pela presença de dois ou mais sinais de SIRS, somada à presença de quadro infeccioso. Sepse grave é definida pela presença de sepse e disfunção cardiovascular ou respiratória ou duas ou mais disfunções orgânicas. Choque séptico é a associação de sepse e disfunção cardiovascular, não responsiva a volume, sendo necessário o uso de drogas vasoativas (GOLDSTEIN, 2005; SOUZA, et al., 2016). Nesse estudo foram considerados apenas sepse e choque séptico.

#### 4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram tabulados no programa *Microsoft Excel* e analisados no *software Statistical Package for the Social Science (SPSS)*, versão 20.0. As variáveis categóricas foram descritas em frequências simples e relativas, para as variáveis contínuas foi realizado o teste de *Shapiro Wilk*, as mesmas não

apresentaram aderência a distribuição normal, sendo apresentadas em medianas e intervalos interquartis (IQT). Para avaliar as associações entre as variáveis categóricas com o óbito foi realizado teste Qui-quadrado ( $X^2$ ) ou Exato de Fisher quando apropriado, a associação entre as variáveis contínuas e o óbito foi realizada por meio da regressão logística simples. A regressão logística múltipla foi empregada selecionando-se as variáveis com valor de  $p < 0,20$  na análise bivariada, ponto de corte recomendado para análise exploratória de fatores associados, para isso realizou-se o teste de multicolinearidade, sendo excluídas as variáveis: choque séptico e uso de noradrenalina por apresentarem alta correlação. O ajuste do modelo de regressão foi realizado por meio dos testes: *Omnibus*; *R quadrado de Nagelkerke* e *Hosmer e Lemeshow*; foi realizado o diagnóstico dos resíduos; o método de entrada das variáveis no modelo foi *Stepwise Forward*. A medida de associação foi a *Odds Ratio (OR)* com intervalos de confiança de 95% (IC 95%). O nível de significância adotado foi de 5% ( $p < 0,05$ ).

## **5 RESULTADOS**

Os resultados serão apresentados na forma de artigo a ser submetido para publicação em periódico internacional.

## Análise dos fatores associados a letalidade por sepse relacionada à assistência à saúde em crianças em unidade de terapia intensiva

**Objetivo:** Analisar os fatores associados a letalidade por sepse associada às infecções relacionadas à assistência à saúde em crianças internadas em unidade de terapia intensiva de um hospital universitário público do sul do Brasil. **Métodos:** Estudo caso-controle, cuja amostra foi composta por 90 crianças internadas na unidade de terapia intensiva pediátrica no período de janeiro de 2014 a dezembro de 2018. A coleta das informações foi realizada por meio de pesquisa em prontuários e informações das fichas de notificação de infecções da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar. Os dados foram analisados no *software Statistical Package for the Social Science*, onde as associações entre as variáveis e o óbito foram avaliadas por meio do teste Qui-quadrado ( $X^2$ ) ou Exato de Fisher quando apropriado, regressão logística simples e regressão logística múltipla, a medida de associação foi a *Odds Ratio (OR)*, com intervalos de confiança de 95% (IC 95%). O nível de significância adotado foi de 5% ( $p < 0,05$ ). **Resultados:** A análise bivariada demonstrou que o óbito esteve associado a idade menor ou igual a 12 meses (OR 5; IC 1,07-23,33;  $p < 0,029$ ); presença de comorbidade (OR 14,25, IC 1,80-112,46,  $p < 0,001$ ), doença congênita (OR 3,28, IC 1,17-9,15,  $p < 0,021$ ), cardiopatia (OR 6, IC 1,83-19,67,  $p < 0,004$ ); neoplasia (OR 17,25, IC 1,80-164,94,  $p < 0,008$ ) pneumonia associada a ventilação mecânica de repetição (OR 17,25, IC 1,80-167,94,  $p < 0,008$ ), choque séptico (OR 10,16, IC 3,26-31,65,  $p < 0,001$ ), uso de noradrenalina (OR 6,34, IC 2,01-19,98,  $p < 0,002$ ), uso de adrenalina (OR 8,5, IC 1,43-50,53,  $p < 0,021$ ), e infecção por bactérias resistentes aos carbapenêmicos (OR 14,57 IC 2,66-79,80,  $p < 0,0012$ ). Após a análise múltipla as variáveis cardiopatia (OR 12,48; IC 2,55-60,93;  $p < 0,002$ ), infecção por bactérias resistentes aos carbapenêmicos (OR 31,51; IC 4,01-247,25,  $p < 0,001$ ), neoplasia (OR 58,23; IC 4,54-746,27;  $p < 0,002$ ) e uso de adrenalina (OR 13,14; IC 1,35-128,02,  $p < 0,003$ ) permaneceram associadas ao óbito. As bactérias Gram-negativas estiveram mais associadas à sepse secundária à pneumonia associada a ventilação mecânica e à infecção do trato urinário associada ao cateter vesical de longa permanência e *Staphylococcus coagulase negativa* foi o agente mais frequente na infecção de corrente sanguínea. **Conclusão:** A sepse hospitalar secundária à pneumonia associada a ventilação mecânica e associada a resistência aos carbapenêmicos contribuiu para um elevado índice de letalidade na unidade de terapia intensiva pediátrica. As crianças portadoras de cardiopatia, neoplasia ou que necessitaram de drogas vasoativas também apresentaram piores desfechos.

**Palavras-Chave-** Sepse; Unidade de terapia intensiva; Infecção Hospitalar; Epidemiologia nos Serviços de Saúde

### Introdução

As infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) estão entre os eventos adversos mais frequentes e representam um problema de saúde pública, contribuem para o aumento da morbimortalidade, tempo de internação e custos hospitalares, bem como a seleção e disseminação de organismos multirresistentes (MR) <sup>1</sup>.

Estima-se que a cada cem pacientes internados em países desenvolvidos sete irão desenvolver IRAS, em países subdesenvolvidos esse número sobe para dez<sup>2</sup>. O custo da hospitalização de crianças que desenvolvem IRAS pode ser até quatro vezes maior quando

comparados aos que não desenvolveram tal complicação<sup>3</sup>. As IRAS são mais frequentes em unidades de terapia intensiva pediátricas (UTIPs) e neonatais (UTINs) em comparação com outros setores pediátricos. Um estudo multicêntrico europeu em crianças demonstrou prevalência geral de IRAS de 4,5%, sendo 15,5% em UTIPs<sup>4</sup>.

Frequentemente as IRAS estão associadas a dispositivos invasivos, sendo as principais: Infecção de Corrente Sanguínea associada a Cateter Vascular Central (ICS-AC), Pneumonia Associada a Ventilação Mecânica

(PAV), e Infecção do Trato Urinário Associada a Cateter Vesical de Longa Permanência (ITU-AC)<sup>5</sup>.

As crianças internadas em UTI são submetidas a vários procedimentos invasivos, o que eleva o risco dessa população desenvolver IRAS e sepse, e ambos os fatores estão associados com aumento da mortalidade<sup>6,7</sup>.

As manifestações clínicas inespecíficas da sepse nas diferentes faixas etárias dificultam a conclusão diagnóstica de muitos casos com a possibilidade elevada de subnotificação, porém, ainda assim, a sepse tem sido descrita como a responsável por um elevado número de óbitos em crianças em todo o mundo, com maior prevalência nos países subdesenvolvidos<sup>8,9</sup>.

A sepse hospitalar ou seja, aquela que está relacionada ao período de internação ou a procedimentos realizados no hospital, pode representar de 10% a 20% dos casos de sepse e está associada a maior mortalidade e piores desfechos quando comparada a sepse de origem comunitária<sup>10</sup>.

Uma análise a respeito da letalidade por sepse no Brasil, que utilizou dados do Sistema de Informações do Sistema Único de Saúde (SIH-SUS) entre os anos de 2006 e 2015, demonstrou letalidade geral média de 46,3%, em UTI de 64,5% e de 13,6% na faixa etária de 0 a 17 anos<sup>11</sup>.

Diante do exposto, esse estudo teve como objetivo analisar os fatores associados a letalidade por sepse associada às IRAS em crianças internadas em UTI de um hospital universitário público no sul do Brasil.

## Pacientes e Métodos

Estudo observacional, caso-controle, realizado por meio da coleta de dados de prontuários, do serviço de arquivo médico e informações das fichas de notificação de IRAS da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) do Hospital Universitário vinculado a Universidade Estadual de Londrina (HU-UEL). O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual de Londrina, com Certificado de Aprovação para Apreciação Ética (CAAE), n. 28068119.6.0000.5231, parecer n. 3.991.033 de 26 de abril de 2020.

Foram incluídas crianças com idade variando de 29 dias a 11 anos 11 meses e 29 dias, internadas na UTI Pediátrica (UTIP) do HU-UEL, no período de janeiro de 2014 a dezembro de 2018, que

desenvolveram IRAS (ICS, Pneumonia, ITU) associada a dispositivos invasivos e evoluíram para sepse. Foram excluídos os pacientes em cuidados paliativos.

A UTIP do hospital estudado é centro de referência de alta complexidade credenciado pelo SUS (Sistema Único de Saúde), onde são atendidos pacientes de 250 municípios do Paraná e 100 municípios de outros estados. No período estudado a UTIP contava com 7 leitos destinados a paciente clínicos e cirúrgicos, com uma média de 159,3 pacientes/dia.

Os casos foram definidos como os óbitos por sepse associada a PAV, ITU-AC e por IPCS-AC; os controles foram os pacientes sobreviventes que apresentaram sepse associada às infecções supracitadas. As variáveis independentes foram: sexo, idade, presença de comorbidade, diagnóstico na admissão, tipo de IRAS (ICS, PAV ou ITU), presença de duas ou mais IRAS, dias de internação hospitalar, dias de internação na UTIP, dias de terapia antimicrobiana, evolução para choque séptico, uso de drogas vasoativas (noradrenalina, adrenalina ou vasopressina), valor de lactato sérico e valor de proteína C reativa. Quanto a etiologia das infecções e o perfil de resistência, estes foram classificados como bacilos Gram-negativos resistentes aos carbapenêmicos (CR) e microorganismos multirresistentes (MR- definidos como bacilos Gram negativos resistentes a cefalosporinas de 3<sup>a</sup> ou 4<sup>a</sup> geração ou produtor de beta-lactamase de espectro estendido e *Staphylococcus* spp. resistentes a oxacilina)

A relação entre a sepse e o óbito foi analisada de acordo com as informações presentes nas fichas de notificação de IRAS da CCIH do HU-UEL. Em pacientes com mais de uma infecção que evoluiu para sepse, foi considerada relacionada ao óbito aquela descrita nas fichas de acordo com a avaliação da equipe médica da CCIH.

Os exames laboratoriais foram considerados no período de 24 horas antes ou após a detecção da primeira IRAS, na presença de mais de uma infecção no mesmo paciente, considerou-se os resultados laboratoriais da última IRAS diagnosticada. Em relação às culturas dos sítios infecciosos, foram consideradas as coletadas no mesmo intervalo dos exames supracitados.

Os critérios da Agência Nacional de Vigilância Sanitária<sup>5</sup> (ANVISA) foram utilizados para o diagnóstico de IRAS, pela equipe médica da

CCIH.

Os critérios de sepse e choque séptico adotados para o diagnóstico foram os estabelecidos na *International Pediatric Sepsis Consensus Conference*<sup>12</sup> (IPSCC).

