Daniela Nasu Monteiro Medeiros

**IMPACTO DA IMPLANTAÇÃO DO PROTOCOLO DE SEPSE
PEDIÁTRICO EM HOSPITAL PÚBLICO DE SÃO PAULO, NO PERÍODO
DE 2015 A 2016**

Tese apresentada à Faculdade Israelita de
Ciências da Saúde Albert Einstein para
obtenção do Título de Doutor em Ciências
da Saúde.

São Paulo

2020

Daniela Nasu Monteiro Medeiros

**IMPACTO DA IMPLANTAÇÃO DO PROTOCOLO DE SEPSE
PEDIÁTRICO EM HOSPITAL PÚBLICO DE SÃO PAULO, NO PERÍODO
DE 2015 A 2016**

Tese apresentada à Faculdade Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein para obtenção do Título de Doutor em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Juan Troster

São Paulo
2020

M488i

Medeiros, Daniela Nasu Monteiro

Impacto da implantação do protocolo de sepse pediátrico em hospital público de São Paulo, no período de 2015 a 2016 / Daniela Nasu Monteiro Medeiros. -- São Paulo, 2020.
xiv, 81 f.

Tese (Doutorado) – Faculdade Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein. Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.

Título em inglês: *The impact of implementation of the pediatric sepsis protocol in a public hospital of Sao Paulo, from 2015 to 2016.*

1. Sepse. 2. Protocolos clínicos. 3. Mortalidade. 4. Serviços médicos de emergência. 5. Criança.

NLM – WC 240

Elaborada pelo Sistema Einstein Integrado de Bibliotecas

FACULDADE ISRAELITA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE ALBERT EINSTEIN

Coordenador do Curso de Pós-Graduação: Prof. Dr. Luiz Vicente Rizzo

Daniela Nasu Monteiro Medeiros

**IMPACTO DA IMPLANTAÇÃO DO PROTOCOLO DE SEPSE
PEDIÁTRICO EM HOSPITAL PÚBLICO DE SÃO PAULO, NO PERÍODO
DE 2015 A 2016**

Presidente da banca: Prof. Dr. Eduardo Juan Troster

BANCA EXAMINADORA

Membros titulares:

Prof. Dr. Nilton Ferraro Oliveira

Profa. Dra. Dafne Cardoso Bourguignon da Silva

Prof. Dr. Oscar Fernando Pavão dos Santos

Membros suplentes:

Dra. Fernanda Moraes Daniel Fialho Rodrigues

Prof. Dr. Marcelo Katz

Aprovada em: 13/11/2020.

Dedicatória

Dedico a tese ao meu esposo Douglas Alonso Gonzalez Medeiros por todo amor, incentivo e apoio nesse projeto.

Dedico também aos meus pais José Ricardo Tadeu Monteiro e Mitico Nasu Monteiro que investiram suas vidas na minha vida.

Agradecimentos

A Deus, por caminhar comigo.

Ao meu esposo Douglas Alonso Gonzalez Medeiros por me amar, apoiar, incentivar e acreditar em mim.

À minha filha Isabella Nasu Gonzalez que é a “minha flor de alegria e meu raio de luz”.

Aos meus pais José Ricardo Tadeu Monteiro e Mitico Nasu Monteiro, por me amarem e me educarem no conhecimento de Cristo e por me deixarem os maiores legados: amor, educação, ética.

Ao meu irmão Fernando Nasu Monteiro e aos meus sobrinhos Livia Pinheiro Nasu e Pedro Pinheiro Nasu, por sempre me ensinarem que a vida pode ser simples, leve e alegre.

Ao meu orientador Prof. Dr. Eduardo Juan Troster, por ter acreditado e investido em mim.

À Ana Carolina Nunes Mafra pela amizade, por me encorajar a cursar a pós-graduação, por me ensinar estatística e me auxiliar nas análises da tese.

Gislene de Lima Barbosa, Maria José Barreto e toda equipe do Serviço de Arquivamento Médico do Hospital Municipal Dr. Moysés Deutsch – M’Boi Mirim.

Ao Hospital Municipal Dr. Moysés Deutsch – M’Boi Mirim pelo crescimento profissional e pelos amigos que me proporcionou.

“Um coração feliz é o resultado inevitável de um coração cheio de amor”

Madre Teresa de Calcutá

Sumário

Dedicatória	v
Agradecimentos.....	vi
Lista de figuras	x
Lista de tabelas e quadros	xi
Lista de abreviaturas	xii
Resumo	xiii
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 O desafio da definição.....	1
1.2 Epidemiologia da sepse em pediatria: UTI e emergência	2
1.3 Impacto da sepse: mortalidade.....	3
1.4 Impacto da sepse: custos	4
1.5 Diretriz, <i>bundle</i> e implementação	4
1.6 Objetivos.....	7
2 MÉTODOS	9
2.1 Desenho do estudo	9
2.2 População estudada	9
2.2.1 Critérios de inclusão	9
2.2.2 Critérios de exclusão	10
2.2.3 O protocolo sepse	10
2.2.4 Implementação do protocolo	12
2.2.5 Critérios e definições	12
2.2.6 Variáveis coletadas	14
2.2.7 Desfechos.....	15
2.3 Análise estatística.....	15
2.3.1 Cálculo amostral	15
2.3.2 Estatística descritiva	15
2.3.3 Estatística analítica.....	15
2.4 Aspectos éticos	17
3 RESULTADOS	19
3.1 Análises de probabilidade de choque séptico e disfunção de órgãos na evolução	26
3.1.1 Comparações entre período pré e pós-implementação.....	26

3.1.2 Comparações entre incluídos e não incluídos no período pós-implementação.....	28
3.2 Análises por desfecho: mortalidade.....	30
3.3 Análises por período.....	34
3.4 Análise setorial da implantação do protocolo – adesão.....	35
4 DISCUSSÃO	37
4.1 Rastreamento de casos de sepse pré-implementação.....	37
4.2 Epidemiologia: comparação com estudos realizados em pronto-socorro.....	39
4.3 Epidemiologia: comparação com estudos realizados em Unidades de Terapia Intensiva Pediátrica	41
4.4 Epidemiologia: comparação com estudos realizados com dados hospitalares	43
4.5 Impacto da implementação: tratamento	44
4.6 Impacto da implementação: desfechos	46
4.6.1 Tempo de permanência hospitalar	46
4.6.2 Disfunção orgânica	47
4.6.3 Mortalidade.....	47
4.7 Adesão	51
4.8 Utilização de protocolos e viés cognitivo	52
4.9 Utilização de protocolos e translação do conhecimento (<i>knowledge translation</i>)	55
4.10 Utilização de protocolo e prevenção.....	58
4.11 Impacto ético da utilização de protocolos	58
4.12 Utilização de protocolo e suas limitações	60
4.13 Limitações do estudo.....	61
5 CONCLUSÕES	62
6 ANEXOS.....	63
7 REFERÊNCIAS	73
Abstract	
Apêndices	
Bibliografia consultada	

Lista de figuras

Figura 1. Diagrama de Ishikawa	7
Figura 2. Ficha do Protocolo Sepses Pediátrico.....	11
Figura 3. Fluxo de obtenção dos prontuários analisados no período pré-implementação	19
Figura 4. Fluxo de obtenção dos prontuários analisados no período pós-implementação	20
Figura 5. Modelo logístico para probabilidade de desenvolvimento de choque séptico de pacientes incluídos e não incluídos no protocolo	26
Figura 6. Modelo de Poisson para probabilidade de desenvolvimento de disfunção orgânica de pacientes incluídos e não incluídos	27
Figura 7. Modelo logístico para probabilidade de desenvolvimento de choque séptico de pacientes incluídos e não incluídos	28
Figura 8. Modelo de Poisson para probabilidade de desenvolvimento de disfunção orgânica de pacientes incluídos e não incluídos	29
Figura 9. Porcentagem de adesão ao pacote sepsis dentre pacientes elegíveis mês a mês.....	36
Figura 10. Passos para <i>debiasing</i>	54
Figura 11. Processo Conhecimento para Ação	57

Lista de tabelas e quadros

Tabela 1. Descrição das variáveis analisadas	21
Tabela 2. Descrição das informações da amostra total e por classe de sepse.....	22
Tabela 3. Descrição da amostra segundo inclusão no protocolo	23
Tabela 4. Incidência de choque séptico por período.....	25
Tabela 5. Modelos múltiplos dos fatores associados a choque séptico	25
Tabela 6. Variáveis estatísticas do modelo logístico da figura 5	27
Tabela 7. Variáveis estatísticas do modelo de Poisson da figura 6	28
Tabela 8. Variáveis estatísticas do modelo logístico da figura 7	29
Tabela 9. Variáveis estatísticas do modelo de Poisson da figura 8	29
Tabela 10. Prevalência de óbito por classe de sepse	30
Tabela 11. Fatores associados à mortalidade em pacientes com sepse	31
Tabela 12. Modelo múltiplo dos fatores associados a óbito em pacientes com sepse ..	32
Tabela 13. Variáveis de pareamento do escore de propensão	32
Tabela 14. Descrição dos períodos estudados pré e pós-intervenção.....	34
Tabela 15. Resumo de estudos epidemiológicos em UTIs Pediátricas.....	42
Quadro 1. Definições de sepse, sepse grave e choque séptico	2
Quadro 2. Critérios de disfunção orgânica.....	13
Quadro 3. Exemplos de vieses cognitivos	54

Lista de abreviaturas

ACCM	<i>American College of Critical Care Medicine</i>
ATS	Escala de Triagem Australiana (<i>Australasian Triage Scale</i>)
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CID-9-MC	Classificação Internacional de Doenças 9ª Revisão Modificação Clínica
CID-10	Classificação Internacional Estatística de Doenças 10ª Revisão
CIHR	Instituto Canadense de Pesquisa em Saúde (<i>Canadian Institutes of Health Research</i>)
CTAS	Escala Canadense de Triagem e Acuidade (<i>Canadian Emergency Department Triage and Acuity Scale</i>)
EUA	Estados Unidos da América
HMMD	Hospital Municipal Dr. Moysés Deutsch – M'Boi Mirim
IHI	<i>Institute of HealthCare Improvement</i>
JCI	<i>Joint Commission International</i>
KT	Translação do conhecimento (<i>knowledge translation</i>)
NCCDPHP	<i>National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion</i>
NIDRR	Instituto Nacional de Pesquisa sobre Deficiência e Reabilitação (<i>National Institute on Disability and Rehabilitation Research</i>)
NNT	<i>Number need to treat</i>
PALS	<i>Pediatric Advanced Life Support</i>
PELOD	<i>Pediatric Logistic Organ Dysfunction</i>
RR	Risco relativo
SAME	Serviço de Arquivamento Médico e Estatística
SATS	Escala de Triagem da África do Sul (<i>The South African Triage Scale</i>)
SDMO	Síndrome de disfunção de múltiplos órgãos
SICK	Escore <i>Signs of Inflammation in Children that Kill</i>
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TGO	Transaminase glutâmico oxalacética
TGP	Transaminase glutâmico pirúvica
TP	Tempo de protrombina
TT	Tempo de trombina
TTPA	Tempo de tromboplastina parcial ativada
UTI	Unidade de Terapia Intensiva

Resumo

Introdução: A sepse é uma síndrome clínica complexa, decorrente de uma resposta desregulada do organismo a um agravo infeccioso. É a principal causa de morbidade e mortalidade em crianças. Desde 2002 ACCM /PALS tem publicado diretrizes para o tratamento do choque séptico. Porém muitos estudos têm mostrado baixa adesão a elas. O presente estudo foi realizado com a intenção de cobrir a lacuna na literatura médica sobre implementação de protocolos em prontos-socorros pediátricos, de hospitais gerais, em países em desenvolvimento. A hipótese é que a implementação do protocolo aumenta o diagnóstico precoce da sepse e com isso poderia haver melhora do tratamento, com diminuição da morbidade e mortalidade. **Objetivos:** Avaliar a melhoria no diagnóstico de sepse; Avaliar a adesão ao tratamento; Avaliar o impacto na morbidade: disfunção orgânica e tempo de permanência hospitalar; Avaliar o impacto na mortalidade. **Métodos:** Trata-se de estudo de coorte retrospectiva. O período pré-implementação foi considerado de 2008 a 2014. Os critérios de inclusão foram pacientes admitidos no pronto-socorro infantil e com CID de alta A 41.9, R57 e A39. O período pós-implementação foi considerado de fevereiro de 2015 a agosto de 2016. Os critérios de inclusão foram pacientes incluídos no protocolo de sepse e pacientes não incluídos no protocolo, porém com CID de alta A 41.9, R57 e A39. Os critérios de exclusão foram pacientes que desenvolveram sepse, sepse grave e choque séptico na UTI Neonatal, na UTI Pediátrica ou na Enfermaria e pacientes transferidos de outros serviços com esse diagnóstico. **Resultados:** Houve 548 pacientes diagnosticados com sepse no período de 2008 a 2016, sendo que 149 deles (27,2%) são do período de 2008 a 2014, antes da implantação do protocolo para sepse. Houve proteção significativa atribuída à inclusão do protocolo nos casos de sepse, sepse grave e choque séptico. No período pós-implementação, incidência de choque séptico foi de 9,52% (IC 95%: 7,02%; 12,8%) e no período pré-implementação foi de 57,72% (IC 95%: 49,69%; 65,36%) dentre os casos de sepse diagnosticados. A fração evitável de ter choque séptico no período pós em relação ao período pré foi 83,5% (IC 95%: 77,3%; 88,3%) e risco relativo de 0,16 (IC 95%: 0,12; 0,23) ($p < 0,001$). A mortalidade foi maior no período pré (15,44%), RR 0,13, $p < 0,001$. A fração prevenida de óbitos foi de 87% (IC 95%: 72,8%; 94,5%) e o risco relativo foi de 0,13 (IC 95%: 0,06; 0,27) ($p < 0,001$). O *number need to treat* (NNT) para prevenir choque séptico foi 12 e para

óbito foi 8. Após a implementação do protocolo a mediana do tempo de início de volume aumentou de 2h para 3h ($p<0,001$), a mediana da hora da dose inicial de antibióticos reduziu de 4h para 3h ($p<0,001$) e reduziu a porcentagem de pacientes que necessitaram de droga vasoativa ($p<0,001$). A permanência hospitalar reduziu em mediana de 12 para três dias ($p<0,001$) e a porcentagem de disfunções na evolução reduziu de 71,8% para 34,0% ($p<0,001$). Houve um aumento na adesão ao protocolo no decorrer dos meses estimado em uma taxa de 1,10 (IC 95%: 1,07; 1,14) a cada mês. **Conclusões:** A utilização do protocolo auxiliou a aplicar os conceitos de sepse na prática clínica e auxiliou na melhora do diagnóstico de sepse; houve aumento da adesão ao protocolo ao longo do tempo; a utilização do protocolo reduziu disfunção orgânica e tempo de internação hospitalar; houve redução de mortalidade após a implementação do protocolo.

Descritores: Sepse; Protocolos clínicos; Mortalidade; Serviços médicos de emergência; Criança

1 INTRODUÇÃO

1.1 O desafio da definição

A sepse é uma síndrome clínica complexa, decorrente de uma resposta desregulada do organismo a um agravo infeccioso.⁽¹⁻³⁾

É a principal causa de morbidade e mortalidade em crianças.⁽⁴⁾ Segundo o relatório de níveis e tendências de mortalidade de 2019 da Organização Mundial da Saúde, 15.000 crianças morrem diariamente no mundo, das quais 7.000 são recém-nascidos e 5.500 são crianças abaixo de 5 anos. Nos recém-nascidos, a sepse corresponde a 7% dos óbitos. No grupo de crianças abaixo de 5 anos, as infecções são as principais causas tendo como etiologias: pneumonia (12%), diarreia (8%) e malária (5%), que podem ter como via final a sepse.⁽⁵⁻⁷⁾

Nesse estudo, a definição será discutida antes da epidemiologia, pois a definição terá impacto na epidemiologia.

Atualmente temos 2 definições de sepse: 1) definição administrativa dada pela Classificação Internacional de Doenças (CID); 2) definição de pesquisa definida em 2005 na Conferência Internacional de Consenso de Sepse Pediátrica.

A CID surgiu em 1893 a partir de um acordo internacional para classificação de causas de morte.⁽⁶⁾ A partir da sexta revisão de 1948 foram incluídas doenças e sintomas que eram causas de consultas. A CID é revista a cada 10 anos com o objetivo de incorporar novas doenças e definições. Em 2003, os códigos sepse grave e choque séptico foram incorporados na Classificação Internacional de Doenças 9ª Revisão Modificação Clínica (CID-9 MC).⁽⁸⁾ No Brasil é utilizada a CID-10, elaborada em 1989 e também chamada de Classificação Estatística Internacional de Doenças e de Problemas Relacionados. Nessa CID houve grande expansão de códigos para usos em morbidade e os códigos passaram a ser identificados com letras e algarismos.⁽⁹⁾ Na CID-10 temos o código A41 para septicemia e R57 para choque. Não há código específico para choque séptico.⁽¹⁰⁾

Os critérios de sepse foram definidos em 2005 na Conferência Internacional de Consenso da sepse pediátrica e estão descritas no quadro 1.⁽¹¹⁾ Essa conferência tinha como objetivo uniformizar as definições que pudessem ser aplicadas à população pediátrica e desenvolver diretrizes para desenho, condução e análise de

estudos multicêntricos com a finalidade de melhorar os desfechos da sepse.⁽¹¹⁾ Weiss et al. referem que há ainda a definição clínica que se origina da aplicação das definições de pesquisa na prática clínica.⁽¹²⁾ É uma definição “subjetiva” pois os pontos de corte não são práticos à beira leito, quando muitas vezes as informações estão incompletas e ações rápidas são necessárias.⁽¹²⁾

Quadro 1. Definições de sepse, sepse grave e choque séptico

SIRS – Síndrome da resposta inflamatória sistêmica

Temperatura corpórea > 38,5°C ou <36°C ou Leucocitose ou >10% de neutrófilos imaturos

Associado

- Taquicardia: aumento da frequência cardíaca (FC) acima de 2 desvios-padrão para idade na ausência de estímulo externo, medicações ou estímulo doloroso. Em crianças menores de 1 ano, considera-se bradicardia: FC < percentil 10 para idade na ausência de estímulo vagal externo, ação de beta-bloqueador ou doença cardíaca congênita

ou

- Taquipnéia: frequência respiratória acima de 2 desvios-padrão para idade ou utilização de ventilação mecânica por processo agudo não relacionado à doença neuromuscular ou anestesia

Sepse

SIRS na presença de infecção (comprovada ou suspeita)

Sepse grave

Sepse associada à disfunção cardiovascular

ou

Sepse associada à síndrome do desconforto respiratório

ou

Sepse associada a duas ou mais disfunções

Choque séptico

Sepse associada à disfunção cardiovascular, refratária ao tratamento com volume

Fonte: Traduzido de 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. Table 2, Definitions of systemic inflammatory response syndrome (SIRS), infection, sepsis, severe sepsis, and septic shock; p. 4.⁽¹¹⁾

1.2 Epidemiologia da sepse em pediatria: UTI e emergência

A prevalência é diferente ao se analisar pacientes em pronto-socorro, enfermaria e unidade de terapia intensiva (UTI). Em março de 2018, foi publicada uma revisão sistemática que avaliou a incidência e mortalidade por sepse em crianças. Foram incluídos 15 artigos, a maioria realizada em países desenvolvidos do hemisfério norte. Segundo os autores, a incidência de sepse em crianças foi de 48 casos/100.000 pessoas-ano e de 22 casos de sepse grave para 100.000 pessoas-ano. Os autores fizeram uma estimativa exploratória na qual deve ocorrer 1,2 milhões de

casos de sepse em crianças/ano.⁽¹³⁾ No Brasil, Mangia et al. realizaram o primeiro estudo epidemiológico brasileiro utilizando as informações da base de dados do Sistema Único de Saúde. Foram avaliados os períodos de 1992 a 2006 e a ferramenta de rastreamento foi a Classificação Internacional de Doenças. Nesse estudo, no período de 2002 a 2006 a prevalência de sepse foi de 2% das internações.⁽¹⁴⁾ De Souza et al., em 2015, realizaram estudo de prevalência e avaliaram informações de 14 UTIs pediátricas da América do Sul. O critério de classificação de sepse utilizado foi o da Conferência de Consenso de 2005. As prevalências de sepse, sepse grave e choque séptico foram de 42,6%, 25,9% e 19,8%, respectivamente.⁽¹⁵⁾ O estudo SPROUT (*Sepsis Prevalence, Outcomes, and Therapies*) avaliou prevalência, desfechos e terapia da sepse grave em 128 UTIs de 26 países. A prevalência de sepse grave foi de 8,2%.⁽¹⁶⁾

Há 3 estudos que avaliaram a prevalência de sepse, sepse grave e choque séptico em unidades de emergência. A REPEM Network realizou um estudo retrospectivo e observacional em 16 departamentos de emergência de 12 países. A prevalência de sepse e sepse grave foi de 0,6%.⁽¹⁷⁾ Ganjoo et al. realizaram estudo de prevalência em pacientes recém-admitidos em Hospital da Índia. As prevalências de sepse, sepse grave e choque séptico foram de 14,9%, 3,5% e 2,1%, respectivamente.⁽¹⁸⁾ Vekaria-Hirani et al. realizaram estudo sobre choque séptico em hospital geral, universitário no Quênia. A prevalência foi de 25,6%.⁽¹⁹⁾

Pavare et al. realizaram estudo epidemiológico de prevalência em Hospital da Letônia. A prevalência de sepse, sepse grave e choque séptico foi de 0,5%, 0,3% e 0,1% respectivamente.⁽²⁰⁾

Essas diferenças de prevalência podem ter ocorrido devido às diferentes realidades econômicas e sociais, além das diferentes estruturas dos serviços de saúde dos países em que foram realizados os estudos.

1.3 Impacto da sepse: mortalidade

No estudo SPROUT, a mortalidade da sepse grave foi de 25%. Em estudo realizado por Wang et al., em 11 UTIs pediátricas na China, a mortalidade foi de 3,5% para sepse e 34,6% para sepse grave e choque séptico.⁽²¹⁾ Balamuth et al.

avaliaram pacientes com sepse grave nos Estados Unidos da América (EUA) e a mortalidade encontrada foi de 21,2%.⁽⁸⁾

Na América do Sul, de Souza et al. observaram mortalidade de 4,4% na sepse, 12,3% na sepse grave e 23,1% no choque séptico.⁽¹⁵⁾ Em estudo prospectivo realizado por Jaramillo-Bustamante et al., em 19 UTIs pediátricas da Colômbia, a mortalidade observada foi de 18%.⁽²²⁾ No estudo de Mangia et al., realizado no Brasil, a mortalidade por sepse, no período de 2002 a 2006 foi de 19,74%.⁽¹⁴⁾

1.4 Impacto da sepse: custos

Em estudo de Watson et al., realizado nos EUA, em 1995, a média de internação de pacientes com sepse grave foi de 31 dias e o custo foi de US\$ 47,050.00 com estimativa nacional de 1,3 milhões de diárias hospitalares e custo de US\$ 1,97 bilhões.⁽²³⁾ Balamuth et al. avaliaram coorte de pacientes pediátricos nos EUA no período de 2004 a 2012. Nesse estudo, o custo médio do paciente com sepse foi de US\$ 65,624.00 (IQR 27,300.00-169,624.00).⁽⁸⁾

No Brasil, Assunção et al. realizaram estudo em uma UTI Adulto, de hospital privado, e o custo de tratamento do paciente com sepse foi de US\$ 138,237.00 $\pm$ 202,418.00.⁽²⁴⁾ Sogayar et al. realizaram estudo multicêntrico em UTIs Adulto, privadas e públicas, e o custo médio do paciente com sepse foi US\$ 9,632.00, sendo maior nos pacientes que evoluíram a óbito. Não houve diferença estatística no custo do tratamento em hospital público ou privado.⁽²⁵⁾ No estudo de Mangia et al. o custo do paciente pediátrico internado no Sistema Único de Saúde, no período de 2002 a 2006 foi de US\$ 216.26.⁽¹⁴⁾

1.5 Diretriz, *bundle* e implementação

Segundo o dicionário Houaiss, “implantar” é iniciar e promover o desenvolvimento de algo ou de si mesmo. “Implementar” é pôr em execução, em prática um plano, programa ou projeto.

