

Daniela Carla Souza^{1,2}, Eliane Roseli Barreira^{1,3}, Hwei Hsin Shieh¹, Andrea Maria Cordeiro Ventura¹, Albert Bouso^{4,5}, Eduardo Juan Troster^{6,7}, em nome do Grupo LAPSES

1.Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica, Hospital Universitário, Universidade de São Paulo - São Paulo (SP), Brasil.

2.Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica, Hospital Sírio-Libanês - São Paulo (SP), Brasil.

3.Departamento de Emergência, Hospital Israelita Albert Einstein - São Paulo (SP), Brasil.

4.Departamento de Pediatria, Escola Médica, Hospital Israelita Albert Einstein - São Paulo (SP), Brasil.

5.Hospital Municipal Vila Santa Catarina - São Paulo (SP), Brasil.

6.Departamento de Medicina, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo - São Paulo (SP), Brasil.

7.Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica, Hospital Israelita Albert Einstein - São Paulo (SP), Brasil.

Conflitos de interesse: Nenhum.

Submetido em 13 de fevereiro de 2020

Aceito em 25 de junho de 2020

Autor correspondente:

Daniela Carla de Souza

Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica

Hospital Universitário, Universidade de São Paulo

Avenida Professor Lineu Prestes, 2.565

CEP: 05508-000 - São Paulo (SP), Brasil

E-mail: daniela@hu.usp.br

Editor responsável: José Roberto Fioretto

DOI: 10.5935/0103-507X.20210030

Prevalência e desfechos da sepse em crianças internadas em hospitais públicos e privados na América Latina: um estudo observacional multicêntrico

Prevalence and outcomes of sepsis in children admitted to public and private hospitals in Latin America: a multicenter observational study

RESUMO

Objetivo: Relatar a prevalência e os desfechos da sepse em crianças admitidas em hospitais públicos e privados na América Latina.

Métodos: Análise post-hoc dos dados do *Latin American Pediatric Sepsis Study* (LAPSES), um estudo de coorte que avaliou a prevalência e os desfechos da sepse em crianças admitidas em 21 unidades de terapia intensiva pediátricas de cinco países latino-americanos.

Resultados: Dentre os 464 pacientes com sepse, 369 (79,5%) foram admitidos em hospitais públicos e 95 (20,5%) em privados. Em comparação com os admitidos em hospitais privados, os pacientes com sepse admitidos em hospitais públicos não diferiram em termos de idade, sexo, condição de imunização, tempo de permanência no hospital ou tipo de admissão, porém tiveram incidência mais alta de choque séptico, escores *Pediatric Risk of Mortality* (PRISM), *Pediatric Index of Mortality 2* (PIM 2) e *Pediatric Logistic Organ Dysfunction* (PELOD) mais altos e taxas mais elevadas de doenças de base e analfabetismo materno. A proporção entre pacientes admitidos a partir de enfermarias pediátricas e mortalidade relacionada à sepse foi mais

alta nos hospitais públicos. A análise multivariada não mostrou qualquer correlação entre mortalidade e tipo de hospital, porém, nos hospitais públicos, a mortalidade se associou com níveis mais altos de gravidade no momento da admissão à unidade de terapia intensiva.

Conclusão: Nesta amostra de crianças admitidas em condições críticas em cinco países latino-americanos, a prevalência de choque séptico nas primeiras 24 horas da admissão e a mortalidade relacionada à sepse foram mais elevadas em hospitais públicos do que nos privados. A mortalidade relacionada à sepse mais elevada em crianças admitidas em unidades de terapia intensiva pediátrica de hospitais públicos se associou com maior gravidade por ocasião da admissão à unidade de terapia intensiva, porém não com o tipo de hospital. São necessários novos estudos para elucidar as causas da maior prevalência e mortalidade de sepse pediátrica em hospitais públicos.

Descritores: Sepse; Choque séptico; Estado terminal; Criança; Hospitais públicos; Hospitais privados; América Latina; Unidades de terapia intensiva; Unidades de terapia intensiva pediátrica; Prevalência; Mortalidade

INTRODUÇÃO

A sepse é um ônus para a saúde de crianças em todo o mundo. Não apenas a sepse é uma condição de risco à vida, como representa o consumo de significativa quantidade de recursos para seu tratamento.⁽¹⁻⁵⁾ A despeito dos esforços globais para



melhorar o diagnóstico e o tratamento da sepse pediátrica, como no caso das diretrizes do *American College of Chest Physicians/Pediatric Advanced Life Support* (ACCM/PALS), para suporte hemodinâmico na sepse pediátrica,⁽⁶⁾ e das diretrizes da Campanha Sobrevivendo à Sepse (CSS),^(7,8) a mortalidade relacionada à sepse continua alta, e essa doença se constitui em crescente questão de saúde, que é frequentemente negligenciada.⁽²⁻⁴⁾ Esse problema é ainda mais preocupante nos países de baixa e média renda, nos quais as taxas baixas de cobertura vacinal e as más condições sanitárias acarretam elevada frequência de moléstias infecciosas.⁽⁹⁻¹¹⁾ Não obstante, os dados epidemiológicos a respeito da sepse pediátrica em países em desenvolvimento ainda são escassos e incompletos.

Em 2015, a Organização Mundial da Saúde (OMS) relatou que ocorreram 5,9 milhões de óbitos em crianças abaixo dos 5 anos de idade. Em sua maioria, essas mortes ocorreram em países em desenvolvimento e foram relacionadas com moléstias infecciosas graves, como pneumonia, diarreia e malária, nas quais o termo “grave” foi utilizado para descrever condições clínicas com sinais de má perfusão, como acidose e hipotensão, marcos da sepse grave e choque séptico.⁽⁹⁾ Esses dados sugerem que, nos países em desenvolvimento, a sepse é uma importante causa de óbitos em crianças.

Os dados da América Latina até aqui publicados em relação à sepse em pediatria são limitados. A maior parte da informação é derivada de estudos com pequenas amostras e populações heterogêneas. Esses estudos revelam elevada mortalidade relacionada à sepse pediátrica, que varia de 25% a 67%.^(12,13) A literatura também sugere que fatores socioeconômicos podem influenciar tanto na incidência quanto nos desfechos da sepse na América Latina.⁽¹⁴⁻¹⁶⁾ Acrescenta-se que também se documentou substancial desigualdade na disponibilidade e no acesso a serviços de saúde, assim como os desfechos piores em pacientes com sepse admitidos em hospitais públicos de países em desenvolvimento.^(14,17-20) Tais aspectos são especialmente relevantes em países latino-americanos, como o Brasil, onde apenas 20% a 25% da população tem acesso a um seguro de assistência médica privada.⁽²¹⁾

As diferenças em termos de prevalência e desfechos da sepse pediátrica entre hospitais públicos e privados nunca foram investigadas na América Latina. O objetivo deste estudo foi relatar a prevalência de sepse nas primeiras 24 horas após a admissão e a mortalidade relacionada à sepse em unidades de terapia intensiva (UTIs) pediátricas de hospitais públicos e privados na América Latina.

