



# Diretrizes internacionais da Campanha de Sobrevivência à Sepse para o tratamento de choque séptico e disfunção orgânica associada à sepse em crianças

Scott L. Weiss; Mark J. Peters<sup>2</sup>; Waleed Alhazzani<sup>3</sup>; Michael S. D. Agus<sup>4</sup>;  
Heidi R. Flori<sup>5</sup>; David P. Inwald<sup>6</sup>;  
Simon Nadel<sup>6</sup>; Luregn J. Schlapbach<sup>7</sup>;  
Robert C. Tasker<sup>4</sup>; Andrew C. Argent<sup>8</sup>; Joe Brierley<sup>9</sup>;  
Joseph Carcillo<sup>10</sup>; Enitan D. Carroll<sup>11</sup>;  
Christopher L. Carroll<sup>12</sup>; Ira M. Cheifetz<sup>13</sup>; Karen Choong<sup>3</sup>;  
Jeffrey J. Cies<sup>14</sup>; Andrea T. Cruz<sup>15</sup>; Daniele De Luca<sup>16,17</sup>;  
Akash Deep<sup>18</sup>; Saul N. Faust<sup>19</sup>; Claudio Flauzino de Oliveira<sup>20</sup>;  
Mark W. Hall<sup>21</sup>; Paul Ishimine<sup>22</sup>;  
Etienne Javouhey<sup>23</sup>; Koen F. M. Joosten<sup>24</sup>; Poonam Joshi<sup>25</sup>;  
Oliver Karam<sup>26</sup>; Martin C. J. Kneyber<sup>27</sup>; Joris Lemson<sup>28</sup>;  
Graeme MacLaren<sup>29</sup>; Nilesh M. Mehta<sup>4</sup>; Morten Hylander Møller<sup>30</sup>;  
Christopher J. L. Newth<sup>31</sup>;  
Trung C. Nguyen<sup>15</sup>; Akira Nishisaki<sup>1</sup>; Mark E. Nunnally<sup>32</sup>;  
Margaret M. Parker<sup>33</sup>; Raina M. Paul<sup>34</sup>;  
Adrienne G. Randolph<sup>4</sup>; Suchitra Ranjit<sup>35</sup>; Lewis H. Romer<sup>36</sup>;  
Halden F. Scott<sup>37</sup>; Lyvonne N. Tume<sup>38</sup>;  
Judy T. Verger<sup>39</sup>; Eric A. Williams<sup>15</sup>;  
Joshua Wolf<sup>40</sup>; Hector R. Wong<sup>41</sup>; Jerry J. Zimmerman<sup>42</sup>; Niranjana Kissoon<sup>43</sup>;  
Pierre Tissieres<sup>16,44</sup>

Estas diretrizes estão sendo publicadas simultaneamente em *Pediatric Critical Care Medicine* (DOI: <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000002198>) e *Intensive Care Medicine* (DOI: <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05878-6>).

Copyright © 2020 Society of Critical Care Medicine, European Society of Intensive Care Medicine, e World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies.

As seguintes organizações patrocinadoras com nomeados oficiais da assessoria são: *American Academy of Pediatrics*; *American Association of Critical-Care Nurses*; *American College of Chest Physicians*; *American College of Emergency Physicians*; *American Thoracic Society*; *Australian and New Zealand Intensive Care Society*; *Canadian Critical Care Society*; *European Society of Neonatal and Pediatric Intensive Care*; *Pediatric Infectious Diseases Society*; *Scandinavian Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine*; *Society of Infectious Diseases Pharmacists*; *UK Sepsis Trust*; *World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*.

<sup>1</sup>Children’s Hospital of Philadelphia, University of Pennsylvania Perelman School of Medicine, Philadelphia, PA.

<sup>2</sup>Great Ormond Street Hospital for Children, London, United Kingdom.

<sup>3</sup>Department of Medicine, Division of Critical Care, and Department of Health Research Methods and Impact, McMaster University, Hamilton, ON, Canada.