Os dados foram tabulados no programa *Microsoft Excel* e analisados no software *Statistical Package for the Social Science* (SPSS), versão 20.0. As variáveis categóricas foram descritas em frequências simples e relativas e as contínuas apresentadas em medianas e intervalos interquartis (IQT). Para avaliar as associações entre as variáveis categóricas com o óbito foi utilizado o teste Qui-quadrado ( $X^2$ ) ou Exato de Fisher quando apropriado. A análise entre as variáveis contínuas e o óbito foi efetuada por meio de regressão logística simples. A regressão logística múltipla foi empregada selecionando as variáveis com valor de  $p < 0,20$  na análise bivariada. O ajuste do modelo de regressão foi realizado por meio dos testes: *Omnibus*; *R quadrado de Nagelkerke* e *Hosmer*, *Lesmeshow* e pelo diagnóstico dos resíduos. Empregou-se o método *Stepwise Forward* para a entrada das variáveis no modelo. A medida de associação utilizada foi a *Odds Ration* (OR) com intervalos de confiança de 95% (IC 95%) e adotou-se o nível de significância de 5% ( $p < 0,05$ ).

## Resultados

A amostra do estudo foi composta por 90 crianças que desenvolveram IRAS e sepse, nas quais houve o predomínio de pacientes do sexo masculino, com idade inferior a 12 meses, com comorbidades e com diagnóstico infeccioso na admissão. A mediana de idade foi de 10 meses (IQT 20,7) e a mediana do tempo de internação na UTIP foi de 13,5 dias (IQT 20). As infecções por bactérias resistentes a vários antibióticos acometeram 30% das crianças.

Aproximadamente um quarto das crianças (23,3%) evoluíram para choque séptico, a noradrenalina foi a droga vasoativa usada em 81% desses casos. A letalidade por sepse foi de 22,2%. Detectou-se um total de 114 IRAS; a mais frequente foi PAV, seguida de ICS-AC e ITU-AC (Tabela 1).

Em relação aos antimicrobianos, piperaciclina/tazobactam e amicacina foram os mais utilizados para PAV, em 62,3% dos tratamentos, ambos com mediana de uso de 7 dias (IQT 3). Na IPCS a vancomicina representou 43,9% dos antimicrobianos administrados com mediana de 10 dias de uso (IQT 7). Na ITU a amicacina representou 62,5% da terapia antimicrobiana, com mediana de 7 dias (IQT 3) (Tabela 2).

Os microorganismos foram isolados em 38,5% das IRAS. Os bacilos Gram-negativos foram os mais frequentes, representando 65,9% dos patógenos. Do total de microorganismos isolados 59,1% apresentaram algum mecanismo de resistência, sendo 18 (41%) MR e 8 (18,2%) CR. Entre os 74 casos de PAV, 17,6% tiveram identificação do agente etiológico e entre os 32 pacientes com ICS, em 71,9% houve isolamento de microorganismo. *Pseudomonas aeruginosa* foi o agente mais frequente na PAV. Na ICS-AC houve mais isolados de cocos Gram-positivos que representaram 47,3% dos casos. Na ITU-AC detectamos uma maior presença de *Klebsiella pneumoniae* (Tabela 3).

Na análise bivariada foram associados ao óbito: idade menor ou igual a 12 meses, presença de comorbidade, doença congênita, cardiopatia, neoplasia, PAV de repetição, choque séptico, uso de noradrenalina ou adrenalina, infecção por CR e presença de duas ou mais IRAS (Tabela 1). Na análise múltipla mantiveram-se associadas ao desfecho as variáveis cardiopatia, neoplasia, infecção por CR e uso de adrenalina (Tabela 4).

Tabela 1. Associação entre características clínico-epidemiológicas de crianças com sepse relacionada a IRAS e óbito

Características Clínico-epidemiológicas	Total (n=90)		Óbitos(n=20)		p	OR (IC 95%)
	n	%	n (%)	n (%)		
<b>Sexo</b>						
Feminino	39	43,3	12 (60%)	27 (38,6%)	0,08*	
Masculino	51	56,7	8 (40%)	43 (61,4%)		
<b>Idade</b>						
≤ 12 meses	63	70	18 (90%)	45 (64,3%)	0,029**	5 (1,07-23,33)
> 12 meses	27	30	2 (10%)	25 (35,7%)		
Presença de comorbidade	59	66	19 (95%)	40 (57,1%)	0,001**	14,25(1,80-112,46)
<b>Comorbidades</b>						
Neuromuscular	15	16,8	5 (25%)	10 (14,3%)	0,309**	
Cardiopatia	15	16,8	8 (40%)	7 (10%)	0,004**	6 (1,83-19,67)
Renal	3	3,4	1 (5%)	2 (2,9%)	0,534**	
Gástrica	7	7,9	1 (5%)	6 (8,6%)	1,00**	
Metabólica	2	2,2	0(0%)	2 (2,9%)	1,00**	
Congênita	30	33,8	11 (55%)	19 (27,1%)	0,021*	3,28( 1,17-9,15)
Hemato/imunológica	2	2,2	0 (0%)	2 (2,9%)	1,00**	
Prematuridade	2	11,2	1 (5%)	9 (12,5%)	0,297**	
Neoplasia	5	5,6	4 (20%)	1 (1,4%)	0,008**	17,25( 1,8-164,94)
<b>Diagnostico de Admissão</b>						
Trauma/queimadura	12	13,3	0 ( 0%)	12 ( 17,1%)	0,061**	
Cirurgia de urgência	9	10	1 ( 5%)	8 ( 11,4%)	0,677**	
Infecção respiratória	42	46,7	11 (50,5%)	31 ( 44,3%)	0,651*	
Infecção TGI/TU	3	3,3	0 (0%)	3 (4,3%)	1,00**	
Infecção SNC	3	3,3	0 (0%)	3 (4,3%)	1,00**	
Convulsão	9	10	2 (10%)	7 (10%)	1,00**	
Desnutrição/metabólica	7	7,7	2 (10%)	5 (7,1%)	0,649**	
Neoplasia	5	5,6	4 ( 20%)	1 (1,4%)	0,008**	17,25( 1,80164,94)
Choque séptico	21	23,3	12 (60%)	9 (12,9%)	<0,001**	10,16 (3,26- 31,65)
<b>Drogas vasoativas</b>						
Uso de noradrenalina	17	18,9	9 (45%)	8 (11,4%)	0,002**	6,34 (2,01-19,98)
Uso de adrenalina	6	6,7	4 (20%)	2 (2,9)	0,021**	8,5 (1,43-50,53)
Uso de vasopressina	3	3,3	1 (5%)	2 (2,9%)	0,534**	
<b>Resistência microbiana</b>						
Infecção por MR	18	20	3 ( 15%)	15 (21,4%)	0,753**	
Infecção por CR	8	8,9	6 (30%)	2 ( 2,9%)	0,001**	14,57 (2,66-79,81)
<b>IRAS (114)</b>						
PAV	69	60,52	18 (90%)	51 (72,9%)	0,141**	
PAV de repetição	5	4,38	4 (20%)	1 (1,4%)	0,008**	17,25 (1,8-167,94)
ICS- AC	32	34,4	7 (35%)	25 (35,7)	0,953*	
ITU- AC	8	8,9	2 (10%)	6 (8,6%)	1,00**	
Presença de 2 ou mais IRAS	20	22,2	8 (40%)	12 (17,1)	0,03*	3,22 (1,08-9,57)

\* Quiquadrado \*\*Exato de Fisher MR: multirresistência CR: resistência a carbapenem

Tabela 2. Associação entre dias de internação, tempo de internação e exames laboratoriais na sepse associada a IRAS com óbito.

Características Clínico-epidemiológicas	Óbitos(n=20)	Sobreviventes(n=70)	p	OR (IC 95%)
	Mediana (IQT)	Mediana (IQT)		
Dias de internação na UTI (mediana-IQT)	17 (44)	13.5(17)	0,118***	
Dias de internação (mediana-IQT)	39 (74)	29.5(24)	0,046***	1,00 (0,998-1,020)
Dias de antibioticoterapia (mediana- IQT)	14 (29)	14 (11)	0.941***	
Lactato sérico mmol/L (mediana-IQT)	1.4 (0.55)	1.95 (2.18)	0.718***	
Proteína C reativa mg/L (mediana- IQT)	36.5 (55.8)	54.5 (80.5)	0.153***	

\*\*\*Regressão logística simples

Tabela 3. Agentes etiológicos associados às IRAS em crianças com sepse

Agente etiológico (n=44)	IPCS (n=23) n(%)	PAV (n=13) n(%)	ITU (n=8) n(%)
<i>Staphylococcus coagulase negativo</i>	9 (39,1)	0	0
<i>Acinetobacter baumannii</i>	4 (17,4)	2 (15,4)	1 (12,5)
<i>Candida albicans</i>	4 (17,4)	0	0
<i>Enterobacter cloacae</i>	1 (4,3)	3 (23,1)	1 (12,5)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 (4,3)	0	3 (37,5)
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 (4,3)	0	0
<i>Enterococcus spp.</i>	1 (4,3)	0	0
<i>Escherichia coli</i>	0	0	1 (12,5)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 (4,3)	5 (38,5)	1 (12,5)
<i>Klebsiella aerogenes</i>	1 (4,3)	0	0
<i>Serratia marcescens</i>	0	1 (7,7)	1 (12,5)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0	2 (15,4)	0

Tabela 4. Fatores associados a letalidade por sepse relacionada as IRAS em crianças após análise múltipla

Características Clínico-epidemiológicas	Total		Óbito Sim (20)		p	OR (IC 95%)
	n	%	n	(%)		
Cardiopatia	15	16,8	8 (40%)	7 (10%)	0,002****	12,48(2,55-60,93)
Neoplasia	5	5,6	4 ( 20%)	1 (1,4%)	0,002****	58,23 (4,54-746,27)
Infecção por CR	9	8,9	6 (30%)	2 ( 2,9%)	0,001****	31,51 (4,01-247,25)
Uso de adrenalina	6	6,7	4 (20%)	2 (2,9)	0,003****	13,14 (1,35-128,02)

\*\*\*\*Regressão logística múltipla CR: resistente a carbapenem

## Discussão

A IRAS mais frequente entre crianças com sepse foi a PAV seguida por IPCS e ITU. A maioria dos estudos realizados com crianças demonstram maior prevalência de ICS entre as IRAS nessa população<sup>4,13,14</sup>. Entretanto uma análise descritiva, Realizada em uma UTIP brasileira, no Estado de Goiás, que avaliou a epidemiologia das IRAS encontrou a maior frequência de PAV, seguida por IPCS e ITU<sup>15</sup>.

Hatachi et al.<sup>6</sup> analisaram IRAS em UTIP e à semelhança da maioria dos autores apontaram não haver diferença estatística na associação entre as diferentes IRAS e o óbito, achado que se assemelha ao encontrado em nosso trabalho.

Em relação aos microrganismos isolados, os mais frequentes foram os bacilos Gram-negativos, seguidos por *Staphylococcus* spp. coagulase negativa. Zingg et al.<sup>4</sup>, em estudo multicêntrico realizado na Europa, encontraram resultados semelhantes. No Brasil, em UTIP foi encontrado maior presença de *Staphylococcus aureus*, seguido por *Enterobacter* spp.<sup>16</sup>; outra análise realizada com dados do *National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS)* dos EUA, também demonstrou a maior prevalência de *Staphylococcus aureus* em crianças<sup>17</sup>. Em uma revisão sistemática que envolveu crianças com sepse que evoluíram a óbito, os autores relataram prevalência de 41% de bacilos Gram-negativos nos países desenvolvidos e 14% nos subdesenvolvidos<sup>9</sup>.