MÉTODOS

Conduzimos uma análise *post hoc* dos dados referentes ao *Latin American Pediatric Sepsis Study* (LAPSES),⁽²²⁾ um

estudo observacional multicêntrico, prospectivo, realizado entre junho e setembro de 2011 em 21 UTIs pediátricas de cinco países latino-americanos (Brasil, Argentina, Chile, Paraguai e Equador). Foram convidadas para participar as UTIs pediátricas afiliadas à *Sociedad Latinoamericana de Cuidados Intensivos Pediátricos* (SLACIP). No LAPSES, todas as crianças entre 29 dias e 17 anos de idade admitidas durante o período do estudo em uma UTI pediátrica participante foram consideradas elegíveis para inscrição. Excluíram-se do estudo os pacientes admitidos à UTI pediátrica para procedimentos ou readmitidos dentro de 72 horas após alta da UTI pediátrica, assim como aqueles em cuidados paliativos. O protocolo do LAPSES foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa de todos os centros participantes. Obteve-se a assinatura de um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido por parte dos guardiães legais de todos os pacientes participantes.

Para todos os pacientes, dentro das primeiras 24 horas após admissão em UTI pediátrica, registraram-se as características clínicas e demográficas; os dados laboratoriais; os escores *Pediatric Index of Mortality 2* (PIM 2), *Pediatric Risk of Mortality* (PRISM) e *Pediatric Logistic Organ Dysfunction* (PELOD); a origem do paciente (pronto-socorro – PS –, enfermarias de pediatria ou outros hospitais) e o nível de educação materna (como indicador da condição socioeconômica). Registraram-se também o tempo de permanência na UTI pediátrica e a mortalidade, quando da alta da UTI pediátrica ou óbito. Definiram-se sepse, sepse grave e choque séptico conforme os critérios da *International Pediatric Sepsis Consensus Conference*,⁽²³⁾ e definiu-se síndrome de falência de múltiplos órgãos (SFMO) como a presença de disfunção de dois ou mais órgãos segundo o PELOD. Os pacientes foram acompanhados até a alta da UTI pediátrica ou óbito. Os pacientes que ainda se encontravam na UTI pediátrica no último dia do estudo foram contabilizados como sobreviventes.

Neste estudo, definiu-se hospital público como aquele para o qual a principal fonte de recursos era o sistema público de saúde, independentemente de proporcionar atendimento ao público privado ou ter parceria com instituições privadas. Definiu-se hospital privado como aquele cujo financiamento é primariamente oriundo dos próprios pacientes ou de empresas de seguro-saúde, e hospital de ensino como os afiliados a faculdades de medicina ou universidades.⁽²⁴⁾ Registraram-se também os aspectos relativos ao hospital e à UTI pediátrica, como tipo de financiamento, tipo de hospital (pediátrico, materno-infantil ou não pediátrico), número de leitos, estrutura física e disponibilidade de recursos materiais e humanos.

Análise estatística

As variáveis categóricas são expressas como frequência absoluta ou relativa e foram comparadas com utilização dos testes do qui-quadrado de Pearson ou exato de Fisher. As variáveis contínuas são expressas como a média \pm desvio-padrão (DP), ou como a mediana e as faixas interquartis (IQR), segundo a distribuição, tendo sido comparadas com a utilização dos testes de Mann-Whitney ou de Kruskal-Wallis. A prevalência de sepse foi definida como a proporção entre o número de pacientes que tiveram diagnóstico de sepse nas primeiras 24 horas após a admissão e o número total de pacientes incluídos no estudo. Os resultados são relatados como números absolutos, percentagens e respectivos intervalos de confiança de 95% (IC95%). A associação de sepse com mortalidade na UTI pediátrica foi avaliada com um modelo de regressão logística múltipla que incluiu as variáveis que mostraram níveis de significância $\leq 0,20$ na análise univariada. Considerou-se valor bicaudal de $p < 0,05$ como significativo. A análise estatística foi conduzida com utilização do programa *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS), versão 20, (Chicago, IL, Estados Unidos).

RESULTADOS

Treze hospitais públicos e oito particulares, todos localizados em áreas urbanas, fizeram parte do estudo, compreendendo um total de 257 leitos de UTI pediátrica. Em razão dos diferentes momentos de aprovação do estudo pelos Comitês de Ética em Pesquisa, o período de coleta de dados foi diferente entre as UTIs pediátricas participantes: 4 meses em nove, 3 meses em oito e 2 meses em quatro das UTIs pediátricas. As características das UTIs pediátricas são apresentadas na tabela 1. Em geral, os hospitais públicos e privados foram semelhantes com relação à sua estrutura física e sua disponibilidade de equipamentos, materiais e recursos humanos. Uma proporção maior de UTIs pediátricas tinha terapeutas respiratórios em tempo integral e proporcionava tratamento de pacientes de trauma e cirurgia cardíaca, enquanto uma proporção maior de hospitais públicos tinha residentes em pediatria em atuação diária.

Durante o período do estudo, 1.583 pacientes foram admitidos às UTIs pediátricas e 1.090 foram incluídos no estudo (Figura 1). A distribuição de pacientes segundo o país de origem foi: 599 (55%) no Brasil, 268 (24,6%) na Argentina, 129 (11,8%) no Chile, 69 (6,3%) no Paraguai e 23 (2,3%) no Equador. Dentre os 464 pacientes que cumpriram os critérios de sepse, 369 (79,5%) foram admitidos em hospitais públicos e 95 (20,5%) em privados.

A prevalência acumulada de sepse, sepse grave e choque séptico em hospitais públicos *versus* privados foi, respectivamente, de 43,8% *versus* 38,3% ($p = 0,12$), 26,8% *versus* 22,6% ($p = 0,17$) e 21,5% *versus* 14,1% ($p = 0,01$).

As comparações das características demográficas e dos tratamentos administrados aos pacientes com sepse nos hospitais públicos e privados são mostradas na tabela 2. Não observamos diferenças em termos de sexo, idade, condição de imunização, tipo de admissão ou tempo de permanência na UTI pediátrica. A gravidade na admissão na UTI pediátrica foi maior nos pacientes com sepse admitidos em hospitais públicos do que nos hospitais privados, como mostram níveis mais altos dos PRISM ($12,7 \pm 8,5$ *versus* $10,1 \pm 7,5$; $p = 0,005$), PIM 2 ($13,1 \pm 18,6$ *versus* $10,9 \pm 18,3$; $p < 0,01$) e PELOD ($11,2 \pm 9,8$ *versus* $5,7 \pm 7,2$; $p < 0,01$), assim como o número de falências de órgãos ($2,1 \pm 1,4$ *versus* $1,1 \pm 1$; $p < 0,01$). Pacientes com sepse admitidos em hospitais públicos também apresentavam maior prevalência de comorbidades (46,5% *versus* 29,8%; $p = 0,003$), imunodeficiência (16,2% *versus* 3,2%; $p = 0,007$) e analfabetismo materno (36,1% *versus* 17,9%; $p < 0,01$). Os pacientes dos hospitais públicos foram admitidos mais frequentemente das enfermarias de pediatria (34,5% *versus* 23,4%; $p = 0,03$) e tinham maior frequência de ventilação mecânica (70,7% *versus* 55,3%; $p < 0,01$) e transfusão de hemoderivados (43,1 *versus* 26,6%; $p < 0,01$) do que os de hospitais privados.