Segundo o *Institute of Medicine e Committee to Advise the Public Health Service on Clinical Practice Guidelines*, “implementar” refere-se às atividades e

intervenções concretas realizadas para transformar os objetivos das políticas em resultados desejados.^(26,27)

Guidelines são comunicações desenvolvidas com metodologia específica e com objetivo de apoiar o médico e paciente em relação ao melhor cuidado em determinadas circunstâncias. A tradução para a língua portuguesa é a palavra “diretrizes”. Uma das proposições das diretrizes é que elas não são autoimplementáveis.⁽²⁷⁾

Em 2001, *Institute of HealthCare Improvement* (IHI) desenvolveu o conceito de “*bundle*” cuja tradução para a língua portuguesa é “pacote”. O conceito foi desenvolvido no contexto da parceria do IHI com associação de 13 hospitais e o objetivo era melhorar o processo de cuidado na terapia intensiva para atingir elevados padrões de confiabilidade e melhorar desfechos. A definição de “*bundle*” é: um pequeno grupo de intervenções baseadas em literatura, aplicadas a grupo de pacientes, e que quando implementadas de forma conjunta apresentam melhores resultados em relação à implementação individual. Os primeiros “*bundles*” foram os associados à utilização da ventilação mecânica e do acesso venoso central. As orientações do IHI para elaboração são: 1) composição por 3 a 5 itens em que exista forte concordância entre a equipe que irá aplicar; 2) independência de execução de cada item; 3) aplicação para uma determinada população; 4) desenvolvimento por uma equipe multidisciplinar; 5) elementos do *bundle* com característica descritiva e que permita adaptação local; 6) conformidade do conjunto de itens de no mínimo 95%. A aplicação de *bundles* tem o potencial de promover mudanças, pois: 1) traz confiabilidade à prática; 2) promove o aumento da atenção dos profissionais a cada item do *bundle*; 3) estimula que cada instituição redesenhe o processo de cuidado. Segundo IHI o sucesso não está em simplesmente cumprir, mas no processo de implementar que requer redefinições do processo de trabalho, das estratégias de comunicação e da infraestrutura.⁽²⁸⁾

Em setembro de 2003 a *Surviving Sepsis Campaign* iniciou parceria com IHI e desse processo nasceram os *bundles* de ressuscitação e de manejo da sepse em pacientes adultos.^(28,29)

As diretrizes para tratamento da sepse em crianças de 2014 recomendou que as instituições participassem do processo ao adotar *bundles* de reconhecimento, ressuscitação, manejo e performance que aplicassem os conceitos da diretriz ao contexto operacional. *Bundle* de reconhecimento é um conjunto de ações

para rastrear pacientes com sepse e iniciar o tratamento dentro de 15 minutos do diagnóstico. No *bundle* de ressuscitação há orientação de iniciar infusão de cristalóide em até 30 minutos e antibióticos e droga vasoativa em até 60min do diagnóstico. A monitorização multimodal é recomendação do *bundle* de monitorização.⁽³⁰⁾ No *bundle* de performance há a orientação de mensuração da adesão aos *bundles* de reconhecimento, ressuscitação e estabilização. Além disso, há a recomendação da utilização de análises de causa raiz para identificação das barreiras de adesão.⁽³¹⁾

Estudos na população pediátrica evidenciaram que o tratamento precoce do choque séptico está relacionado a melhores desfechos.^(32,33) Em estudo de Han et al., a probabilidade de óbito duplicou a cada hora em que o choque séptico persistiu e a probabilidade de óbito aumentou em 50% cada hora em que houve atraso na ressuscitação.⁽³²⁾ Em estudo de Nadel et al., a mortalidade foi maior nos pacientes em que houve maior tempo entre o início da septicemia por meningococemia e o tratamento adequado.⁽³³⁾ Oliveira et al. avaliaram prontuários de pacientes com choque séptico em UTI Pediátrica de hospital brasileiro e observaram que a mortalidade foi maior nos pacientes que receberam menos de 40mL/kg de cristalóides na primeira hora e nos pacientes em que o tratamento não foi iniciado nos primeiros 30 minutos do diagnóstico. A ressuscitação fluídica precoce foi associada à redução em três vezes da probabilidade de óbito.⁽³⁴⁾

Desde 2002 o *American College of Critical Care Medicine / Pediatric Advanced Life Support (ACCM/PALS)* tem publicado diretrizes para o tratamento do choque séptico. Porém muitos estudos têm mostrado baixa adesão a elas. No estudo de Han et al. apenas 30% dos pacientes foram tratados de acordo com as diretrizes.⁽³²⁾ Inwald et al. auditaram 17 unidades de terapia intensiva pediátrica no Reino Unido e observaram que a prática das diretrizes foram seguidas em 62% dos pacientes com choque séptico.⁽³⁵⁾ Paul et al. avaliaram o tratamento recebido por pacientes com sepse grave e choque séptico. As taxas de adesão à infusão de fluidos e inotrópicos, conforme as diretrizes, foram de 37% e 35%.⁽³⁶⁾ Kessler et al. observaram grande variabilidade na adesão às diretrizes em serviços de emergência nos Estados Unidos.⁽³⁷⁾ Santschi et al. aplicaram questionário para intensivistas pediátricos na França e a ausência de um protocolo escrito foi a segunda barreira mais comum para a adesão.⁽³⁸⁾

Na população pediátrica estudos demonstraram que a adesão melhora a prática clínica, reduz tempo de internação e disfunções orgânicas.^(36,39-42) No

entanto, esses estudos foram realizados em hospitais acadêmicos de países desenvolvidos, e com estrutura terciária.

O presente estudo foi realizado com a intenção de cobrir a lacuna na literatura médica sobre implementação de protocolos em prontos-socorros pediátricos, de hospitais gerais, em países em desenvolvimento. Foram encontrados muito poucos estudos publicados nas bases Embase, LILACS, PubMed, Scopus e Web of Science utilizando os descritores sepse, protocolo, crianças e que foram realizados em países com recursos limitados.⁽⁴³⁾ Não foram encontrados estudos de implementação de protocolos em hospitais gerais. Somado a isso, a elaboração do diagrama de Ishikawa (Figura 1) para avaliar as causas de óbitos no hospital, indicou que o protocolo poderia auxiliar no reconhecimento e tratamento precoces e adequados da sepse.

Caixa vermelha: causa raiz; caixa azul: fatores envolvidos para ocorrência da causa raiz.

Figura 1. Diagrama de Ishikawa

A hipótese da tese é que a implementação do protocolo aumenta o número de pacientes diagnosticados precocemente com sepse e com isso pode ocorrer a melhora do tratamento, com diminuição da morbidade e mortalidade.

1.6 Objetivos

- Primário:

1. Avaliar impacto na mortalidade.

- Secundários:

1. Avaliar aumento no número de pacientes diagnosticados precocemente com sepse e sepse grave;
2. Avaliar adesão ao tratamento;
3. Avaliar impacto na morbidade: disfunção orgânica e tempo de permanência hospitalar.

2 MÉTODOS

2.1 Desenho do estudo

Trata-se de estudo de coorte retrospectiva.

2.2 População estudada

Os pacientes foram recrutados no Pronto-Socorro Infantil do Hospital Municipal Dr. Moysés Deutsch – M'Boi Mirim (HMMD), que é hospital geral, público situado no extremo sul da cidade de São Paulo, Brasil. Ele possui 300 leitos e atende uma população de 650.000 habitantes, em área de grande vulnerabilidade social.

O pronto-socorro infantil tem em média 4.000 atendimentos por mês de pacientes de baixa a alta complexidade. No pronto-socorro é possível realizar exames laboratoriais, radiografia, tomografia e ultrassonografia.

2.2.1 Critérios de inclusão

No período pré-implementação foram incluídos os pacientes admitidos no pronto-socorro infantil e com Classificação Internacional de Doenças, 10ª edição (CID-10) de alta: A41.9 (septicemia não especificada), R57 (choque não especificado) e A39 (Meningococemia).

Antes de iniciar o estudo foi realizada reunião com a equipe do Serviço de Arquivamento Médico e Estatística (SAME) para entender como eram classificados os casos de sepse e choque do hospital. O SAME classifica sepse e sepse grave com código A41.9 e choque séptico com código R57. O código de Meningococemia foi incluído devido à frequente associação da doença com sepse e sepse grave. A inclusão do código no sistema era realizada pela equipe do SAME, baseada no diagnóstico que constava em prontuário do paciente. Os diagnósticos do prontuário eram definidos pela equipe médica responsável pelo paciente.

No período pós-implementação foram considerados os pacientes incluídos no protocolo sepse. Com a finalidade de encontrar pacientes que não foram

incluídos no protocolo e que apresentavam a doença, foram rastreados os pacientes com as CIDs-10 de alta A41.9, R57 e A39.

2.2.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos os pacientes que apresentaram sepse, sepse grave e choque séptico durante internação nas UTI Neonatal, UTI Pediátrica e na Enfermaria de Pediatria, além de pacientes transferidos de outros serviços com diagnóstico de sepse, sepse grave e choque séptico.

2.2.3 O protocolo sepse

Para o desenvolvimento do protocolo foram avaliados os prontuários com diagnóstico de sepse, sepse grave e choque séptico no período de 2008 a 2014 para avaliar o tratamento recebido. Os prontuários foram avaliados se os pacientes apresentavam critérios da Conferência Internacional de Consenso de Sepse Pediátrica⁽¹¹⁾ e somente os que preenchiam esses critérios foram incluídos. Após análise dos prontuários para avaliar causas de óbito, foi realizado o diagrama de Ishikawa.

O protocolo foi desenvolvido em parceria com médicos pediatras das Unidades de Pronto Atendimento e do Centro de Terapia Intensiva Pediátrica do Hospital Israelita Albert Einstein. O protocolo era iniciado na presença de: histórico de febre ou hipotermia, acompanhado de um dos sinais e sintomas a seguir: taquicardia, taquipneia, hipotensão, desconforto respiratório, saturação de oxigênio menor que 92%, alteração da perfusão tecidual periférica, alteração do nível de consciência, cianose, pele marmórea e diminuição da diurese. Após iniciado, eram coletados hemograma, hemocultura, gasometria arterial ou venosa e lactato arterial ou venoso, administrados soro fisiológico e antibiótico. O protocolo poderia ser iniciado pela equipe de enfermagem ou médica, na triagem, no consultório ou nos leitos de observação. O protocolo era suspenso se a evolução clínica e/ou os exames laboratoriais não confirmassem a suspeita clínica. Caso a evolução clínica e/ou os exames laboratoriais confirmassem a suspeita de sepse, sepse grave ou choque séptico, o paciente seguia

em monitorização clínica, era reavaliado quanto a necessidade de nova infusão de volume e início de droga vasoativa, e eram coletados os exames da sexta hora para reavaliação. Os exames da sexta hora eram: gasometria arterial ou venosa, lactato arterial ou venoso, coagulograma (dosagem de tempo de trombina (TT), tempo de protrombina (TP) e tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA), dosagem de ureia e creatinina, dosagem de transaminase glutâmica oxalacética (TGO), transaminase glutâmica pirúvica (TGP) e bilirrubinas.

A autora da tese e a enfermeira do setor de Qualidade avaliaram todos os prontuários dos pacientes incluídos no protocolo para verificar se de fato preenchiam os critérios para abertura. A autora e a enfermeira também avaliaram os pacientes com CID de alta escolhidos e que não foram incluídos no protocolo.

Na figura 2 está a folha de preenchimento do protocolo sepse e no Anexo 1 está o fluxograma de atendimento do protocolo sepse.

**PROTÓCOLO
SEPSE
PEDIÁTRICO**

Abertura de ficha: ____/____/____ Hora: ____:____

Setor: _____

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO:

Há história de FEBRE (temperatura maior ou igual a 37,8 °C) ou HIPOTERMIA (temperatura menor que 36 °C)?

Há alterações dos seguintes sinais?

() Hipotensão para idade ____ mmHg	() Apnéia referida
() Taquicardia ____ bpm	() Hipotatividade
() Taquicardia ____ bpm	() Intolerância / recusa alimentar
() SatO ₂ menor que 92%	() Distensão abdominal
() Desconforto respiratório	() Fontanela tensa
() Doença crônica cursando com imunossupressão	() Convulsões
() Tempo de enchimento capilar maior que 3 segundos	() Lesões de pele
() Tempo de enchimento capilar menor 1 segundos	
() Cianose	
() Pele marmorea	
() Irritabilidade/sonolência	
() Diminuição da diurese	
() Outros _____	

Se Recém-nascido, avaliar:

INICIAR PROTOCOLO SEPSE: Se 1 ou mais sinais alterados.

Afixar essa folha na ficha de triagem do paciente. Colocar em Box de atendimento LARANJA

Vindo do AMA? () SIM () NÃO Hora: ____:____ Enft: ____

CONDIÇÃO DO PROTOCOLO SEPSE PEDIÁTRICO

1) Início do tratamento de suporte:

- ✓ Oferecer O₂ em alto fluxo (manter sat 94-97%).
- ✓ Expansão volêmica (RN ou cardiopata: 10ml/kg / Lactente e criança: 20ml/kg)
- ✓ Realizar IOT se necessário.
- ✓ Estabelecer 2 acessos venosos (EV/IO).
- ✓ Monitorização cardíaca, oximetria, PA (15/15min), diurese (volume)
- ✓ Verificar glicemia

2) Iniciar antibioticoterapia: até a **PRIMEIRA** hora de abertura do protocolo.

- ✓ Foco domiciliar, sem doença de base: Ceftriaxone (Cefotaxima e Ampicilina p/ RN)
- ✓ Choque tóxico: Ceftriaxona + Clindamicina
- ✓ Foco intra-hospitalar ou doença de base: vancomicina + cefepime

3) Solicitar vaga em UTI Pediátrica Hora: ____ Enft/ Médico: ____

4) REAVALIAÇÃO após cada expansão (resposta a congestão):

- ✓ Pressão arterial
- ✓ Pulso central e periférico
- ✓ Perfusão Tecidual
- ✓ Frequência cardíaca e Ausculta cardíaca
- ✓ Frequência respiratória e Ausculta pulmonar
- ✓ Nível de consciência
- ✓ Débito urinário

5) Tratamento do choque até transferência para UTI Pediátrica:

- ✓ Choque Refratário a volume (infusão de 60 ml/kg de soro fisiológico): iniciar droga vasoativa endovenosa (pode iniciar em veia periférica) ou intra-óssea.
- ✓ Choque frio: Adrenalina (0,05 – 0,3 mcg/kg/min)
- ✓ Choque quente: Noradrenalina (0,1-2 mcg/kg/min)
- ✓ Realizar dentro em 1h ou após 60ml/kg SF.
- ✓ Se dextro ou cálcio inicial alterado, repetir após correção.
- ✓ Considerar IOT e cateter venoso central.
- ✓ Sequência rápida com Midazolam, Fentanil, Ketamina.

6) Reavaliação **A CADA 1 HORA** após início de droga vasoativa e intubação orotraqueal

- ✓ Pressão arterial
- ✓ Pulso central e periférico
- ✓ Perfusão Tecidual:
- ✓ Frequência cardíaca e Ausculta cardíaca
- ✓ Frequência respiratória e Ausculta pulmonar
- ✓ Nível de consciência
- ✓ Débito urinário

7) Coleta do Pacote Sepse Pediátrica 6 horas: Hora: ____ Enft/ Médico: ____

Figura 2. Ficha do Protocolo Sepse Pediátrico

2.2.4 Implementação do protocolo

Em janeiro de 2015, houve treinamento das equipes médicas e de enfermagem, durante uma semana. O treinamento consistia em discussões com duração de 30 minutos sobre as definições da sepse, sepse grave e choque séptico e sobre os sinais clínicos para início do protocolo no setor de Triagem ou no primeiro atendimento médico. Em fevereiro de 2015 foi iniciado o protocolo de Sepse Pediátrico no HMMD.

Mensalmente era enviado o “Boletim Sepse” para a equipe médica e de enfermagem do Pronto-Socorro. Nesse boletim eram informadas as taxas de adesão ao protocolo e a cada item, a taxa de mortalidade, e as oportunidades de melhoria. Também eram enviadas “Cartas de Reconhecimento” aos profissionais que estavam envolvidos em atendimentos em que houve 100% de adesão ao protocolo (Anexo 2). Nos casos de eventos adversos catastróficos, foram realizadas reuniões com equipe envolvida para avaliar barreiras à adesão ou melhorias no protocolo. Anualmente era realizada reunião com a equipe médica e de enfermagem do pronto-socorro para apresentação do desempenho anual e discussão de barreiras de adesão e melhorias do protocolo.

Essas ações tinham como objetivo dar o *feedback* a todos os profissionais sobre o protocolo e aproximar a equipe do Pronto-Socorro à equipe do setor de Qualidade e Segurança.

A meta inicial de adesão foi 50%. Essa meta foi estabelecida após considerar fatores como: 1) realidade do número de atendimentos e perfil de gravidade dos pacientes atendidos no pronto socorro infantil; 2) implementação do primeiro protocolo gerenciado no Serviço de Pediatria.

2.2.5 Critérios e definições

Os critérios de definição de sepse, sepse grave, choque séptico e disfunção de órgãos utilizados para elaboração do protocolo foram os estabelecidos pela Conferência Internacional de Consenso de Sepse Pediátrica. No quadro 2 estão descritas as definições de disfunções orgânicas publicadas nessa conferência.⁽¹¹⁾ As disfunções foram utilizadas para avaliação de prognóstico.

Quadro 2. Critérios de disfunção orgânica**Disfunção cardiovascular**

Após a administração de mais de 40mL/kg de fluidos isotônicos em 1 hora, paciente persiste com:

Redução da pressão arterial menor que percentil 5 para idade ou pressão sistólica menor de 2 desvios padrão para idade

ou

Necessidade de droga vasoativa para manter a pressão arterial

ou

Dois dos sinais abaixo:

- Acidose metabólica inexplicada: base excesso maior 5mEq/L
- Aumento do lactato arterial em 2 vezes o limite normal
- Oligúria: débito urinário menor 0,5mL/kg/h
- Tempo de enchimento capilar prolongado: maior 5seg
- Diferença entre temperatura periférica e central

Disfunção respiratória

$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ na ausência de doença cardíaca cianogênica ou doença pulmonar preexistente

ou

$\text{PaCO}_2 > 65$ torr ou 20mmHg acima do basal do paciente

ou

Necessidade de ventilação não invasiva ou ventilação invasiva não eletiva

Disfunção neurológica

Escala de Coma de Glasgow 11.

ou

Alteração aguda do estado mental com redução da Escala de Coma de Glasgow ≥ 3 para o limite basal do paciente

Disfunção hematológica

Contagem de plaquetas $< 80.000/\text{mm}^3$ ou redução de 50% do valor mais alto registrado nos últimos 3 dias (para pacientes oncológicos ou com doenças hematológicas crônicas).

ou

INR > 2

Disfunção renal

Dosagem de creatinina sérica ≥ 2 vezes o limite superior para idade ou 2 desvios padrão do limite considerado normal para o paciente

Disfunção hepática

Dosagem de bilirrubina total $\geq 4\text{mg/dL}$ (não aplicável aos recém-nascidos)

ou

Dosagem de TGP aumentada em 2 vezes o limite superior para idade

TGP: transaminase glutâmico-pirúvica.

Fonte: Traduzido de 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. Table 4, Organ dysfunction criteria; p. 5.⁽¹¹⁾

Os critérios de tratamento utilizados foram os estabelecidos pelo “*Surviving Sepsis Campaign*” de 2012. O tratamento consiste na infusão de antibiótico e cristalóide (dose inicial de 10 a 20mL/kg) na primeira hora do diagnóstico da sepse. Após a infusão de 40 a 60mL/kg de cristalóide, deve ser feita ponderação para iniciar drogas vasoativas e suporte respiratório.

Definimos condição crônica como qualquer condição médica que persiste por no mínimo 12 meses e que requer acompanhamento com especialista.⁽⁴⁴⁾

Os desfechos considerados foram: alta e óbito, tempo de internação hospitalar, internação em UTI e aparecimento de uma nova disfunção orgânica na evolução.

2.2.6 Variáveis coletadas

As variáveis coletadas foram: idade, sexo, peso, data e hora da admissão, da alta hospitalar, e da admissão e alta da UTI Pediátrica.

No momento da admissão foram coletadas: presença de parada cardiorrespiratória, frequências cardíaca e respiratória, pressão arterial, dados da perfusão periférica, saturação de oxigênio, presença de alteração de nível de consciência, de cianose e de redução da diurese.

Para avaliar o tratamento foram coletadas as variáveis: data e hora da abertura do protocolo, coleta de exames do protocolo (sim e não), data e hora da administração de cristalóide, de antibióticos e de início de drogas vasoativas.

A presença de disfunções cardiovascular, respiratória, neurológica, hematológica e hepática foram avaliadas na forma de variáveis categóricas de acordo com a definição de disfunção da Conferência de Consenso de 2005.

As classificações de sepse, sepse grave e choque séptico dos prontuários do período pré-implementação foram feitas pela autora DNMM. No período pós-implementação foram feitas por DNMM e pelas enfermeiras do Setor de Qualidade, que foram treinadas pela autora.

Os diagnósticos mais comuns foram nomeados como variáveis: asma, bronquiolite, pneumonia, meningite, doença diarreica aguda e infecção do trato urinário. Os diagnósticos menos comuns foram incluídos na variável “outras doenças”.

Para avaliar a adesão ao longo do tempo, foi avaliada a variável de porcentagem de adesão ao protocolo.

2.2.7 Desfechos

Foram considerados como desfechos primários as variáveis alta e óbito.

Foram considerados como desfechos secundários as variáveis: número de disfunções na evolução, internação em UTI, tempo de permanência hospitalar, porcentagem de adesão mensal ao protocolo e número de diagnósticos de sepse e sepse grave.

2.3 Análise estatística

2.3.1 Cálculo amostral

A amostra da tese foi de conveniência.

2.3.2 Estatística descritiva

Variáveis categóricas foram descritas por meio de frequências absolutas e porcentagens. Variáveis numéricas foram descritas por meio de medianas, quartis e valores extremos.

2.3.3 Estatística analítica

As incidências de choque séptico e óbito estão apresentadas acompanhadas de intervalos de confiança de 95% (IC 95%) obtidos pelo método de Wilson e para medir o impacto da intervenção na prevenção de choque séptico e óbito obteve-se a fração evitável (*Preventable Factor*), que seria $1-RR$, de acordo com Boslaugh, com intervalos de confiança de 95%.^(45,46)

Para verificar a associação entre choque séptico e óbito com outros fatores do perfil dos pacientes foram ajustados modelos de regressão de Poisson, considerando o tempo total de permanência hospitalar como tempo de acompanhamento do paciente, o que permite interpretar o logaritmo das estimativas obtidas do modelo como riscos relativos (RR) estimados. Os resultados estão expressos por essas estimativas acompanhadas de intervalos de confiança de 95% e valores-p obtidos por meio de erros padrão robustos.⁽⁴⁷⁻⁴⁹⁾

Para obter modelos múltiplos dos fatores associados a choque séptico e óbito, a seleção de variáveis seguiu o processo *stepwise* em ambas as direções. Verificou-se a qualidade do ajuste por meio de gráficos indicados por Paula.⁽⁵⁰⁾

Os dois períodos foram comparados por meio de testes de hipóteses dos tipos Qui-quadrado, para medidas categóricas nominais, e de Mann-Whitney, para medidas numéricas ou categóricas ordinais. Para corrigir o nível de significância pelo número de testes realizados utilizou-se o método de Bonferroni que divide o nível de significância global pelo número de comparações realizadas.

Para medir a tendência de crescimento da adesão ao protocolo de sepse foram ajustados modelos de regressão de Poisson e para visualizar, gráficos de barras das porcentagens de adesão.

As análises foram conduzidas no programa R 3.4.1 com auxílio dos pacotes PF e *sandwich* e adotou-se nível de significância global de 5%.

Para as figuras, foram estimados modelos lineares generalizados de efeitos mistos para poder comparar as condições clínicas dos pacientes nos momentos de admissão e saída hospitalar (T0 e T1). Os modelos consideram o efeito do momento, da adesão ao protocolo e da interação entre os dois fatores. Para o choque séptico, utilizou-se modelo logístico, com distribuição binomial. Para o número de disfunções, utilizou-se a distribuição de Poisson com ligação logarítmica. Os intervalos de confiança foram construídos por meio de 1.000 simulações. Foi utilizada a metodologia para pacote R descrita por Bates e Knowles.⁽⁵¹⁾

Visando analisar o efeito da adoção do protocolo no risco de óbito ainda foi utilizada a análise pareada por meio de escores de propensão. A escolha de fatores a serem considerados para o pareamento teve como objetivo focar no perfil do paciente na admissão e nas informações completas, excluindo-se assim aquelas em que os dados estavam faltantes. Para o pareamento utilizou-se o pacote *Matching* que

pondera todas as variáveis envolvidas de forma a ter um pareamento final balanceado, utilizando diversos métodos de pareamento, como escores de propensão, método de Mahalanobis e variância inversa.⁽⁵²⁾ O balanceamento final dos fatores utilizados para o pareamento foi verificado por medidas disponibilizadas pela função *MatchBalance*, como: médias antes e depois do pareamento em ambos os grupos, e seus erros padrão, razão de variâncias e valor-p para teste *t*.⁽⁵³⁾

2.4 Aspectos éticos

O estudo apresenta dois braços: 1) Epidemiologia e tratamento da sepse, sepse grave e choque séptico em pacientes pediátricos atendidos em pronto-socorro de hospital secundário; 2) Impacto da implantação do Protocolo de Sepse Pediátrico em hospital de São Paulo.

O primeiro estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Secretaria Municipal de Saúde de São Paulo (CAAE: 53012316.0.3001.0071) e pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Israelita Albert Einstein (CAAE: 53012316.0.3001.0071). Esse estudo avaliou os pacientes no período de 2008 a 2014 (Anexos 3 e 4).

O segundo estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Secretaria Municipal de Saúde de São Paulo (CAAE: 55237316.3.0000.0086) e pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Israelita Albert Einstein (CAAE: 55237316.3.3001.0071). Esse estudo avaliou os pacientes no período após implementação (Anexos 5 e 6).