Considerando as três diferentes IRAS analisadas, *Staphylococcus* coagulase negativo representou o agente etiológico mais frequente em ICS, o que corrobora com dados de um trabalho realizado na China, que reportou a prevalência desse agente em 44,4% das IPCS<sup>18</sup>. No Brasil, uma pesquisa realizada em UTIP do Estado de São Paulo demonstrou a presença de 72% de bactérias Gram-positivas nas IPCS<sup>19</sup>. Outros autores apontaram a maior prevalência de *Enterococcus faecalis* em crianças nos EUA<sup>17</sup>.

Na PAV o agente etiológico mais frequente foi *Pseudomonas aeruginosa*. Um estudo na Índia avaliou a etiologia das PAVs em UTIPs e também encontrou maior prevalência de bacilos Gram-negativos não fermentadores, sendo mais comum *Acinetobacter baumannii*, seguido por *Pseudomonas aeruginosa*<sup>20</sup>; outro trabalho, realizado nos EUA encontrou maior frequência de

*Staphylococcus aureus*, também seguido por *Pseudomonas aeruginosa*<sup>17</sup>.

Em relação à ITU, o microrganismo mais comum foi *Klebsiella pneumoniae*, Lake et al.<sup>21</sup> nos EUA analisaram dados de crianças entre os anos de 2011 e 2014 e reportaram a prevalência de *Escherichia coli*, seguida por *Pseudomonas aeruginosa* e *Klebsiella pneumoniae*. Samraj et al.<sup>22</sup> em pesquisa desenvolvida em uma UTIP da Índia demonstraram a maior frequência do fungo *Candida* seguido por *Escherichia coli*. Na população adulta foi demonstrado que *Klebsiella pneumoniae* foi o segundo patógeno mais encontrado em ITUs associadas a cateter vesical de demora, com elevada resistência antimicrobiana<sup>23,24</sup>. Outro trabalho publicado na Espanha com 104 admissões em UTI pediátrica, durante o período de um ano, concluiu que somente 6 crianças tiveram ITU- AC, 4 por *Escherichia coli* e 2 por *Candida albicans*<sup>25</sup>. Uma pesquisa brasileira, realizada em UTI de adultos no estado de Minas Gerais, entre 2009 e 2010, encontrou 4,3% de ITU-AC com predomínio de *Candida albicans*, seguido por *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacter aerogenes*<sup>26</sup>.

Esse trabalho analisou os fatores associados ao óbito em crianças com IRAS e sepse. Um estudo epidemiológico brasileiro, que incluiu crianças e adultos, demonstrou letalidade geral por sepse em UTI de 64,5%,<sup>11</sup> maior do que a taxa encontrada em nosso trabalho, porém os autores não diferenciaram os óbitos por sepse hospitalar ou comunitária.

A taxa de letalidade por sepse hospitalar na nossa pesquisa foi de 22,2%. Quando comparada a sepse comunitária, a sepse hospitalar pode aumentar em duas vezes o risco de óbito<sup>10</sup>. Uma revisão sistemática e metanálise publicada por Tan et al.<sup>9</sup> analisou noventa e quatro estudos a respeito da mortalidade por sepse grave e choque séptico em países com representações em todos os continentes e encontrou taxa de letalidade agrupada de 24,7% (95% CI, 21,9%- 27,7%).

Em um estudo que avaliou UTIPs da América do Sul a mortalidade relacionada a sepse foi de 14,3% e aumentou para 23,1% nos casos de choque séptico<sup>27</sup>. Outra análise demonstrou que a presença de choque séptico representa um aumento próximo a seis vezes na chance de óbito em UTIP<sup>28</sup>. Nosso estudo mostrou que nos pacientes que evoluíram para choque a letalidade

por sepse foi de 60% e na análise bivariada a presença de choque séptico, uso de noradrenalina e adrenalina foram associados ao óbito, essa última associação manteve-se significativa após a análise múltipla.

O óbito por sepse esteve associado a idade menor que doze meses; Ruth et al.<sup>29</sup>, que analisaram dados de uma UTIP dos EUA, relataram associação entre idade menor que um ano e óbito por sepse. Jaramillo-Bustamante et al.<sup>28</sup> na Colômbia, encontraram um aumento próximo a três vezes na chance de óbito por sepse em crianças menores de dois anos.

A presença de comorbidades foi estatisticamente associada ao óbito em nosso estudo, resultados semelhantes são reportados por Schlapbach et al.<sup>30</sup> na Austrália e Nova Zelândia com um aumento de duas vezes na chance de óbito em crianças com alguma doença crônica; Souza et al.<sup>27</sup> avaliaram a sepse em UTIPs de cinco países da América do Sul, e demonstraram associação estatística entre comorbidades e óbito e concluíram também que as doenças congênitas e cardiovasculares foram as que mais acometiam as crianças que evoluíram a óbito.

Ruth et al.<sup>29</sup> também mostraram que comorbidades cardiovasculares e oncológicas estão associadas ao aumento próximo a duas vezes na chance de morte por sepse em crianças, essa mesma associação permaneceu significativa em nossa análise após a regressão múltipla.

Weiss et al.<sup>31</sup> no estudo SPROUT analisaram dados de crianças em 26 países de todos os continentes e não encontraram associação estatisticamente significativa entre comorbidades e idade com o óbito por sepse, entretanto, a frequência de mortes foi mais acentuada em crianças mais jovens, com doenças oncológicas, renais e com imunodeficiência.

A PAV de repetição esteve associada ao óbito, o que difere da análise efetuada por Combes et al.<sup>32</sup> na França, que não encontrou diferença estatística na mortalidade entre indivíduos adultos com um ou mais episódios de PAV, contudo, variáveis como idade e escores de gravidade se associaram com o óbito nesses pacientes. Outra pesquisa demonstrou um aumento na frequência de óbitos em pacientes adultos com mais de um episódio de PAV, porém sem significância estatística<sup>33</sup>.

A associação entre óbito e infecção por bactérias resistentes a carbapenêmicos permaneceu significativa em nosso estudo após a análise múltipla, o que corrobora com dados da literatura. Um relatório emitido pelo *Centers of Disease Control and Prevention*<sup>34</sup> nos EUA mostrou que mais da metade das infecções de corrente sanguínea causadas por CR resultaram em morte. Alvares et al.<sup>35</sup> analisaram a mortalidade em crianças com sepse por CR no Brasil e observaram taxa de óbito de 56,4% no grupo de CR *versus* 4,65 no grupo de sepse por microrganismo não CR ( $p < 0,0001$ ). Uma coorte realizada nos EUA demonstrou risco de óbito seis vezes maior em crianças com infecção por CR<sup>36</sup>.

A presença de duas ou mais IRAS mostrou associação com óbito por sepse à semelhança do que foi relatado em adultos que apresentavam múltiplos sítios de infecção e maior mortalidade por sepse<sup>37</sup>.

Os valores de lactato não apresentaram associação estatística com o óbito e foram menores do que a literatura geralmente reporta, entretanto a mediana do valor do lactato foi maior entre os pacientes com ICS que evoluíram a óbito em relação aos sobreviventes (3,30 mmol/L *versus* 2,35 mmol/L). A grande maioria dos trabalhos associa o aumento dos valores de lactato com mortalidade por sepse em crianças. Uma coorte nos EUA concluiu que lactato inicial maior que 4 mmol/L está associado a três vezes mais chance de óbito<sup>38</sup>; Jaiswal et al.<sup>39</sup> demonstraram um valor significativamente maior de lactato entre os não sobreviventes e também constataram que a medição do valor de lactato em 6 horas após o diagnóstico é um importante preditor de mortalidade.

Os valores de proteína C reativa (PCR) também não foram estatisticamente associados ao óbito em nosso trabalho. Uma coorte retrospectiva, que analisou dados de crianças israelenses, apresentou uma associação estatística entre níveis de PCR  $\geq 30$  mg/dL e óbito, estes autores incluíram na análise o valor mais alto de PCR do paciente durante a internação<sup>40</sup>. Uma pesquisa brasileira que avaliou a PCR em pacientes adultos com sepse em UTI constatou uma concentração de PCR maior e estatisticamente significativa nos pacientes que evoluíram a óbito, o exame foi um bom preditor de mortalidade para aquela população, porém, os autores realizaram dosagem seriada de PCR<sup>41</sup>.

A associação entre valores mais elevados de PCR e óbito encontrada nesses dois estudos pode ser explicada pela coleta do exame de PCR mais próxima ao dia do óbito, nós analisamos o valor precoce de PCR, coletado logo após o diagnóstico da sepse, assim como o lactato.

Esse trabalho apresenta algumas limitações, o pequeno número de pacientes incluídos no estudo, devido ao número reduzido de leitos na UTIP analisada, o que pode ter dificultado a inferência estatística, também não foi realizada uma análise de sepse secundária a outras IRAS, como por exemplo, infecção cirúrgica, meningite, diarreia e infecção de pele; além disso, os pacientes não foram estratificados por gravidade; fatores como esses podem contribuir para alterações no desfecho analisado. Portanto, mais pesquisas nessa área são necessárias, em especial aquelas que avaliem a sepse hospitalar associada a diferentes topografias e com estratificação dos casos conforme a gravidade.

## Conclusão

A sepse hospitalar contribuiu para um elevado índice de letalidade na UTI pediátrica. As crianças mais jovens, que necessitaram de uso de drogas vasoativas, portadoras de cardiopatia, neoplasia e com infecção por bactérias resistentes a carbapenêmicos, apresentaram piores desfechos. A PAV foi a IRAS predominante e os bacilos Gram-negativos foram os patógenos mais frequentes na PAV e na ITU-AC, enquanto *Staphylococcus* coagulase negativa foi o principal agente das ICS-AC.