As comparações entre sobreviventes e não sobreviventes são apresentadas na tabela 3. A mortalidade relacionada à sepse foi significativamente mais elevada entre os pacientes admitidos em UTIs pediátricas de hospitais públicos, em comparação com os admitidos em UTIs pediátricas de hospitais privados (16,5% *versus* 5,3%; $p = 0,005$), assim como a proporção de óbitos dentro das primeiras 24 horas após a admissão (4,5% *versus* 0; $p < 0,01$). Nos hospitais públicos, uma em cada quatro mortes por sepse ocorreu durante as primeiras 24 horas após a admissão em UTI pediátrica, enquanto nas unidades privadas não se observou qualquer óbito nas primeiras 24 horas. Não observamos qualquer diferença significativa entre as UTIs pediátricas públicas e privadas com relação à mortalidade de pacientes estratificados por grau de gravidade (Tabela 2).

Após análise multivariada, PRISM (odds ratio - OR = 1,06; IC95% 1,02 - 1,11; $p = 0,005$), PELOD (OR = 1,06; IC95% 1,02 - 1,11; $p = 0,001$), presença de duas ou mais comorbidades (OR = 2,74; IC95% 1,40 - 5,36; $p = 0,001$) e admissão a partir das enfermarias de pediatria (OR = 2,44; IC95% 1,19 - 5,01; $p = 0,015$) permaneceram associados com a mortalidade em pacientes de sepse, porém não mais se observou uma associação

Tabela 1 - Comparações entre unidades de terapia intensiva pediátricas públicas e privadas: características físicas, recursos em equipamentos e humanos

Variável	Pública	Privada	Valor de p
Características gerais e estrutura física			
Tipo de hospital			0,48
Hospital geral	9 (69,2)	7 (87,5)	
Hospital pediátrico	3 (23,1)	1 (12,5)	
Maternidade	1 (7,7)	0	
Tipo de UTI			0,92
Neonatal e pediátrica	3 (23,1)	2 (25)	
Pediátrica	9 (69,2)	5 (62,5)	
Adulta e pediátrica	1 (7,1)	1 (12,5)	
UTI pediátrica especializada			> 0,99
Não	12 (92,3)	8 (100)	
Oncológica	1 (7,7)	0	
Número de leitos no hospital			0,05
< 100	0	2 (25)	
100 – 500	11 (84,6)	6 (75)	
> 500	2 (15,4)	0	
Número de leitos na UTI pediátrica	11,5 ± 6,0	13,8 ± 4,9	0,21
Tratamento de pacientes de trauma	6 (46,2)	8 (100)	0,01
Tratamento de pacientes cirúrgicos	3 (23,1)	6 (75)	0,03
Tratamento de pacientes neurocirúrgicos	10 (76,9)	8 (100)	0,25
Tratamento de pacientes de transplante de órgãos	4 (30,8)	0	0,13
Recursos humanos			
Chefe médico em tempo integral	5 (38,5)	4 (50)	0,67
Médico atendente em tempo integral	13 (100)	8 (100)	-
Médico especializado em terapia intensiva pediátrica diariamente	12 (92,3)	5 (62,5)	0,25
Residente em pediatria diariamente	13 (100)	4 (50)	0,01
Assistente em terapia intensiva pediátrica diariamente	9 (69,2)	3 (37,5)	0,20
Enfermeiro de UTI em tempo integral	13 (100)	8 (100)	-
Chefe de enfermagem exclusivo para a UTI pediátrica	12 (92,3)	7 (87,5)	> 0,99
Enfermeiro atendente exclusivo para a UTI pediátrica	12 (92,3)	7 (87,5)	> 0,99
Proporção de enfermeiros por leito de UTI pediátrica até 1:10	12 (100)	6 (75)	0,14
Proporção de técnicos de enfermagem/leito de UTI pediátrica até 1:2	9 (69,2)	4 (57,1)	0,65
Terapeuta respiratório exclusivo para a UTI pediátrica	6 (46,2)	8 (100)	0,01
Nutricionista atuando na UTI pediátrica	10 (76,9)	7 (100)	0,52
Farmacêutico atuando na UTI pediátrica	6 (46,2)	4 (50)	> 0,99
Psicólogo atuando na UTI pediátrica	10 (76,9)	6 (75)	> 0,99
Terapeuta ocupacional atuando na UTI pediátrica	5 (38,5)	1 (12,5)	0,33
Estrutura física, equipamentos e serviços			
Monitor cardíaco/leito = 1:1	12 (92,3)	8 (100)	> 0,99
Oxímetro de pulso/leito = 1:1	12 (92,3)	8 (100)	> 0,99
Ventilador mecânico/leito = 1:1	12 (92,3)	8 (100)	> 0,99
Monitor de capnografia	10 (90,9)	7 (87,5)	> 0,99
Sistema de prescrição médica	6 (66,7)	6 (75)	> 0,99
VOAF	5 (38,5)	4 (50)	0,67
Ventilador não invasivo	13 (100)	8 (100)	-

Continua...

...Continuação

Monitoramento contínuo de pressão	12 (92,3)	8 (100)	> 0,99
Monitoramento de CO ₂	6 (46,2)	6 (75)	0,36
Monitoramento contínuo de SvO ₂	3 (23,1)	1 (12,5)	> 0,99
Monitoramento de pressão intracraniana	9 (69,2)	8 (100)	0,13
Monitoramento de mecânica respiratória	11 (84,6)	8 (100)	0,50
Monitoramento hemodinâmico invasivo	9 (69,2)	6 (75)	> 0,99
iNO	6 (46,2)	2 (25)	0,40
Análise laboratorial clínica em tempo integral	13 (100)	8 (100)	-
Banco de sangue em tempo integral	13 (100)	7 (87,5)	0,38
Centro cirúrgico em tempo integral	13 (100)	8 (100)	-
Serviço de radiologia em tempo integral	13 (100)	8 (100)	-
Ecocardiografia diária na UTI pediátrica	9 (75)	6 (75)	> 0,99
Tomografia computadorizada em tempo integral	13 (100)	8 (100)	-
Acesso à RM	8 (61,5)	5 (62,5)	> 0,99
Diálise peritoneal na UTI pediátrica	13 (100)	8 (100)	-
Hemodiálise na UTI pediátrica	10 (76,9)	4 (50)	0,346

UTI - unidade de terapia intensiva; VDAF - ventilação oscilatória de alta frequência; CO₂ - dióxido de carbono; SvO₂ - saturação venosa mista de oxigênio; iNO - óxido nítrico inalatório; RNM - ressonância magnética. Resultados expressos como n (%) ou média ± desvio padrão.