Foram enviadas cartas-convite para os responsáveis dos pacientes escolhidos comparecerem à reunião no HMMD (Anexos 7 e 8). Nessa reunião eram esclarecidos os conceitos e importância da sepse, eram explicados o que era a pesquisa e seus objetivos. Após explicações, foram coletados os Termos de Consentimento Livre e Esclarecidos (TCLE) dos responsáveis para que autorizassem a consulta ao prontuário (Anexos 9 e 10).

Reuniões semanais no HMMD foram realizadas nos meses de agosto e setembro de 2016 para coleta dos TCLEs.

Após aprovação dos comitês de ética, foi autorizada a dispensa de coleta do TCLE dos pacientes que evoluíram a óbito, dos pacientes que não foram localizados e dos pacientes cujos responsáveis não compareceram às reuniões.

Os dados foram armazenados em planilha de Excel e somente o pesquisador principal tinha acesso ao arquivo.

3 RESULTADOS

Na figura 3 está o fluxo de obtenção dos prontuários analisados no período pré-implementação. Esses prontuários foram utilizados para elaborar o diagrama de Ishikawa e estabelecer uma coorte histórica sobre o diagnóstico, tratamento e desfechos dos pacientes com sepse, sepse grave e choque séptico.

Na figura 4 está o fluxo de obtenção dos prontuários analisados no período pós-implementação.

O total da amostra estudada é composta por informações de 548 pacientes que tiveram sepse no período de 2008 a 2016, sendo que 149 deles (27,2%) são do período de 2008 a 2014, antes da implantação do protocolo para sepse.

Figura 3. Fluxo de obtenção dos prontuários analisados no período pré-implementação

Figura 4. Fluxo de obtenção dos prontuários analisados no período pós-implementação

Na tabela 1 está a descrição das variáveis analisadas. Na tabela 2 está a descrição dos pacientes de forma global e por classe de sepse. As análises controlam os efeitos pelo tempo de acompanhamento de cada paciente e observa-se a proteção significativa atribuída à inclusão do protocolo (valor-p <0,001). Os fatores associados a maior risco de choque séptico foram as disfunções da triagem: cardiovascular, neurológica, respiratória e o número de disfunções na triagem (todos os valores-p <0,001). Nessa análise estatística, outros diagnósticos avaliados e que não apresentaram relevância estatística foram descritos no Apêndice 1.

A tabela 3 apresenta a descrição da amostra de acordo com a inclusão no protocolo. Foram considerados os pacientes não incluídos no protocolo: 1) todos os pacientes do período pré; 2) os pacientes não incluídos no protocolo no período pós-implementação. Nessa análise estatística, outros diagnósticos avaliados e que não apresentaram relevância estatística foram descritos no Apêndice 2.

Tabela 1. Descrição das variáveis analisadas

Variáveis	Pré- implementação	Pós- implementação	Total
Total	149	399	548
Idade, meses [mediana, IIQ]	8,85 [2; 44,6]	18 [6; 48]	14,3 [4,6; 47,2]
Sexo masculino (%)	89 (60,1)	207 (52,0)	296 (54,2)
Sepse	49 (32,9)	292 (73,2)	341 (62,2)
Sepse grave	23 (15,4)	97 (24,3)	120 (21,9)
Choque séptico	77 (51,7)	10 (2,5)	87 (15,9)
Diagnósticos (número e %)			
Pneumonia	64 (43,2)	130 (32,6)	194 (35,5)
Bronquiolite	27 (18,2)	63 (15,8)	90 (16,5)
Meningite	14 (9,5)	12 (3)	26 (4,8)
Doença diarreica aguda	7 (4,7)	42 (10,5)	49 (9,0)
Asma	1 (0,7)	19 (4,8)	20 (3,7)
Infecção do trato urinário	7 (4,7)	34 (8,5)	41 (7,5)
Doença crônica	15 (10,1)	30 (7,5)	45 (8,2)
Febre (FSSL)	1 (6,6)	35 (9,4)	36 (6,6)
Agente isolado (%)	35 (23,5)	53 (13,3)	88 (16,1)
Vírus sincicial respiratório	7 (4,7)	21 (5,3)	28 (5,1)
Influenza	4 (2,7)	3 (0,8)	7 (1,3)
Adenovirus	3 (2)	0 (0)	3 (0,5)
<i>Streptococcus sp</i>	3 (2)	5 (1,3)	8 (1,5)
<i>Staphylococcus sp</i>	2 (1,3)	14 (3,5)	16 (2,9)
<i>E. coli</i>	6 (4)	9 (2,3)	15 (2,7)
Sinais clínicos na triagem			
Disfunção cardíaca	62 (47,7)	100 (25,7)	162 (31,2)
Disfunção respiratória	46 (43,4)	147 (37,5)	193 (38,8)
Alteração de nível de consciência	64 (48,1)	75 (19,3)	139 (26,6)
Diminuição da diurese	2 (4,3)	36 (10,1)	38 (9,4)
Tratamento			
Volume [mediana, IIR]	2 [1; 4]	3 [2; 6]	3 [2; 5]
Antibiótico [mediana, IIQ]	4 [2; 6]	3 [2; 6]	3 [2; 6]
Droga vasoativa [mediana, IIQ]	6 [3; 6]	6 [3; 6]	6.00 [3; 6]
Desfechos			
Permanência hospitalar [mediana, IIQ]	12 [6;21]	3 [1; 7]	4 [1; 11]
Admissão em UTI (%)	104 (69,8)	46 (11,6)	150 (27,5)
Número de disfunções na evolução	2 [0; 3]	0 [0; 1]	0 [0; 1]
Óbito (%)	23 (15,4)	8 (2,0)	31 (5,7)

Tabela 2. Descrição das informações da amostra total e por classe de sepse

Medidas observadas	Total (N=548)	Sepse (n=341)	Sepse grave (n=120)	Choque séptico (n=87)	RR*	Valor-p
Período						
2008-2014	149 (27,1)	49 (14,4)	23 (19,2)	77 (87,5)		
2015-2016	399 (72,8)	292 (85,6)	97 (80,8)	10 (11,5)	0,182	<0,001*
Protocolo						
Sim	371 (67,7)	274 (80,4)	91 (75,8)	6 (6,9)	0,191	<0,001*
Sexo (n=547)						
Masculino	296 (54,3)	180 (52,9)	63 (52,5)	53 (61,1)	1,070	0,698
Idade (meses)						
Mediana [IIQ]	14,3 [4,61; 47,19]	20,0 [6,0; 48,0]	12,0 [3,75; 50,75]	8,85 [2,39; 33,5]	1,000	0,571
Triagem						
Disfunção cardiovascular (n=520)	162 (31,2)	67 (20,4)	47 (40,5)	48 (64,0)	3,1	<0,001*
Disfunção neurológica (nível de consciência alterado) (n=523)	139 (26,6)	55 (16,7)	37 (31,1)	47 (64,4)	2,5	<0,001*
Disfunção respiratória (n=499)	193 (38,8)	112 (34,5)	46 (40,0)	35 (60,3)	1,36	0,103
Disfunção renal (diminuição diurese) (n=405)	38 (9,4)	25 (8,7)	12 (12,9)	1 (4,5)	1,310	0,639
Número de disfunções na triagem						
Mediana [IIQ]	1,0 [0,0; 2,0]	1,0 [0,0; 1,0]	1,0 [0,0; 2,0]	2,0 [1,0; 2,0]	1,6	<0,034
Diagnóstico (n=548)						
Pneumonia (PNM ou BCP)	194 (35,4)	102 (29,9)	46 (38,3)	46 (53,5)	1,41	0,003
Bronquiolite	90 (16,5)	43 (12,6)	29 (24,2)	18 (20,9)	1,34	0,103
Meningite	26 (4,8)	11 (3,2)	9 (7,5)	6 (7,0)	1,23	0,525
Doença diarreica aguda	49 (9,0)	37 (10,9)	8 (6,7)	4 (4,7)	0,660	0,387
Doença crônica	45 (8,2)	22 (6,5)	11 (9,2)	13 (13,8)	1,8	0,009

continua...

...continuação

Permanência hospitalar (dias)(n=548)						
Mediana [IIQ]	4,0 [1,0; 11,0]	3,0 [1,0; 7,0]	6,0 [2,5; 11,5]	16,0 [2,0; 26,5]	1,02	0,297
Agentes infecciosos isolados						
Vírus sincicial respiratório		13 (4,8)	4 (4,7)	1 (11,1)		
Adenovirus		2 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)		
<i>Streptococcus sp.</i>		2 (0,7)	1 (1,2)	1 (11,1)		
<i>Staphylococcus sp.</i>		12 (4,4)	1 (1,2)	0 (0,0)		
<i>E. coli</i>		3 (1,1)	1 (1,2)	1 (11,1)		

RR: risco relativo de choque séptico estimado por modelos de Poisson e controlado pela permanência hospitalar. IIQ: intervalo interquartil (1º; 3º quartis). Em cenários em que não ocorreu choque séptico na exposição de interesse não foi possível estimar RR. Considerando 16 testes realizados, o nível de significância deve ser considerado 0,003. N=548. *Valores significantes.

Tabela 3. Descrição da amostra segundo inclusão no protocolo

Grupo	Não protocolo (n=177)	Protocolo (n=371)	Valor-p
Idade, meses [mediana, IIQ]	8,75 [2;40,79]	19 [7;50,5]	<0,001*
Sexo masculino (%)	101 (57,4)	195 (52,7)	0,35
Classes de sepse (%)			<0,001*
Sepse	67 (37,9)	274 (73,9)	
Sepse grave	29 (16,4)	91 (24,5)	
Choque séptico	81 (45,8)	6 (1,6)	
Diagnósticos (número e %)			
Pneumonia	73 (41,5)	121(32,6)	0,054
Bronquiolite	33 (18,8)	57 (15,4)	0,382
Meningite	15 (8,5)	11 (3)	0,008
Doença diarreica aguda	11 (6,2)	38 (10,2)	0,172
Asma	1 (0,6)	19 (5,1)	0,016
Doença crônica	21 (11,9)	24 (6,5)	0,047
Febre (FSSL)	1 (6,6)	35 (9,4)	<0,001*
Agente isolado (%)	42 (23,7)	46 (12,4)	0,001*
Vírus sincicial respiratório	9 (5,1)	9 (5,1)	>0,999
			continua...

...continuação

Influenza	4 (2,3)	3 (0,8)	0,313
Adenovirus	3 (1,7)	0 (0)	0,058
<i>Streptococcus sp</i>	6 (3,4)	4 (1,1)	0,34
<i>Staphylococcus sp</i>	3 (1,7)	13 (3,6)	0,365
<i>E. coli</i>	10 (5,6)	5 (1,3)	0,009
Tratamento			
Volume [mediana, IIR]	2 [1;5]	3 [2;6]	<0,001*
Antibiótico [mediana, IIQ]	4 [2;6]	3 [2;6]	0,261
Droga vasoativa [mediana, IIQ]	6 [3;6]	6 [6;6]	0,225
Desfechos			
Permanência hospitalar [mediana, IIQ]	11 [4;19,2]	3 [1;6]	<0,001*
Admissão em UTI (%)	112 (63,3)	38 (10,3)	<0,001*
Número de disfunções na evolução	2 [0;3]	0 [0;0]	<0,001*
Óbito (%)	27 (15,3)	4 (1,1)	<0,001*

Variáveis categóricas descritas por frequência absoluta e porcentagem. IIQ: intervalo interquartil. Valores-p de testes de Mann-Whitney ou Fisher. Considerando 24 testes realizados, o nível de significância deve ser considerado menor que 0,002. N=548. *Valores significantes. FSSL: febre sem sinais localizatórios.

A tabela 4 apresenta as incidências de sepse, sepse grave e choque séptico em cada um dos períodos e considera os pacientes admitidos com choque séptico e aqueles que apresentaram choque séptico durante a internação. No período pós-implementação a incidência de choque séptico foi de 9,52% (IC 95%: 7,02%; 12,8%) e no período pré foi de 57,72% (IC 95%: 49,69%; 65,36%) dentre os casos de sepse diagnosticados. A fração evitável de ter choque séptico no período pós em relação ao período pré-implementação foi 83,5% (IC 95%: 77,3%; 88,3%) e risco relativo de 0,16 (IC 95%: 0,12; 0,23) (valor-p <0,001).

Tabela 4. Incidência de choque séptico por período

Período	Total	Sepse ou sepse grave	Choque séptico	Incidência (%)	RR (IC 95%)	Valor-p
2008-2014	149	63	86	57,72		
2015-2016	399	361	38	9,52	0,16 (0,12; 0,23)	<0,001

RR: risco relativo. IC 95%: intervalo de confiança de 95%. N=548.

Foram realizados ajustes múltiplos para controle do efeito observado do protocolo e foram obtidos modelos finais nos quais permaneceu significativo o número de disfunções na triagem e a permanência hospitalar. Com esses dois fatores, (Tabela 5), baseados em análise de regressão múltipla, verificou-se que a fração evitável atribuída ao período de 2015-2016 foi de 93,1% e a atribuída à inserção no protocolo foi de 94,8%.

Tabela 5. Modelos múltiplos dos fatores associados a choque séptico

Fatores	RR (IC 95%)	Valor-p
Modelo 1		
Período (2015-2016)	0,204 (0,14; 0,29)	<0,001
Número de disfunções na triagem	1,39 (1,22; 1,58)	<0,001
Permanência hospitalar (dias)	1,01 (1,00; 1,01)	<0,001
Modelo 2		
Protocolo (sim)	0,209 (0,14; 0,30)	<0,001
Número de disfunções na triagem	1,42 (1,25; 1,61)	<0,001
Permanência hospitalar (dias)	1,01 (1,00; 1,01)	<0,001

RR: risco relativo de choque séptico estimado por modelos de Poisson. IC 95%: intervalo de confiança de 95%. N=548.

3.1 Análises de probabilidade de choque séptico e disfunção de órgãos na evolução

3.1.1 Comparações entre período pré e pós-implementação

Foi realizada análise de probabilidade de desenvolver choque séptico (Figura 5) e disfunção orgânica (Figura 6), durante a internação hospitalar, de pacientes incluídos e não incluídos no protocolo.

Nessa análise foram considerados pacientes não incluídos no protocolo, os pacientes do período pré (período em que não havia o protocolo sepse) e os não incluídos no protocolo no período pós-implementação.

Linha laranja: pacientes não incluídos no protocolo; área laranja: intervalo de confiança de pacientes não incluídos no protocolo; linha verde: pacientes incluídos no protocolo.

Figura 5. Modelo logístico para probabilidade de desenvolvimento de choque séptico de pacientes incluídos e não incluídos no protocolo

A tabela 6 mostra as variáveis analisadas na elaboração do modelo logístico da figura 5.

Tabela 6. Variáveis estatísticas do modelo logístico da figura 5

Efeitos controlados	Coefficiente estimado	Erro padrão	Valor-p
Tempo T1	0,76	0,41	0,062
Protocolo (sim)	-9,82	1,56	p<0,001*
Sexo masculino	0,59	0,71	0,407
Idade (meses)	0,0006	0,009	p<0,001*
Interação T1 x Protocolo	3,03	0,92	p<0,001*

*Valores com significância estatística.

A figura 5 mostra que houve aumento na probabilidade de desenvolvimento de choque séptico durante a internação de pacientes não incluídos no protocolo. Como não houve intersecção entre os intervalos de confiança, a diferença tem significância estatística.

A figura 6 mostra que houve aumento de probabilidade de disfunção orgânica dos pacientes não incluídos no protocolo, durante a internação hospitalar. Houve intersecção dos intervalos de confiança, portanto a diferença não alcançou significância estatística.

As tabelas 7 e 8 apresentam os valores das variáveis analisadas nos modelos de regressão.

Linha laranja: pacientes não incluídos no protocolo; área laranja: intervalo de confiança de pacientes não incluídos no protocolo; linha verde: pacientes incluídos no protocolo; área verde: intervalo de confiança de pacientes incluídos no protocolo; área cinza: intersecção dos intervalos de confiança.

Figura 6. Modelo de Poisson para probabilidade de desenvolvimento de disfunção orgânica de pacientes incluídos e não incluídos

Tabela 7. Variáveis estatísticas do modelo de Poisson da figura 6

Efeitos controlados	Coefficiente estimado	Erro padrão	Valor-p
Tempo T1	0,55	0,09	p<0,001*
Protocolo (sim)	-0,13	0,10	0,21
Sexo masculino	0,07	0,08	0,36
Idade (meses)	-0,0003	0,001	0,733
Interação T1 x Protocolo	-1,60	0,14	p<0,001*

*Valores com significância estatística.

3.1.2 Comparações entre incluídos e não incluídos no período pós-implementação

Nas análises a seguir foram considerados os pacientes do período pós-implementação. Houve 28 pacientes não incluídos e 371 pacientes incluídos no protocolo.

As figuras 7 e 8 mostram que houve aumento da probabilidade de desenvolver choque séptico e disfunção orgânica durante a internação hospitalar. Houve intersecção entre os intervalos de confiança, e não houve significância estatística. O pequeno número de pacientes não incluídos no protocolo nesse período pode ter impactado no resultado.

As tabelas 8 e 9 apresentam os valores das variáveis analisadas nos modelos de regressão.

Linha laranja: pacientes não incluídos no protocolo; área laranja: intervalo de confiança de pacientes não incluídos no protocolo; linha verde: pacientes incluídos no protocolo; área verde: intervalo de confiança de pacientes incluídos no protocolo; área cinza: intersecção dos intervalos de confiança.

Figura 7. Modelo logístico para probabilidade de desenvolvimento de choque séptico de pacientes incluídos e não incluídos

Tabela 8. Variáveis estatísticas do modelo logístico da figura 7

Efeitos controlados	Coefficiente estimado	Erro padrão	Valor-p
Tempo T1	0,74	1,24	0,553
Protocolo (sim)	-3,43	1,56	0,028*
Sexo masculino	0,23	0,66	0,736
Idade (meses)	0,004	0,001	0,600
Doença crônica	-2,08	1,13	0,066
Interação T1 x Protocolo	2,33	1,42	0,100

*Valores com significância estatística.

Linha laranja: pacientes não incluídos no protocolo; área laranja: intervalo de confiança de pacientes não incluídos no protocolo; linha verde: pacientes incluídos no protocolo; área verde: intervalo de confiança de pacientes incluídos no protocolo; área cinza: intersecção dos intervalos de confiança.

Figura 8. Modelo de Poisson para probabilidade de desenvolvimento de disfunção orgânica de pacientes incluídos e não incluídos

Tabela 9. Variáveis estatísticas do modelo de Poisson da figura 8

Efeitos controlados	Coefficiente estimado	Erro padrão	Valor-p
Tempo T1	0,24	0,31	0,436
Protocolo (sim)	0,53	0,26	0,039*
Sexo masculino	0,06	0,10	0,556
Idade (meses)	-0,002	0,001	0,086
Doença crônica	-0,61	0,16	p<0,001*
Interação T1 x Protocolo	-1,30	0,33	p<0,001*

*Valores com significância estatística.

3.2 Análises por desfecho: mortalidade

No período pós-implementação, houve 10 pacientes com choque séptico. Desses, quatro pacientes com choque séptico não foram incluídos no protocolo e todos evoluíram a óbito. Os pacientes incluídos no protocolo foram seis e desses, três pacientes evoluíram a óbito. Ao analisarmos os pacientes incluídos no protocolo, observa-se que dois pacientes apresentaram cinco disfunções orgânicas e um paciente apresentou quatro disfunções orgânicas nas primeiras seis horas de tratamento.

Ao se analisar a mortalidade, dentre todos os pacientes com sepse, a taxa observada após a implementação do protocolo foi inferior ao período anterior (Tabela 10). A fração prevenida de óbitos foi de 87% (IC 95%: 72,8%; 94,5%) e o risco relativo foi de 0,13 (IC 95%: 0,06; 0,27) (valor-p <0,001).

Ao considerar apenas casos que foram admitidos com sepse ou sepse grave, não houve diferença significativa nas taxas de mortalidade entre os dois períodos. Ao considerar apenas pacientes que tiveram choque séptico, a taxa de óbito entre 2015 e 2016 foi 2,57 vezes a taxa observada entre 2008 e 2014 (valor-p<0,001).

Tabela 10. Prevalência de óbito por classe de sepse

Período	Total	Alta	Óbito	Incidência (%)	RR (IC 95%)	Valor-p
Global						
2008-2014	149	126	23	15,44		
2015-2016	399	391	11	2,75	0,13 (0,06; 0,27)	<0,001
Sepse						
2008-2014	49	49	0	0		
2015-2016	292	288	0	0	-	-
Sepse grave						
2008-2014	23	21	2	8,7		
2015-2016	97	96	1	1,03	0,12 (0,01; 1,19)	0,076
Choque séptico						
2008-2014	77	56	21	27,27		
2015-2016	10	3	7	70	2,57 (1,33; 4,28)	<0,001

IC 95%: intervalo de confiança de 95%. RR: risco relativo. N=548.

A tabela 11 apresenta os fatores associados ao óbito dos pacientes com sepse apenas controlados pelo tempo de permanência hospitalar. Nota-se que, novamente, tanto o período de 2015-2016 quanto à inserção no protocolo foram fatores protetores de mortalidade (valores-p <0,001). Ao investigar as disfunções orgânicas do

paciente, todas elas foram fatores de risco significativos para óbito, bem como o número de disfunções na evolução e o número de disfunções novas (todos os valores- $p < 0,001$). Ainda foram fatores de risco se o paciente possuía doença crônica e admissão em choque séptico (valores- $p < 0,001$).

Tabela 11. Fatores associados à mortalidade em pacientes com sepse

Medidas observadas	Alta (n=517)	Óbito (n=31)	RR*	Valor-p
Período			0,10	<0,001*
2008-2014	126 (24,4)	23 (74,2)		
2015-2016	391 (75,6)	8 (25,8)		
Protocolo	367 (71)	4 (12,9)	0,05	<0,001*
Sexo (n=547)			0,78	0,484
Masculino	281 (54,6)	16 (48,4)		
Idade (meses)			1,00	0,492
Mediana [IIQ]	14 [5; 46]	16,1 [2; 48]		
Evolução				
Apresentou disfunção orgânica na evolução	181 (35)	31 (88,6)		
Disfunção respiratória	129 (25)	26 (83,9)	17,14	<0,001*
Disfunção renal (n=548)	17 (3,3)	8 (26,7)	8,76	<0,001*
Disfunção cardiovascular	94 (18,2)	30 (96,8)	127,98	<0,001*
Disfunção hematológica	19 (3,7)	13 (41,9)	12,44	<0,001*
Disfunção hepática (n=545)	10 (1,9)	8 (26,7)	10,9	<0,001*
Disfunção neurológica	72 (13,9)	25 (80,6)	28,21	<0,001*
Número de disfunções na evolução			2,32	<0,001*
Mediana [IIQ]	0 [0; 1]	4 [3; 5]		
Número de disfunções novas			2,08	<0,001*
Mediana [IIQ]	0,0 [-1,0; 0,0]	2 [2; 2,5]		
Permanência hospitalar (dias) (n=548)			1	0,848
Mediana [IIQ]	4 [1; 11]	2 [1; 7,5]		
Doença crônica	37 (7,2)	8 (25,8)	3,89	<0,001*
Choque séptico	59 (11,4)	28 (90,3)	72,34	<0,001*

RR: risco relativo de óbito estimado por modelos de Poisson e controlado pela permanência hospitalar. IIQ: intervalo interquartil (1º; 3º quartis). Considerando 16 testes realizados, o nível de significância deve ser considerado 0,003. * significância estatística. N=548.

Na análise de um modelo múltiplo para a mortalidade, os fatores associados à óbito de forma independente foram choque séptico (valor- $p=0,001$), com RR de 25,01, permanência hospitalar (valor- $p=0,019$), com RR de 0,96 para o aumento de cada dia, número de disfunções na evolução (valor- $p=0,042$), com RR de 1,37 para o aumento de cada disfunção e a presença de doença crônica (valor- $p=0,012$), com RR de 2,31 (Tabela 7). Na presença desses três fatores, tanto o período quanto o protocolo ainda tiveram efeitos protetores, mas que não foram significativos (Tabela 12).

Tabela 12. Modelo múltiplo dos fatores associados a óbito em pacientes com sepse

Fatores	RR (IC 95%)	Valor-p
Modelo final		
Choque séptico (sim)	25,01 (3,51; 178,02)	0,001
Permanência hospitalar (dias)	0,96 (0,92; 0,99)	0,019
Número de disfunções na evolução	1,37 (1,01; 1,84)	0,042
Doença crônica (sim)	2,31 (1,20; 4,42)	0,012
Efeitos controlados		
Período (2015-2016)	0,81 (0,27; 2,40)	0,699
Protocolo (sim)	0,53 (0,16; 1,80)	0,308

RR: risco relativo estimado por modelos de Poisson. IC 95%: intervalo de confiança de 95%. N=548.

Nessa tese o método de Poisson foi escolhido para a análise de regressão, pois é capaz de avaliar as variáveis ao longo do tempo, o que seria mais aplicável ao desenho de estudo de coorte. O modelo de Poisson é uma das técnicas de análise estatística de modelo linear generalizado. Outros modelos dessa família são os logísticos, beta, gama, dentre outros. O modelo de regressão de Poisson teve origem por volta de 1970, quando Wedderburn desenvolveu a teoria da quase – verossimilhança, analisada com mais detalhes por McCullagh.⁽⁵⁴⁾

A mortalidade também foi avaliada utilizando o escore de propensão, pareando por idade, sexo, presença de doença crônica e número de disfunções na evolução. Ao se considerar o período pré e pós-implementação, o valor-p foi <0,001. Ao se considerar apenas o período pós-implementação, o valor-p foi 0,05. A tabela 13 mostra a análise do pareamento das variáveis.