## Referências

1. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Medidas de Prevenção de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde. 2ª ed. Brasília: DF 2017. Disponível em: <http://antigo.anvisa.gov.br/documents/33852/3507912/Caderno+4+++Medidas+de+Preven%C3%A7%C3%A3o+de+Infec%C3%A7%C3%A3o+Relacionada+%C3%A0+Assist%C3%A2ncia+%C3%A0+Sa%C3%BAde/a3f23dfb-2c54-4e64-881c-fccf9220c373>. Acesso em 31 jul. 2021.
2. Allegranzi B, Bagheri Nejad S, Combescure C, Graafmans W, Attar H, Donaldson L, Pittet D. Burden of endemic health-care-associated infection in developing countries: systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2011 Jan 15;377(9761):228-41.
3. Leoncio JM, Almeida VF, Ferrari RAP, Capobiango JD, Kerbauy G, Tacla MTGM. Impact of healthcare-associated infections on the hospitalization costs of children. *Rev Esc Enferm USP*. 2019 Ago 19;53:e03486. doi: 10.1590/S1980-220X2018016303486.
4. Zingg W, Hopkins S, Gayet-Ageron A, Holmes A, Sharland M, Suetens C; ECDC PPS study group. Healthcare-associated infections in neonates, children, and adolescents: an analysis of paediatric data from the European Centre for Disease Prevention and Control point-prevalence survey. *Lancet Infect Dis*. 2017 Abr;17(4):381-389.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Critérios Diagnósticos de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde. 2ª ed. Brasília: DF 2017. Disponível em: <http://antigo.anvisa.gov.br/documents/33852/3507912/Caderno+2+++Crit%C3%A9rios+Diagn%C3%B3sticos+de+Infec%C3%A7%C3%A3o+Relacionada+%C3%A0+Assist%C3%A2ncia+%C3%A0+Sa%C3%BAde/7485b45a-074f-4b34-8868-61f1e5724501>. Acesso em 25 mar. 2021
6. Hatachi T, Inata Y, Moon K, Kawamura A, Yoshida K, Kinoshita M, Shimizu Y, Takeuchi M. Effects of Healthcare-Associated Infections on Length of PICU Stay and Mortality. *Pediatr Crit Care Med*. 2019 Nov;20(11):e503-e509. doi: 10.1097/PCC.0000000000002096. PMID: 31415445. Acesso em 25 jul. 2021.
7. Urrea M, Pons M, Serra M, Latorre C, Palomeque A. Prospective incidence study of nosocomial infections in a pediatric intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J*. 2003 Jun;22(6):490-4.
8. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, Colombara DV, Ikuta KS, Kissoon N, Finfer S, Fleischmann-Struzek C, Machado FR, Reinhart KK, Rowan K, Seymour CW, Watson RS, West TE, Marinho F, Hay SI, Lozano R, Lopez AD, Angus DC, Murray CJL, Naghavi M. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 2020 Jan 18;395(10219):200-211.
9. Tan B, Wong JJ, Sultana R, Koh JCJW, Jit M, Mok YH, Lee JH. Global Case-Fatality Rates in Pediatric Severe Sepsis and Septic Shock: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2019 Abr 1;173(4):352-362.
10. Rhee C, Wang R, Zhang Z, Fram D, Kadri SS, Klompas M; CDC Prevention Epicenters Program. Epidemiology of Hospital-Onset Versus Community-Onset Sepsis in U.S. Hospitals and Association With Mortality: A Retrospective Analysis Using Electronic Clinical Data. *Crit Care Med*. 2019 Set;47(9):1169-1176.
11. Quintano Neira RA, Hamacher S, Japiassú AM. Epidemiology of sepsis in Brazil: Incidence, lethality, costs, and other indicators for Brazilian Unified Health System hospitalizations from 2006 to 2015. *PLoS One*. 2018 Abr 13;13(4):e0195873. doi: 10.1371/journal.pone.0195873. Acesso em 30 jul. 2021.

12. Goldstein B, Giroir B, Randolph A; International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med*. 2005 Jan;6(1):2-8.
13. Folgori L, Bernaschi P, Piga S, Carletti M, Cunha FP, Lara PH, de Castro Peixoto NC, Alves Guimarães BG, Sharland M, Araujo da Silva AR, Ciofi Degli Atti M. Healthcare-Associated Infections in Pediatric and Neonatal Intensive Care Units: Impact of Underlying Risk Factors and Antimicrobial Resistance on 30-Day Case-Fatality in Italy and Brazil. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2016 Nov;37(11):1302-1309.
14. Ciofi Degli Atti ML, Cuttini M, Ravà L, Ceradini J, Paolini V, Ciliento G, Pomponi M, Raponi M. Trend of healthcare-associated infections in children: annual prevalence surveys in a research hospital in Italy, 2007-2010. *J Hosp Infect*. 2012 Jan;80(1):6-12.
15. Lopes, IKO, Brito, RMM, Lima, MCG, Santos, DCL. Epidemiologia das infecções relacionadas à assistência à saúde em unidade de terapia intensiva pediátricas do estado de Goiás. *Journal of Infection Control*. 2018, 7 (2). Disponível em: <https://jic-abih.com.br/index.php/jic/article/view/209>. Acesso em 13 set. 2021.
16. Freire, ILS, Menezes, LCC, Sousa, NML, Araujo, RO, Vasconcelos, QLDAQ, Torres, GV, Epidemiologia das Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde em Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica. *Revista Brasileira de Ciências da Saúde - USCS*, 2013 mar; 11(35): 9-15.
17. Weiner-Lastinger LM, Abner S, Benin AL, Edwards JR, Kallen AJ, Karlsson M, Magill SS, Pollock D, See I, Soe MM, Walters MS, Dudeck MA. Antimicrobial-resistant pathogens associated with pediatric healthcare-associated infections: Summary of data reported to the National Healthcare Safety Network, 2015-2017. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2020 Jan;41(1):19-30.
18. Qiu Y, Yang J, Chen Y, Yang J, Zhu Q, Zhu C, Li S, Liu J, Wan C, Zhu Y, Chen M, Xu Y, Tong J, Li R, Shan Q, Lin D, Wu S, Zhuo Z, Wang C, Zhao S, Qi Z, Sun X, Maihehuba B, Jia C, Gao H, Cheng Y, Zeng M; Collaborative Working Group of the Pediatric Subgroup of the China Society of Infectious Diseases. Microbiological profiles and antimicrobial resistance patterns of pediatric bloodstream pathogens in China, 2016-2018. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021 Abr;40(4):739-749.
19. Torre FPF, Baldanzi G, Troster EJ. Risk factors for vascular catheter-related bloodstream infections in pediatric intensive care units. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2018 Out-Dez; 30(4):436-442.
20. Kabra SK. Ventilator Associated Pneumonia in Pediatric Intensive Care Unit: Incidence, Risk Factors and Etiological Agents. *Indian J Pediatr*. 2018 Out;85(10):861-866.
- 21 Lake JG, Weiner LM, Milstone AM, Saiman L, Magill SS, See I. Pathogen Distribution and Antimicrobial Resistance Among Pediatric Healthcare-Associated Infections Reported to the National Healthcare Safety Network, 2011-2014. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2018 Jan;39(1):1-11.
22. Samraj RS, Stalets E, Butcher J, Deck T, Frebis J, Helpling A, Wheeler DS. The Impact of Catheter-Associated Urinary Tract Infection (CA-UTI) in Critically Ill Children in the Pediatric Intensive Care Unit. *J Pediatr Intensive Care*. 2016 Mar;5(1):7-11.
23. Al Yousef SA, Younis S, Farrag E, Moussa HSh, Bayoumi FS, Ali AM. Clinical and Laboratory Profile of Urinary Tract Infections Associated with Extended Spectrum  $\beta$ -Lactamase Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Ann Clin Lab Sci*. 2016 Jul; 46(4):393-400.
24. Albu S, Voidazan S, Bilca D, Badiu M, Truță A, Ciorea M, Ichim A, Luca D, Moldovan G. Bacteriuria and asymptomatic infection in chronic patients with indwelling urinary catheter: The incidence of ESBL bacteria. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Ago;97(33):e11796. doi: 10.1097/MD.00000000000011796. Acesso em 15 ago. 2021.
25. Flores-González JC, Hernández-González A, Rodríguez-López C, Roldán-Cano V, Rubio-Quiñones F, Quintero-Otero S, García-Palacios MV, Pantoja-Rosso S. Infección nosocomial del tracto urinario en niños críticos [Nosocomial urinary tract infection in critical pediatric patients]. *Med Intensiva*. 2011 Ago-Set;35(6):344-8.
26. Porto, JP, Mantese, OC, Arantes, A, Freitas, C, Gontijo-Filho PP, Ribas, RM, Infecções hospitalares em unidade de terapia intensiva pediátrica de um país em desenvolvimento: vigilância NHSN. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2011; 45(4):475-479. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsbmt/a/bYLb79xNhkZSm43KdqGy7wP/?lang=en>. Acesso em 7 nov. de 2021.
27. Souza DC, Shieh HH, Barreira ER, Ventura AM, Bouso A, Troster EJ; LAPSES Group. Epidemiology of Sepsis in Children Admitted to PICUs in South America. *Pediatr Crit Care Med*. 2016 Ago;17(8):727-34.
28. Jaramillo-Bustamante JC, Marín-Agudelo A, Fernández-Laverde M, Bareño-Silva J. Epidemiology of sepsis in pediatric intensive care units: first Colombian multicenter study. *Pediatr Crit Care Med*. 2012Set;13(5):501-8.
29. Ruth A, McCracken CE, Fortenberry JD, Hall M, Simon HK, Hebbbar KB. Pediatric severe sepsis: current trends and outcomes from the Pediatric Health Information Systems database. *Pediatr Crit Care Med*. 2014 Nov;15(9):828-38.
30. Schlapbach LJ, Straney L, Alexander J, MacLaren G, Festa M, Schibler A, Slater A; ANZICS Paediatric Study Group. Mortality related to invasive infections, sepsis, and septic shock in critically ill children in Australia and New Zealand, 2002-13: a multicentre retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2015 Jan;15(1):46-54.
31. Weiss SL, Fitzgerald JC, Pappachan J, Wheeler D, Jaramillo-Bustamante JC, Salloo A, Singhi SC, Erickson S, Roy JA, Bush JL, Nadkarni VM, Thomas NJ; Sepsis Prevalence, Outcomes, and Therapies (SPROUT) Study

- Investigators and Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators (PALISI) Network. Global epidemiology of pediatric severe sepsis: the sepsis prevalence, outcomes, and therapies study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 Maio 15;191(10):1147-57.
32. Combes A, Luyt CE, Fagon JY, Wolff M, Trouillet JL, Chastre J. Early predictors for infection recurrence and death in patients with ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med*. 2007 Jan; 35(1):146-54.
33. Combes A, Figliolini C, Trouillet JL, Kassis N, Dombret MC, Wolff M, Gibert C, Chastre J. Factors predicting ventilator-associated pneumonia recurrence. *Crit Care Med*. 2003 Abr;31(4):1102-7.
34. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Antibiotic resistance threats in the United States. Centers for Disease Control and Prevention. 2013. Disponível em: <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/ar-threats-2013-508.pdf>. Acesso em 15 jul. 2021.
35. Alvares PA, Arnoni MV, da Silva CB, Sáfadi MAP, Mimica MJ. Carbapenem-resistant Gram-negative bloodstream infections in critically ill children: outcome and risk factors in a tertiary teaching hospital in South America. *J Hosp Infect*. 2019 Fev;101(2):188-189.
36. Chiotos K, Tamma PD, Flett KB, Karandikar MV, Nemati K, Bilker WB, Zaoutis T, Han JH. Increased 30-Day Mortality Associated With Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae in Children. *Open Forum Infect Dis*. 2018 Set 10;5(10):ofy222.
37. Jeganathan N, Yau S, Ahuja N, Otu D, Stein B, Fogg L, Balk R. The characteristics and impact of source of infection on sepsis-related ICU outcomes. *J Crit Care*. 2017 Out; 41:170-176.
38. Scott HF, Brou L, Deakyne SJ, Kempe A, Fairclough DL, Bajaj L. Association Between Early Lactate Levels and 30-Day Mortality in Clinically Suspected Sepsis in Children. *JAMA Pediatr*. 2017 Mar 1; 171(3):249-255.
39. Jaiswal P, Dewan P, Gomber S, Banerjee BD, Kotru M, Malhotra RK, Tyagi V. Early lactate measurements for predicting in-hospital mortality in paediatric sepsis. *J Paediatr Child Health*. 2020 Out; 56(10):1570-1576.
40. Pasternak Y, Livni G, Ashkenazi S, Lowenthal A, Yarden-Bilavsky H. Extremely elevated C-reactive protein levels are associated with unfavourable outcomes, including death, in paediatric patients. *Acta Paediatr*. 2016 Jan; 105(1):e17-21.
- 41 Soares, AJC, Davi, CMN. Avaliação do comportamento da Proteína-C-reativa em pacientes com sepse na UTI. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*. 2002, 14(4): 156-165, 2002.