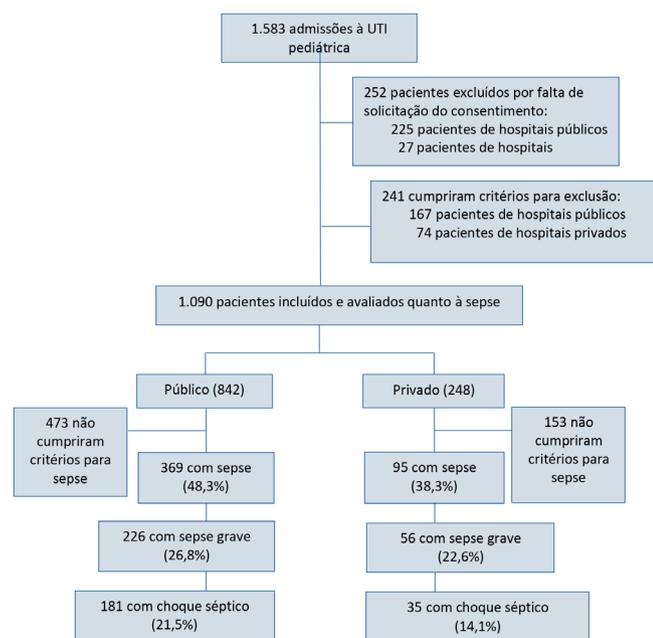


Figura 1 - Fluxograma dos pacientes neste estudo.

UTI - unidade de terapia intensiva.

significante entre o tipo de hospital (público ou privado) e mortalidade (OR = 1,46; IC95% 0,52 - 4,09; p = 0,477).

DISCUSSÃO

Nesta amostra de crianças em condições críticas de cinco países na América Latina, a prevalência de choque séptico dentro das primeiras 24 horas após admissão à UTI pediátrica foi significativamente mais alta em hospitais

públicos do que em hospitais privados. Nosso estudo mostra que, a despeito das diferenças não significantes observadas entre UTIs pediátricas públicas e privadas com relação às características físicas e à disponibilidade de recursos materiais e humanos, a mortalidade relacionada à sepse foi mais alta entre crianças admitidas em hospitais públicos. Essa diferença na mortalidade se associou com maior gravidade da doença quando da admissão, conforme mostram os escores mais altos de gravidade e falência de órgãos e a maior proporção de pacientes com comorbidades prévias e choque séptico na admissão.

Nosso estudo não elucidou a causa da maior prevalência de choque séptico dentro das primeiras 24 horas após admissão em UTI pediátrica e de maior mortalidade relacionada à sepse entre crianças admitidas em hospitais públicos. Essas diferenças podem estar relacionadas a níveis mais baixos de imunização, analfabetismo materno, número de comorbidades e gravidade da doença. Outros autores sugeriram que a gravidade da doença observada em pacientes com sepse admitidos à UTI pediátrica pode estar relacionada com o atraso no diagnóstico e no tratamento e a admissão tardia em hospital e UTI, acarretando maior mortalidade. Em estudo que avaliou os fatores associados com mortalidade por sepse em adultos admitidos em hospitais privados e públicos no Brasil, Conde et al. demonstraram que a admissão em hospitais públicos estava relacionada não apenas à maior mortalidade, mas também ao reconhecimento tardio da sepse e ao maior número de falências de órgãos quando da admissão à UTI.⁽²⁵⁾ Em ensaio bem delineado, Machado et al.⁽²⁶⁾ não observaram

Tabela 2 - Características clínicas e demográficas e intervenções terapêuticas administradas para pacientes com sepse em unidades de terapia intensiva pediátrica públicas e privadas

Variável	Pública n = 369	Privada n = 95	Valor de p
Características			
Idade em meses	11,3 [3,2 - 52,2]	13 [3,4 - 43]	0,77
Sexo masculino	188 (51,1)	54 (57,4)	0,27
PRISM	11 [6 - 17,3]	8 [5 - 14,8]	< 0,01
PIM 2	6,3 [1,9 - 15,1]	2,5 [1 - 8]	< 0,01
PELOD	11,2 ± 9,8	5,7 ± 7,2	< 0,01
Número de falências de órgãos (PELOD)	2,1 ± 1,4	1,1 ± 1	< 0,01
Permanência na UTI pediátrica em dias	7 [3 - 14]	8 [3 - 16]	0,41
Imunização completa	173 (74,2)	74 (81,3)	0,17
Analfabetismo materno	104 (36,1)	15 (17,9)	< 0,01
Origem da admissão			0,03
PS	154 (41,8)	55 (58,5)	
Enfermarias	127 (34,5)	22 (23,4)	
Centro cirúrgico	19 (5,2)	4 (4,3)	
Outro hospital	68 (18,5)	13 (13,8)	
Admissão por problema clínico	335 (91)	88 (93,6)	0,83
Condições crônicas	168 (46,5)	28 (29,8)	< 0,01
Imunodeficiência	59 (16,2)	3 (3,2)	< 0,01
Disfunção de órgãos			
Respiratória	249 (67,8)	61 (64,2)	0,50
Cardiovascular	201 (54,8)	21 (22,1)	< 0,01
Hepática	119 (32,6)	4 (4,3)	< 0,01
Neurológica	46 (12,5)	16 (16,8)	0,27
Hematológica	92 (25,1)	4 (4,2)	< 0,01
Renal	46 (12,5)	1 (1,1)	< 0,01
Terapias			
Ventilação mecânica	261 (70,7)	52 (55,3)	< 0,01
Fármacos vasoativos	168 (45,7)	34 (35,8)	0,08
Hemoderivados	158 (43,1)	25 (26,6)	< 0,01
Terapia de substituição renal	8 (2,2)	0	0,36
Prevalência			
Sepse	369 (43,8)	95 (38,3)	0,12
Sepse grave	226 (26,8)	56 (22,6)	0,17
Choque séptico	181 (21,5)	35 (14,1)	0,01
Mortalidade*			
Sepse	6 (1,7)	2 (2,1)	0,63
Sepse grave	8 (2,2)	0	0,09
Choque séptico	46 (12,7)	3 (3,2)	0,07
Óbito dentro de 24 horas após a admissão	16 (4,5)	0	< 0,01
Óbito após 24 horas da admissão	44 (12,1)	5 (5,2)	

PRISM - *Pediatric Risk of Mortality*; PIM 2 - *Pediatric Index of Mortality 2*; PELOD - *Pediatric Logistic Organ Dysfunction*; UTI - unidade de terapia intensiva; PS - pronto socorro. *458 pacientes (públicos = 363; privados = 95). Resultados expressos como mediana [intervalo interquartil] ou n (%).

Tabela 3 - Comparações entre sobreviventes e não sobreviventes (análise global)