Foi calculado o *number need to treat* (NNT) para prevenir choque séptico e o NNT para prevenir o óbito, considerando-se o período pós-implantação. O NNT para choque séptico foi 12 e para óbito foi 8.

Tabela 13. Variáveis de pareamento do escore de propensão

Variáveis	Antes do pareamento	Após o pareamento
Período Pré e Pós-implementação		
Sexo		
Tratamento (média)	1,527	1,527
Controle (média)	15.739	14.922
Diferença de médias	-93.684	69.677
Razão das variâncias	10.163	0.99732
Valor-p	0.30433	0.31031
Idade (meses)		

continua...

...continuação

Tratamento (média)	34.984	34.984
Controle (média)	26.364	34.686
Diferença de médias	21.682	0.74934
Razão das variâncias	12.457	0.92468
Valor-p	0.011355	0.84016
Número de disfunções		
Tratamento (média)	0.91892	0.91892
Controle (média)	10.795	0.98799
Diferença de médias	-19.61	-84.324
Razão das variâncias	0.61508	0.75235
Valor-p	0.073786	0.1441
Doença crônica		
Tratamento (média)	19.351	19.351
Controle (média)	18.807	19.459
Diferença de médias	22.08	-43.836
Razão das variâncias	0.57552	11.863
Valor-p	0.049965	0.285
Período pós		
Sexo		
Tratamento (média)	1.527	1.527
Controle (média)	14.286	15.514
Diferença de médias	19.693	-48.654
Razão das variâncias	0.98416	10.077
Valor-p	0.3263	0.481
Idade (meses)		
Tratamento (média)	34.984	34.984
Controle (média)	23.039	28.246
Diferença de médias	30.043	16.946
Razão das variâncias	11.295	0.84167
Valor-p	0.11475	0.011961
Número de disfunções		
Tratamento (média)	0.91892	0.91892
Controle (média)	0.64286	10.919
Diferença de médias	33.703	-21.118
Razão das variâncias	0.68542	0.63662
Valor-p	0.16037	0.0043278
Doença crônica		
Tratamento (média)	19.351	19.351
Controle (média)	17.857	19.027
Diferença de médias	60.587	13.151
Razão das variâncias	0.34834	0.69062
Valor-p	0.072136	0.028053

3.3 Análises por período

Nos primeiros seis meses da implantação do protocolo a adesão foi próxima a zero. Nas análises a seguir, esse período foi desconsiderado para que o efeito do protocolo em relação à melhoria do processo fosse analisado quando houvesse adesão. A melhoria do processo refere-se a: aferição de pressão arterial, tempo de administração de volume e antibiótico.

Verifica-se na tabela 14 que após a implementação do protocolo a mediana do tempo de início de volume aumentou de 2 para 3h (valor-p <0,001), a mediana da hora da dose inicial de antibióticos reduziu de 4h para 3h (valor-p <0,001) e reduziu a porcentagem de pacientes que necessitaram de droga vasoativa (valor-p <0,001). A permanência hospitalar reduziu em mediana de 12 para três dias (valor-p <0,001) e a porcentagem de disfunções na evolução reduziu de 71,8 para 34,0% (valor-p <0,001). Essa redução foi observada em todas as classes de disfunções, em diferentes magnitudes, mas todas significantes, resultando em uma redução significativa também na mediana do número de disfunções na evolução, de duas para nenhuma (valor-p <0,001).

Tabela 14. Descrição dos períodos estudados pré e pós-intervenção

Fatores	2008-2014 (n=149)	Set. 2015- Ago. 2016 (n=211)	Valor-p
Idade (meses) (mediana, IQR)	8,85 (2; 44,56)	15 (5;52)	0,019
Aferição da PA	55 (38,2)	72 (34,3)	0,522
Em PCR	5 (3,4)	1 (0,5)	
Uso de volume	114 (76,5)	178 (84,4)	0,082
Tempo início de volume (horas) (n=293)			<0,001*
Mediana [IIQ]	2 [1; 4]	3 [2; 6]	
Uso de ATB	140 (94,0)	186 (88,6)	0,12
Hora da dose Início de ATB (n=327)			0,472
Mediana [IIQ]	4 [2; 6]	3 [2; 6]	
Necessidade de Droga Vasoativa	76 (51,4)	9 (4,3)	<0,001*
Hora da dose Início de DVA (n=76)			0,446
Mediana [IIQ]	6 [3; 6]	6 [6; 6]	
Permanência hospitalar (dias)			<0,001*
Mediana [IIQ]	12 [6; 21]	3 [1; 7]	
Apresentou disfunção org. na evolução	107 (71,8)	71 (33,6)	<0,001*
Disfunção respiratória	87 (58,4)	49 (23,2)	<0,001*
Disfunção renal (n=360)	18 (12,2)	5 (2,4)	<0,001*
Disfunção cardiovascular	86 (57,7)	27 (12,8)	<0,001*

continua...

...continuação

Disfunção hematológica	26 (17,4)	4 (1,9)	<0,001*
Disfunção hepática (n=358)	13 (8,8)	2 (1)	0,001*
Disfunção neurológica	80 (53,7)	11 (5,2)	<0,001*
Número de disfunções na evolução			<0,001*
Mediana [IIQ]	2 [0; 3]	0 [0; 1]	

Variáveis categóricas descritas por frequência absoluta e porcentagem. IIQ: intervalo interquartil. Valores-p de testes de Mann-Whitney ou Qui-quadrado. Considerando 16 testes realizados, o nível de significância deve ser considerado 0,003. N=361. PA: pressão arterial; ATB: antibiótico; DVA: droga vasoativa. * Significância estatística.

3.4 Análise setorial da implantação do protocolo – adesão

A figura 9 apresenta as porcentagens de adesão ao protocolo dentre o total de pacientes elegíveis (sepse). Nota-se um crescimento no decorrer dos meses estimado em uma taxa de 1,10 (IC 95%: 1,07; 1,14) a cada mês, após fevereiro de 2015, ou seja, um aumento de 10% em cada mês, em relação à porcentagem do mês anterior. Nota-se ainda um grande salto em junho de 2015, mas que não se manteve, reduzindo nos próximos meses. A meta de 50% de adesão foi atingida em março de 2016, decrescendo alguns meses e se mantendo acima em julho, setembro, novembro e dezembro de 2016, em que a porcentagem de adesão atingiu 77,8%.

Linha tracejada vermelha: 50% de adesão. Linha preta: crescimento estimado da adesão.

Figura 9. Porcentagem de adesão ao pacote sepse dentre pacientes elegíveis mês a mês

4 DISCUSSÃO

A inclusão no protocolo sepse teve efeito protetor para choque séptico e óbito. A fração prevenida de choque séptico de pacientes incluídos no protocolo, em relação ao período pré-implementação foi de 94,7% e a fração prevenida para óbitos foi de 80,6%. O NNT para prevenção de choque séptico foi 12 e para prevenção do óbito foi 8. Houve redução da mortalidade no período pós-implementação.

Pacientes do período pré-implementação apresentaram mais disfunções orgânicas e maior probabilidade de desenvolver choque séptico durante a internação.

Após a implementação do protocolo, a mediana de tempo para infusão de antibióticos reduziu de 4h para 3h. Houve redução da porcentagem de pacientes que necessitaram de drogas vasoativas e do tempo de permanência hospitalar.

Houve aumento da adesão ao protocolo ao longo do tempo, de 10% a cada mês.

4.1 Rastreamento de casos de sepse pré-implementação

No período pré-implementação, houve menor número de casos de sepse e sepse grave. Uma explicação seria a limitação do CID para diagnóstico preciso neste cenário clínico.

Nessa tese a CID-10 foi utilizada para rastreamento dos pacientes com sepse no período pré-implementação e os não incluídos no protocolo no período pós-implementação porque é a versão utilizada no Brasil. A escolha dos códigos A41.9 (septicemia não especificada) e R57 (choque não especificado) baseou-se na forma como habitualmente o SAME do hospital codificava os casos de sepse, sepse grave e choque séptico. O código de alta foi escolhido para rastreamento, pois os diagnósticos são mais precisos que o código de internação, no qual muitas vezes não há o resultado de exames e não foi avaliada a evolução clínica do paciente.

Os estudos publicados que aplicaram CID para rastreamento utilizaram a CID-9 MC e foram realizados nos EUA. Na CID-9 MC há códigos

específicos para sepse grave (995.92) e choque séptico (785.52). Já na CID-10 não há código específico para sepse, sepse grave e choque séptico. Há o código A40 intitulado “Septicemia Estreptocócica” e o código A41 intitulado “Outras septicemias”. Não há código específico para choque séptico. Após consulta às bases de dados, não foi encontrado estudo de avaliação de acurácia da CID-10 para identificar pacientes com sepse, sepse grave e choque séptico. O Terceiro Consenso de Definição de Sepse e Choque Séptico na população adulta discute a importância do registro epidemiológico adequado das doenças e recomenda a adoção do código R65.20 para sepse e R65.21 para choque séptico.⁽³⁾

Os dados de prevalência e mortalidade são impactados pelas diferentes metodologias de rastreamento pela CID. Balamuth et al. utilizaram duas estratégias com CID-9 MC: 1) combinação do código de infecção associada ao de disfunção orgânica e 2) código de sepse grave e choque séptico. A prevalência de sepse foi sete vezes maior no grupo 1 quando comparado ao grupo 2 e a mortalidade foi em torno de três vezes maior no grupo 2. Os autores discutiram que a aplicação do código específico para sepse grave e choque séptico identificou um grupo menor de pacientes e que apresentaram maior gravidade e mortalidade.⁽⁸⁾ Esses resultados foram semelhantes a estudos na população adulta que apresentavam doenças como sepse, pneumonia e insuficiência respiratória.⁽⁵⁵⁻⁵⁷⁾ Com a finalidade de compreender melhor essas diferenças, posteriormente Balamuth et al. realizaram estudo de acurácia do código de sepse grave e choque séptico da CID-9 MC e encontraram os seguintes valores: sensibilidade 73%, especificidade 92%, valor preditivo positivo 79%. A estratégia de combinação de códigos apresentou sensibilidade 15%, especificidade 71% e valor preditivo positivo 18%.⁽⁵⁸⁾

Watson et al., Cruz et al., Odetola et al. e de Souza et al. relatam em estudos que pode existir um subdiagnóstico da sepse ao se aplicar a CID para rastreamento.^(23,39,59,60)

Nessa tese, no período pré-implementação, houve número inferior de pacientes e com maior gravidade em relação ao período pós-implementação. Essa diferença também foi observada no estudo de Cruz et al. Após a implementação de protocolo de tratamento de choque séptico foi observado aumento de número de casos de choque séptico e os autores justificaram que esse aumento poderia estar associado à melhoria no processo de análise de dados.⁽³⁹⁾ Em estudo de Whippy et al., na população adulta, após o início da utilização de protocolo, houve aumento de casos de

sepsis de 35,7 por 1.000 admissões para 119,4 por 1.000 admissões.⁽⁶¹⁾ Thursky et al. avaliaram impacto da utilização de protocolos em hospital referência para tratamento do câncer. Após o início do protocolo o número dos casos de sepsis duplicou.⁽⁶²⁾

Outros fatores que podem explicar o número de casos do período pré-implementação são:

- 1) Subestimação dos casos de sepsis devido à utilização do CID;
- 2) Aumento da atenção ao diagnóstico de sepsis após implementação do protocolo: foi rastreado maior número de pacientes com menor gravidade;

- 3) Sobreposição de sinais clínicos de sepsis e insuficiência respiratória: a sepsis apresenta sinais clínicos que também são encontrados na insuficiência respiratória. Segundo Weiss et al. essa predisposição existe devido à inclusão da síndrome do desconforto respiratório agudo como uma das disfunções;⁽¹²⁾

- 4) Alteração no processo de inserção do CID no sistema. No período pré-implementação, a inserção do CID era realizada por funcionários do SAME. No período pós-implementação, a inserção no sistema passou a ser do médico no momento da internação e alta do paciente. Essa alteração não estava associada ao processo de implementação.

- 5) Viés de perda seletiva de casos no período pré-implementação. Prontuários onde não havia documentação do diagnóstico de sepsis (por motivos como dificuldade em aplicar os critérios de sepsis na prática ou por falta de registro adequado em prontuário, entre outros) não foram analisados. O viés de seleção pode ocorrer em estudos de coorte e uma das formas de controlá-lo é através de pareamento.^(63,64) Nessa tese, foi realizada análise através do escore de propensão, para mitigar esse viés.

4.2 Epidemiologia: comparação com estudos realizados em pronto-socorro

No pronto-socorro, as prevalências encontradas foram baixas. As prevalências da sepsis, sepsis grave e choque séptico foram 0,41%, 0,14% e 0,015%, respectivamente. A prevalência é semelhante ao do REPEM Network, em que a prevalência somada de sepsis e sepsis grave foi de 0,6%.⁽¹⁷⁾ Em estudo de Kortz et al., realizado em hospital terciário na Tanzânia, a prevalência de sepsis foi de 2%.⁽⁶⁵⁾

Ganjoo et al. realizaram estudo de prevalência em pacientes recém admitidos em hospital da Índia. As prevalências de sepse, sepse grave e choque séptico foram de 14,9%, 3,5% e 2,1%, respectivamente.⁽¹⁸⁾ Essa diferença pode ter ocorrido, pois o hospital em que foi realizado esse estudo é terciário e referência para uma área de 900.000 habitantes com condições sanitárias precárias e baixo índice de desenvolvimento social. Em estudo de Vekaria-Hirani a prevalência de choque séptico no pronto-socorro do hospital universitário de Nairobi foi de 15,4%. Os autores discutiram que essa prevalência mais elevada pode refletir o manejo durante o transporte dos pacientes de outros serviços para o hospital.⁽¹⁹⁾

No presente estudo o acometimento mais frequente é do sexo masculino e a mediana de idade de 20 meses para sepse, 12 meses para sepse grave e 8,85 meses para choque séptico. Esses dados são semelhantes aos dos estudos de Kortz et al. e Vekaria-Hirani. Em estudo de Kortz et al., a média de idade de pacientes com sepse foi de 25 meses.⁽⁶⁵⁾ Em estudo de Vekaria-Hirani et al. a mediana de idade foi de 4 meses para pacientes com choque séptico.⁽¹⁹⁾ Esses valores de idade são mais baixos dos que os encontrados nos estudos REPEM e Ganjoo et al. Em estudo REPEM foi de 2 anos.⁽¹⁷⁾ Em estudo de Ganjoo et al., a maioria dos pacientes encontrava-se na faixa etária de 1 a 6 anos.⁽¹⁸⁾

Em relação aos sinais vitais à admissão, a taquicardia e a taquipneia foram as alterações mais frequentes na sepse e sepse grave, o que difere do estudo de Kortz et al., no qual os sinais de insuficiência respiratória estavam presentes em 86,4% dos pacientes e a febre em 70,9% dos pacientes.⁽⁶⁵⁾ Os dados dessa tese mostram que a diferença entre sepse e sepse grave é tênue e pode ser diagnosticada com o auxílio de exames laboratoriais como gasometria e lactato. É possível que tenhamos conseguido fazer essa diferenciação nessa tese devido à utilização de protocolo de rastreamento. Houve aferição da pressão arterial em pouco mais de 50% dos pacientes. Nesses casos a hipotensão estava presente em 29,3% dos casos com sepse grave e 30% dos pacientes com choque séptico. Embora os números sejam pequenos, esses dados reforçam que a hipotensão pode ser um sinal tardio em pacientes pediátricos e o diagnóstico dessa disfunção deve ser feito por sinais do exame físico como alteração do nível de consciência e perfusão.⁽³¹⁾

As disfunções mais comuns na triagem foram as disfunções respiratória e cardiovascular. No estudo REPEM foram as neurológicas e respiratórias.⁽¹⁷⁾ No estudo de Kortz et al. foi a disfunção respiratória.⁽⁶⁵⁾

Na tese, o agente mais isolado foi o vírus sincicial respiratório e o principal foco de infecção foi o respiratório, seguido do trato gastrointestinal e neurológico. Os diagnósticos mais comuns foram pneumonia, bronquiolite, doença diarreica aguda e meningite. No estudo de Ganjoo et al. os agentes mais frequentemente isolados foram os bacterianos sendo o mais prevalente o *Staphylococcus aureus* e o foco respiratório, o mais comum.⁽¹⁸⁾ No estudo REPEM, *N. meningitidis* e *E.coli* foram os mais frequentes e os vírus foram isolados em 16,2% dos casos.⁽¹⁷⁾

Nessa tese a associação com doença crônica ocorreu em 13,8% dos casos de choque séptico, semelhante ao estudo de Ganjoo et al. em que houve associação em 18% dos casos.⁽¹⁸⁾ No estudo REPEM foi de 35,8%.⁽¹⁷⁾ Essa diferença em relação ao estudo REPEM pode refletir a realidade do pronto-socorro infantil de hospital secundário, referência para atenção primária, em que a maioria das crianças não apresenta comorbidades.

4.3 Epidemiologia: comparação com estudos realizados em Unidades de Terapia Intensiva Pediátrica

Ao analisar a tabela 15, foi observada que a coorte de pacientes dessa tese apresentou menor média de idade, menor mortalidade e teve como mais comum a disfunção respiratória. Do total de pacientes, 8,2 % apresentaram doenças crônicas, o que difere da maioria dos estudos em terapia intensiva.

Tabela 15. Resumo de estudos epidemiológicos em UTIs Pediátricas

Estudo	Desenho	Local	Prevalência	Mortalidade	Média de idade dos pacientes	Principal foco de infecção	Principais agentes infecciosos	Presença de doença prévia
SPROUT, 2015 ⁽¹⁶⁾	Transversal	26 UTIs de todos os continentes	Sepse grave 8,2	25%	3 anos	40% respiratório; 19% corrente sanguínea	27,9% gram-negativos; 26,5 gram-positivos	não houve relação com mortalidade
de Souza et al., 2011 ⁽⁶⁶⁾	Prospectivo	21 UTIs, América Latina	Sepse: 42,6%; Sepse grave: 25,9%; Choque séptico: 19,8%	Sepse: 4,4%; Sepse grave: 12,3%; Choque séptico: 23,1%	11,6 meses	70% respiratório; abdominal 10,8%	20,9% gram-negativos	43% dos pacientes
Jaramillo-Bustamante et al., 2012 ⁽²²⁾	Prospectivo	19 UTIs, Colômbia	Sepse: 27%; Sepse grave: 25%; Choque séptico: 48%	Geral: 18,3; Choque Séptico: 34%	56% dos pacientes menores de 2 anos	54% respiratório; 18% abdominal	50% gram negativos	50% dos pacientes
Khan et al., 2012 ⁽⁶⁷⁾	Retrospectivo	Paquistão	17,30%	24%	18 meses	20 % infecção de corrente sanguínea		
Shime et al., 2012 ⁽⁶⁸⁾	Prospectivo	9 UTIs, Japão	1,40%	18,90%	23 meses	22% pulmonar	MRSA 14%	37%
Vila Pérez et al., 2014 ⁽⁶⁹⁾	Prospectivo	Espanha	5.6/100,000 habitantes/ano	12,50%	1,5 anos	32,4 % meningite; 10,4% pulmonar	22,8% <i>N. meningitidis</i>	30,10%
Schlapbach et al., 2015 ⁽⁷⁰⁾	Retrospectivo	Austrália e Nova Zelândia	11,90%	Sepse: 5,6; Choque Séptico: 17%	1 ano para seps e 2,54 para choque séptico		21,8% gram positivos	50% dos pacientes
Ruth et al., 2014 ⁽⁷¹⁾	Retrospectivo	45 UTIs nos EUA	Sepse grave 7,7%	14,10%	24,8% apresentavam 1 a 4 anos	67,8% Infecção de corrente sanguínea; 57,2% pulmonar	gram positivos	74%

Fonte: Traduzido e adaptado de de Souza et al. The epidemiology of sepsis in childhood. Shock. 2017;47(Suppl 1):2-5. Table 1, Epidemiologic studies of pediatric sepsis; p. 4.⁽⁶⁶⁾

Na tese, o agente mais isolado foi o vírus sincicial respiratório. No estudo SPROUT os agentes mais frequentemente isolados foram os bacterianos. Os vírus foram isolados em 21% dos casos, sendo o mais comum o Rhinovirus.⁽¹⁶⁾

É possível que a maior frequência da infecção pelo vírus sincicial respiratório e da disfunção respiratória reflitam a realidade do pronto-socorro em que há grande número de atendimentos por doença respiratória e infecciosa, como pneumonia, asma, bronquiolite e traqueobronquite. Além disso, em muitos casos é difícil diferenciar a sepse da insuficiência respiratória, pois ambos apresentam sinais clínicos comuns como taquipneia, taquicardia, hipoxemia, alteração de perfusão tecidual, conforme discutido anteriormente.

Nesta tese a associação com doença crônica ocorreu em 13,8% dos casos de choque séptico. Em de Souza et al. a associação aconteceu em 43,1%.⁽¹⁵⁾ No estudo SPROUT 22,6% dos pacientes apresentavam uma comorbidade e 52,6% dos pacientes apresentavam duas ou mais.⁽¹⁶⁾ Essa diferença pode refletir o perfil do HMMD de ser um hospital secundário e atender pacientes pediátricos, predominantemente sem comorbidades.

As doenças respiratórias também foram predominantes nos estudos de de Souza et al. e SPROUT.^(15,16)

4.4 Epidemiologia: comparação com estudos realizados com dados hospitalares

Em estudo de Pavare et al. a prevalência de sepse foi de 0,5%, sepse grave de 0,3% e de 0,1% para choque séptico. A faixa etária mais comum foi de 2 a 5 anos (39% dos pacientes) e 50% dos pacientes apresentava comorbidades.⁽²⁰⁾

Em estudo de Mangia et al. a prevalência de sepse foi de 6 casos para 1.000 admissões, a faixa etária mais acometida foi de pacientes com menos de quatro anos e as doenças respiratórias foram também predominantes.⁽¹⁴⁾

Os pacientes da tese apresentaram mediana de idade menor quando comparado ao estudo de Mangia et al. e Pavare et al., e as prevalências de sepse foram semelhantes a esses estudos.

4.5 Impacto da implementação: tratamento

Na tese, no período pós-implementação, houve aumento na mediana de tempo para infusão de volume que aumentou de duas para três horas, e houve redução na mediana de tempo para infusão de antibiótico de quatro para três horas.

Os horários considerados para infusão do antibiótico e volume foram os verificados em prescrição. A solução cristalóide é uma medicação facilmente disponível no pronto-socorro. É possível que pacientes tenham recebido a infusão do volume, porém a medicação não tenha sido verificada em prescrição e portanto não foi considerada na análise de dados. Essa seria uma explicação para o aumento no tempo de infusão de volume. Essa hipótese também foi levantada em estudo de Kortz et al. ao avaliar o tempo para início de antibioticoterapia.⁽⁴³⁾ A segunda explicação seria a opção da equipe médica de aguardar os resultados do hemograma e lactato para iniciar a expansão volêmica. A terceira explicação poderia ser a existência de barreira para realização de volume. Em estudo de Cruz et al. a infusão rápida de volume foi a principal barreira.⁽³⁹⁾ Em estudo de Oliveira et al. a principal barreira para tratamento do choque séptico foi a obtenção de acesso venoso capaz de receber elevada taxa de infusão de volume.⁽³⁴⁾

O tempo zero para comparação entre os períodos foi o horário de abertura de ficha de atendimento, pois foi considerado como o dado mais objetivo para comparação entre os períodos pré e pós-implementação. Além disso, esse dado contém o tempo de espera para avaliação na triagem e o tempo para o primeiro atendimento médico. A opção de horário de evolução médica não foi considerada porque o registro em prontuário poderia não ter sido realizado no momento zero do diagnóstico, devido ao contexto do pronto-socorro que apresenta elevada demanda de urgências e emergências pediátricas. Long et al. realizaram estudo em pronto-socorro de Melbourne e também adotaram a hora de chegada do paciente como hora zero.⁽⁷²⁾ A opção rigorosa por essa hora zero impacta no tempo maior quando comparado a outros estudos que consideraram como o tempo zero o horário de registro dos exames, ou horário de registro de deterioração clínica, ou o horário da triagem. Melendez discute que a definição de hora zero é fundamental para comparação de estudos e não há padronização até o momento. Estudos na população adulta consideram a hora de

entrada no pronto-socorro como hora zero. No entanto há discussão sobre extrapolação dessa definição para a população pediátrica, pois pacientes podem não apresentar sepse na triagem e a doença evoluir durante a internação. Em muitos estudos o momento da suspeita clínica foi considerado como hora zero. Porém essa definição falha em analisar atraso de reconhecimento dos sinais de sepse, que é considerada uma grande barreira no tratamento.⁽⁷³⁾

Paul et al. realizaram estudo para avaliação de *bundle* para tratamento de choque séptico em hospital pediátrico universitário. O tempo zero foi considerado nas situações: 1) o registro em prontuário da gravidade do paciente; 2) horário da transferência para sala de ressuscitação; 3) horário de infusão adicional de fluídos. A mediana de tempo para volume foi de 83 minutos e de antibiótico foi de 88 minutos.⁽³⁶⁾

Fernandez-Sarmiento et al. realizaram intervenção educativa em hospital universitário infantil para melhorar o tratamento da sepse grave e choque séptico. Após o período de um mês de palestras educativas, o tempo para início de volume reduziu de 247 minutos para 5 minutos ($p<0,05$) e o tempo de início de antibiótico reduziu de 343 minutos para 271 minutos ($p=0,03$). O tempo zero para definição de caso foi considerado nas situações: 1) horário de registro em prontuário do resultado de exames; 2) horário de transferência do paciente para a sala de emergência.⁽⁴²⁾

Cruz et al. descreveram a implementação de protocolo sepse no pronto-socorro de hospital universitário pediátrico. O protocolo era iniciado na triagem quando uma ferramenta automatizada reconhecia as alterações de sinais vitais e alertava o enfermeiro para a possibilidade do diagnóstico de sepse. Após início de utilização da ferramenta, a mediana de tempo entre triagem e início de infusão de volume reduziu de 56 minutos para 22 minutos ($p<0,01$) e a mediana de tempo entre triagem e primeira infusão de antibióticos reduziu de 130 minutos para 38 minutos ($<0,01$).⁽³⁹⁾

Long et al. observaram redução da mediana de tempo para administração de antibiótico de 115 minutos para 66 minutos ($p<0,01$) e redução da mediana de tempo para administração de fluidos de 71 minutos para 58 minutos ($p<0,01$), após a implementação de protocolo local elaborado por equipe multidisciplinar.⁽⁷²⁾

4.6 Impacto da implementação: desfechos

4.6.1 Tempo de permanência hospitalar

No período pré-implementação houve maior número de casos de sepse e sepse grave. Após implementação do protocolo, houve redução do tempo de permanência hospitalar em quatro vezes em relação ao período pré-implementação.