## 6 CONCLUSÕES

A sepse hospitalar contribuiu para elevado índice de letalidade na UTI pediátrica. As crianças que necessitaram de adrenalina, eram portadoras de cardiopatia ou neoplasia apresentaram piores desfechos. *Pseudomonas aeruginosa* foi o principal patógeno associado a PAV, *Staphylococcus coagulase negativa* o principal agente das ICS-AC e *Klebsiella pneumoniae* predominou entre as ITU-AC. A sepse relacionada às principais IRAS de notificação obrigatória foi associada a microorganismos resistentes a vários antibióticos, o que também aumentou as chances de óbito. Com o predomínio de PAV e de bacilos Gram-negativos nos casos de sepse, os antimicrobianos mais utilizados foram piperaciclina+tazobactam e amicacina.

## **7 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

O presente trabalho demonstrou a magnitude da sepse hospitalar associada às principais IRAS em nosso serviço e trouxe informações epidemiológicas importantes para que futuros estudos nessa área sejam realizados, em especial aqueles que avaliem a sepse hospitalar associada a diferentes topografias e com estratificação dos casos conforme a gravidade dos pacientes para uma melhor compreensão dessa temática.

## REFERÊNCIAS

- AKCAN ARIKAN, A.; WILLIAMS, E. A.; GRAF, J. M.; KENNEDY, C. E.; PATEL, B.; CRUZ, A. T. Resuscitation Bundle in Pediatric Shock Decreases Acute Kidney Injury and Improves Outcomes. **Journal of Pediatrics**, v. 167, n. 6, p. 1301- 1305, Dez. 2015. Disponível em : <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.08.044>. Acesso em 20 jun. 2021
- ALLEGIANZI, B.; BAGHERI NEJAD, S.; COMBESCURE, C.; GRAAFMANS, W.; ATTAR, H.; DONALDSON, L.; PITTET, D. Burden of endemic health-care-associated infection in developing countries : systematic review and meta-analysis. **The Lancet**, v. 377, n. 9761, p. 228–241, 2011. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61458-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61458-4). Acesso em 15 jun. 2021.
- AMANATI, A.; KARIMI, A.; FAHIMZAD, A.; SHAMSHIRI, A.; R., FALLAH, F.; MAHDAVI, A.; TALEBIAN, M. Incidence of Ventilator-Associated Pneumonia in Critically Ill Children Undergoing Mechanical Ventilation in Pediatric Intensive Care Unit. **Children**, v. 4, n. 7, p. 56, 2017. Disponível em <https://doi.org/10.3390/children4070056>. Acesso em 14 jul. 2021
- ANDREOLA, B.; BRESSAN, S.; CALLEGARO, S.; LIVERANI, A.; PLEBANI, M.; DA DALT, L. Procalcitonin and C-reactive protein as diagnostic markers of severe bacterial infections in febrile infants and children in the emergency department. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 26, n. 8, p. 672–677, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e31806215e3>. Acesso em 16 jul.2021.
- BARAFF, L. J.; BASS, J. W.; FLEISHER, G. R.; KLEIN, J. O.; MCCracken JR, G. H.; POWELL, K. R.; SCHRIGER, D. L. Practice Guideline for the Management of Infants and Children 0 to 36 Months of Age With Fever Without Source. **Annals of emergency medicine**, v. 22, n. 7, p. 1198–1210, 1993. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s0196-0644\(05\)80991-6](https://doi.org/10.1016/s0196-0644(05)80991-6). Acesso em 20 abr. 2021.
- BLAIR, J. M. A.; WEBBER, M. A.; BAYLAY, A. J.; OGBOLU, D. O.; PIDDOCK, L. J. Molecular mechanisms of antibiotic resistance. **Nature Reviews Microbiology**, v. 13, n. 1, p. 42–51, 2015. Disponível em : <https://doi.org/10.1038/nrmicro3380>. Acesso em 25 jun. 2021.
- BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Medidas de Prevenção de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde**. 2ª ed. Anvisa Brasília: 2017. Disponível em: <http://antigo.anvisa.gov.br/documents/33852/3507912/Caderno+4+-+Medidas+de+Preven%C3%A7%C3%A3o+de+Infec%C3%A7%C3%A3o+Relacionada+%C3%A0+Assist%C3%Aancia+%C3%A0+Sa%C3%BAde/a3f23dfb-2c54-4e64-881c-fccf9220c373>. Acesso em 31 jul. 2021.
- BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Critérios**

**Diagnósticos de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde.** 2ª ed. Anvisa Brasília: 2017. Disponível em:

<http://antigo.anvisa.gov.br/documents/33852/3507912/Caderno+2+-+Crit%C3%A9rios+Diagn%C3%B3sticos+de+Infec%C3%A7%C3%A3o+Relacionada+%C3%A0+Assist%C3%A2ncia+%C3%A0+Sa%C3%BAde/7485b45a-074f-4b34-8868-61f1e5724501>. Acesso em 25 mar. 2021.

BRASIL. AGENCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **NOTA TÉCNICA GVIMS / GGTES / ANVISA nº 02 / 2021 - Critérios Diagnósticos das Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde – 2021.** Anvisa. Brasília: 2011. Disponível em:

<https://www.gov.br/anvisa/ptbr/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/notas-tecnicas/nt-022021-revisada-criterios-diagnosticos-de-iras-050521.pdf>. Acesso em 30 ago. 2021.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). **Centers for Disease Control and Prevention: Antibiotic Resistance Threats in the United States** Centers for Disease Control and Prevention. Atlanta. 2015. Disponível em: <https://www.cdc.gov/hai/pdfs/cre/cre-guidance-508.pdf>. Acesso em 28 jun 2021.

CHENOWETH, C. E.; SAINT, S. Urinary Tract Infections. **Infectious Disease Clinics of North America**, v. 25, n. 1, p. 103–115, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.idc.2010.11.005>. Acesso em 20 mar. 2021.

CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE (CLSI). **Principles and Procedures for Blood Cultures: Approved Guideline.** CLSI document M47-A. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2007. Disponível em: [https://webstore.ansi.org/preview-pages/CLSI/preview\\_M47-A.pdf](https://webstore.ansi.org/preview-pages/CLSI/preview_M47-A.pdf). Acesso em 24 jul. 2021.

CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE (CLSI). **Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing.** 28ª ed. CLSI supplement M100. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2018. Disponível em: <https://file.qums.ac.ir/repository/mmrc/CLSI-2018-M100-S28.pdf>. Acesso em 05 jul. 2021.

COMBES, A.; FIGLIOLINI, C.; TROUILLET, J. L.; KASSIS, N.; DOMBRET, M. C.; WOLFF, M.; GIBERT, C.; CHASTRE, J. Factors predicting ventilator-associated pneumonia recurrence. **Critical Care Medicine**, v. 31, n. 4, p. 1102–1107, 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000059313.31477.2C>. Acesso em 28 ago. 2021.

COMBES, A.; LUYT, C. E.; FAGON, J. Y.; WOLFF, M.; TROUILLET, J. L.; CHASTRE, J. Early predictors for infection recurrence and death in patients with ventilator-associated pneumonia. **Critical Care Medicine**, v. 35, n. 1, p. 146–154, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000249826.81273.E4>. Acesso em 26 set. 2021.

CRUZ, A. T.; MAHAJAN, P.; BONSU, B. K.; BENNETT, J. E.; LEVINE, D. A.; ALPERN, E. R.; NIGROVIC, L. E.; ATABAKI, S. M.; COHEN, D. M.; VANBUREN, J. M.; RAMILO, O.; KUPPERMANN, N. Accuracy of complete blood cell counts to identify febrile infants 60 days or younger with invasive bacterial infections. **JAMA Pediatrics**, v. 171, n. 11, p. 302. Disponível em : <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2017.2927>. Acesso em 28 jun. 2021.

CRUZ, A. T.; LANE, R. D.; BALAMUTH, F.; ARONSON, P. L.; ASHBY, D. W.; NEUMAN, M. I.; SOUGANIDIS, E. S.; ALPERN, E. R.; SCHLAPBACH, L. J. Updates on pediatric sepsis. **Journal of the American College of Emergency Physicians Open**, v. 1, n. 5, p. 981–993, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/emp2.12173>. Acesso em 24 jul. 2021.

DAVIS, A. L.; CARCILLO, J. A.; ANEJA, R. K.; DEYMANN, A. J.; LIN, J. C.; NGUYEN, T. C.; OKHUYSEN-CAWLEY, R. S.; RELVAS, M. S.; ROZENFELD, R. A.; SKIPPEN, P. W.; STOJADINOVIC, B. J.; WILLIAMS, E. A.; YEH, T. S.; BALAMUTH, F.; BRIERLEY, J.; DE CAEN, A. R.; CHEIFETZ, I. M.; CHOONG, K.; CONWAY, E.; JR CORNELL, T.; ZUCKERBERG, A. L. American College of Critical Care Medicine clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock. **Critical care medicine**, v.45, n.6, p. 1061–1093. 2017. Disponível em <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002425>. Acesso em 25 ago. 2021.

DU, W.; CHEN, H.; XIAO, S.; TANG, W.; SHI, G. New insight on antimicrobial therapy adjustment strategies for Gram-negative bacterial infection: A cohort study. **Medicine** v. 96, n. 13, p. e6439, 2017. Disponível em <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000006439>. Acesso em 30 set. 2021.

DUDECK, M. A.; HORAN, T. C.; PETERSON, K. D.; ALLEN-BRIDSON, K.; MORRELL, G.; ANTTILA, A.; POLLOCK, D. A.; EDWARDS, J. R. National Healthcare Safety Network report, data summary for 2011, device-associated module. **American Journal of Infection Control**, v. 41, n. 4, p. 286–300, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2013.01.002>. Acesso em 27 ago. 2021.

EVANS, I. V. R.; PHILLIPS, G. S.; ALPERN, E. R.; ANGUS, D. C.; FRIEDRICH, M. E.; KISSOON, N.; LEMESHOW, S.; LEVY, M. M.; PARKER, M. M.; TERRY, K. M.; WATSON, R. S.; WEISS, S. L.; ZIMMERMAN, J.; SEYMOUR, C. W. Association Between the New York Sepsis Care Mandate and In- Hospital Mortality for Pediatric Sepsis. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 320, n. 4, p. 358–367, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jama.2018.9071>. Acesso em 22 jun. 2021.

FEUDTNER, C.; FEINSTEIN, J. A.; ZHONG, W.; HALL, M.; DAI, D. Pediatric complex chronic conditions classification system version 2: Updated for ICD-10 and complex medical technology dependence and transplantation. **BMC Pediatrics**, v. 14, n. 1, p. 1–7, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/1471-2431-14-199>. Acesso em 14 jul. 2021.

FOGLIA, E. E.; FRASER, V. J.; ELWARD, A. M. Effect of Nosocomial Infections Due

to Antibiotic-Resistant Organisms on Length of Stay and Mortality in the Pediatric Intensive Care Unit. **Infection Control & Hospital Epidemiology**, v. 28, n. 3, p. 299–306, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1086/512628>. Acesso em 24 jun. 2021.

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, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/01.PCC.0000149131.72248.E6>. Acesso em 30 jun. 2021.

HANBERGER, H.; DIEKEMA, D.; FLUIT, A.; JONES, R.; STRUELENS, M.; SPENCER, R.; WOLFF, M.; Surveillance of antibiotic resistance in European ICUs. **The Journal of Hospital Infection**, v. 48, n. 3, p. 161–176, 2001. Disponível em <https://doi.org/10.1053/jhin.2001.0987>. Acesso em 25 ago. 2021.