Variável	Não sobreviventes (n = 65)	Sobreviventes (n = 393)	Análise univariada (valor de p)	Análise multivariada Valor de p; OR (IC95%)
Características				
Idade (meses)	16,6 [3,9 - 85,1]	11,5 [3,2 - 45,7]	0,398	-
Sexo feminino	39 (60)	178 (45,5)	0,03	NS
PRISM	17 [12,8 - 28]	9 [5 - 16]	<0,001	0,005; 1,06 (1,02 - 1,11)
PIM 2	13,8 [6,4 - 41,5]	4,8 [1,4 - 11,3]	<0,001	
PELOD	21 [11 - 30]	10 [1 - 12]	< 0,001	0,001; 1,06 (1,02 - 1,11)
Número de falências de órgãos	3 ± 1,4	1,7 ± 1,3	< 0,001	NA*
Permanência na UTI pediátrica em dias	8,3 ± 11,9	11,9 ± 15,4	< 0,001	NA*
Imunização completa	30 (83,3)	212 (75,2)	0,28	-
Analfabetismo materno	23 (49,9)	94 (29,7)	0,077	NA*
Origem da admissão			0,009	
PS	23 (35,4)	184 (47,1)		1,00
Enfermarias	33 (50,8)	114 (29,2)		0,015; 2,44 (1,19 - 5,01)
Centro cirúrgico	2 (3,1)	21 (5,4)		0,506; 1,80 (0,32 - 10,24)
Outro hospital	7 (10,8)	72 (18,4)		0,486; 1,42 (0,53 - 3,820)
Admissões por problema clínico	63 (96,9)	355 (90,8)	0,311	-
Número de condições crônicas			< 0,001	0,003
< 2	40 (61,5)	321 (81,9)		1,00
≥ 2	25 (38,5)	71 (18,1)		2,74 (1,4 - 5,36)
Disfunção de órgãos				
Respiratório	55 (85,9)	250 (63,8)	< 0,001	NA*
Cardiovascular	43 (67,2)	177 (45,2)	< 0,001	NA*
Hepático	34 (53,1)	88 (22,6)	< 0,001	NA*
Neurológico	14 (21,9)	48 (12,2)	0,037	NA*
Hematológico	25 (39,1)	71 (18,1)	< 0,001	NA*
Renal	18 (28,1)	29 (7,4)	< 0,001	NA*
Tipo de hospital				
Público	60 (92,3)	303 (77,1)	0,005	NS
Privado	5 (7,7)	90 (22,9)		

OR - odds ratio; IC95% - intervalo de confiança de 95%; NS - não significante; PRISM - *Pediatric Risk of Mortality*; PIM 2 - *Pediatric Index of Mortality 2*; PELOD - *Pediatric Logistic Organ Dysfunction*; UTI - unidade de terapia intensiva; NA - não se aplica; PS - pronto-socorro. A associação de sepse com mortalidade na UTI pediátrica foi avaliada com um modelo de regressão logística múltipla que incluiu as variáveis que mostram níveis de significância $\leq 0,20$ na análise univariada. *Uma variável significativa na análise univariada que não foi incluída na análise multivariada. Resultados expressos como mediana [intervalo interquartil], n (%) ou média \pm desvio-padrão.

diferença na mortalidade relacionada à sepse entre pacientes em hospitais privados e públicos, o que pode sugerir que melhores desfechos em pacientes com sepse não se relacionam simplesmente com a fonte de custeio, mas com características do sistema de saúde, educação sobre sepse e implantação de programas de melhoria da qualidade, que podem ser implementados com sucesso tanto em serviços de saúde públicos quanto privados.^(27,28)

Em outro estudo que avaliou a epidemiologia da sepse pediátrica na Colômbia, Jaramillo-Bustamante et al. relataram que cerca de 50% dos pacientes foram admitidos em estágio tardio de choque séptico, e mais de 40% tinham disfunção de múltiplos órgãos e

sistemas quando da admissão, o que resultou em elevada mortalidade (34%) entre essas crianças.⁽¹⁶⁾ Os autores sugeriram que a admissão tardia à UTI pediátrica estava relacionada com maior morbidade e mortalidade e resultou em custos sociais e econômicos mais elevados. Além disso, observaram que pacientes com baixa condição socioeconômica tinham maior probabilidade de adoecer do que pacientes com mais recursos: 75% das crianças sépticas foram classificadas no estrato mais baixo de nível socioeconômico, que não se relacionou com seu acesso a UTIs pediátricas privadas. A associação de mortalidade com gravidade da doença também foi relatada por Odetola et al., que mostraram que escores mais altos de

gravidade e maior número de comorbidades e disfunções de órgãos se associaram com maior mortalidade e maior tempo de permanência na UTI pediátrica, enquanto o tipo de hospital (hospital pediátrico ou não pediátrico) não.⁽²⁹⁾ Semelhantemente, em nosso estudo, a mortalidade relacionada à sepse se correlacionou com as características do paciente, como PRISM e PELOD, presença de duas ou mais comorbidades e admissão a partir das enfermarias, porém não com o tipo de hospital (público ou privado).

Estudos prévios identificaram possíveis barreiras ao diagnóstico e ao tratamento precoce de crianças com doenças graves, que podem explicar as más condições dos pacientes admitidos em hospitais públicos em nosso estudo.^(30,31) A primeira barreira se refere à falta de conhecimento público a respeito do problema, assim como a baixa condição socioeconômica da população admitida em hospitais públicos.^(15,30,32,33) Enquanto na Europa e nos Estados Unidos, documentou-se uma conscientização mínima sobre a sepse, indicadores socioeconômicos ruins, como baixa renda, analfabetismo e baixa escolaridade materna, foram associados com mortalidade infantil nos países em desenvolvimento.^(15,29,32) Em nosso estudo, pacientes com sepse admitidos em hospitais públicos mostraram prevalência mais alta de analfabetismo materno, o que pode ter contribuído para o atraso no diagnóstico e no tratamento. Gavidia et al., em El Salvador, observaram associação entre analfabetismo materno e sepse (OR = 3,06; IC95% 1,09 - 8,63; p = 0,034) em crianças submetidas a tratamento de câncer.⁽¹⁵⁾ Naquele país, ocorreram mais óbitos relacionados à infecção e à sepse entre os pacientes com maior tempo de deslocamento até o hospital (OR = 1,36; IC95% 1,03 - 1,81; p = 0,031) e em famílias com renda familiar anual menor que 2.000 dólares (OR = 13,90; IC95% 1,62 - 119,10; p = 0,016). Esses autores sugerem que a baixa condição socioeconômica (analfabetismo materno, tempos maiores de deslocamento e pobreza) se associa com atrasos no diagnóstico de infecções e sepse e no tratamento de crianças em condições críticas – e, conseqüentemente, com o prognóstico de tais pacientes.

Outras dificuldades identificadas poderiam estar relacionadas com um baixo e heterogêneo acesso aos serviços de saúde, o déficit de leitos em UTI pediátrica, a falta de serviços especializados para o transporte de crianças em condições críticas e os encaminhamentos tardios para a UTI pediátrica.^(18,19,34,35) Outro obstáculo se refere ao treinamento limitado dos pediatras de emergência e Atenção Primária para o reconhecimento precoce e o controle da sepse, assim como com baixa adesão às diretrizes da ACCM/PALS relativas à sepse em pediatria.⁽³⁶⁻³⁸⁾ Finalmente, o grau de especialização dos profissionais de saúde entre aqueles que

cuidam de crianças em condições críticas, pode também influenciar nos desfechos.^(38,39)

Em nosso estudo, em 25% dos casos, o óbito relacionado à sepse nos hospitais públicos ocorreu durante as primeiras 24 horas após a admissão à UTI pediátrica, enquanto nas unidades privadas não ocorreu qualquer óbito nas primeiras 24 horas. Achados similares foram relatados previamente. Recentemente, Weiss et al., em estudo observacional retrospectivo em dois hospitais pediátricos acadêmicos (PS e UTI pediátrica) nos Estados Unidos, observaram que 25% da mortalidade relacionada à sepse ocorreu dentro de 1 dia após o reconhecimento de sepse grave, e 35% ocorreram dentro de 3 dias.⁽⁴⁰⁾ Ao contrário da hipótese dos autores, o choque refratário que levou à morte precoce após reconhecimento da sepse não é raro na sepse grave em pediatria. Esses óbitos precoces, em geral, foram relacionados à demora no diagnóstico e no tratamento e à baixa adesão às diretrizes para suporte hemodinâmico na sepse pediátrica.