<sup>4</sup>Department of Pediatrics (Dr. Agus), Department of Anesthesiology, Critical Care and Pain (Drs. Mehta and Randolph), Boston Children’s Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA.

<sup>5</sup>C.S. Mott Children’s Hospital, Ann Arbor, MI.

<sup>6</sup>St. Mary’s Hospital, London, United Kingdom.

<sup>7</sup>Paediatric Critical Care Research Group, The University of Queensland and Queensland Children’s Hospital, Brisbane, QLD, Australia.

<sup>8</sup>Red Cross War Memorial Children’s Hospital and University of Cape Town, Cape Town, South Africa.

<sup>9</sup>Great Ormond Street Hospital for Children, London, United Kingdom.

<sup>10</sup>Children’s Hospital of Pittsburgh, Pittsburgh, PA.

<sup>11</sup>University of Liverpool, Liverpool, United Kingdom.

<sup>12</sup>Connecticut Children’s Medical Center, Hartford, CT.

<sup>13</sup>Duke Children’s, Durham, NC.

<sup>14</sup>St. Christopher’s Hospital for Children, Philadelphia, PA.

<sup>15</sup>Texas Children’s Hospital, Houston, TX.

<sup>16</sup>Paris South University Hospitals—Assistance Publique Hopitaux de Paris, Paris, France.

<sup>17</sup>Physiopathology and Therapeutic Innovation Unit—INSERM U999, South Paris-Saclay University, Paris, France.

<sup>18</sup>King’s College Hospital, London, United Kingdom.

<sup>19</sup>University Hospital Southampton NHS Foundation Trust and University of Southampton, Southampton, United Kingdom.

<sup>20</sup>The Latin America Sepsis Institute, Sao Paulo, Brazil.

<sup>21</sup>Nationwide Children’s Hospital, Columbus, OH.

<sup>22</sup>Rady Children’s Hospital, San Diego, CA.

<sup>23</sup>Centre Hospitalier Universitaire de Lyon, Lyon, France.

<sup>24</sup>Erasmus University Medical Center, Rotterdam, The Netherlands.

<sup>25</sup>All India Institute of Medical Sciences, New Delhi, India.

<sup>26</sup>Children’s Hospital of Richmond at VCU, Richmond, VA.

<sup>27</sup>Beatrix Children’s Hospital, Groningen, The Netherlands.

<sup>28</sup>Radboud University Medical Centre, Nijmegen, The Netherlands.

<sup>29</sup>National University Health System, Singapore, and Royal Children’s Hospital, Melbourne, VIC, Australia.

<sup>30</sup>Rigshospitalet Hospital, Copenhagen, Denmark.

<sup>31</sup>Children’s Hospital of Los Angeles, Los Angeles, CA.

<sup>32</sup>New York University Langone Medical Center, New York, NY.

<sup>33</sup>Stony Brook University, Stony Brook, NY.

<sup>34</sup>Advocate Children’s Hospital, Park Ridge, IL.

<sup>35</sup>Apollo Hospitals, Chennai, India.

<sup>36</sup>Johns Hopkins Children’s Center, Baltimore, MD.

<sup>37</sup>Children’s Hospital Colorado, Aurora, CO.

<sup>38</sup>University of the West of England, Bristol, United Kingdom.

<sup>39</sup>College of Nursing, University of Iowa, Iowa City, IA.

<sup>40</sup>St. Jude Children’s Research Hospital, Memphis, TN.

<sup>41</sup>Cincinnati Children’s Hospital, Cincinnati, OH.

<sup>42</sup>Seattle Children’s Hospital, Seattle, WA.

<sup>43</sup>British Columbia Children’s Hospital, Vancouver, British Columbia, Canada.

<sup>44</sup>Institute of Integrative Biology of the Cell—CNRS, CEA, Univ Paris Sud, Gif-sur-Yvette, France.