HATACHI, T.; INATA, Y.; MOON, K.; KAWAMURA, A.; YOSHIDA, K.; KINOSHITA, M.; SHIMIZU, Y.; TAKEUCHI, M. Effects of Healthcare-Associated Infections on Length of PICU Stay and Mortality. **Pediatric Critical Care Medicine**, v. 20, n. 11, p. e503-e509, 2019. Disponível em <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000002096>. Acesso em 25 jul. 2021.

HUEBNER, J.; GOLDMANN, D. A. Coagulase-negative staphylococci: Role as pathogens. **Annual Review of Medicine**, v. 50, p. 223–236, 1999. Disponível em: <https://doi.org/10.1146/annurev.med.50.1.223>. Acesso em 14 ago. 2021.

KLEINPELL, R. M.; MUNRO, C. L.; GIULIANO, K. K. Chapter 42: Targeting Health Care – Associated Infections : Evidence-Based Strategies Hospital-Associated Pneumonia. In: HUGHES R.G (Ed.). **Patient Safety and Quality: An Evidence-Based Handbook for Nurses**. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US) 2008. p. 577–600. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2632/>. Acesso em 14 jul. 2021.

KUMAR, A.; ROBERTS, D.; WOOD, K. E.; LIGHT, B.; PARRILLO, J. E.; SHARMA, S.; SUPPES, R.; FEINSTEIN, D.; ZANOTTI, S.; TAIBERG, L.; GURKA, D.; CHEANG, M.; 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, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000217961.75225.E9>. Acesso em 12 ago. 2021.

LAMPING, F.; JACK, T.; RÜBSAMEN, N.; SASSE, M.; BEERBAUM, P.; MIKOLAJCZYK, R. T.; BOEHNE, M.; KARCH, A. Development and validation of a diagnostic model for early differentiation of sepsis and non-infectious SIRS in critically ill children - A data-driven approach using machine-learning algorithms. **BMC Pediatrics**, v. 18, n. 1, p. 112, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12887-018-1082-2>. Acesso em 10 jul. 2021.

LAMY, B.; DARGÈRE, S.; ARENDRUP, M. C.; PARIENTI, J. J.; TATTEVIN, P. How

to optimize the use of blood cultures for the diagnosis of bloodstream infections? A state-of-the art. **Frontiers in Microbiology**, v. 7, n. 697, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00697>. Acesso em 20 set. 2021.

LEE, H.; LEE, Y. S.; JEONG, R.; KIM, Y. J.; AHN, S. Predictive factors of bacteremia in patients with febrile urinary tract infection: An experience at a tertiary care center. **Infection**, v. 42, n. 4, p. 669–674, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s15010-014-0615-3>. Acesso em 08 jul. 2021.

LEONCIO, J. M.; ALMEIDA, V. F.; FERRARI, R.; CAPOBIANGO, J. D.; KERBAUY, G.; TACLA, M. Impacto das infecções relacionadas à assistência à saúde nos custos da hospitalização de crianças. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 19, p. 1–8, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1980-220X2018016303486>. Acesso em 13 jun. 2021.

LIU, L.; OZA, S.; HOGAN, D.; PERIN, J.; RUDAN, I.; LAWN, J. E.; COUSENS, S.; MATHERS, C.; BLACK, R. E. Global, regional, and national causes of child mortality in 2000-13, with projections to inform post-2015 priorities: an updated systematic analysis. **Lancet**, v. 385, n. 9966, p. 430–440, 2015. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61698-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61698-6). Acesso em 07 set. 2021.

LOGAN, L. K.; WEINSTEIN, R. A. The epidemiology of Carbapenem-resistant enterobacteriaceae: The impact and evolution of a global menace. **Journal of Infectious Diseases**, v. 215, n 1, p. 28-36, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiw282>. Acesso em 15 jul. 2021.

MAGIORAKOS, A. P.; SRINIVASAN, A.; CAREY, R. B.; CARMELI, Y.; FALAGAS, M. E.; GISKE, C. G.; HARBARTH, S.; HINDLER, J. F.; KAHLMETER, G.; OLSSON-LILJEQUIST, B.; PATERSON, D. L.; RICE, L. B.; STELLING, J.; STRUELENS, M. J.; VATOPOULOS, A.; WEBER, J. T; MONNET, D. L. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. **Clinical microbiology and infection**, v. 18, n. 3, p. 268–281, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x>. Acesso em 12 jun. 2021.

MAHAJAN, P.; GRZYBOWSKI, M.; CHEN, X.; KANNIKESWARAN, N.; STANLEY, R.; SINGAL, B.; HOYLE, J.; JR BORGIALLI, D.; DUFFY, E.; KUPPERMANN, N. Procalcitonin as a marker of serious bacterial infections in febrile children younger than 3 years old. **Academic Emergency Medicine**, v. 21, n. 2, p. 171–179, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/acem.12316>. Acesso em 20 jun. 2021.

MAITLAND, K.; KIGULI, S.; OPOKA, R. O.; ENGORU, C.; OLUPOT-OLUPOT, P.; AKECH, S. O.; NYEKO, R.; MTOVE, G.; REYBURN, H.; LANG, T.; BRENT, B.; EVANS, J. A.; TIBENDERANA, J. K.; CRAWLEY, J.; RUSSELL, E. C.; LEVIN, M.; BABIKER, A. G.; GIBB, D. M.; Mortality after fluid bolus in African children with severe infection. **The New England journal of medicine**, v. 364, n. 26, p. 2483–2495, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1101549>. Acesso em 20 set. 2021.

MELIYANTI, A.; RUSMAWATININGTYAS, D.; MAKRUWARDI, F.; ARGUNI, E. Factors associated with mortality in pediatric pneumonia patients supported with mechanical ventilation in developing country. **Heliyon**, v. 7, n. 5, p. e07063, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e07063>. Acesso em 30 jun. 2021.

MUNITA, J. M.; ARIAS, C. A. Mechanisms of Antibiotic Resistance. **Microbiology spectrum**, v. 4, n. 2, p. 95–99, 2016. Disponível em : <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015>. Acesso em 30 jun. 2021.

MURNI, I. K.; DUKE, T.; DALEY, A. J.; KINNEY, S.; SOENARTO, Y. Antibiotic resistance and mortality in children with nosocomial bloodstream infection in a teaching hospital in indonesia. **Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health**, v. 47, n. 5, p. 983–993, 2016. Disponível em: <https://www.tm.mahidol.ac.th/seameo/2016-47-5/13-670724-983.pdf>. Acesso em 20 set. 2021.

MUSICHA, P.; CORNICK, J. E.; BAR-ZEEV, N.; FRENCH, N.; MASESA, C.; DENIS, B.; KENNEDY, N.; MALLEWA, J.; GORDON, M. A.; MSEFULA, C. L.; HEYDERMAN, R. S.; EVERETT, D. B.; FEASEY, N. A. Trends in antimicrobial resistance in bloodstream infection isolates at a large urban hospital in Malawi (1998–2016): a surveillance study. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 17, n. 10, p. 1042–1052, 2017. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30394-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30394-8). Acesso em 19 set. 2021.

NEIRA, R. A. Q.; HAMACHER, S.; JAPIASSU, A. M. Epidemiology of sepsis in Brazil: Incidence, lethality, costs, and other indicators for Brazilian Unified Health System hospitalizations from 2006 to 2015. **Plos one**, v. 13, n. 4, p. 1–15, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195873>. Acesso em 30 jul. 2021.

NATIONAL NOSOCOMIAL INFECTIONS SURVEILLANCE SYSTEM (NNIS). National Nosocomial Infections Surveillance System Report, data summary from January 1992 through June 2004. **American Journal of Infection Control**, v. 32, n. 8, p. 470–485, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/S0196655304005425>. Acesso em 30 ago. 2021.

PATRICK, S. W.; KAWAI, A. T.; KLEINMAN, K.; JIN, R.; VAZ, L.; GAY, C.; KASSLER, W.; GOLDMANN, D.; LEE, G. M. Health care-associated infections among critically ill children in the US, 2007-2012. **Pediatrics**, v. 134, n. 4, p. 705–712, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1542/peds.2014-0613>. Acesso em 30 jul. 2021.

PAUL, R.; NEUMAN, M. I.; MONUTEAUX, M. C.; MELENDEZ, E. Adherence to PALS sepsis guidelines and hospital length of stay. **Pediatrics**, v. 130, n. 2, p. e273–80, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1542/peds.2012-0094>. Acesso em 28 ago. 2021.

PREIDIS, G. A.; MCCOLLUM, E. D.; MWANSAMBO, C.; KAZEMBE, P. N.; SCHUTZE, G. E.; KLINE, M. W. Pneumonia and malnutrition are highly predictive of mortality among African children hospitalized with human immunodeficiency virus infection or exposure in the era of antiretroviral therapy. **The Journal of pediatrics**, v. 159, n. 3, p. 484–489, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.02.033>. Acesso em 24 jul. 2021.

RHEE, C.; WANG, R.; ZHANG, Z.; FRAM, D.; KADRI, S. S.; KLOMPAS, M. Epidemiology of hospital-onset versus community-onset sepsis in U.S. Hospitals and association with mortality: A retrospective analysis using electronic clinical data. **Critical Care Medicine**, v. 47, n. 9, p. 1169–1176, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003817>. Acesso em 19 ago. 2021.

ROLAIN, J. M.; ABAT, C.; JIMENO, M. T.; FOURNIER, P. E.; RAOULT, D. Do we need new antibiotics? **Clinical Microbiology and Infection**, v. 22, n. 5, p. 408–415, 2016. Disponível em <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2016.03.012>. Acesso em 21 jun. 2021.

RUDD, K. E.; JOHNSON, S. C.; AGESA, K. M.; SHACKELFORD, K. A.; TSOI, D.; KIEVLAN, D. R.; COLOMBARA, D. V.; IKUTA, K. S.; KISSOON, N.; FINFER, S.; FLEISCHMANN-STRUZEK, C.; MACHADO, F. R.; REINHART, K. K.; ROWAN, K.; SEYMOUR, C. W.; WATSON, R. S.; WEST, T. E.; MARINHO, F.; HAY, S. I.; LOZANO, R.; NAGHAVI, M. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. **The Lancet**, v. 395, n. 10219, p. 200–211, 2020. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32989-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32989-7). Acesso em 13 abr. 2021.

SCHNADOWER, D.; KUPPERMANN, N.; MACIAS, C. G.; FREEDMAN, S. B.; BASKIN, M. N.; ISHIMINE, P.; SCRIBNER, C.; OKADA, P.; BEACH, H.; BULLOCH, B.; AGRAWAL, D.; SAUNDERS, M.; SUTHERLAND, D. M.; BLACKSTONE, M. M.; SARNAIK, A.; MCMANEMY, J.; BRENT, A.; BENNETT, J.; PLYMALE, J. M.; SOLARI, P. Febrile infants with urinary tract infections at very low risk for adverse events and bacteremia. **Pediatrics**, v. 126, n. 6, p. 1074–1083, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1542/peds.2010-0479>. Acesso em 14 jul. 2021.

SCOTT, H. F.; DONOGHUE, A. J.; GAIESKI, D. F.; MARCHESE, R. F.; MISTRY, R. D. The utility of early lactate testing in undifferentiated pediatric systemic inflammatory response syndrome. **Academic Emergency Medicine**, v. 19, n. 11, p. 1276–1280, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/acem.12014>. Acesso em 10 jul. 2021.