Outro ponto que surgiu é o fato de que, a despeito da maior gravidade dos pacientes admitidos às UTIs pediátricas públicas, não identificamos qualquer diferença entre hospitais públicos e privados em termos do tempo de permanência na UTI pediátrica. Esse achado pode ser devido aos óbitos precoces (nas primeiras 24 horas após admissão à UTI pediátrica) nos hospitais públicos, ou à alta tardia nas UTIs pediátricas privadas, nas quais a demanda por leitos é, em geral, menor. Contudo, o delineamento do estudo não nos permite avaliar as causas dessa similaridade entre os tempos de permanência na UTI pediátrica entre hospitais públicos e privados.

A baixa adesão às recomendações publicadas para sepse pode estar relacionada com a ausência de uniformidade nas condições para aplicar as diretrizes em diferentes serviços de saúde (isto é, PS ou UTI pediátrica, hospital público ou privado, país desenvolvido ou em desenvolvimento). Sugeriu-se que, para assegurar maior adesão e diminuir a mortalidade relacionada à sepse, as diretrizes de tratamento para sepse deveriam ser adaptadas às diferentes situações. Isso foi recentemente incluído nas novas diretrizes da *Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis-associated Organ Dysfunction in Children*.⁽⁸⁾ Uma maior ênfase nos esforços educacionais para otimizar a capacitação dos médicos no reconhecimento e no tratamento precoces da sepse pediátrica poderá também melhorar os desfechos.

Este é, até onde sabemos, o primeiro estudo a comparar a prevalência e os desfechos da sepse pediátrica entre UTIs pediátricas públicas e privadas na América Latina. A natureza multicêntrica e internacional deste estudo permitiu analisar

dados de pacientes de diversas áreas geográficas e distintos estratos socioeconômicos, contribuindo para um novo conhecimento a respeito dos cenários da sepse pediátrica nesse subcontinente. Estes achados indicam uma oportunidade de melhoria no cuidado das crianças sépticas nessa conjuntura. Contudo, devem-se reconhecer algumas limitações do estudo. Primeiramente, incluímos UTIs pediátricas de cinco países, todas localizadas em áreas urbanas, e a amostra não foi randomizada; assim, nossos resultados podem não representar amplamente o espectro da sepse pediátrica na América Latina. Em segundo lugar, os autores relataram a mortalidade na UTI pediátrica, porém não a mortalidade hospitalar. Entretanto, deve-se observar que o número de óbitos verificados em nossas UTIs pediátricas é certamente relacionado ao episódio de sepse propriamente dito, enquanto a mortalidade tardia, após alta da UTI pediátrica, pode ser devida a outros eventos não relacionados à sepse. Em terceiro lugar, cerca de um terço dos pacientes admitidos à UTI pediátrica não foram incluídos no estudo, em sua maioria em razão de admissão em finais de semana, quando os pesquisadores não estavam presentes. Em quarto lugar, embora não tenhamos observado diferenças em termos de estrutura física ou recursos humanos, não se pode afastar a possibilidade de diferenças entre as UTIs pediátricas privadas e públicas relativas a aspectos qualitativos, como educação continuada da equipe, qualidade dos equipamentos e presença de protocolos de controle da qualidade. Em quinto lugar, apesar do intervalo entre a coleta de dados e a publicação (dados colhidos em 2011 e estudo sendo publicado em 2021), a taxa de cobertura de seguros de saúde não variou significativamente entre a coleta dos dados e a publicação, com queda no número de beneficiários com acesso a um plano de saúde privado.⁽²¹⁾ Além disso, nos últimos anos, têm ocorrido poucas modificações nas diretrizes para sepse pediátrica e na infraestrutura na América Latina. Finalmente, não avaliamos o impacto das intervenções terapêuticas ou o tempo decorrido entre o início dos sintomas de sepse e o início da ressuscitação e admissão à UTI pediátrica, que são bem conhecidos como fatores que influenciam nos desfechos na sepse.

A diminuição da mortalidade infantil relacionada à sepse ainda é um desafio em todo o mundo. As questões relacionadas à sepse são ainda mais alarmantes nos países em desenvolvimento, onde as moléstias infecciosas são mais prevalentes e os recursos econômicos, limitados. A implantação de soluções simples para o diagnóstico e o tratamento da sepse, como programas educacionais para o público, treinamento dos profissionais de saúde, ressuscitação hídrica precoce, administração de antibióticos e encaminhamento para a UTI pediátrica, são medidas custo-efetivas que podem ter um impacto

favorável na mortalidade associada à sepse nas UTIs da América Latina.^(41,42) Esforços destinados a melhorar o reconhecimento precoce e o pronto tratamento da sepse pediátrica antes da admissão à UTI pediátrica podem melhorar o prognóstico de crianças que recebem atenção médica em hospitais públicos nesses países.

Futuros estudos, especificamente delineados, podem ajudar a esclarecer as causas da maior prevalência e mortalidade de sepse pediátrica nos hospitais públicos da América Latina e o impacto dos fatores sociais e econômicos, da distribuição e do acesso aos recursos de saúde, de programas educacionais e da qualidade dos cuidados nos desfechos da sepse pediátrica na América Latina. Novos estudos devem também avaliar o impacto da adesão às diretrizes para suporte hemodinâmico na sepse pediátrica, do atraso entre o diagnóstico e tratamento e a admissão à UTI pediátrica; o papel da sepse adquirida na comunidade e infecções relacionadas aos cuidados de saúde; a importância das doenças crônicas; o papel dos esquemas de imunização e da condição nutricional; a prevalência e mortalidade da sepse e a mortalidade e morbidade em longo prazo de pacientes sépticos nessa região.

CONCLUSÃO

Nesta amostra de crianças em condições críticas de cinco países na América Latina, a prevalência de choque séptico nas primeiras 24 horas após a admissão e a mortalidade relacionada à sepse foram mais altas nos hospitais públicos do que nos hospitais privados. A mortalidade por sepse mais elevada entre crianças admitidas em unidades de terapia intensiva pediátrica de hospitais públicos se associou com maior gravidade da doença quando da admissão nessa unidade. Em nosso estudo, as diferenças, em termos de recursos materiais e humanos entre os hospitais públicos e privados, não tiveram influência na mortalidade.