Esse impacto do protocolo também foi observado em estudo de Paul et al. no qual a adesão aos cinco itens do *bundle* foi associada à redução de 57% no tempo de permanência hospitalar.⁽³⁶⁾ Em estudo de Larsen et al., em pacientes em que houve adesão ao protocolo, houve redução da mediana de tempo de internação hospitalar de 181 para 140 horas.⁽⁷⁴⁾ Em hospital da Colômbia, Fernandez-Sarmiento et al. observaram redução do tempo de internação hospitalar de 11,6 para 7,9 dias.⁽⁴²⁾ Em estudo de Akcan Arikan et al. houve redução do tempo de permanência hospitalar de 15,3 dias para 6,3 dias, após implementação de protocolo para choque séptico. Nesse estudo, os pacientes incluídos no protocolo apresentaram menor incidência de lesão renal aguda.⁽⁷⁵⁾ Long et al. observaram redução de mediana de tempo de 96 horas para 80 horas após intervenção.⁽⁷²⁾

Em contraste, Kortz et al. implementaram protocolo de tratamento de sepse em pacientes com desnutrição, em hospital de Bangladesh e não observaram alteração no tempo de internação e mortalidade e observaram que houve sobrecarga fluídica maior no período pós-implementação.⁽⁴³⁾ Nos pacientes da amostra da tese não foram observadas complicações da ressuscitação fluídica.

É possível que o protocolo tenha auxiliado no diagnóstico precoce e na melhora do tempo de infusão de antibiótico. O protocolo rastreou pacientes no início do quadro e que teriam melhores respostas ao tratamento. Dessa forma na coorte de pacientes desta tese, houve menor incidência de disfunção orgânica na evolução, o que também teria influência na redução do tempo de permanência hospitalar.

O tempo de permanência hospitalar dos pacientes foi menor quando comparado à literatura. Em estudo de Mangia et al. o tempo foi de 12,6 dias.⁽¹⁴⁾ Nos estudos de Pavare et al. e Ganjoo et al. os tempos de internação para pacientes com sepse foram de 9 dias e 6,5 dias, respectivamente.^(18,20) Uma explicação para essa diferença dos tempos de internação poderia ser a utilização de protocolo.

As diminuições do tempo de internação hospitalar e da mortalidade do nosso estudo em comparação ao de Mangia et al. sugerem que houve melhorias no tratamento da sepse no Brasil ao longo dos anos. Essas melhorias podem ter ocorrido pela melhoria da vacinação, das condições sanitárias, da educação dos profissionais de saúde e do tratamento.

4.6.2 Disfunção orgânica

No período pós-implementação os pacientes apresentaram menos disfunções respiratória, renal, cardiovascular, hematológica, neurológica e menor necessidade de drogas vasoativas. A redução das disfunções na evolução teve impacto no tempo de permanência hospitalar.

Em estudo de Akcan Arikan et al. houve redução de lesão renal aguda em pacientes incluídos no protocolo.⁽⁷⁵⁾ Em estudo de Balamuth et al., os pacientes com sepse grave que receberam tratamento conforme protocolo apresentaram maior probabilidade de dias livres de disfunção, no segundo dia de internação.⁽⁴¹⁾

Em contraste a esses estudos, Workman et al. realizaram estudo retrospectivo em pronto-socorro e avaliaram a adesão ao protocolo de tratamento de choque séptico. Nesse estudo foram comparados dois grupos de pacientes: os que receberam tratamento de acordo com o protocolo institucional e os que não receberam tratamento de acordo com protocolo. Não houve diferença entre os grupos em relação ao desenvolvimento de novas disfunções na evolução e à mortalidade. Os autores discutiram que o estudo foi iniciado um ano após a implementação e que nesse período já poderia ter ocorrido redução na mortalidade e já poderia ter ocorrido elevação do nível de atenção da equipe para o reconhecimento precoce da sepse. Esses fatores poderiam explicar a ausência de diferença de desfechos entre os grupos.⁽⁷⁶⁾

4.6.3 Mortalidade

A mortalidade em nosso estudo foi de 3%, semelhante ao encontrado por Ganjoo et al. que foi de 4%, abaixo dos encontrados nos estudos

realizados em Terapia Intensiva Pediátrica.⁽¹⁸⁾ Acreditamos que a nossa mortalidade reflita a realidade do pronto-socorro em que há expressivo número de atendimentos de pacientes de baixa complexidade. A maioria dos estudos que avaliaram mortalidade foram realizados em unidades de terapia intensiva pediátrica, cujo volume de atendimento é menor quando comparado ao pronto-socorro e os pacientes apresentam maior gravidade e maior probabilidade de óbito.

Houve um número maior de óbitos por choque séptico no período pós-implementação. Fatores que auxiliam na compreensão desse dado são: 1) redução da incidência de choque séptico no período pós-implementação; 2) elevado número de disfunções orgânicas na admissão. Do total de pacientes com choque séptico incluídos no protocolo, metade deles evoluíram a óbito. Esses pacientes apresentavam síndrome de disfunção de múltiplos órgãos (SDMO) à admissão e apresentaram pelo menos cinco disfunções nas primeiras seis horas de tratamento. De acordo com Lin et al., SDMO é a presença de duas ou mais disfunções.⁽⁷⁷⁾ No estudo SPROUT, 58% dos pacientes com sepse grave apresentavam SDMO à admissão e 40% dos pacientes evoluíram à óbito ou apresentaram novas disfunções durante evolução.^(16,77) Em estudo epidemiológico de Proulx et al., a mortalidade foi maior no grupo de crianças com sepse e que apresentaram SDMO.⁽⁷⁸⁾ Os dados foram semelhantes ao estudo de Kutko et al.⁽⁷⁹⁾ Leclerc et al. observaram que houve aumento da probabilidade de óbito associado ao aumento do escore de disfunção PELOD (*Pediatric Logistic Organ Dysfunction*) e ao aumento da gravidade da categoria de sepse.⁽⁸⁰⁾

Como consequência, os pacientes do presente estudo que evoluíram à óbito também apresentaram um curto período de internação. Esse dado é semelhante ao estudo de Kortz et al., no qual a mediana de tempo entre a admissão e o óbito foi de 3 dias. Nesse estudo, 80% dos pacientes receberam volume e 95% dos pacientes receberam antibióticos. Os autores discutiram que nesses pacientes o protocolo não foi suficiente para alterar a progressão da doença.⁽⁶⁵⁾ Em estudo de Vekaria-Hirani, 70% dos pacientes admitidos no pronto-socorro em choque séptico evoluíram à óbito em 72 horas, sendo que 54% dos pacientes faleceram nas primeiras 24 horas. Os autores do estudo discutiram que os fatores que poderiam estar associados ao óbito precoce seriam: indisponibilidade de leitos de UTI, atraso no reconhecimento e tratamento, falta de atenção às diretrizes e dificuldade de transferência para serviço terciário.⁽¹⁹⁾

O fato de que os pacientes apresentavam à admissão várias disfunções orgânicas pode refletir uma chegada tardia ao hospital. Launay et al. avaliaram causas de óbitos em crianças com infecções bacterianas graves. O atraso dos pais em procurar serviço médico foi uma das barreiras encontradas para o tratamento adequado.⁽⁸¹⁾ Launay et al. afirmaram em revisão de literatura que 22% dos cuidados sub-ótimos de pacientes com sepse ocorrem devido ao atraso dos pais em procurar auxílio médico.⁽⁸¹⁾ Kang et al. aplicaram questionário em 101 hospitais de 41 países associados à Federação Mundial das Sociedades de Terapia Intensiva Adulta e Pediátrica (*World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*). O resultado apontado foi que a educação dos pais para o reconhecimento precoce da sepse é uma das maiores barreiras ao tratamento.⁽⁸²⁾ A população ao redor do hospital apresenta elevada vulnerabilidade social e a “hora zero” pode ter acontecido no domicílio. Por isso a “hora zero” foi definida em metodologia quando o paciente era registrado para atendimento na recepção do hospital e não quando ocorria a suspeita de sepse. Nos meses em que ocorre o pico de doenças respiratórias, devido ao elevado número de atendimentos, pode ocorrer atrasos na triagem e, portanto, um tempo maior entre o registro do paciente no hospital e o momento de triagem. Somado a esse fato, está o desconhecimento da população sobre o que é sepse. Moretti et al. realizaram estudo com 1986 pessoas que passeavam em um parque de Porto Alegre e avaliaram o conhecimento da sepse e infarto agudo do miocárdio. Os pesquisadores observaram que apenas 19,1% dos respondedores apresentavam algum conhecimento sobre sepse, enquanto 97,4% dos respondedores apresentavam conhecimento sobre infarto agudo do miocárdio.⁽⁸³⁾

A autora da tese acredita que a educação dos pais sobre o que é sepse e como reconhecê-la é um passo importante para o tratamento precoce, além da melhora das condições socioeconômicas nas quais as famílias estão inseridas.⁽⁸⁴⁾

Houve um aumento no número de diagnóstico de sepse e sepse grave no período pós-implementação. A autora da tese acredita que é importante rastrear casos de sepse e sepse grave para prevenir o desenvolvimento de choque séptico. Vinci e Melendez argumentam que um dos motivos da ausência de benefício de estudos randomizados que compararam a terapia precoce guiada por metas (*early goal directed therapy*) e o tratamento usual, na população adulta, está no reconhecimento precoce. Esses estudos foram realizados em centros acadêmicos e muitos dos pacientes do grupo controle receberam intervenções precoces.^(73,85-88) Em

outro estudo, em população pediátrica, Paul et al. discutiram que houve um elevado número de pacientes com choque séptico que não foram identificados nos estágios precoces.⁽³⁶⁾ Os autores também discutiram que o reconhecimento da sepse grave requer avaliação de parâmetros sutis como exames laboratoriais de coagulação, função hepática e lactato.⁽³⁶⁾ Na presente tese foi optada a coleta de lactato na suspeita de sepse. Observou-se que esses exames foram mais utilizados para suspensão do protocolo, caso viessem normais. Se os exames estivessem alterados, o paciente seguia em observação e era avaliada a necessidade de repetir expansão volêmica.

Houve redução da mortalidade de pacientes incluídos no protocolo. Paul et al. observaram redução de 6,4% na mortalidade no grupo de pacientes incluídos no protocolo, porém não houve diferença com significância estatística.⁽³⁶⁾ No estudo de Balamuth et al. não houve diferença estatística entre os grupos.⁽⁴¹⁾ Evans et al. concluíram que o cumprimento de todo o *bundle* dentro de uma hora foi associado a baixa probabilidade de morte intra-hospitalar (*odds ratio* [OR], 0,59 [95%CI, 0,38 - 0,93], $p=0,02$), e o cumprimento de apenas um dos itens do *bundle* não foi associado à redução de mortalidade.⁽⁴⁰⁾

No presente estudo foram obtidos bons resultados de mortalidade e de prevenção com poucos recursos. No hospital HMMD não há ferramenta computadorizada na triagem para alertar os profissionais das alterações dos sinais vitais ou “*time* de resposta rápida” destinado a atender os pacientes incluídos no estudo. O protocolo auxiliou a orientar os profissionais do pronto-socorro para uso mais racional dos recursos escassos para atender o paciente grave.

Na tese foi utilizado o escore de propensão para análise de mortalidade. Uma das variáveis de pareamento foi a presença de doença crônica. Não há consenso na literatura sobre definição de doença crônica.⁽⁸⁹⁾ Na tese foi adotada a definição de Feudtner, na qual doença crônica é qualquer condição médica que persiste por no mínimo 12 meses e que requer acompanhamento com especialista.⁽⁴⁴⁾ Essa é a mesma definição adotada pelo Centro Nacional de Prevenção de Doenças Crônicas e Promoção da Saúde (NCCDPHP – *National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion*), uma das agências do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC).⁽⁹⁰⁾ O Centro Nacional de Estatística de Saúde dos EUA (*U.S. National Center for Health Statistics*) define doença crônica como doença que persiste por mais de três meses.⁽⁸⁹⁾ Já a definição da Organização Mundial da Saúde não delimita o tempo e considera como condição de longa duração, de progressão lenta e

que não é transmissível.⁽⁹¹⁾ É possível que a definição adotada na tese, que considera um tempo maior de persistência da doença, tenha impactado na análise de mortalidade.

Uma dificuldade encontrada para análise da mortalidade foi a utilização de um escore de prognóstico que pudesse ser aplicado a todos os pacientes atendidos no pronto-socorro. Escores e versões do PRISM e PIM foram validados para utilização em UTIs Pediátricas.⁽⁹²⁻⁹⁵⁾ Em prontos-socorros, escores de triagem como Manchester, Escala Canadense de Triagem e Acuidade (CTAS – *Canadian Emergency Department Triage and Acuity Scale*), Escala de Triagem Australiana (ATS – *Australasian Triage Scale*) e a Escala de Triagem da África do Sul (SATS – *The South African Triage Scale*) foram preditoras de mortalidade em crianças.⁽⁹⁶⁾ Gupta et al. validaram o escore *Signs of Inflammation in Children that Kill* (SICK) para ser aplicado na triagem como preditor de mortalidade. Esse escore avalia os sinais vitais: frequência cardíaca e respiratória, tempo de enchimento capilar, pressão arterial e temperatura, saturação de oxigênio e nível de consciência.⁽⁹⁷⁾ Esses sinais foram também utilizados no protocolo, porém com diferentes variações para cada faixa etária. É possível que a análise das variáveis do protocolo possa ser utilizada para a elaboração de um escore de gravidade para triagem de pacientes, porém não foi objetivo dessa tese. Somado a esses fatos, no pronto-socorro do HMMD, no período de 2008 a 2016 foram utilizados diferentes sistemas de triagem, sendo que um deles não possuía estudo de validação para mortalidade.

4.7 Adesão

Em nosso estudo o número de 50% foi atingido em março de 2016, um ano após a implantação. O protocolo sepse foi o primeiro protocolo gerenciado na pediatria e a implementação representou um grande desafio para mudança cultural. Após 18 meses foram atingidas taxas elevadas de adesão. Paul et al. atingiram 19% de adesão aos cinco itens do pacote e não houve aumento ao longo do tempo.⁽³⁶⁾ Balamuth et al. alcançaram 64% de adesão ao final do estudo.⁽⁴¹⁾

No presente estudo, a prática do *feedback* e o reconhecimento da equipe pelos bons resultados foram importantes para elevada adesão. O *feedback* era oferecido de quatro formas diferentes: 1) boletim mensal enviado por *e-mail*; 2) diálogo

com equipe envolvida; 3) encontro anual para apresentação dos resultados e discussão de barreiras; 4) envio de carta de reconhecimento aos profissionais envolvidos no tratamento em que houve 100% de adesão ao *bundle*. Larsen et al. alcançaram 100% de adesão ao protocolo de choque séptico após sete semanas de implementação.⁽⁷⁴⁾ Nesse estudo o *feedback* ocorria nas reuniões mensais da equipe do Pronto-Socorro.⁽⁷⁴⁾ No estudo de Schramm et al. a taxa de adesão ao protocolo aumentou de 12,7% para 53,7% após os *feedbacks* semanais.⁽⁹⁸⁾ Cruz et al. promoveram aulas para equipe do Pronto-Socorro com duração de 2 horas, a qual era repetida após 4 meses. Os participantes também receberam *feedback* e os resultados eram compartilhados via carta ou em conferências.⁽³⁹⁾ A autora da presente tese acredita que o compartilhamento de experiências motiva a utilização o protocolo.

4.8 Utilização de protocolos e viés cognitivo

Nessa tese, sepse, sepse grave e choque séptico apresentaram baixas prevalências no pronto-socorro e por isso poderiam estar sujeitos a ocorrência de viés cognitivo.

O processo de decisão clínica é complexo e com grande impacto na qualidade e segurança dos sistemas de saúde, porém é pouco estudado na literatura.⁽⁹⁹⁾ As decisões clínicas sobre pacientes ou diagnósticos podem ser feitas de duas formas: de forma intuitiva (Tipo 1) ou analítica (Tipo 2).^(99,100) Kahneman em seu livro “Rápido e devagar, duas formas de pensar” nomeia os processos cognitivos em sistema 1 e sistema 2.⁽¹⁰¹⁾ A forma intuitiva (Tipo 1) é a mais comumente aplicada. Os seres humanos utilizam a forma intuitiva em mais de 95% do tempo. Ela tem como características ser rápida, inconsciente e como é efetiva, é mais suscetível ao erro. Ela é muito utilizada em situações ameaçadoras à vida.^(100,101) A forma analítica (ou Tipo 2) é lenta e utiliza os recursos de forma intensa. Ela é segura e eficiente.^(100,101) Vieses são erros sistemáticos inerentes ao julgamento dos seres humanos e portanto, os médicos estão sujeitos a eles. Há mais de cem tipos e muitos são afetivos, em que os sentimentos influenciam o julgamento. Segundo a *Joint Commission International* (JCI), vieses cognitivos são flutuações ou distorções no julgamento ou na decisão clínica e tem sido identificados como fatores que contribuem para ocorrência de diversos eventos sentinela, como erro de local cirúrgico, esquecimento de objetos e erros

diagnósticos que atrasam o tratamento.⁽¹⁰²⁾ No quadro 3 há alguns exemplos de vieses cognitivos. Os erros diagnósticos são associados de 6 a 17 % dos eventos adversos no hospital e 28% dos erros diagnósticos são atribuídos aos erros cognitivos.⁽¹⁰³⁾

Wilson et al. referem que o viés cognitivo é uma “contaminação mental”, e o “*debiasing*” é o processo de correção mental.⁽¹⁰⁴⁾ Os autores sugerem uma abordagem baseada em forma de algoritmo, conforme indicada na figura 10.^(100,104)

As orientações da JCI para evitar o viés cognitivo são:⁽¹⁰²⁾

1) Aprimorar o conhecimento e a conscientização dos vieses cognitivos:

- Apoiar a discussão de casos clínicos para expor vieses e aumentar a conscientização sobre como eles ocorreram (reuniões, revisões de casos);

- Promover simulação e treinamento ilustrando pensamentos tendenciosos;

2) Aprimorar o raciocínio profissional, o pensamento crítico e as habilidades de tomada de decisão:

- Treinar e incorporar estratégias de metacognição ("pensando no pensamento de alguém");

- Praticar a reflexão que facilite a abertura e a participação ativa, considerando explicações, diagnósticos alternativos, fazendo a pergunta: “De que outra forma isso pode ser explicado?”;

- Aplicar e incorporar métodos sistemáticos de raciocínio e pensamento crítico;

- Promover método sistemático para apresentar informações para reduzir o efeito de enquadramento;

- Oferecer oportunidades de simulação para aumentar a experiência e a exposição;

- Realizar *feedback* dirigido e imediato sobre a tomada de decisão diagnóstica (porque foi certo ou errado) para permitir uma compreensão do próprio raciocínio;

3) Melhorar as condições do sistema de trabalho e desenho de fluxo de trabalho que afeta a cognição:

- Promover ambientes que facilitem a percepção, reconhecimento, tomada de decisão (por exemplo, informações úteis, exibição de informações, iluminação adequada, interrupções e barulho).

Quadro 3. Exemplos de vieses cognitivos

- 1) **Viés de ancoramento:** ocorre ao se valorizar fortemente as impressões iniciais e não rever o diagnóstico após a disponibilização de novas informações.
- 2) **Viés de apuração:** ocorre quando a decisão é influenciada pelas expectativas anteriores como estereótipos e gênero.
- 3) **Viés de disponibilidade:** ocorre quando o diagnóstico é feito de uma forma mais fácil, baseado no que é mais comum, ou com as doenças nas quais há maior familiaridade em tratar.
- 4) **Viés de confirmação:** ocorre quando há preferência de busca de informações que reforçam a opinião ou impressão e não há valorização de outras informações que não confirmam o diagnóstico.
- 5) **Momentum do diagnóstico (efeito *bandwagon*):** quando o diagnóstico é fechado, há redução da possibilidade de considerar outras hipóteses diagnósticas. Isso pode afetar o futuro manejo do paciente e como as informações referentes a ele são transmitidas nas passagens de plantão.
- 6) **Efeito "framing" ou Efeito do contexto:** ocorre quando o modo como as informações são transmitidas e os pontos de atenção impactam decisões futuras.
- 7) **Encerramento precoce:** ocorre quando há cessação de procura por informações se algo é identificado, e não se consideram todas as informações ou não se consideram outros diagnósticos.

Fonte: Traduzido de The Joint Commission, Division of Health Care Improvement. Cognitive biases in health care. 2016;28:1-3. Sidebar: Examples of cognitive bias; p. 2.⁽¹⁰²⁾

Seta verde: sim. Seta vermelha: não.

Fonte: Traduzido de Wilson TD, Brekke N. Mental contamination and mental correction: unwanted influences on judgments and evaluations. Psychol Bull. 1994;116(1):117-42.⁽¹⁰⁴⁾

Figura 10. Passos para *debiasing*

O pronto-socorro possui características operacionais únicas que criam desafios especiais para fornecer qualidade. É um microssistema clínico que já foi descrito como ‘um laboratório natural para o estudo do erro’.⁽¹⁰⁵⁾ Somado a isso, os dados dessa tese mostraram que a sepse apresentou baixa prevalência no pronto-socorro, o que facilitaria a ocorrência do viés cognitivo.

Ao analisar os passos para *debiasing* observou-se que o protocolo auxiliou no rastreamento do viés diagnóstico da sepse e promoveu uma maior atenção dos profissionais de saúde do pronto-socorro. O envio de cartas de recomendação aos profissionais de saúde que cumpriram 100% do pacote e o envio mensal do boletim sepse foram importantes para motivar a equipe a acreditar no protocolo e aderir às medidas.

O protocolo seguiu as orientações da JCI ao promover maior conhecimento sobre sepse em crianças, elevar a atenção à doença, promover *feedback* e melhorar as condições de trabalho como orientação de fluxos de atendimento (Anexo 8), disponibilidade de recursos e orientações sobre alterações de sinais vitais para cada faixa etária.

Outro ganho foi o empoderamento da equipe de enfermagem para iniciar e intervir no protocolo. Esse ganho também foi observado em estudo de Cruz et al. no qual as enfermeiras tornaram-se defensoras do protocolo e foram importantes para o redesenho de fluxos.⁽³⁹⁾

4.9 Utilização de protocolos e translação do conhecimento (*knowledge translation*)

Nessa tese, houve aumento da mediana de tempo para infusão de volume de duas horas para três horas, em relação ao período pré-implementação. Além disso, a meta de 50% de adesão foi atingida em março de 2016, treze meses após o início de implementação. Esses resultados podem ser explicados pelo conceito de translação do conhecimento (KT – *knowledge translation*).

O processo de tradução do conhecimento adquirido através da pesquisa para a prática clínica é lento.⁽¹⁰⁶⁾ McGlynn et al. realizaram estudo nos EUA para avaliar a qualidade do tratamento dos pacientes. Nesse estudo 6.712 pacientes receberam telefonema em que era avaliado o tratamento para doenças como diabetes,

asma, hipertensão arterial, dislipidemia. Os pesquisadores observaram que 54,9% dos pacientes recebiam o tratamento de acordo com as recomendações.⁽¹⁰⁷⁾ Portanto a produção de conhecimento através da pesquisa clínica é necessária, porém não é suficiente para a tomada de decisão por gestores de saúde ou para a prestação de cuidados ao paciente.⁽¹⁰⁸⁾ O caminho para compreender e solucionar essa questão é a KT.