SCOTT, H. F.; BROU, L.; DEAKYNE, S. J.; KEMPE, A.; FAIRCLOUGH, D. L.; BAJAJ, L. Association between early lactate levels and 30-day mortality in clinically suspected sepsis in children. **JAMA Pediatrics**, v. 171, n. 3, p. 249–255, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2016.3681>. Acesso em 10 jul. 2021.

SEMLER, M. W.; SELF, W. H.; WANDERER, J. P.; EHRENFELD, J. M.; WANG, L.;

BYRNE, D. W.; STOLLINGS, J. L.; KUMAR, A. B.; HUGHES, C. G.; HERNANDEZ, A.; GUILLAMONDEGUI, O. D.; MAY, A. K.; WEAVIND, L.; CASEY, J. D.; SIEW, E. D., SHAW, A. D.; BERNARD, G. R.; RICE, T. W.; SMART Investigators and the Pragmatic Critical Care Research Group. Balanced Crystalloids versus Saline in Critically Ill Adults. **New England Journal of Medicine**, v. 378, n. 9, p. 829–839, 2018. Disponível em <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1711584>. Acesso em 10 jul. 2021.

SEN, A.; KEENER, C. M.; SILEANU, F. E.; FOLDES, E.; CLERMONT, G.; MURUGAN, R.; KELLUM, J. A. Chloride content of fluids used for large-volume resuscitation is associated with reduced survival. **Critical Care Medicine**, v. 45, n. 2, p. e146-e153, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002063>. Acesso em 11 jul. 2021.

SIEVERT, D. M.; RICKS, P.; EDWARDS, J. R.; SCHNEIDER, A.; PATEL, J.; SRINIVASAN, A.; KALLEN, A.; LIMBAGO, B.; FRIDKIN, S. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009-2010. **Infection control and hospital epidemiology**, v. 34, n. 1, p. 1–14, 2013. Disponível em <https://doi.org/10.1086/668770>. Acesso em 21 jul. 2021.

SINGER, M.; DEUTSCHMAN, C. S.; SEYMOUR, C. W.; SHANKAR-HARI, M.; ANNANE, D.; BAUER, M.; BELLOMO, R.; BERNARD, G. R.; CHICHE, J. D.; COOPERSMITH, C. M.; HOTCHKISS, R. S.; LEVY, M. M.; MARSHALL, J. C.; MARTIN, G. S.; OPAL, S. M.; RUBENFELD, G. D.; VAN DER POLL, T.; VINCENT, J. L.; ANGUS, D. C. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 315, n. 8, p. 801–810, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>. Acesso em 20 jul. 2021

SOUZA, D. C.; OLIVEIRA C., F BOSSA, A. S. MACHADO, F. R. Campanha De Sobrevivência a Sepse Protocolo Clínico Pediátrico 2019. **Instituto latino americano de sepse (ILAS)** , v. 3, 2019. Disponível em: <https://ilas.org.br/assets/arquivos/ferramentas/pediatria/protocolo-de-tratamento-pediatria.pdf>. Aesso em 30 jul. 2021.

SOUZA, D. C.; SHIEH, H. H.; BARREIRA, E. R.; VENTURA, A. M.; BOUSSO, A.; TROSTER, E. J. Epidemiology of sepsis in children admitted to PICUs in South America. **Pediatric Critical Care Medicine**, v. 17, n. 8, p. 727–734, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000000847>. Acesso em 15 ago. 2021.

TACCONELLI, E.; CATALDO, M. A.; DANCER, S. J.; DE ANGELIS, G.; FALCONE, M.; FRANK, U.; KAHLMETER, G.; PAN, A.; PETROSILLO, N.; RODRÍGUEZ-BAÑO, J.; SINGH, N.; VENDITTI, M.; YOKOE, D. S.; COOKSON, B. ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients. **Clinical**

**Microbiology and Infection**, v. 20, n. 1, p. 1-55, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12427>. Acesso em 31 jul. 2021.

TAUFFER, J.; CARMELLO, S. K. M.; BERTICELLI, M. C.; ZACK, B. T.; KASSIM, M. J. N.; ALVES, D. C. I.; COSTA, A. M. Caracterização das infecções relacionadas à assistência à saúde em um hospital de ensino. **Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção**, v. 9, n. 3, p. 248–253, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.17058/reci.v9i3.12976>. Acesso em 15 out. 2021.

TEERAWATTANAPONG, N.; KENGKLA, K.; DILOKTHORNSAKUL, P.; SAOKAEW, S.; APISARNTHANARAK, A.; CHAIYAKUNAPRUK, N. Prevention and control of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in adult intensive care units: A systematic review and network meta-analysis. **Clinical Infectious Diseases**, v. 64, n. 2, p. S51-S60, 2017 Disponível em : <https://doi.org/10.1093/cid/cix112>. Acesso em 14 ago. 2021.

TRIPPELLA, G.; GALLI, L.; DE MARTINO, M.; LISI, C.; CHIAPPINI, E. Procalcitonin performance in detecting serious and invasive bacterial infections in children with fever without apparent source: a systematic review and meta-analysis. **Expert Review of Anti-Infective Therapy**, v. 15, n. 11, p. 1041–1057, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/14787210.2017.1400907>. Acesso em 14 ago. 2021.

UMSCHEID, C. A.; MITCHELL, M. D.; DOSHI, J. A.; AGARWAL, R.; WILLIAMS, K.; BRENNAN, P. J. Estimating the Proportion of Healthcare-Associated Infections That Are Reasonably Preventable and the Related Mortality and Costs. **Infection Control & Hospital Epidemiology**, v. 32, n. 2, p. 101–114, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1086/657912>. Acesso em 15 jul. 2021.

URREA, M.; PONS, M.; SERRA, M.; LATORRE, C.; PALOMEQUE, A. Prospective incidence study of nosocomial infections in a pediatric intensive care unit. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 22, n. 6, p. 490–493, 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/01.inf.0000069758.00079.d3>. Acesso em 16 set. 2021.

WEINER-LASTINGER, L. M.; ABNER, S.; EDWARDS, J. R.; KALLEN, A. J.; KARLSSON, M.; MAGILL, S. S.; POLLOCK, D.; SEE, I.; SOE, M. M.; WALTERS, M. S.; DUDECK, M. A. Antimicrobial-resistant pathogens associated with pediatric healthcare-associated infections: Summary of data reported to the National Healthcare Safety Network, 2015-2017. **Infection Control and Hospital Epidemiology**, v. 41, n. 1, p. 19–30, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1017/ice.2019.297>. Acesso em 30 jun. 2021.

WEISS, S. L.; FITZGERALD, J. C.; BALAMUTH, F.; ALPERN, E. R.; LAVELLE, J.; CHILUTTI, M.; GRUNDMEIER, R.; NADKARNI, V. M.; THOMAS, N. J. Delayed antimicrobial therapy increases mortality and organ dysfunction duration in pediatric sepsis. **Critical Care Medicine**, v. 42, n. 11, p. 2409–2417, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000509>. Acesso em 30 ago. 2021.

WEISS, S. L.; FITZGERALD, J. C.; PAPPACHAN, J.; WHEELER, D.; JARAMILLO-

BUSTAMANTE, J. C.; SALLOO, A.; SINGHI, S. C.; ERICKSON, S.; ROY, J. A.; BUSH, J. L.; NADKARNI, V. M.; THOMAS, N. J. 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, 2015a. Disponível em: <https://doi.org/10.1164/rccm.201412-2323OC>. Acesso em 13 set. 2021.

WEISS, S. L.; FITZGERALD, J. C.; MAFFEI, F. A.; KANE, J. M.; RODRIGUEZ-NUNEZ, A.; HSING, D. D.; FRANZON, D.; KEE, S. Y.; BUSH, J. L.; ROY, J. A.; THOMAS, N. J.; NADKARNI, V. M. Discordant identification of pediatric severe sepsis by research and clinical definitions in the SPROUT international point prevalence study. **Critical Care**, v. 19, n. 1, p. 1–10, 2015b.

WEISS, S. L. et al. Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. **Intensive Care Medicine**, v. 46, n. 2, p. 10–67, 2020. Disponível em <https://doi.org/10.1186/s13054-015-1055-x>. Acesso em 30 jul. 2021.

WOODFORD, N.; LIVERMORE, D. M. Infections caused by Gram-positive bacteria: a review of the global challenge. **Journal of Infection**, v. 59, n. 1, p. 4-16, 2009. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0163-4453\(09\)60003-7](https://doi.org/10.1016/S0163-4453(09)60003-7). Acesso em 16 set. 2021.

YO, C.; HSIEH, P. S.; LEE, S. H.; WU, J. Y.; CHANG, S. S.; TASI, K. C.; LEE, C. C. Comparison of the test characteristics of procalcitonin to C-reactive protein and leukocytosis for the detection of serious bacterial infections in children presenting with fever without source: a systematic review and meta-analysis. **Ann Emerg Med.**, v. 60, n. 5, p. 591-600, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2012.05.027>. acesso em 08 no. 2021.

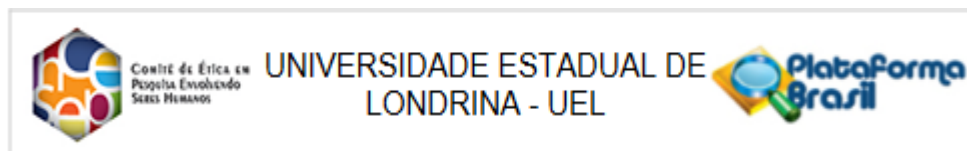
ZHANG, Y.; GUO, L. Y.; SONG, W. Q.; WANG, Y.; DONG, F.; LIU, G. Risk factors for carbapenem-resistant K. pneumoniae bloodstream infection and predictors of mortality in Chinese paediatric patients. **BMC Infectious Diseases**, v. 18, n. 1, p. 1–10, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3160-3>. Acesso em 17 ago. 2021.

ZINGG, W.; HOPKINS, S.; GAYET-AGERON, A.; HOLMES, A.; SHARLAND, M.; SUETENS, C. Health-care-associated infections in neonates, children, and adolescents: an analysis of paediatric data from the European Centre for Disease Prevention and Control point-prevalence survey. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 17, n. 4, p. 381–389, 2017. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30517-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30517-5). Acesso em jul. 2021.

**ANEXOS**

## ANEXO A

### Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa



#### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** AVALIAÇÃO DAS INFECÇÕES RELACIONADAS À ASSISTÊNCIA À SAÚDE EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES

**Pesquisador:** NATALY TSUMURA INOCENCIO SOARES

**Área Temática:**

**Versão:** 3

**CAAE:** 28068119.6.0000.5231

**Instituição Proponente:** UNIVERSIDADE ESTADUAL DE LONDRINA

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 3.991.033

#### Apresentação do Projeto:

Estudo retrospectivo e prospectivo quantitativo com crianças e adolescentes <18 anos de idade internados ou atendidos no HU/UEL diagnosticados com IRAS (infecções relacionadas à assistência à saúde) de acordo com critérios do Ministério da Saúde/ANVISA ou que possuam fatores de risco para infecções (imunossupressão, extremos de idade, antibioticoterapia, internação em unidades de terapia intensiva, procedimentos invasivos e cirúrgicos). Para o estudo retrospectivo será realizado a coleta desde 2010 e, prospectivo, até 2023. A abordagem dos profissionais e estudantes será realizada por meio de questionário sobre o conhecimento sobre IRAS e sepse em <18 anos de idade antes e após a educação em saúde, utilizando-se metodologias ativas para o processo de ensino e aprendizagem dos participantes.