AGRADECIMENTOS

Os autores reconhecem a inestimável contribuição de todos os pesquisadores que participaram deste estudo e formaram o grupo LAPSES: Adriana de Oliveira Mukai (Hospital Universitário de Taubaté, Taubaté, SP), Adriana Claudia Bordogna (HIAEP “Sor María Ludovica”, La Plata, Buenos Aires, Argentina), Ana Paula de Carvalho Panzeri Carlotti (Hospital Universitário e Unidade de Emergência do Hospital das Clínicas, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP), Arthur F. Delgado (Instituto da Criança da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP), Cintia Vranjac (Hospital Cruz Azul, São Paulo, SP), Edward Sugo (Unidade de

Emergência do Hospital das Clínicas, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP), Gisella P. Manjarrés (Hospital Español, Buenos Aires, Argentina; Clinica Privada Independencia e Sanatorio Privado Figueroa Paredes, Gran Buenos Aires, Argentina), Gonzalo Soto Germani (Hospital Guillermo Grant Benavente, Concepción, Chile), Gustavo A. González (Complejo Médico de la Policía Federal Argentina “Churruca-Visca”, Buenos Aires, Argentina), Hassel Jimmy Jimenez Rolón (Hospital de Clinicas San Lorenzo, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade de Assunção, San Lorenzo, Paraguai), Karina Andrea Cinquegrani (Hospital Nestor Kirchner, Florencio Varela, Gran Buenos Aires, Argentina), Leila Costa Volpon (Hospital Universitário, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP), Lilian Elizabeth Hickmann Opazo (Hospital Guillermo Grant Benavente, Concepción, Chile), Lygia Maria Coimbra (Hospital Vita, Curitiba, PR), Mariana Luquez (Hospital Lucio Melendez, Argentina), Mónica G. Garea (Complejo Médico de la Policía Federal Argentina “Churruca-Visca”, Buenos Aires, Argentina), Nilzete Liberato Bresolin (Hospital Infantil Joana de Gusmão, Florianópolis, SC), Priscila Helena Félix (Hospital Infantil Sabará, São Paulo, SP), Rocío Yerovi Santos (Hospital de los Valles, Quito, Equador), Salma Brito Saraty (Santa Casa de Belém, Belém, PA),

Santiago Campos Miño (Hospital de los Valles, Quito, Equador), Santiago Hermogenes Esquivel (Hospital Español, Buenos Aires, Argentina; Clinica Privada Independencia e Sanatorio Privado Figueroa Paredes, Gran Buenos Aires, Argentina), Sônia Ferraz de Andrade (Hospital Infantil Joana de Gusmão, Florianópolis, SC), Sonia Noemí Alonso Martínez (Hospital de Clinicas San Lorenzo, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade de Assunção, San Lorenzo, Paraguai), e Thiago Schioba (Instituto da Criança da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP).

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

DC Souza teve acesso total aos dados do estudo e assume responsabilidade pela integridade e precisão da análise dos dados. DC Souza assume total responsabilidade pela submissão como um todo, desde o início até o artigo publicado. DC Souza, HH Shieh e EJ Troster contribuíram substancialmente para o delineamento de estudo. DC Souza foi responsável pela coleta dos dados. DC Souza, ER Barreira, HH Shieh, AMC Ventura, A Bouso e EJ Troster analisaram e interpretaram os dados e contribuíram para a redação do manuscrito. Todos os autores leram e aprovaram o manuscrito final.

ABSTRACT

Objective: To report the prevalence and outcomes of sepsis in children admitted to public and private hospitals.

Methods: Post hoc analysis of the Latin American Pediatric Sepsis Study (LAPSES) data, a cohort study that analyzed the prevalence and outcomes of sepsis in critically ill children with sepsis on admission at 21 pediatric intensive care units in five Latin American countries.

Results: Of the 464 sepsis patients, 369 (79.5%) were admitted to public hospitals and 95 (20.5%) to private hospitals. Compared to those admitted to private hospitals, sepsis patients admitted to public hospitals did not differ in age, sex, immunization status, hospital length of stay or type of admission but had higher rates of septic shock, higher Pediatric Risk of Mortality (PRISM), Pediatric Index of Mortality 2 (PIM 2), and Pediatric Logistic Organ Dysfunction (PELOD) scores, and higher rates of underlying diseases and maternal illiteracy. The proportion of patients admitted from pediatric wards and

sepsis-related mortality were higher in public hospitals. Multivariate analysis did not show any correlation between mortality and the type of hospital, but mortality was associated with greater severity on pediatric intensive care unit admission in patients from public hospitals.

Conclusion: In this sample of critically ill children from five countries in Latin America, the prevalence of septic shock within the first 24 hours at admission and sepsis-related mortality were higher in public hospitals than in private hospitals. Higher sepsis-related mortality in children admitted to public pediatric intensive care units was associated with greater severity on pediatric intensive care unit admission but not with the type of hospital. New studies will be necessary to elucidate the causes of the higher prevalence and mortality of pediatric sepsis in public hospitals.

Keywords: Sepsis; Septic, shock; Critical illness; Child; Hospital, public; Hospital, private; Latin America; Intensive care units; Intensive care units, pediatric; Prevalence; Mortality