O conceito de KT surge em 2000 e foi desenvolvido pelo Instituto Canadense de Pesquisa em Saúde (CIHR – *Canadian Institutes of Health Research*). Segundo CIHR, KT é “um processo dinâmico e interativo que inclui a síntese, disseminação, intercâmbio e aplicação eticamente sólida de conhecimento para melhorar a saúde, proporcionar produtos e serviços de saúde mais efetivos e fortalecer o sistema de saúde”.^(109,110) Desde então diferentes organizações desenvolveram outras definições. A Organização Mundial da Saúde, em 2005, definiu KT como “a síntese, intercâmbio e aplicação de conhecimentos pelas partes relevantes interessadas (*stakeholders*) para acelerar os benefícios de inovação global e local no fortalecimento dos sistemas de saúde e na melhoria da saúde das pessoas”. No mesmo ano, o Instituto Nacional de Pesquisa sobre Deficiência e Reabilitação (NIDRR – *National Institute on Disability and Rehabilitation Research*), em 2005, definiu KT como “o processo ativo e multidimensional de garantir que novos conhecimentos adquiridos ao longo da pesquisa melhore a vida das pessoas com deficiência e promova sua participação na sociedade”.⁽¹¹¹⁾ Em resumo, KT é o processo de traduzir o que aprendemos na pesquisa para a prática em diferentes cenários.⁽¹¹¹⁾

Há diversos modelos para a compreensão de KT, sendo o mais utilizado o de Graham et al., conhecido como processo de Conhecimento para Ação (Figura 11).⁽¹⁰⁶⁾

O processo Conhecimento para Ação é complexo e dinâmico e possui dois conceitos: 1) criação do conhecimento; 2) ciclo de ação.

O conceito da criação do conhecimento tem formato de funil e simboliza o refinamento até ser resumido em diretrizes para se tornar prático para as partes interessadas. A base, chamada de conhecimento inquirido da pesquisa, consiste nos dados gerados de diversos estudos. A síntese do conhecimento ocorre através de meta-análises ou revisões sistemáticas. A última fase, a ponta do funil, é chamada de “produtos ou ferramentas do conhecimento” e tem como função apresentar o

conhecimento de forma clara, concisa e de forma simples e intuitiva. As recomendações de tratamento de doenças estão nessa parte.⁽¹⁰⁶⁾

O ciclo de ação representa um conjunto de passos que podem ser necessários para aplicação prática do conhecimento. Cada fase da ação pode ser influenciada pelas fases que a precedem e pode haver *feedback* entre elas.⁽¹⁰⁶⁾

Fonte: Graham ID, Logan J, Harrison MB, Straus SE, Tetroe J, Caswell W, et al. Lost in knowledge translation: time for a map? J Contin Educ Health Prof. 2006;26(1):13-24.⁽¹⁰⁶⁾

Figura 11. Processo Conhecimento para Ação

A implementação do protocolo é um exemplo da aplicação desse modelo de KT:

- O problema foi identificado pelo setor de Qualidade e Segurança do hospital: óbitos por choque séptico;
- As recomendações do *Surviving Sepsis Campaign* foram adaptadas ao contexto: a) a infusão de antibiótico e volume foram colocados como itens do *bundle*; b) foram padronizados antibióticos de acordo com o perfil do paciente; c) os conceitos de sepse foram descritos como itens para abertura do protocolo;
- As barreiras para aplicação foram identificadas no diagrama de Ishikawa;

- A avaliação dos resultados foi realizada pela autora da tese e pelo setor de Qualidade e Segurança do hospital.

Nesta tese observamos que KT é um processo que pode levar tempo.⁽¹⁰⁸⁾ A utilização de protocolo gerenciado representou uma grande mudança de cultura no pronto-socorro e foi o primeiro protocolo gerenciado no Pronto-Socorro do HMMD. Essa é uma das explicações para o tempo de 13 meses para atingir 50% de adesão. Além disso, a autora da tese acredita que houve uma mudança no modelo mental de tratamento da sepse, ou seja, todos os profissionais tinham o conhecimento de cada passo do protocolo e poderiam se antecipar em ações. Esse efeito também foi observado no estudo de Long et al.⁽⁷²⁾

A dificuldade de realizar a KT também seria uma explicação para a dificuldade em realizar a infusão de volume dentro da meta.

4.10 Utilização de protocolo e prevenção

Após o levantamento bibliográfico nas bases de dados PubMed, Embase e LILACS, este parece ser o primeiro estudo a calcular a fração evitável e o NNT para prevenção de choque séptico e óbito.

A fração evitável é o quanto o risco da doença da população alvo é evitável se toda a população for exposta.^(46,112) A fração evitável de ter choque séptico no período pós em relação ao período pré-implementação foi 83,5% e de óbito foi de 87%.

Ao avaliarmos o período pós-implementação, foi calculado o NNT para prevenir choque séptico e o óbito. O NNT para choque séptico foi 12 e para óbito foi 8.

Esses valores mostram a intensidade do impacto positivo com uma intervenção que utilizou poucos recursos: treinamento e coleta de exames simples (hemograma, hemocultura, gasometria e lactato).

4.11 Impacto ético da utilização de protocolos

A resolução do Conselho Federal de Medicina Nº 1.638, de 10 de julho de 2002, define prontuário médico como:

documento único constituído de um conjunto de informações, sinais e imagens registradas, geradas a partir de fatos, acontecimentos e situações sobre a saúde do paciente e a assistência a ele prestada, de caráter legal, sigiloso, e que possibilita a comunicação entre membros da equipe multiprofissional e a continuidade da assistência prestada ao indivíduo.⁽¹¹³⁾

A resolução também torna obrigatória a criação das Comissões de Revisão de Prontuários nos estabelecimentos e/ou instituições de saúde onde se presta assistência médica. Dentre os itens que a Comissão deve observar no prontuário, estão: a) identificação do paciente; b) anamnese, exame físico, exames complementares solicitados e seus respectivos resultados, hipóteses diagnósticas, diagnóstico definitivo e tratamento efetuado.⁽¹¹³⁾

No capítulo X, artigo 87 e parágrafo 1 do código de ética médica, consta que o prontuário deve conter os dados clínicos necessários para a boa condução do caso, sendo preenchido em cada avaliação em ordem cronológica com data, hora, assinatura e número de registro do médico no Conselho Regional de Medicina.⁽¹¹⁴⁾

Segundo Kuhn et al. o objetivo da documentação é promover excelência no cuidado do paciente por meio de uma ótima comunicação.⁽¹¹⁵⁾ O prontuário é fonte de informação para médicos, pesquisadores, fontes pagadoras e advogados.⁽¹¹⁶⁾ As hipóteses diagnósticas registradas no prontuário médico são os principais determinantes da qualidade da documentação do hospital, do pagamento dos serviços prestados e são importantes para pesquisas em bases de dados. No entanto, a documentação dessas informações é frequentemente imprecisa ou ausente, dificultando a compreensão da complexidade do paciente e dificultando a atribuição correta dos códigos de diagnósticos da CID.⁽¹¹⁶⁾

A utilização do protocolo teve impacto ético ao contribuir para a melhora do registro em prontuário dos diagnósticos de sepse, sepse grave e melhora do registro do tratamento recebido pelo paciente.

4.12 Utilização de protocolo e suas limitações

A aplicação de protocolos não é a solução simples e fácil para o tratamento da sepse, sepse grave e choque séptico. Protocolos são ferramentas para auxiliar o diagnóstico e tratamento. Em nosso estudo, assim como no de Kortz et al., houve óbito de pacientes incluídos no protocolo.⁽⁴³⁾ Nessa tese, outros fatores que apresentaram significância estatística para óbito foram a presença de doença crônica, admissão em choque séptico e novas disfunções orgânicas durante a internação.

O protocolo auxiliou a manter o nível de alerta da equipe para o diagnóstico de sepse. Um dos efeitos da elevação do nível de alerta poderia ser a abertura do protocolo para quadros semelhantes a sepse, como insuficiência respiratória por bronquiolite ou asma. Essa dificuldade foi discutida durante a implementação do protocolo e após o final da coleta de dados da tese, a decisão do Setor de Qualidade do HMMD foi de não iniciar imediatamente o protocolo de sepse nos pacientes com bronquiolite ou asma.

Outra limitação é que o protocolo é de sepse. Por isso, o tempo de início de droga vasoativa não foi gerenciado e não houve treinamento direcionado quanto à indicação das diferentes drogas vasoativas bem como a prescrição e titulação. Essa poderia ser uma explicação para o óbito de pacientes com choque séptico no período pós-implementação.

Segundo Sackett, “bons médicos usam a experiência clínica individual e a melhor evidência externa disponível, e não somente uma delas. Sem experiência clínica, os riscos da prática podem ser tiranizados por evidências, e até a melhor evidência externa pode ser inaplicável ou inadequada para um paciente individual”.⁽¹¹⁷⁾ Os pacientes sépticos e criticamente doentes são heterogêneos e apresentam fenótipos e genótipos diferentes.^(118,119) Essas diferenças não são perceptíveis à admissão no pronto-socorro e requerem exames laboratoriais, sendo alguns de elevado custo e restritos à áreas de pesquisa. Por isso o protocolo não substitui a atitude do médico de estar ao lado do paciente para acompanhar a evolução e reavaliar a terapêutica.

4.13 Limitações do estudo

O estudo foi realizado em único centro.

No período pré-implementação a classificação de sepse, sepse grave, choque séptico e não sepse foi realizada por uma profissional (DNMM), podendo ter ocorrido alguma falha de classificação.

As diferentes formas de inserção do CID no sistema podem ter impactado no número de diagnósticos do período pré comparado ao período pós-implementação.

Não foi aplicado escore de gravidade dos pacientes à admissão da UTI Pediátrica.

Não foi analisado o setor da alta hospitalar: Pronto-Socorro, Enfermaria ou UTI.

Não foram incluídos CIDs de doenças de menor incidência como choque tóxico.

Não foram realizadas avaliação nutricional, avaliação do estado vacinal dos pacientes e nível de escolaridade dos pais.

Não foi avaliado o impacto da rotatividade (*turnover*) da equipe médica e de enfermagem na adesão ao protocolo e que poderia ser objeto de outra pesquisa. Estudos demonstraram que a rotatividade da equipe assistencial tem impacto em protocolos de higiene das mãos, protocolos de prevenção de infecção hospitalar, adesão do paciente no tratamento e adesão do paciente a estudos clínicos.⁽¹²⁰⁻¹²⁵⁾

5 CONCLUSÕES

1. Houve redução de mortalidade com a utilização do protocolo;
2. A utilização do protocolo auxiliou na aplicação dos conceitos de sepse na prática clínica e auxiliou no aumento do número de pacientes diagnosticados com sepse e sepse grave;
3. Houve aumento da adesão ao protocolo ao longo do tempo;
4. A utilização do protocolo reduziu disfunção orgânica e tempo de internação hospitalar.

Anexo 1. Fluxograma Protocolo Sepsé Pediátrico

Fonte: Hospital Municipal Dr. Moysés Deutsch – M'Boi Mirim. Protocolo de sepsé pediátrica [protocolo institucional]. [2016 Fev 1; atualizado 2020 Mar 1; Rosa ML].

Anexo 2. Carta de reconhecimento

Fonte: Hospital Municipal Dr. Moyses Deutsch – M'Boi Mirim. Setor de Qualidade e Segurança [protocolo institucional]. [2016 Fev 1; atualizado 2019 Mar 1; Rosa MLA.]

Anexo 3. Aprovação Comitê de Ética da Secretaria Municipal de Saúde de São Paulo estudo “Epidemiologia e tratamento da sepse, sepse grave e choque séptico em pacientes pediátricos atendidos em pronto-socorro de Hospital secundário”

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Epidemiologia e tratamento da sepse, sepse grave e choque séptico em pacientes pediátricos atendidos em pronto socorro de Hospital secundário

Pesquisador: Daniela Nasu Monteiro Medeiros

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 53012316.0.0000.0086

Instituição Proponente: SECRETARIA MUNICIPAL DA SAUDE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.573.174

Apresentação do Projeto:

Trata-se de estudo retrospectivo, descritivo, sobre diagnóstico e tratamento de sepse pediátrica, baseado no levantamento de cerca de 50 prontuários de pacientes atendidos no período de 2008 a 2014 em Hospital secundário localizado em área de elevada vulnerabilidade social (Hospital do M'Boi Mirim), com CID de entrada e de saída hospitalar de A40 a A41.

A autora justifica a pesquisa informando que:

- 1) a sepse persiste como um importante fator de risco para mortalidade de crianças;
- 2) apesar de terem sido estabelecidas as orientações formais (guidelines) para tratamento do choque séptico, com fontes evidências de eficácia (redução da mortalidade de pacientes com choque séptico), na prática, sua adoção tem sido lenta e incompleta;
- 3) várias são as razões, apontadas por pesquisas, para que somente de 8 a 30% dos pacientes com sepse sejam tratados conforme o recomendado;
- 4) não há dados atuais sobre sepse no Brasil (único estudo realizado há 9 anos);
- 5) estimativas precisas e consistentes sobre epidemiologia da sepse em crianças são essenciais para caracterizar sua real incidência e mortalidade; identificar a população de maior risco; definir alvos terapêuticos evolutivos; estabelecer a alocação dos limitados recursos da saúde; demarcar a atribuição de prioridades de investigação e permitir a comparação de dados entre os diferentes

Endereço: Rua General Jardim, 36 - 1º andar
Bairro: CENTRO
UF: SP
Município: SAO PAULO
Telefone: (11)3397-2454
CEP: 01223-010
E-mail: smicep@gmail.com

Página 11 de 13

Continuação do Parecer: 1.573.174

países e regiões.

Objetivo da Pesquisa:

1) Descrever o perfil dos pacientes hospitalizados por sepse, sepse grave e choque séptico; 2) Descrever a evolução na internação e desfechos clínicos dos pacientes com sepse, sepse grave e choque séptico; 3) Descrever a incidência anual de sepse, sepse grave e choque séptico durante o período do estudo.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não há riscos físicos. Há apenas o incômodo de responder à questionários.

Há enormes benefícios na identificação das causas e fatores que impedem a adoção dos procedimentos, frente a casos de sepse, que aumentem a chance de reversão do quadro, pois somente assim, podem ser adotadas as medidas para seu enfrentamento e alcance do sucesso da terapia.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Projeto relevante e adequadamente elaborado, que poderá trazer enormes benefícios aos portadores de sepse.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados, adequadamente, os termos obrigatórios.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Todas as pendências foram atendidas. O projeto pode ser aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Para início da coleta dos dados, o pesquisador deverá se apresentar na mesma instância que autorizou a realização do estudo (Coordenadoria, Supervisão, SMS/Gab, etc). Se o projeto prever aplicação de TCLE, todas as páginas do documento deverão ser rubricadas pelo pesquisador e pelo voluntário e a última página assinada por ambos, conforme Carta Circular no 003/2011 da CONEP/ICNS.

Salientamos que o pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Lembramos que esta modificação necessitará de aprovação ética do CEP antes de ser implementada.

Endereço: Rua General Jardim, 36 - 1º andar
Bairro: CENTRO
UF: SP
Município: SAO PAULO
Telefone: (11)3397-2454
CEP: 01223-010
E-mail: smicep@gmail.com

Página 12 de 13

Continuação do Parecer: 1.573.174

De acordo com a Res. CNS 466/12, o pesquisador deve apresentar a este CEP(SMS) os relatórios semestrais. O relatório final deverá ser enviado através da Plataforma Brasil, ícone Notificação. Uma cópia digital (CD/DVD) do projeto finalizado deverá ser enviada à instância que autorizou a realização do estudo, via correio ou entregue pessoalmente, logo que o mesmo estiver concluído.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMACOES_BASICAS_DO_P ROJETO_619997.pdf	25/05/2016 21:55:39	Daniela Nasu Monteiro Medeiros	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	T6.pdf	25/05/2016 21:51:46	Daniela Nasu Monteiro Medeiros	Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	R2.pdf	25/05/2016 21:41:24	Daniela Nasu Monteiro Medeiros	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	25/05/2016 21:39:38	Daniela Nasu Monteiro Medeiros	Aceito
Outros	C.pdf	25/05/2016 21:22:49	Daniela Nasu Monteiro Medeiros	Aceito
Folha de Rosto	Doc1.docx	03/02/2016 21:00:58	Daniela Nasu Monteiro Medeiros	Aceito
Declaração de instituição e infraestrutura	Declara.pdf	03/02/2016 08:28:09	Daniela Nasu Monteiro Medeiros	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 03 de Junho de 2016

Assinado por:
SIMONE MONGELLI DE FANTINI
 (Coordenador)

Endereço: Rua General Jardim, 36 - 1º andar
Bairro: CENTRO
UF: SP
Município: SAO PAULO
Telefone: (11)3397-2454
CEP: 01223-010
E-mail: smicep@gmail.com

Página 13 de 13

Anexo 4. Aprovação do Comitê de Ética do Comitê de Ética do Hospital Israelita Albert Einstein para estudo “Epidemiologia e tratamento da sepse, sepse grave e choque séptico em pacientes pediátricos atendidos em pronto-socorro de Hospital secundário”

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP
HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN-SP
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP Elaborado pela Instituição Coparticipante
DADOS DO PROJETO DE PESQUISA Título da Pesquisa: Epidemiologia e tratamento da sepse, sepse grave e choque séptico em pacientes pediátricos atendidos em pronto socorro de Hospital secundário Pesquisador: Daniela Nasu Monteiro Medeiros Área Temática: Versão: 1 CAAE: 63012316.0.3001.0071 Instituição Proponente: SECRETARIA MUNICIPAL DA SAUDE Patrocinador Principal: Financiamento Próprio
DADOS DO PARECER Número do Parecer: 1.693.744
Apresentação do Projeto: Trata-se de uma coorte retrospectiva, de característica descritiva, baseado no levantamento de prontuários de pacientes atendidos na UTI Pediátrica do Hospital Municipal Moysés Deutsch – M Boi Mirim, localizado na cidade de São Paulo, no período de 2008 a 2014.
Objetivo da Pesquisa: O objetivo principal é comparar os procedimentos para diagnóstico e tratamento das sepSES pediátricas realizados no hospital do M'Boi Mirim com o preconizado nos "guidelines". Para diagnóstico serão utilizados, para efeito de comparação, os critérios de definição de sepse, sepse grave, choque séptico e disfunção de órgãos estabelecidos pelo "International Conference Consenso de 2005". Para comparação do tratamento será utilizado como referência os critérios estabelecidos pelos "Surviving Sepsis Campaign" de 2010.
Avaliação dos Riscos e Benefícios: Riscos Mínimos associados ao paciente (possível exposição de dados confidenciais de prontuário);
Benefícios: a informação obtida neste projeto de pesquisa poderá ser útil para entender melhor o manejo da sepse pediátrica no nosso meio.
Endereço: Av. Albert Einstein 627 - 286 Bairro: Morumbi CEP: 05.652-000 UF: SP Município: SAO PAULO Telefone: (11)2151-3729 Fax: (11)2151-0273 E-mail: cep@einstein.br

HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN-SP
Continuação do Parecer: 1.693.744
Comentários e Considerações sobre a Pesquisa: Metodologicamente adequada para o fim a que se destina, sem problemas éticos associados.
Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória: Será aplicado o TCLE após a realização de uma busca ativa das famílias dos pacientes atendidos no período com base nos dados de telefone e endereço do cadastro dos pacientes no hospital. Para as famílias que não puderam ser localizadas e para os pacientes que evoluíram para óbito na internação os autores solicitam a isenção do TCLE.
Recomendações: É atribuição do CEP "acompanhar o desenvolvimento dos projetos, por meio de relatórios semestrais dos pesquisadores e de outras estratégias de monitoramento, de acordo com o risco inerente à pesquisa". Por isso o/a pesquisador/a responsável deverá encaminhar para o CEP Einstein os Relatórios Parciais a cada seis meses e o Relatório Final de seu projeto, até 30 dias após o seu término.
Segundo a Resolução CNS 466/2012 o pesquisador responsável deve prever procedimentos que assegurem a confidencialidade e a privacidade, a proteção da imagem e a não estigmatização dos participantes da pesquisa, garantindo a não utilização das informações em prejuízo das pessoas e/ou das comunidades, inclusive em termos de autoestima, de prestígio e/ou de aspectos econômico-financeiros.
Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações: Após avaliação, os seguintes documentos foram Aprovados: 1-Projeto de Pesquisa - anexado em 25 de Maio de 2016; 2-Termo de Consentimento Informado, Livre e Esclarecido - Versão 1, Maio/2016
Considerações Finais a critério do CEP: DOCUMENTAÇÃO APROVADA PELO CEP DO HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN EM REUNIÃO REALIZADA EM 09/08/2016.
Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:
Endereço: Av. Albert Einstein 627 - 286 Bairro: Morumbi CEP: 05.652-000 UF: SP Município: SAO PAULO Telefone: (11)2151-3729 Fax: (11)2151-0273 E-mail: cep@einstein.br

Anexo 5. Aprovação do Comitê de Ética da Secretaria Municipal de Saúde de São Paulo para estudo “Impacto da Implantação do Protocolo Sepse Pediátrico em Hospital Secundário de São Paulo”

ALBERT EINSTEIN
ENSINO E PESQUISA

HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN-SP

Plataforma Brasil

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP
Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Impacto da Implantação do Protocolo de Sepse Pediátrico em Hospital de São Paulo.

Pesquisador: Daniela Nasu Monteiro Medeiros

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 55237316.3.3001.0071

Instituição Proponente: SECRETARIA MUNICIPAL DA SAUDE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.652.468

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo longitudinal, baseado na utilização de banco de dados do Setor de Qualidade do Hospital Municipal Moyses Deutsch com o objetivo de descrever a implantação do protocolo de Sepse Pediátrico no Hospital Municipal Moyses Deutsch – M Boi Mirim.

Objetivo da Pesquisa:

Descrever o impacto da utilização do protocolo de seps pediátrica sobre diagnóstico, tratamento, evolução e desfechos clínicos dos pacientes, além de verificar a necessidade de internações em unidade de terapia intensiva e o tempo de permanência hospitalar. Os autores também desejam verificar o impacto na adesão ao protocolo pelos profissionais de saúde e a acurácia dos médicos em indicar a abertura do protocolo de seps.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não há risco aos pacientes, exceto pela exposição de dados do prontuário, uma vez que o estudo apenas utilizará dados de prontuário. Uma parte será coletada retrospectivamente e outra parte será coletada tanto retrospectivamente como de forma prospectiva, utilizando dados obtidos pelo atendimento de rotina destes pacientes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto é bem redigido, a pergunta é pertinente e adequadamente abordada na metodologia e

Endereço: Av. Albert Einstein 627 - 2ss
Bairro: Morumbi
UF: SP
Município: SAO PAULO
Telefone: (11)2151-3729 Fax: (11)2151-0273 E-mail: cep@einstein.br

CEP: 05.652-000

Página 01 de 04

ALBERT EINSTEIN
ENSINO E PESQUISA

HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN-SP

Plataforma Brasil

Continuação do Parecer: 1.652.468

não oferece risco aos pacientes ou qualquer outro empecilho ético para a sua realização.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os autores solicitarão o preenchimento e a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) aos responsáveis legais pelas crianças que foram atendidas no Hospital Municipal Moyses Deutsch – M Boi Mirim no período de 2015 a 2017 e que preencham os critérios de inclusão do estudo. Os responsáveis legais serão contactados por meio dos dados de telefone e endereço registrados no momento internação e/ou através das unidades básicas de saúde (UBS), onde as famílias dos pacientes estejam cadastrados. Os responsáveis serão convidados a participar de reuniões que serão agendadas, no Hospital Municipal Moyses Deutsch – M Boi Mirim com os pesquisadores, por meio de um convite a ser entregue pelo Agente Comunitário de Saúde. Nesta reunião, serão explicados os motivos e os objetivos da pesquisa. Após esclarecidas as dúvidas que os responsáveis porventura tenham, serão solicitadas as assinaturas do TCLE.

Os autores solicitam a isenção do TCLE para os pacientes que evoluíram a óbito na internação e para os pacientes em que não tenha sido possível a localização. Também será solicitada isenção de TCLE para aqueles que não comparecerem à reunião, tendo em vista os potenciais benefícios que o estudo trará para a melhoria do tratamento dos pacientes com seps, seps grave e choque séptico.

Recomendações:

É atribuição do CEP “acompanhar o desenvolvimento dos projetos, por meio de relatórios semestrais dos pesquisadores e de outras estratégias de monitoramento, de acordo com o risco inerente à pesquisa”. Por isso o pesquisador responsável deverá encaminhar para o CEP Einstein os Relatórios Parciais a cada seis meses e o Relatório Final de seu projeto, até 30 dias após o seu término.