**Participantes da pesquisa:**

1500

**Critério de Inclusão:** Serão incluídos no estudo todos os <18 anos, diagnosticados com IRAS de acordo com a notificação na Comissão de Controle de Infecção Hospitalar, atendendo critérios do Ministério da Saúde, e com fatores de risco para sepse: acamados ou restritos ao leito, com escala

<b>Endereço:</b> LABESC - Sala 14	<b>CEP:</b> 86.057-970
<b>Bairro:</b> Campus Universitário	
<b>UF:</b> PR <b>Município:</b> LONDRINA	
<b>Telefone:</b> (43)3371-5455	<b>E-mail:</b> cep268@uel.br



Comitê de Ética em  
Pesquisa Envolvendo  
Serres Humanos

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE  
LONDRINA - UEL



Continuação do Parecer: 3.991.033

de coma de Glasgow menor que 8, em uso de órteses ortopédicas que dificulta movimentação, imunossuprimidos (pacientes diagnosticados com Aids, doenças hematológicas e reumáticas em fase aguda, leucemia e neoplasia em tratamento de supressão imunológica, pré e pós transplantados e queimados), em ventilação mecânica por tubo endotraqueal, em uso de catéter vesical de longa permanência ou intermitente, cateteres vasculares centrais, cateter central de inserção periférica (PICC), cateteres venosos centrais para infusões venosas ou hemodiálise (monolúmen ou triplolúmen), cateteres umbilicais em neonatos e flebotomias.

**Critério de Exclusão:** Serão excluídos todos os <18 anos cuja comorbidade os coloca fora de possibilidades terapêuticas.

**Objetivo da Pesquisa:**

**Objetivo Primário:** Avaliar e implantar medidas de controle e prevenção das Infecções Relacionadas à Saúde e sepse entre menores de dezoito anos em hospital universitário público.

**Objetivo Secundário:**

- Caracterizar o grupo etário quanto às variáveis clínico-epidemiológicas;
- Identificar os fatores de risco para o desenvolvimento das IRAS e sepse, sítios das infecções e perfil de sensibilidade dos patógenos aos agentes antimicrobianos;
- Identificar as classes dos antimicrobianos mais utilizados no tratamento das IRAS e sepse;
- Realizar educação em saúde para os profissionais e estudantes da instituição sobre IRAS e sepse;
- Elaborar, validar, implantar e avaliar plataforma digital (curso online) sobre sepse e manejo da sepse como atividade de educação permanente em saúde dos profissionais e estudantes;
- Implementar protocolos para identificação e tratamento das IRAS e sepse;
- Analisar o impacto da implementação e seguimento dos protocolos de IRAS e sepse;
- Estimar os custos hospitalares relacionados à hospitalização de menores de dezoito anos com IRAS e sepse até o desfecho clínico.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

O estudo não oferece risco aos menores de 18 anos, tendo em vista que as medidas de prevenção das IRAS e sepse serão elaboradas com base nas diretrizes do Manual de Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde: Medidas de Prevenção de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BRASIL, 2013), que reúne as melhores evidências científicas sobre estratégias de prevenção e controle das IRAS e sepse.

[A brochura lista riscos de IRAS aos pacientes, porém supõe que não há riscos na pesquisa propriamente dita. Entendo que a pesquisa em si não exporá os pacientes aos riscos listados na

**Endereço:** LABESC - Sala 14

**Bairro:** Campus Universitário

**CEP:** 86.057-970

**UF:** PR

**Município:** LONDRINA

**Telefone:** (43)3371-5455

**E-mail:** csp268@uel.br



Conselho de Ética em  
Pesquisa Envolvendo  
Seres Humanos

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE  
LONDRINA - UEL



Continuação do Parecer: 3.991.033

bruchura, porém, os pacientes, no momento da internação, estarão expostos a estes riscos e eles devem ser citados, pois ainda que como pacientes eles não estejam conscientes desses riscos, como sujeitos de pesquisa, eles devem ser alertados]

**4.4.2 Risco para IRAS** As crianças e adolescentes serão classificadas com risco para adquirir infecção de acordo com critérios listados abaixo:

**Risco para Pneumonia:** todas as crianças e adolescentes acamadas ou restritas ao leito, com escala de coma de Glasgow menor que 8, em uso de órteses ortopédicas que dificulta a movimentação e deambulação, imunossuprimidos (pacientes diagnosticados com aids, doenças hematológicas e reumáticas em fase aguda, leucemia e neoplasia em tratamento de supressão imunológica, pré e pós transplantados) e em ventilação mecânica por tubo endotraqueal ou traqueostomia.

**Risco para Infecção do Trato Urinário:** todas as crianças e adolescentes em uso de sonda vesical de longa permanência e intermitente, independente dos fatores intrínsecos dos <18 anos de idade, crianças com má formação de vias urinárias.

**Risco para Infecção da Corrente Sanguínea:** todas as crianças e adolescentes em uso de cateteres vasculares centrais, como cateteres totalmente implantados, cateter central de inserção periférica (PICC), cateteres venosos centrais para infusões venosas ou hemodiálise (monolúmen ou triplolúmen), cateteres umbilicais em neonatos e flebotomias.

**Benefícios:** Significativas reduções nas taxas de IRAS e sepse têm sido mostradas por instituições que aplicaram as medidas preventivas recomendadas pelos órgãos de referência nacional e internacional (BRASIL, 2013). Além do benefício direto aos <18 anos de idade, com aumento da sobrevivência, a implantação das medidas preventivas para IRAS e sepse proporcionará a educação em saúde dos profissionais e estudantes da instituição quanto à assistência segura a este grupo etário no âmbito da prevenção das complicações infecciosas.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

pesquisa relevante na área de saúde hospitalar e prevenção de infecções

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Parecer do HU aprovando a realização da pesquisa (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DIRETORIA SUPERINTENDENTE PARECER N.º447 PROCESSO 13328.2019.71 ).

Folha de rosto assinada coordenadora do PPG em enfermagem da UEL (de onde se supõe que o trabalho é uma tese de doutoramento em andamento).

**Endereço:** LABESC - Sala 14

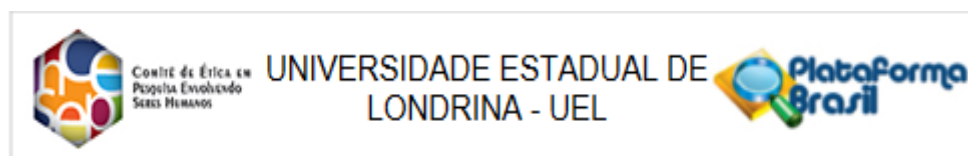
**Bairro:** Campus Universitário

**CEP:** 86.057-970

**UF:** PR **Município:** LONDRINA

**Telefone:** (43)3371-5455

**E-mail:** csp268@uel.br



Continuação do Parecer: 3.991.033

Termo de confidencialidade e sigilo assinado.

TCLE correto

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

aprovado

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Prezado(a) Pesquisador(a),

Este é seu parecer final de aprovação, vinculado ao Comitê de Ética em Pesquisas Envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual de Londrina. É sua responsabilidade apresenta-Lo aos órgãos e/ou instituições pertinentes.

Ressaltamos, para início da pesquisa, as seguintes atribuições do pesquisador, conforme Resolução CNS 466/2012 e 510/2016:

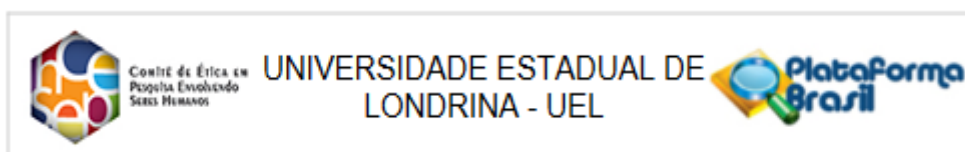
A responsabilidade do pesquisador é indelegável e indeclinável e compreende os aspectos éticos e legais, cabendo-lhe:

- conduzir o processo de Consentimento e de Assentimento Livre e Esclarecido;
- apresentar dados solicitados pelo sistema CEP/CONEP a qualquer momento;
- desenvolver o projeto conforme delineado, justificando, quando ocorridas, a sua mudança ou interrupção;
- elaborar e apresentar os relatórios parciais e final;
- manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período mínimo de 5 (cinco) anos após o término da pesquisa;
- encaminhar os resultados da pesquisa para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores e pessoal técnico integrante do projeto;
- justificar fundamentadamente, perante o sistema CEP/CONEP, interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Coordenação CEP/UEL.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

<b>Endereço:</b> LABESC - Sala 14	<b>CEP:</b> 86.057-970
<b>Bairro:</b> Campus Universitário	
<b>UF:</b> PR	<b>Município:</b> LONDRINA
<b>Telefone:</b> (43)3371-5455	<b>E-mail:</b> cep268@uel.br



Continuação do Parecer: 3.991.033

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1391672.pdf	22/04/2020 10:44:17		Aceito
Outros	Termo_de_confidencialidade.pdf	22/04/2020 10:43:38	NATALY TSUMURA INOCENCIO	Aceito
Outros	Projeto_IRAS.pdf	22/04/2020 10:42:18	NATALY TSUMURA INOCENCIO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	16/04/2020 13:29:58	NATALY TSUMURA SOARES	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	ParecerHU.pdf	16/01/2020 20:31:59	Jaqueline Dario Capobiango	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.pdf	05/07/2019 11:56:22	NATALY TSUMURA SOARES	Aceito
Folha de Rosto	Folha_rosto.pdf	05/07/2019 11:32:57	NATALY TSUMURA INOCENCIO	Aceito
Outros	Termo_Confidencialidade_Sigilo.pdf	03/07/2019 23:04:00	NATALY TSUMURA INOCENCIO	Aceito
Outros	FICHA_NOTIFICACAO_INFECCAO.pdf	03/07/2019 23:00:56	NATALY TSUMURA INOCENCIO	Aceito
Outros	Check_list.pdf	03/07/2019 22:56:46	NATALY TSUMURA INOCENCIO	Aceito
Outros	Protocolo_sepse.pdf	03/07/2019 22:55:23	NATALY TSUMURA INOCENCIO	Aceito
Outros	Pre_Testes.pdf	03/07/2019 22:53:27	NATALY TSUMURA INOCENCIO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	consentimento.pdf	03/07/2019 18:24:09	NATALY TSUMURA SOARES	Aceito

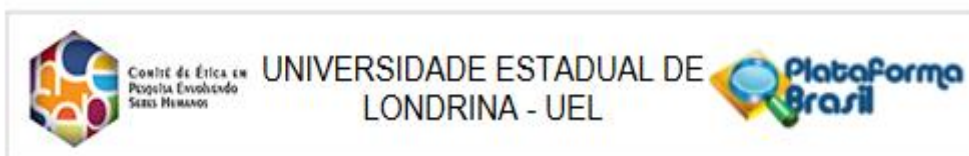
**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Endereço:** LABESC - Sala 14  
**Bairro:** Campus Universitário **CEP:** 86.057-970  
**UF:** PR **Município:** LONDRINA  
**Telefone:** (43)3371-5455 **E-mail:** cep268@uel.br



Continuação do Parecer: 3.891.033

LONDRINA, 26 de Abril de 2020

---

**Assinado por:**  
**Adriana Lourenço Soares Russo**  
**(Coordenador(a))**

**Endereço:** LABESC - Sala 14

**Bairro:** Campus Universitário

**UF:** PR

**Telefone:** (43)3371-5455

**Município:** LONDRINA

**CEP:** 86.057-970

**E-mail:** cep268@uel.br