REFERÊNCIAS

- Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 2020;395(10219):200-11.
- Tan B, Wong JJ, Sultana R, Koh JC, Jit M, Mok YH, et al. Global case-fatality rates in pediatric severe sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2019;173(4):352-62.
- Fleischmann-Struzek C, Goldfarb DM, Schlattmann P, Schlapbach LJ, Reinhart K, Kissoon N. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review. *Lancet Respir Med*. 2018;6(3):223-30.
- 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;191(10):1147-57.
- Carlton EF, Barbaro RP, Iwashyna TJ, Prescott HC. Cost of pediatric severe sepsis hospitalizations. *JAMA Pediatr*. 2019;173(10):986-7.
- Davis AL, Carcillo JA, Aneja RK, Deymann AJ, Lin JC, Nguyen TC, et al. American College of Critical Care Medicine Clinical Practice Parameters for Hemodynamic Support of Pediatric and Neonatal Septic Shock. *Crit Care Med*. 2017;45(6):1061-93.
- Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM, Nunnally ME, Townsend SR, Reinhart K, Kleinpell RM, Angus DC, Deutschman CS, Machado FR, Rubenfeld GD, Webb SA, Beale RJ, Vincent JL, Moreno R; Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med*. 2013;41(2):580-637.
- Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, Agus MS, Flori HR, Inwald DP, et al. Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis-Associated Organ Dysfunction in Children. *Pediatr Crit Care Med*. 2020;21(2):e52-e106.
- Liu L, Oza S, Hogan D, Chu Y, Perin J, Zhu J, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet*. 2016;388(10063):3027-35.
- Mangia CM, Kissoon N, Branchini OA, Andrade MC, Kopelman BI, Carcillo J. Bacterial sepsis in Brazilian children: a trend analysis from 1992 to 2006. *PLoS One*. 2011;6(6):e14817.
- Wang Y, Sun B, Yue H, Lin X, Li B, Yang X, et al. An epidemiologic survey of pediatric sepsis in regional hospitals in China. *Pediatr Crit Care Med*. 2014;15(9):814-20.
- Pizarro CF, Troster EJ, Damiani D, Carcillo JA. Absolute and relative adrenal insufficiency in children with septic shock. *Crit Care Med*. 2005;33(4):855-9.
- Tantaleán JA, León RJ, Santos AA, Sánchez E. Multiple organ dysfunction syndrome in children. *Pediatr Crit Care Med*. 2003;4(2):181-5.
- Sogayar AM, Machado FR, Rea-Neto A, Dornas A, Grion CM, Lobo SM, Tura BR, Silva CL, Cal RG, Beer I, Michels V, Safi J, Kayath M, Silva E; Costs Study Group - Latin American Sepsis Institute. A multicentre, prospective study to evaluate costs of septic patients in Brazilian intensive care units. *Pharmacoeconomics*. 2008;26(5):425-34.
- Gavidia R, Fuentes SL, Vasquez R, Bonilla M, Ethier MC, Diorio C, et al. Low socioeconomic status is associated with prolonged times to assessment and treatment, sepsis and infectious death in pediatric fever in El Salvador. *PLoS One*. 2012;7(8):e43639.
- 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*. 2012;13(5):501-8.
- Silva E, Pedro Mde A, Sogayar AC, Mohovic T, Silva CL, Janiszewski M, Cal RG, de Sousa EF, Abe TP, de Andrade J, de Matos JD, Rezende E, Assunção M, Avezum A, Rocha PC, de Matos GF, Bento AM, Corrêa AD, Vieira PC, Knobel E; Brazilian Sepsis Epidemiological Study. Brazilian Sepsis Epidemiological Study (BASES study). *Crit Care*. 2004;8(4):R251-60.
- de Souza DC, Troster EJ, de Carvalho WB, Shin SH, Cordeiro AM. [Availability of pediatric and neonatal intensive care units in the city of São Paulo]. *J Pediatr (Rio J)*. 2004;80(6):453-60. Portuguese.
- Barbosa AP, da Cunha AJ, de Carvalho ER, Portella AF, de Andrade MP, Barbosa MC. [Neonatal and pediatric intensive care in Rio de Janeiro: distribution of beds and analysis of equity]. *Rev Assoc Med Bras*. 2002;48(4):303-11. Portuguese.
- Taniguchi LU, Azevedo LC, Bozza FA, Cavalcanti AB, Ferreira EM, Carrara FS, et al. Availability of resources to treat sepsis in Brazil: a random sample of Brazilian institutions. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2019;31(2):193-201.
- Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Dados Gerais. Beneficiários de planos privados de saúde, por cobertura assistencial (Brasil – 2009-2019). [citado 2020 Jan 31]. Disponível em <http://www.ans.gov.br/perfil-do-setor/dados-gerais>
- de Souza DC, Shieh HH, Barreira ER, Ventura AM, Bousso A, Troster EJ; LAPSES Group. Epidemiology of sepsis in children admitted to PICUs in South America. *Pediatr Crit Care Med*. 2016;17(8):727-34.
- Goldstein B, Giroir B, Randolph A; International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6(1):2-8.
- Assunção M, Akamine N, Cardoso GS, Mello PV, Teles JM, Nunes AL, Maia MO, Rea-Neto A, Machado FR; SEPSIS Study Group. Survey on physicians' knowledge of sepsis: do they recognize it promptly? *J Crit Care*. 2010;25(4):545-52.
- Conde KA, Silva E, Silva CO, Ferreira E, Freitas FG, Castro I, et al. Differences in sepsis treatment and outcomes between public and private hospitals in Brazil: a multicenter observational study. *PLoS One*. 2013;8(6):e64790.
- Machado FR, Cavalcanti AB, Bozza FA, Ferreira EM, Angotti Carrara FS, Sousa JL, Caixeta N, Salomao R, Angus DC, Pontes Azevedo LC; SPREAD Investigators; Latin American Sepsis Institute Network. The epidemiology of sepsis in Brazilian intensive care units (the Sepsis PREvalence Assessment Database, SPREAD): an observational study. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(11):1180-9.
- Salluh JI, Soares M, Singer M. Spreading the knowledge on the epidemiology of sepsis. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(11):1104-6.
- Evans IV, Phillips GS, Alpern ER, Angus DC, Friedrich ME, Kissoon N, et al. Association between the New York sepsis care mandate and in-hospital mortality for pediatric sepsis. *JAMA*. 2018;320(4):358-67.
- Odetola FO, Gebremariam A, Freed GL. Patient and hospital correlates of clinical outcomes and resource utilization in severe pediatric sepsis. *Pediatrics*. 2007;119(3):487-94.
- Nadel S, Britto J, Booy R, Maconochie I, Habibi P, Levin M. Avoidable deficiencies in the delivery of health care to children with meningococcal disease. *J Accid Emerg Med*. 1998;15(5):298-303.
- Kissoon N. Sepsis guideline implementation: benefits, pitfalls and possible solutions. *Crit Care*. 2014;18(2):207.
- Phua J, Lim HF, Tay CK, Aung NW. Public awareness of sepsis and stroke in Singapore: a population-based survey. *Ann Acad Med Singap*. 2013;42(6):269-77.
- Rubulotta FM, Ramsay G, Parker MM, Dellinger RP, Levy MM, Poeze M; Surviving Sepsis Campaign Steering Committee; European Society of Intensive Care Medicine; Society of Critical Care Medicine. An international survey: Public awareness and perception of sepsis. *Crit Care Med*. 2009;37(1):167-70.
- Booy R, Habibi P, Nadel S, de Munter C, Britto J, Morrison A, Levin M; Meningococcal Research Group. Reduction in case fatality rate from meningococcal disease associated with improved healthcare delivery. *Arch Dis Child*. 2001;85(5):386-90.

35. Ninis N, Phillips C, Bailey L, Pollock JI, Nadel S, Britto J, et al. The role of healthcare delivery in the outcome of meningococcal disease in children: case-control study of fatal and non-fatal cases. *BMJ*. 2005;330(7506):1475.
36. Inwald DP, Tasker RC, Peters MJ, Nadel S; Paediatric Intensive Care Society Study Group (PICS-SG). Emergency management of children with severe sepsis in the United Kingdom: the results of the Paediatric Intensive Care Society sepsis audit. *Arch Dis Child*. 2009;94(5):348-53.
37. Wolfler A, Silvani P, Musicco M, Antonelli M, Salvo I; Italian Pediatric Sepsis Study (SISPe) group. Incidence of and mortality due to sepsis, severe sepsis and septic shock in Italian Pediatric Intensive Care Units: a prospective national survey. *Intensive Care Med*. 2008;34(9):1690-7.
38. Santhanam I, Kissoon N, Kamath SR, Ranjit S, Ramesh J, Shankar J. GAP between knowledge and skills for the implementation of the ACCM/PALS septic shock guidelines in India: is the bridge too far? *Indian J Crit Care Med*. 2009;13(2):54-8.
39. Han YY, Carcillo JA, Dragotta MA, Bills DM, Watson RS, Westerman ME, et al. Early reversal of pediatric-neonatal septic shock by community physicians is associated with improved outcome. *Pediatrics*. 2003;112(4):793-9.
40. Weiss SL, Balamuth F, Hensley J, Fitzgerald JC, Bush J, Nadkarni VM, et al. The Epidemiology of hospital death following pediatric severe sepsis: when, why, and how children with sepsis die. *Pediatr Crit Care Med*. 2017;18(9):823-30.
41. Noritomi DT, Ranzani OT, Monteiro MB, Ferreira EM, Santos SR, Leibel F, et al. Implementation of a multifaceted sepsis education program in an emerging country setting: clinical outcomes and cost-effectiveness in a long-term follow-up study. *Intensive Care Med*. 2014;40(2):182-91.
42. Fernández-Sarmiento J, Carcillo JA, Salinas CM, Galvis EF, López PA, Jagua-Gualdrón A. Effect of a sepsis educational intervention on hospital stay. *Pediatr Crit Care Med*. 2018;19(6):e321-8.