Segundo a Resolução CNS 466/2012 o pesquisador responsável deve prever procedimentos que assegurem a confidencialidade e a privacidade, a proteção da imagem e a não estigmatização dos participantes da pesquisa, garantindo a não utilização das informações em prejuízo das pessoas e/ou das comunidades, inclusive em termos de autoestima, de prestígio e/ou de aspectos econômico-financeiros.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após avaliação, os seguintes documentos foram Aprovados:

Endereço: Av. Albert Einstein 627 - 2ss
Bairro: Morumbi
UF: SP
Município: SAO PAULO
Telefone: (11)2151-3729 Fax: (11)2151-0273 E-mail: cep@einstein.br

CEP: 05.652-000

Página 02 de 04

ALBERT EINSTEIN
ENSINO E PESQUISA

HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN-SP

Plataforma Brasil

Continuação do Parecer: 1.652.468

1-Protocolo de Pesquisa - Versão 2 - Junho/2016;
2-Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - Versão 1 - Junho/2016;

Considerações Finais a critério do CEP:

DOCUMENTAÇÃO APROVADA PELO CEP DO HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN EM REUNIÃO REALIZADA EM 26/07/2016.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMACOES_BASICAS_DO_PROJETO_062653.pdf	26/06/2016 16:36:49	Daniela Nasu Monteiro Medeiros	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura	P3.pdf	26/06/2016 16:36:32	Daniela Nasu Monteiro Medeiros	Aceito
Investigador	R2.pdf	25/09/2016 22:09:35	Daniela Nasu Monteiro Medeiros	Aceito
Outros	CC.docx	25/09/2016 21:35:39	Daniela Nasu Monteiro Medeiros	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	25/09/2016 21:29:51	Daniela Nasu Monteiro Medeiros	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMACOES_BASICAS_DO_PROJETO_062653.pdf	14/04/2016 08:25:23	Daniela Nasu Monteiro Medeiros	Aceito
Outros	R1.pdf	14/04/2016 08:25:08	Daniela Nasu Monteiro Medeiros	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMACOES_BASICAS_DO_PROJETO_062653.pdf	14/04/2016 07:43:07	Daniela Nasu Monteiro Medeiros	Aceito
Forma de Rosto	AA.pdf	13/04/2016 13:35:19	Daniela Nasu Monteiro Medeiros	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMACOES_BASICAS_DO_PROJETO_062653.pdf	05/04/2016 16:43:23	Daniela Nasu Monteiro Medeiros	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura	Projeto.pdf	05/04/2016 16:57:11	Daniela Nasu Monteiro Medeiros	Aceito
Investigador	A.pdf	05/04/2016 16:52:47	Daniela Nasu Monteiro Medeiros	Aceito

Situação do Parecer:
Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:
Não

Endereço: Av. Albert Einstein 627 - 2ss
Bairro: Morumbi
UF: SP
Município: SAO PAULO
Telefone: (11)2151-3729 Fax: (11)2151-0273 E-mail: cep@einstein.br

CEP: 05.652-000

Página 03 de 04

ALBERT EINSTEIN
ENSINO E PESQUISA

HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN-SP

Plataforma Brasil

Continuação do Parecer: 1.652.468

SAO PAULO, 28 de Julho de 2016

Assinado por:
Fabi Pires de Souza Santos
(Coordenador)

Endereço: Av. Albert Einstein 627 - 2ss
Bairro: Morumbi
UF: SP
Município: SAO PAULO
Telefone: (11)2151-3729 Fax: (11)2151-0273 E-mail: cep@einstein.br

CEP: 05.652-000

Página 04 de 04

Anexo 6. Aprovação do Comitê de Ética do Comitê de Ética do Hospital Israelita Albert Einstein para estudo “Impacto da Implantação do Protocolo Sepse Pediátrico em Hospital Secundário de São Paulo”

ALBERT EINSTEIN
ENSINO E PESQUISA

HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN-SP

Plataforma Brasil

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP
Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Impacto da Implantação do Protocolo de Sepse Pediátrico em Hospital de São Paulo.

Pesquisador: Daniela Nasu Monteiro Medeiros

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 55237310.3.3001.0071

Instituição Proponente: SECRETARIA MUNICIPAL DA SAUDE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.652.468

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo longitudinal, baseado na utilização de banco de dados do Setor de Qualidade do Hospital Municipal Moises Deutsch com o objetivo de descrever a implantação do protocolo de Sepse Pediátrico no Hospital Municipal Moyses Deutsch – M Boi Mirim.

Objetivo da Pesquisa:

Descrever o impacto da utilização do protocolo de seps pediátrica sobre diagnóstico, tratamento, evolução e desfechos clínicos dos pacientes, além de verificar a necessidade de internações em unidade de terapia intensiva e o tempo de permanência hospitalar. Os autores também desejam verificar o impacto na adesão ao protocolo pelos profissionais de saúde e a atuação dos médicos em indicar a abertura do protocolo de seps.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não há risco aos pacientes, exceto pela exposição de dados do prontuário, uma vez que o estudo apenas utilizará dados de prontuário. Uma parte será coletada retrospectivamente e outra parte será coletada tanto retrospectivamente como de forma prospectiva, utilizando dados obtidos pelo atendimento de rotina destes pacientes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto é bem redigido, a pergunta é pertinente e adequadamente abordada na metodologia e

Endereço: Av. Albert Einstein 627 - 2da
Bairro: Morumbi
UF: SP
Município: SAO PAULO
Telefone: (11)2151-3729 Fax: (11)2151-0273 E-mail: cep@einstein.br

CEP: 05.652-000

Página 01 de 04

ALBERT EINSTEIN
ENSINO E PESQUISA

HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN-SP

Plataforma Brasil

Continuação do Parecer: 1.652.468

não oferece risco aos pacientes ou qualquer outro empecilho ético para a sua realização.

Considerações sobre os Termos de Apresentação obrigatória:

Os autores solicitam o preenchimento e a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) aos responsáveis legais pelas crianças que foram atendidas no Hospital Municipal Moyses Deutsch – M Boi Mirim no período de 2015 a 2017 e que preencham os critérios de inclusão do estudo. Os responsáveis legais serão contactados por meio dos dados de telefone e endereço registrados no momento internação e/ou através das unidades básicas de saúde (UBS), onde as famílias dos pacientes estejam cadastrados. Os responsáveis serão convidados a participar de reuniões que serão agendadas, no Hospital Municipal Moyses Deutsch – M Boi Mirim com os pesquisadores, por meio de um convite a ser entregue pelo Agente Comunitário de Saúde. Nesta reunião, serão explicados os motivos e os objetivos da pesquisa. Após esclarecidas as dúvidas que os responsáveis porventura tenham, serão solicitadas as assinaturas do TCLE.

Os autores solicitam a isenção do TCLE para os pacientes que evoluíram a óbito na internação e para os pacientes em que não tenha sido possível a localização. Também será solicitada isenção de TCLE para aqueles que não comparecerem à reunião, tendo em vista os potenciais benefícios que o estudo trará para a melhoria do tratamento dos pacientes com seps, seps grave e choque séptico.

Recomendações:

É atribuição do CEP “acompanhar o desenvolvimento dos projetos, por meio de relatórios semestrais dos pesquisadores e de outras estratégias de monitoramento, de acordo com o risco inerente à pesquisa”. Por isso o pesquisador responsável deverá encaminhar para o CEP Einstein os Relatórios Parciais a cada seis meses e o Relatório Final de seu projeto, até 30 dias após o seu término.

Segundo a Resolução CNS 466/2012 o pesquisador responsável deve prever procedimentos que assegurem a confidencialidade e a privacidade, a proteção da imagem e a não estigmatização dos participantes da pesquisa, garantindo a não utilização das informações em prejuízo das pessoas e/ou das comunidades, inclusive em termos de autoestima, de prestígio e/ou de aspectos econômico-financeiros.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após avaliação, os seguintes documentos foram Aprovados:

Endereço: Av. Albert Einstein 627 - 2da
Bairro: Morumbi
UF: SP
Município: SAO PAULO
Telefone: (11)2151-3729 Fax: (11)2151-0273 E-mail: cep@einstein.br

CEP: 05.652-000

Página 02 de 04

ALBERT EINSTEIN
ENSINO E PESQUISA

HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN-SP

Plataforma Brasil

Continuação do Parecer: 1.652.468

1-Protocolo de Pesquisa - Versão 2 - Junho/2016;
2-Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - Versão 1 - Junho/2016;

Considerações Finais a critério do CEP:
DOCUMENTAÇÃO APROVADA PELO CEP DO HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN EM REUNIÃO REALIZADA EM 26/07/2016.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMACOES_BASICAS_DO_P PROJETO_062053.pdf	20/06/2016 16:36:46	Daniela Nasu Monteiro Medeiros	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura	P3.pdf	20/06/2016 16:36:32	Daniela Nasu Monteiro Medeiros	Aceito
Investigador	R2.pdf	25/06/2016 22:09:35	Daniela Nasu Monteiro Medeiros	Aceito
Outros	CC.docx	25/06/2016 21:35:38	Daniela Nasu Monteiro Medeiros	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	25/06/2016 21:29:51	Daniela Nasu Monteiro Medeiros	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMACOES_BASICAS_DO_P PROJETO_062053.pdf	14/04/2016 08:25:23	Daniela Nasu Monteiro Medeiros	Aceito
Outros	R1.pdf	14/04/2016 08:25:08	Daniela Nasu Monteiro Medeiros	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMACOES_BASICAS_DO_P PROJETO_062053.pdf	14/04/2016 07:43:07	Daniela Nasu Monteiro Medeiros	Aceito
Folha de Rosto	AA.pdf	13/04/2016 13:35:19	Daniela Nasu Monteiro Medeiros	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMACOES_BASICAS_DO_P PROJETO_062053.pdf	06/04/2016 16:43:23	Daniela Nasu Monteiro Medeiros	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura	Projeto.pdf	05/04/2016 16:57:11	Daniela Nasu Monteiro Medeiros	Aceito
Investigador	A.pdf	05/04/2016 16:52:47	Daniela Nasu Monteiro Medeiros	Aceito

Situação do Parecer:
Aprovado

Necessita Avaliação da CONEP:
Não

Endereço: Av. Albert Einstein 627 - 2da
Bairro: Morumbi
UF: SP
Município: SAO PAULO
Telefone: (11)2151-3729 Fax: (11)2151-0273 E-mail: cep@einstein.br

CEP: 05.652-000

Página 03 de 04

ALBERT EINSTEIN
ENSINO E PESQUISA

HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN-SP

Plataforma Brasil

Continuação do Parecer: 1.652.468

SAO PAULO, 28 de Julho de 2016

Assinado por:
Fábio Pires de Souza Santos
(Coordenador)

Endereço: Av. Albert Einstein 627 - 2da
Bairro: Morumbi
UF: SP
Município: SAO PAULO
Telefone: (11)2151-3729 Fax: (11)2151-0273 E-mail: cep@einstein.br

CEP: 05.652-000

Página 04 de 04

Anexo 7. Carta convite para participar do estudo “Epidemiologia e tratamento da sepse, sepse grave e choque séptico em pacientes pediátricos atendidos em pronto-socorro de Hospital secundário”

São Paulo____, de _____, de 2015

Prezado(a) Sr(a)....., nós da equipe de Pesquisa do Hospital Municipal Dr. Moysés Deutsch – M’Boi Mirim, estamos conduzindo a pesquisa Epidemiologia e tratamento da sepse, sepse grave e choque séptico em pacientes pediátricos atendidos em pronto socorro de Hospital secundário, que tem o objetivo de estudar as causas da sepse, sepse grave e choque séptico, as principais formas de apresentação dessas doenças e o tratamento recebido pelos pacientes.

A sepse, sepse grave e choque séptico, são infecções que se disseminam pela corrente sanguínea afetando vários órgãos do corpo, de difícil tratamento e com altos graus de insucesso, se não forem detectadas em tempo adequado. São as principais causas de morte em crianças na região do Hospital Municipal Moysés Deutsch – M’ Boi Mirim. Portanto, é necessário entender melhor essas doenças para que o diagnóstico e tratamento sejam rápidos.

O seu filho(a) esteve internado(a) no Hospital do M’Boi Mirim entre 2008 e 2014, por algum desses diagnósticos (sepse, sepse grave ou choque séptico) ou por doenças com sintomas parecidos.

Agradecemos se senhor(a) puder comparecer à reunião no Hospital Municipal Dr Moysés Deutsch – M Boi Mirim, no dia_____, às _____. Nessa reunião a pesquisa será explicada e solicitaremos a sua autorização para consulta ao prontuário do(a) seu (sua) filho (a). Os gastos com o seu transporte até o Hospital serão custeados pela equipe de Pesquisa.

Agradecemos sua colaboração a qual ajudará a melhorar a qualidade do atendimento prestado pelo Hospital às crianças da região.

Equipe de Pesquisa do Hospital Municipal Dr. Moysés Deutsch – M’Boi Mirim

Anexo 8. Carta convite para participar do estudo “Impacto da Implantação do Protocolo Sepses Pediátrico em Hospital Secundário de São Paulo”

São Paulo ____, de ____, de 2016

Prezado(a) Sr(a)....., nós da equipe de Pesquisa do Hospital Municipal Dr. Moysés Deutsch – M’Boi Mirim, estamos conduzindo a pesquisa **Impacto da Implantação do Protocolo de Sepses Pediátrico em Hospital Secundário no Brasil** que tem o objetivo de estudar a qualidade do atendimento prestado nos pacientes que apresentavam sepsis, sepsis grave e choque séptico.

A sepsis, sepsis grave e choque séptico, são infecções que se disseminam pela corrente sanguínea afetando vários órgãos do corpo, de difícil tratamento e com altos graus de insucesso, se não forem detectadas em tempo adequado. São as principais causas de morte em crianças na região do Hospital Municipal Moysés Deutsch – M’ Boi Mirim. Portanto, é necessário que o diagnóstico e tratamento sejam rápidos.

O seu filho(a) recebeu atendimento no Hospital do M’Boi Mirim entre 2015 e 2017, por algum desses diagnósticos (sepsis, sepsis grave ou choque séptico) ou por doenças com sintomas parecidos.

Agradecemos se senhor(a) puder comparecer à reunião no Hospital Municipal Dr Moysés Deutsch – M Boi Mirim, no dia_____, às _____. Nessa reunião a pesquisa será explicada e solicitaremos a sua autorização para consulta ao prontuário do(a) seu (sua) filho (a). Os gastos com o seu transporte até o Hospital serão custeados pela equipe de Pesquisa.

Agradecemos sua colaboração a qual ajudará a melhorar a qualidade do atendimento prestado pelo Hospital às crianças da região.

Equipe de Pesquisa do Hospital Municipal Dr. Moysés Deutsch – M’Boi Mirim

Anexo 9. TCLE Estudo “Epidemiologia e tratamento da sepse, sepse grave e choque séptico em pacientes pediátricos atendidos em pronto-socorro de Hospital secundário de zona de alta vulnerabilidade social no Brasil”

<p style="text-align: center;">1</p> <p>Termo de Consentimento Informado, Livre e Esclarecido</p> <p>“Epidemiologia e tratamento da sepse, sepse grave e choque séptico em pacientes pediátricos atendidos em pronto socorro de Hospital secundário de zona de alta vulnerabilidade social no Brasil”</p> <p>Essas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária neste estudo, que tem o objetivo de estudar as causas e formas de apresentação da sepse em crianças, além do tratamento utilizado e evolução do paciente.</p> <p>A sepse, sepse grave e choque séptico, são infecções que se disseminam pela corrente sanguínea afetando vários órgãos do corpo, de difícil tratamento e com altos graus de inócuo, se não forem detectadas em tempo adequado. São as principais causas de morte em crianças na região do Hospital Municipal Moyses Deutsch - M' Boi Mirim. Portanto, é necessário entender melhor as formas de apresentação e as causas da doença para que o diagnóstico e tratamento sejam rápidos.</p> <p>O seu filho(a) esteve internado no Hospital do M'Boi Mirim entre 2008 e 2014, por algum desses diagnósticos (sepse, sepse grave ou choque séptico). Solicito a sua autorização para consulta ao prontuário do seu (sua) filho (a), para que sejam obtidas as seguintes informações:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) As causas e formas de apresentação da sepse, sepse grave e choque séptico. 2) O tratamento recebido. 3) Evolução durante o período de internação. <p>Em todas as etapas desta pesquisa está garantido seu acesso aos profissionais responsáveis. A coordenadora da pesquisa é a Dra. Daniela Nam Monteiro Medeiros, inscrita no Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo nº126149, Coordenadora Médica da Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica do Hospital Municipal Dr. Moyses Deutsch - M'Boi Mirim, Estrada</p> <p>TCLE Versão 1. Maio/2016</p>	<p style="text-align: center;">2</p> <p>do M' Boi Mirim, 5203, Telefone 5832-2598, e-mail: daniela.monteiro@hmbm.org.br.</p> <p>Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Secretaria Municipal de Saúde de São Paulo, Rua General Jardim nº 36, Telefone: 3397-2464, E-mail: cepsm@gmail.com.</p> <p>É garantido a você a liberdade da retirada deste consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo a seu atendimento ou ao do seu filho (a).</p> <p>As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente, mantendo o sigilo preservado.</p> <p>Não há quaisquer despesas pessoais em qualquer fase da pesquisa. Também não há qualquer compensação financeira relacionada à sua participação.</p> <p>O coordenador da pesquisa compromete-se a utilizar os dados coletados somente para esta pesquisa.</p> <p>Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo “Epidemiologia e tratamento da sepse, sepse grave e choque séptico em pacientes pediátricos atendidos em pronto socorro de Hospital secundário de zona de alta vulnerabilidade social no Brasil”.</p> <p>Em discussões com a Dra. Daniela Nam Monteiro Medeiros sobre a minha decisão em participar neste estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas. Concedo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido.</p> <p>TCLE Versão 1. Maio/2016</p>	<p style="text-align: center;">3</p> <p>Nome do paciente: _____</p> <p>Nome do responsável legal: _____</p> <p>Gravidez: _____</p> <p>Assinatura do Responsável legal _____ Data ____/____/____</p> <p>Nome da Testemunha: _____</p> <p>Assinatura da testemunha _____ Data ____/____/____</p> <p>Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido do representante legal para a participação neste estudo.</p> <p>Assinatura do responsável pelo estudo _____ Data ____/____/____</p> <p>TCLE Versão 1. Maio/2016</p>
--	--	---

Anexo 10. TCLE Estudo Impacto da Implantação do Protocolo Sepse Pediátrico no Hospital Secundário de São Paulo

<p>Termo de Consentimento Informado, Livre e Esclarecido</p> <p>"Impacto da Implantação do Protocolo de Sepse Pediátrico em Hospital Secundário no Brasil."</p> <p>Essas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária neste estudo, que tem o objetivo de estudar o diagnóstico e tratamento da sepse, sepse grave e choque séptico em crianças que foram atendidas no Hospital Municipal Dr. Moyses Deutsch - M Boi Mirim (HMDMD) no período de 2015 a 2017.</p> <p>A sepse, sepse grave e choque séptico, são infecções que se desenvolvem pela corrente sanguínea afetando vários órgãos do corpo, de difícil tratamento e com alto grau de sucesso, se não forem detectadas em tempo adequado. São as principais causas de morte em crianças na região do HMDMD. Portanto, é necessário um constante esforço para que o diagnóstico e tratamento sejam rápidos.</p> <p>O seu filho(a) esteve internado no Hospital do M Boi Mirim entre 2015 e 2017, por algum desses diagnósticos (sepse, sepse grave ou choque séptico) ou por doenças semelhantes a ela. Solicito a sua autorização para consulta ao prontuário de seu (sua) filho (a), para que sejam obtidas as seguintes informações:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) As características da doença no início do quadro 2) Quais foram os exames diagnósticos realizados. 3) Como foi o tratamento realizado 4) Como foi o período de internação do seu (sua) filho(a) <p>Em todas as etapas desta pesquisa está garantido seu acesso aos profissionais responsáveis. A coordenadora da pesquisa é a Dra. Daniela Nam Monteiro Medeiros, inscrita no Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo nº126149, Coordenadora Médica da Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica do Hospital Municipal Dr. Moyses Deutsch - M Boi Mirim, Estrada</p>	<p>do M Boi Mirim, 5203, Telefone 5832-2598, e-mail: danielamonteiro@hmbm.org.br.</p> <p>Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Secretaria Municipal de Saúde de São Paulo, Rua General Jardim nº 36, Telefone: 3397-2464, E-mail: cepsmv@gmail.com.</p> <p>É garantido a você a liberdade de retirar este consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo a seu atendimento ou ao do seu filho (a).</p> <p>As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente, mantendo o sigilo preservado.</p> <p>Não há quaisquer despesas pessoais em qualquer fase da pesquisa. Também não há qualquer compensação financeira relacionada à sua participação.</p> <p>O coordenador da pesquisa compromete-se a utilizar os dados coletados somente para esta pesquisa.</p> <p>Eu, acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo "Impacto da Implantação do Protocolo de Sepse Pediátrico em Hospital Secundário no Brasil."</p> <p>Eu discuti com a Dra. Daniela Nam Monteiro Medeiros sobre a minha decisão em participar desse estudo. Os propósitos do estudo e as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes ficaram claros para mim. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas. Concordo voluntariamente em autorizar o acesso ao prontuário do meu (minha) filho (a) para esse estudo e poder retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido.</p>	<p>Nome do paciente: _____</p> <p>Nome do responsável legal: _____</p> <p>Gravidez de gestação: _____</p> <p>Assinatura do Responsável legal _____ Data ____/____/____</p> <p>Nome da Testemunha: _____</p> <p>Assinatura da testemunha _____ Data ____/____/____</p> <p>Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido do representante legal para a participação neste estudo.</p> <p>Assinatura do responsável pelo estudo _____ Data ____/____/____</p>
--	---	--

TCLE Versão 1, Junho/2016

TCLE Versão 1, Junho/2016

TCLE Versão 1, Junho/2016

7 REFERÊNCIAS

1. Bone RC, Sprung CL, Sibbald WJ. Definitions for sepsis and organ failure. *Crit Care Med*. 1992;20(6):724–6.
2. Despond O, Proulx F, Carcillo JA, Lacroix J. Pediatric sepsis and multiple organ dysfunction syndrome. *Curr Opin Pediatr*. 2001;13(3):247–53.
3. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801–10.
4. Weiss SL, Fitzgerald JC, Balamuth F, Alpern ER, Lavelle J, Chilutti M, et al. Delayed antimicrobial therapy increases mortality and organ dysfunction duration in pediatric sepsis. *Crit Care Med*. 2014;42(11):2409–17.
5. Kissoon N, Uyeki TM. Sepsis and the global burden of disease in children. *JAMA Pediatr*. 2016;170(2):107–8.
6. Laurenti R. Pesquisas na área de classificação de doenças. *Saude Soc*. 1994;3(2):112–26.
7. United Nations Inter-agency Group for Child Mortality Estimation. Levels and trends in child mortality: report 2019. New York: United Nations Children's Fund; 2019.
8. Balamuth F, Weiss SL, Neuman MI, Scott H, Brady PW, Paul R, et al. Pediatric severe sepsis in U.S. children's hospitals. *Pediatr Crit Care Med*. 2014;15(9):798–805.
9. Laurenti R. [Analysis of information on health: 1893-1993, a hundred years since the International Classification of Diseases]. *Rev Saude Publica*. 1991;25(6):407–17. Portuguese.
10. World Health Organization. International Conference for the tenth revision of the International Classification of Diseases, Geneva, 26 September - 2 October 1989: report. Geneva: World Health Organization; 1989.
11. 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.
12. Weiss SL, Parker B, Bullock ME, Swartz S, Price C, Wainwright MS, et al. Defining pediatric sepsis by different criteria: discrepancies in populations and implications for clinical practice. *Pediatr Crit Care Med*. 2012;13(4):e219–26.
13. 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.
14. 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.
15. 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.

16. Weiss SL, Fitzgerald JC, Pappachan J, Wheeler D, Jaramillo-Bustamante JC, Salloo A, et al.; 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.
17. Van de Voorde P, Emerson B, Gomez B, Willems J, Yildizdas D, Iglowstein I, et al. Paediatric community-acquired septic shock: results from the REPEM network study. *Eur J Pediatr*. 2013;172(5):667–74.
18. Ganjoo S, Ahmad K, Qureshi UA, Mir ZH. Clinical epidemiology of SIRS and sepsis in newly admitted children. *Indian J Pediatr*. 2015;82(8):698–702.
19. Vekaria-Hirani V, Kumar R, Musoke RN, Wafula EM, Chipkophe IN. Prevalence and management of septic shock among children admitted at the Kenyatta National Hospital, longitudinal survey. *Int J Pediatr*. 2019;2019:1502963.
20. Pavare J, Grope I, Gardovska D. Prevalence of systemic inflammatory response syndrome (SIRS) in hospitalized children: a point prevalence study. *BMC Pediatr*. 2009;9(1):25.
21. 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.
22. Jaramillo-Bustamante JC, Marin-Agudelo A, Fernandez-Laverde M, Bareno-Silva J. Epidemiology of sepsis in pediatric intensive care units: first Colombian multicenter study. *Pediatr Crit Care Med*. 2012;13(5):501–8.
23. Watson RS, Carcillo JA, Linde-Zwirble WT, Clermont G, Lidicker J, Angus DC. The epidemiology of severe sepsis in children in the United States. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(5):695–701.
24. Assuncao MS, Teich V, Shiramizo SC, Araújo DV, Carrera RM, Serpa Neto A, et al. The cost-effectiveness ratio of a managed protocol for severe sepsis. *J Crit Care*. 2014;29(4):692.e1–6.
25. Sogayar AM, Machado FR, Rea-Neto A, Dornas A, Grion CM, Lobo SM, et al.; 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.
26. Brierley J, Carcillo JA, Choong K, Cornell T, Decaen A, Deymann A, et al. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: 2007 update from the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med*. 2009;37(2):666–88.
27. Field MJ, Lohr KN, editors; Institute of Medicine; Committee to Advise the Public Health Service on Clinical Practice Guidelines. Clinical practice guidelines: directions for a new program. Washington (DC): National Academies; 1990.
28. Resar R, Griffin FA, Haraden C, Nolan TW. Using care bundles to improve health care quality. IHI Innovation series white paper. Cambridge (MA): Institute for Healthcare Improvement; 2012.
29. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, et al.; Surviving Sepsis Campaign Management Guidelines Committee. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*. 2004;32(3):858–73.