As diretrizes da *Society of Critical Care Medicine* são destinadas somente para fins de informações gerais, e não para orientações médicas. Essas também não substituem a busca por orientação referente a qualquer quadro clínico. O termo de responsabilidade completo para as diretrizes

pode ser acessado em <https://www.sccm.org/Research/Guidelines/Guidelines>. Para informações sobre o artigo: WeissS@email.chop.edu

## Resumo

**Objetivos:** Desenvolver recomendações com base em evidências para os médicos que atendem crianças (incluindo bebês, crianças em idade escolar e adolescentes) com choque séptico e outras disfunções orgânicas associadas à sepse.

**Projeto:** Foi reunido um painel de 49 especialistas internacionais que representam 12 organizações internacionais, bem como três metodologistas e três integrantes públicos. Os integrantes do painel organizaram-se em importantes reuniões internacionais (para aqueles integrantes do painel que participam da conferência), e uma reunião independente para todos os integrantes do painel foi realizada em novembro de 2018. Uma política oficial de conflito de interesses foi desenvolvida no início do processo e vigiu em todo seu curso. A discussão por meios eletrônicos e as teleconferências entre os presidentes, copresidentes, metodologistas e diretores de grupo, bem como nos subgrupos, serviram como uma parte integrante do processo de desenvolvimento da diretriz.

**Métodos:** O painel consistiu em seis subgrupos: reconhecimento e tratamento da infecção, hemodinâmica e ressuscitação, ventilação, terapias metabólicas e endócrinas, terapias adjuvantes e prioridades de pesquisa. Realizamos uma análise sistemática para cada questão referente a População, Intervenção, Controle e Resultados para identificar a melhor evidência disponível, resumimos estatisticamente a evidência e, assim, avaliamos a qualidade da evidência, utilizando a abordagem de Classificação de Avaliação, Desenvolvimento e Análise de Recomendações. Utilizamos a estrutura de decisão com base em evidências para formular recomendações como fortes ou fracas ou como declarações de boas práticas. Ademais, as declarações “em nossa prática” foram incluídas quando constatava-se evidência inconclusiva para fornecer uma recomendação, mas o painel considerou que algumas diretrizes com base em padrões de atuação poderiam ser adequadas.

**Resultados:** O painel apresentou 77 declarações sobre o tratamento e a ressuscitação de crianças com choque séptico e outras disfunções orgânicas associadas à sepse. No geral, foram seis recomendações fortes, 49 recomendações fracas e nove declarações de melhor prática. Para 13 questões, nenhuma recomendação pôde ser realizada, mas para 10 dessas, foram prestadas declarações “em nossa prática”. Além disso, foram identificadas 52 prioridades de pesquisa.

**Conclusões:** Uma ampla coorte de especialistas internacionais conseguiu chegar a um consenso sobre muitas recomendações para os melhores cuidados de crianças com sepse, reconhecendo que a maioria dos aspectos referentes aos cuidados apresentou qualidade de evidência relativamente baixa, resultando no frequente fornecimento de recomendações fracas. Apesar desse desafio, essas recomendações referentes ao tratamento de crianças com choque séptico e outras disfunções orgânicas associadas à sepse oferecem um alicerce para cuidados adequados a fim de melhorar os resultados e atualizar pesquisas futuras.

**Descritores:** Medicina com base em evidências; Critérios de classificação de avaliação, Desenvolvimento e análise de recomendações, Diretrizes; Infecção; Pediatria; Sepse; Choque Séptico; Campanha de Sobrevivência à Sepse.

A sepse é uma das principais causas de morbidade, mortalidade e utilização de serviços de saúde em crianças em todo o mundo. Em nível global, estima-se 22 casos de sepse na infância a cada 100 mil pessoas-ano e 2.202 casos de sepse neonatal a cada 100 mil nascidos vivos, traduzindo em 1,2 milhão de casos de sepse na infância por ano [1]. Mais de 4% de todos os pacientes internados com menos de 18 anos e, aproximadamente, 8% dos pacientes admitidos em UTIPs em países de alta renda têm sepse [2-6]. A mortalidade em crianças com sepse varia de 4% a 50%, dependendo da gravidade da doença, fatores de risco e localização geográfica [2,3,7-9]. A maioria das crianças que falecem de sepse sofrem de choque refratário e/ou síndrome de disfunção de múltiplos órgãos, com muitos óbitos ocorrendo nas primeiras 48 a 72 horas do tratamento [10-13]. Portanto, a identificação precoce e o tratamento e ressuscitação adequados são essenciais para aperfeiçoar os resultados em crianças com sepse.