30. Ranjit S, Aram G, Kissoon N, Ali MK, Natraj R, Shresti S, et al. Multimodal monitoring for hemodynamic categorization and management of pediatric septic shock: a pilot observational study. *Pediatr Crit Care Med*. 2014;15(1):e17–26.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. Oliveira CF, Nogueira de Sa FR, Oliveira DS, Gottschald AF, Moura JD, Shibata AR, et al. Time- and fluid-sensitive resuscitation for hemodynamic support of children in septic shock: barriers to the implementation of the American College of Critical Care Medicine/Pediatric Advanced Life Support Guidelines in a pediatric intensive care unit in a developing world. *Pediatr Emerg Care*. 2008;24(12):810–5.
35. 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.
36. Paul R, Neuman MI, Monuteaux MC, Melendez E. Adherence to PALS sepsis guidelines and Hospital Length of Stay. *Pediatrics*. 2012;130(2):e273–80.
37. Kessler DO, Walsh B, Whitfill T, Dudas RA, Gangadharan S, Gawel M, et al. Disparities in adherence to pediatric sepsis guidelines across a spectrum of emergency departments: a multicenter, cross-sectional observational in situ simulation study. *J Emerg Med*. 2016;50(3):403–15.e1–3.
38. Santschi M, Leclerc F; members of the Réseau Mère-Enfant de la Francophonie. Management of children with sepsis and septic shock: a survey among pediatric intensivists of the Réseau Mère-Enfant de la Francophonie. *Ann Intensive Care*. 2013;3(1):7.
39. Cruz AT, Perry AM, Williams EA, Graf JM, Wuestner ER, Patel B. Implementation of goal-directed therapy for children with suspected sepsis in the emergency department. *Pediatrics*. 2011;127(3):e758–66.
40. 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.
41. Balamuth F, Weiss SL, Fitzgerald JC, Hayes K, Centkowski S, Chilutti M, et al. Protocolized treatment is associated with decreased organ dysfunction in pediatric severe sepsis. *Pediatr Crit Care Med*. 2016;17(9):817–22.
42. Fernandez-Sarmiento J, Carcillo JA, Salinas CM, Galvis EF, Lopez PA, Jagua-Gualdron A. Effect of a sepsis educational intervention on hospital stay. *Pediatr Crit Care Med*. 2018;19(6):e321–8.

43. Kortz TB, Axelrod DM, Chisti MJ, Kache S. Clinical outcomes and mortality before and after implementation of a pediatric sepsis protocol in a limited resource setting: a retrospective cohort study in Bangladesh. *PLoS One*. 2017;12(7):e0181160.
44. Feudtner C, Christakis DA, Connell FA. Pediatric deaths attributable to complex chronic conditions: a population-based study of Washington State, 1980-1997. *Pediatrics*. 2000;106(1 Pt 2):205–9.
45. Agresti A, Coull BA. Approximate is better than “exact” for interval estimation of binomial proportions. *Am Stat*. 1998;52(2):119-26.
46. Boslaugh S, editor. *Encyclopedia of epidemiology*. Thousand Oaks: SAGE; 2008.
47. Zou G. A modified poisson regression approach to prospective studies with binary data. *Am J Epidemiol*. 2004;159(7):702–6.
48. Cribari-Neto F, Silva WB. A new heteroskedasticity-consistent covariance matrix estimator for the linear regression model. *AStA Advances in Statistical Analysis*. 2011;95(2):129–46.
49. Zeileis A. Object-oriented computation of sandwich estimators. *J Stat Softw*. 2006;16(9):1–16.
50. Paula GA. *Modelos de regressão com apoio computacional*. São Paulo: Universidade de São Paulo, Instituto de Matemática e Estatística; 2004.
51. Bates D, Machler M, Bolker B, Walker S. Fitting linear mixed-effects models using *lme4*. *J Stat Softw*. 2015;67(1):1–48.
52. Diamond AS, Jasjeet S. Genetic matching for estimating causal effects: a general multivariate matching method for achieving balance in observational studies. *Rev Econ Stat*. 2013;95(3):932–45.
53. Sekhon JS. Multivariate and propensity score matching software with automated balance optimization: the matching package for R. *J Stat Softw*. 2011;42(7):1–52.
54. McCullagh P, Nelder JA. *Generalized linear models*. 2 ed. London: Chapman & Hall/CRC; 1989.
55. Gaieski DF, Edwards JM, Kallan MJ, Carr BG. Benchmarking the incidence and mortality of severe sepsis in the United States. *Crit Care Med*. 2013;41(5):1167–74.
56. Ruhnke GW, Coca Perrillon M, Cutler DM. Mortality reduction among pneumonia patients still substantial despite the impact of coding changes. *Am J Med*. 2013;126(3):266–9.
57. Lindenauer PK, Lagu T, Shieh MS, Pekow PS, Rothberg MB. Association of diagnostic coding with trends in hospitalizations and mortality of patients with pneumonia, 2003-2009. *JAMA*. 2012;307(13):1405–13.
58. Balamuth F, Weiss SL, Hall M, Neuman MI, Scott H, Brady PW, et al. Identifying pediatric severe sepsis and septic shock: accuracy of diagnosis codes. *J Pediatr*. 2015;167(6):1295–300.e4.
59. 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.

60. de Souza DC, Machado FR. Epidemiology of pediatric septic shock. *J Pediatr Intensive Care*. 2019;8(1):3–10.
61. Whippy A, Skeath M, Crawford B, Adams C, Marelich G, Alamshahi M, et al. Kaiser Permanente's performance improvement system, part 3: multisite improvements in care for patients with sepsis. *Jt Comm J Qual Patient Saf*. 2011;37(11):483–93.
62. Thursky K, Lingaratnam S, Jayarajan J, Haeusler GM, Teh B, Tew M, et al. Implementation of a whole of hospital sepsis clinical pathway in a cancer hospital: impact on sepsis management, outcomes and costs. *BMJ Open Qual*. 2018;7(3):e000355.
63. Werneck GL, Almeida LM. Validade em estudos epidemiológicos. In: Medronho RA, editor. *Epidemiologia*. 2a ed. São Paulo: Atheneu; 2009. p. 275-88.
64. Fletcher RH, Fletcher SW. *Epidemiologia clínica: elementos essenciais*. 4 ed. Porto Alegre: Artmed; 2006. Prognóstico; p. 143-8.
65. Kortz TB, Sawe HR, Murray B, Enanoria W, Matthay MA, Reynolds T. Clinical presentation and outcomes among children with sepsis presenting to a public tertiary hospital in Tanzania. *Front Pediatr*. 2017;5:278.
66. de Souza DC, Barreira ER, Faria LS. The epidemiology of sepsis in childhood. *Shock*. 2017;47(Suppl 1):2-5.
67. Khan MR, Maheshwari PK, Masood K, Qamar FN, Haque AU. Epidemiology and outcome of sepsis in a tertiary care PICU of Pakistan. *Indian J Pediatr*. 2012;79(11):1454-8.
68. Shime N, Kawasaki T, Saito O, Akamine Y, Toda Y, Takeuchi M, et al. Incidence and risk factors for mortality in paediatric severe sepsis: results from the national paediatric intensive care registry in Japan. *Intensive Care Med*. 2012;38(7):1191-7.
69. Vila Perez D, Jordan I, Esteban E, Garcia-Soler P, Murga V, Bonil V, et al. Prognostic factors in pediatric sepsis study, from the Spanish Society of Pediatric Intensive Care. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33(2):152-7.
70. 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.
71. 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;15(9):828-38.
72. Long E, Babl FE, Angley E, Duke T. A prospective quality improvement study in the emergency department targeting paediatric sepsis. *Arch Dis Child*. 2016;101(10):945-50.
73. Melendez E, Bachur R. Quality improvement in pediatric sepsis. *Curr Opin Pediatr*. 2015;27(3):298–302.
74. Larsen GY, Mecham N, Greenberg R. An emergency department septic shock protocol and care guideline for children initiated at triage. *Pediatrics*. 2011;127(6):e1585–92.
75. Akcan Arikan A, Williams EA, Graf JM, Kennedy CE, Patel B, Cruz AT. Resuscitation bundle in pediatric shock decreases acute kidney injury and improves outcomes. *J Pediatr*. 2015;167(6):1301–5.e1.

76. Workman JK, Ames SG, Reeder RW, Korgenski EK, Masotti SM, Bratton SL, et al. Treatment of pediatric septic shock with the surviving sepsis campaign guidelines and PICU patient outcomes. *Pediatr Crit Care Med*. 2016;17(10):e451–8.
77. Lin JC, Spinella PC, Fitzgerald JC, Tucci M, Bush JL, Nadkarni VM, et al.; Sepsis Prevalence, Outcomes, and Therapy Study Investigators. New or progressive multiple organ dysfunction syndrome in pediatric severe sepsis: a sepsis phenotype with higher morbidity and mortality. *Pediatr Crit Care Med*. 2017;18(1):8–16.
78. Proulx F, Fayon M, Farrell CA, Lacroix J, Gauthier M. Epidemiology of sepsis and multiple organ dysfunction syndrome in children. *Chest*. 1996;109(4):1033–7.
79. Kutko MC, Calarco MP, Flaherty MB, Helmrich RF, Ushay HM, Pon S, et al. Mortality rates in pediatric septic shock with and without multiple organ system failure. *Pediatr Crit Care Med*. 2003;4(3):333–7.
80. Leclerc F, Leteurtre S, Duhamel A, Grandbastien B, Proulx F, Martinot A, et al. Cumulative influence of organ dysfunctions and septic state on mortality of critically ill children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(4):348–53.
81. Launay E, Gras-Le Guen C, Martinot A, Assathiany R, Blanchais T, Mourdi N, et al. Suboptimal care in the initial management of children who died from severe bacterial infection: a population-based confidential inquiry. *Pediatr Crit Care Med*. 2010;11(4):469–74.
82. Kang KT, Chandler HK, Espinosa V, Kissoon N. Systems for paediatric sepsis: a global survey. *West Indian Med J*. 2014;63(7):703–10.
83. Moretti MM, Urbanetto JS, Nascimento AP, Rodrigues AG, Silva DR, Ramos T, et al. Sepsis and AMI: knowledge of the population visiting parks and patient companions. *Rev Gaucha Enferm*. 2019;40:e20180299.
84. Medeiros DN, Pizarro CF, Cardoso MP, Ogawa Shibata AR, Troster EJ. First recognition, then education. *Crit Care Med*. 2017;45(12):e1307.
85. Vinci RJ, Melendez E. Bundled strategies for the care of children with presumed sepsis. *JAMA*. 2018;320(4):345–6.
86. Peake SL, Delaney A, Bailey M, Bellomo R, Cameron PA, Cooper DJ, et al.; ANZICS Clinical Trials Group. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med*. 2014;371(16):1496–506.
87. Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, Barnato AE, Weissfeld LA, Pike F, et al.; ProCESS Investigators. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med*. 2014;370(18):1683–93.
88. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, Harrison DA, Sadique MZ, Grieve RD, et al. Protocolised Management In Sepsis (ProMiSe): a multicentre randomised controlled trial of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of early, goal-directed, protocolised resuscitation for emerging septic shock. *Health Technol Assess*. 2015;19(97):i–xxv.
89. Bernell S, Howard SW. Use your words carefully: what is a chronic disease? *Front Public Health*. 2016;4:159.
90. Centers for Disease Control and Prevention. About chronic diseases [Internet]. Dekalb: Centers for Disease Control and Prevention; 2019 [cited 2020 Jul 27]. Available from: <https://www.cdc.gov/chronicdisease/about/index.htm>

91. World Health Organization. Noncommunicable diseases [Internet]. Geneva: World Health Organization; c2020 [cited 2020 Jul 27]. Available from: https://www.who.int/health-topics/noncommunicable-diseases#tab=tab_1
92. Shann F, Pearson G, Slater A, Wilkinson K. Paediatric index of mortality (PIM): a mortality prediction model for children in intensive care. *Intensive Care Med.* 1997;23(2):201–7.
93. Slater A, Shann F, Pearson G; Paediatric Index of Mortality (PIM) Study Group. PIM2: a revised version of the Paediatric Index of Mortality. *Intensive Care Med.* 2003;29(2):278–85.
94. Pollack MM, Ruttimann UE, Getson PR. Pediatric risk of mortality (PRISM) score. *Crit Care Med.* 1988;16(11):1110–6.
95. Pollack MM, Patel KM, Ruttimann UE. The Pediatric Risk of Mortality III—Acute Physiology Score (PRISM III-APS): a method of assessing physiologic instability for pediatric intensive care unit patients. *J Pediatr.* 1997;131(4):575–81.
96. Marombwa NR, Sawe HR, George U, Kilindimo SS, Lucumay NJ, Mjema KM, et al. Performance characteristics of a local triage tool and internationally validated tools among under-fives presenting to an urban emergency department in Tanzania. *BMC Pediatr.* 2019;19(1):44.
97. Gupta MA, Chakrabarty A, Halstead R, Sahni M, Rangasami J, Puliyl A, et al. Validation of “Signs of Inflammation in Children that Kill” (SICK) score for immediate non-invasive assessment of severity of illness. *Ital J Pediatr.* 2010;36(1):35.
98. Schramm GE, Kashyap R, Mullon JJ, Gajic O, Afessa B. Septic shock: a multidisciplinary response team and weekly feedback to clinicians improve the process of care and mortality. *Crit Care Med.* 2011;39(2):252–8.
99. Balakrishnan K, Arjmand EM. The Impact of cognitive and implicit bias on patient safety and quality. *Otolaryngol Clin North Am.* 2019;52(1):35–46.
100. Croskerry P, Singhal G, Mamede S. Cognitive debiasing 1: origins of bias and theory of debiasing. *BMJ Qual Saf.* 2013;22 Suppl 2:ii58–64.
101. Kahneman D. *Rápido e devagar: duas formas de pensar.* Rio de Janeiro; 2012.
102. The Joint Commission, Division of Health Care Improvement. Cognitive biases in health care. 2016;28:1-3. Sidebar: Examples of cognitive bias; p. 2.
103. Balogh EP, Miller BT, Ball JR, editors; Committee on Diagnostic Error in Health Care; Board on Health Care Services; Institute of Medicine. *Improving diagnosis in health care.* Washington (DC): National Academies Press (US); 2015.
104. Wilson TD, Brekke N. Mental contamination and mental correction: unwanted influences on judgments and evaluations. *Psychol Bull.* 1994;116(1):117–42.
105. Croskerry P, Chisholm C, Vinen J, Perina D. Quality and education. *Acad Emerg Med.* 2002;9(11):1108–15.
106. Graham ID, Logan J, Harrison MB, Straus SE, Tetroe J, Caswell W, et al. Lost in knowledge translation: time for a map? *J Contin Educ Health Prof.* 2006;26(1):13–24.
107. McGlynn EA, Asch SM, Adams J, Keesey J, Hicks J, DeCristofaro A, et al. The quality of health care delivered to adults in the United States. *N Engl J Med.* 2003;348(26):2635–45.

108. Straus SE, Tetroe JM, Graham ID. Knowledge translation is the use of knowledge in health care decision making. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(1):6–10.
109. Oelke ND, da Silva Lima MA, Acosta AM. Knowledge translation: translating research into policy and practice. *Rev Gaucha Enferm*. 2015;36(3):113–7.
110. Canadian Institutes of Health Research. Guide to knowledge translation planning at CIHR: integrated and end-of-grant approaches. Ottawa: Canadian Institutes of Health Research; 2012 [cited 2020 Apr 7]. Available from: https://cihr-irsc.gc.ca/e/documents/kt_lm_ktplan-en.pdf
111. Sudsawad P. Knowledge translation: introduction to models, strategies, and measures. Austin: The National Center for the Dissemination of Disability Research; 2007.
112. Spasoff RA. Epidemiologic methods for health policy. New York: Oxford University; 1999.
113. Conselho Federal de Medicina. Resolução CFM n. 1.638, de 10 de julho de 2002. Define prontuário médico e torna obrigatória a criação da Comissão de Revisão de Prontuário nas instituições de saúde. *Diário Oficial da União, Brasília (DF)*; 2002 Ago 9; Seção 1:184-5.
114. Conselho Federal de Medicina. Resolução CFM nº 2.217, de 27 de setembro de 2018. Aprova o Código de Ética Médica. Modificada pelas Resoluções CFM nº 2.222/2018 e 2.226/2019. *Diário Oficial da União, Brasília (DF)*; 2018 Nov 1; Seção 1:179.
115. Kuhn T, Basch P, Barr M, Yackel T; Medical Informatics Committee of the American College of Physicians. Clinical documentation in the 21st century: executive summary of a policy position paper from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2015;162(4):301–3.
116. Sanderson AL, Burns JP. Clinical Documentation for intensivists: the impact of diagnosis documentation. *Crit Care Med*. 2020;48(4):579–87.
117. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ*. 1996;312(7023):71–2.
118. Scicluna BP, van Vught LA, Zwinderman AH, Wiewel MA, Davenport EE, Burnham KL, et al.; MARS consortium. Classification of patients with sepsis according to blood genomic endotype: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2017;5(10):816–26.
119. Carcillo JA, Halstead ES, Hall MW, Nguyen TC, Reeder R, Aneja R, et al.; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Collaborative Pediatric Critical Care Research Network Investigators. Three hypothetical inflammation pathobiology phenotypes and pediatric sepsis-induced multiple organ failure outcome. *Pediatr Crit Care Med*. 2017;18(6):513–23.
120. Atanga PN, Ndetan HT, Achidi EA, Meriki HD, Hoelscher M, Kroidl A. Retention in care and reasons for discontinuation of lifelong antiretroviral therapy in a cohort of Cameroonian pregnant and breastfeeding HIV-positive women initiating 'Option B+' in the South West Region. *Trop Med Int Health*. 2017;22(2):161-70.
121. Bachanas P, Kidder D, Medley A, Pals SL, Carpenter D, Howard A, et al. Delivering prevention interventions to people living with HIV in clinical care settings: results of a cluster randomized trial in Kenya, Namibia, and Tanzania. *AIDS Behav*. 2016;20(9):2110-8.
122. Finkelstein M, Siddiqui A, Pak T, Hu K, Ciccariello C, Knabben V, et al. A user-editable web-based platform to streamline clinical information flow. *Stud Health Technol Inform*. 2015;210:909-13.

123. Goedken CC, Livorsi DJ, Sauder M, Vander Weg MW, Chasco EE, Chang NC, et al. "The role as a champion is to not only monitor but to speak out and to educate": the contradictory roles of hand hygiene champions. *Implement Sci.* 2019;14(1):110.
124. Jackson M, Berman N, Huber M, Snetselaar L, Granek I, Boe K, et al. Research staff turnover and participant adherence in the Women's Health Initiative. *Control Clin Trials.* 2003;24(4):422-35.
125. Mitchell KF, Barker AK, Abad CL, Safdar N. Infection control at an urban hospital in Manila, Philippines: a systems engineering assessment of barriers and facilitators. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2017;6:90.

Abstract

Introduction: Sepsis is a complex clinical syndrome resulting from an unregulated response of the organism to an infectious disease, and it is considered the main cause of morbidity and mortality in children. Since 2002 the ACCM / PALS has been published guidelines for the treatment of septic shock. However, many studies have shown low adherence to these guidelines. This study intends to fill the gap in the published medical literature on the implementation of protocols in pediatric emergency rooms, general hospitals, and developing countries. The hypothesis is that the implementation of the protocol increases the early diagnosis of sepsis and there could be an improvement in treatment, with a reduction in morbidity and mortality. **Purpose:** To evaluate the improvement in the diagnosis of sepsis; to evaluate treatment adherence; to evaluate the impact on morbidity: organ dysfunction and the length of hospital stay; to evaluate the impact on mortality. **Methods:** This was a retrospective cohort study. The pre-implementation period was considered from 2008 to 2014. Children admitted to the emergency room and with ICD discharge A 41.9, R57 and A39 were included in the study. The post-implementation period considered was from February 2015 to August 2016. Inclusion criteria were patients included in the pediatric sepsis protocol and patients not included in the protocol, but with an ICD of discharge A 41.9, R57 and A39. Patients who developed sepsis, severe sepsis and septic shock in the NICU, in the PICU or in the ward and patients transferred from other services with this diagnosis were excluded. **Results:** A total 548 patients were diagnosed with sepsis in the period of the study from 2008 to 2016, and 149 of them (27.2%) from 2008 to 2014, i.e., before the implementation of the sepsis protocol. There was a significant protection attributed to the inclusion of the protocol in cases of sepsis, severe sepsis, and septic shock. In the post-implementation period, the incidence of septic shock was 9.52% (95% CI: 7.02%; 12.8%) and in the pre-implementation period incidence was 57.72% (95% CI: 49, 69%; 65.36%) among the diagnosed sepsis cases. The preventable fraction of septic shock in the post implementation period compared with the pre implementation period was 83.5% (95% CI: 77.3%; 88.3%) and a relative risk was 0.16 (95% CI: 0.12 ; 0.23) ($p < 0.001$). Mortality was higher in the pre-implementation period (15.44%), RR 0.13, $p < 0.001$. The preventable fraction of deaths was 87% (95% CI: 72.8%; 94.5%) and the relative risk was 0.13 (95% CI: 0.06; 0.27) ($p < 0.001$). The number need to treat (NNT) to prevent septic shock was 12 and for death it was 8. After the implementation

of the protocol, the median time to volume onset increased from 2h to 3h ($p < 0.001$), the median hour of the dose antibiotic therapy reduced from 4h to 3h ($p < 0.001$) and there was a reduction of patients who required vasoactive drugs ($p < 0.001$). The median hospital length of stay decreased from 12 to 3 days ($p < 0.001$), and the percentage of dysfunctions in the evolution decreased from 71.8% to 34.0% ($p < 0.001$). There was an increase in adherence to the protocol over the months estimated at a rate of 1.10 (95% CI: 1.07; 1.14) in each month. **Conclusions:** The use of the protocol helped to apply the concepts of sepsis in clinical practice and helped to improve the diagnosis of sepsis; there was an increase in adherence to the protocol over time; the use of the protocol reduced organ dysfunction and the length of hospital stay. A reduction was observed in mortality after the implementation of the protocol.

Keywords: Sepsis; Clinical protocols; Mortality; Emergency medical services; Child

Apêndices

Apêndice 1. Outros diagnósticos nas diferentes categorias de sepse

Tabela 1. Descrição das informações da amostra total e por categoria de sepse

Medidas observadas	Total (N=549)	Sepse (n=341)	Sepse grave (n=120)	Choque séptico (n=88)	RR*	Valor-p
Infecção do trato urinário ou pielonefrite	41 (7,5)	28 (8,2)	13 (10,8)	0 (0,0)	-	-
Amigdalite	16 (2,9)	15 (4,4)	1 (0,8)	0 (0,0)	-	-
Doença diarreica aguda	49 (8,9)	37 (10,9)	8 (6,7)	4 (4,6)	0,40	0,306
Febre (FSSL)	36 (6,6)	27 (7,9)	9 (7,5)	0 (0,0)	-	-
Asma	20 (3,6)	15 (4,4)	5 (4,2)	0 (0,0)	-	-
IVAS	20 (3,6)	17 (5,0)	3 (2,5)	0 (0,0)		
OMA (otite média aguda)	7 (1,3)	5 (1,5)	2 (1,7)	0 (0,0)		
Outros	117 (21,3)	69 (20,2)	19 (15,8)	29 (33,0)	1,94	0,001

RR: risco relativo de choque séptico estimado por modelos de Poisson e controlado pela permanência hospitalar. IIQ: intervalo interquartil (1º; 3º quartis). Em cenários em que não incidiu choque séptico na exposição de interesse não foi possível estimar RR. Considerando 16 testes realizados, o nível de significância deve ser considerado 0,003. *Valores significantes.

Apêndice 2. Outros diagnósticos na classificação de acordo com inclusão no protocolo

Tabela 2. Outros diagnósticos segundo classificação de inclusão no protocolo

	Não protocolo (n=177)	Protocolo (n=371)	Valor-p
Infecção do trato urinário ou pielonefrite	14 (8)	27 (7,3)	0,915
Amigdalite	2 (2,9)	14 (4,4)	0,15
IVAS	0 (3,6)	20 (5,4)	0,004
OMA (otite média aguda)	0 (0)	7 (1,9)	0,154
Outros	117 (21,3)	69 (20,2)	0,001*

Variáveis categóricas descritas por frequência absoluta e porcentagem. Valores-p de testes de Mann-Whitney ou Fisher. Considerando 24 testes realizados, o nível de significância deve ser considerado menor que 0,002. N=548. *Valores significantes. FSSL: febre sem sinais localizatórios.

Bibliografia consultada

Houaiss A, Villar MS, Franco FM. Dicionário Houaiss da língua portuguesa. Rio de Janeiro: Objetiva; 2009.

Team RC. A language and environment for statistical computing. Viena, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2017.