Em 2001, a Campanha de Sobrevivência à Sepse (CSS) foi formada pela *Society of Critical Care Medicine (SCCM)*, *European Society of Intensive Care Medicine (ESICM)* e o Fórum Internacional de Sepse. O objetivo principal da CSS foi desenvolver diretrizes com base em evidências e recomendações para a ressuscitação e o tratamento de pacientes com sepse. As primeiras diretrizes foram publicadas em 2004 e têm sido revisadas e atualizadas a cada 4 anos desde então. Após a edição de 2016, a SCCM e a ESICM reafirmaram seu compromisso com as diretrizes com base em evidências para todos os pacientes, formando forças-tarefas separadas dedicadas às diretrizes para adultos e crianças.

O objetivo das “Diretrizes Internacionais de Campanha de Sobrevivência à Sepse para o Tratamento de Choque Séptico e Disfunção Orgânica Associada à Sepse em Crianças” da SCCM/ESICM é fornecer diretriz para médicos que atendem crianças (incluindo bebês, crianças em idade escolar e adolescentes) com choque séptico e outras disfunções orgânicas associadas à sepse. Buscamos utilizar a experiência de uma equipe de clínicos e metodologistas para criar recomendações abrangentes com base em evidências para o reconhecimento e o tratamento de crianças com choque séptico e outras disfunções orgânicas agudas associadas à sepse. As recomendações a partir dessas diretrizes têm base na melhor evidência atual, mas não podem substituir a capacidade de tomada de decisão do médico quando apresentadas junto ao conjunto específico de variáveis clínicas de um paciente. As recomendações visam direcionar a “melhor prática”, em vez de estabelecer um

algoritmo de tratamento ou definir um padrão de atenção. Essas diretrizes são adequadas para tratar o choque séptico e outras disfunções orgânicas associadas à sepse em um hospital, emergência ou unidade para pacientes em estado agudo, embora algumas podem ser aplicadas em outros locais. Ainda que as recomendações tenham sido desenvolvidas sem considerar a disponibilidade de recursos, reconhecemos que a variação dentro e entre os sistemas de saúde e regiões geográficas determinará a aplicação prática dessas diretrizes.

Ainda que várias recomendações referentes aos cuidados de crianças com sepse e choque séptico tenham sido anteriormente publicadas [14-16], essas novas diretrizes não visam atualizar ou confirmar esses documentos anteriores. Em vez disso, o objetivo da “Campanha de Sobrevivência à Sepse” da SCCM/ESICM foi fornecer uma abordagem com base em evidências para o tratamento de choque séptico e outras disfunções orgânicas associadas à sepse em crianças, utilizando uma abordagem metodológica transparente e abrangente por um painel com diversidade profissional e geográfica.

## METODOLOGIA

### Definições

Em 2005, a Conferência Internacional de Consenso de Sepse Pediátrica publicou definições e critérios para sepse, sepse grave e choque séptico em crianças com base nos pareceres anteriores de sepse em adultos, na ocasião com modificações na fisiologia com base em considerações de idade e maturação [17]. Em 2016, as novas definições e critérios em adultos foram publicadas (Sepse-3) com “sepse” definida como disfunção orgânica com risco de vida ocasionada por uma resposta desregulada do hospedeiro à infecção, e “choque séptico” definido como o subconjunto de sepse com disfunção circulatória e celular/metabólica associada a um maior risco de mortalidade [18]. O termo “sepse grave” foi substituído por essa nova definição de sepse. Ainda que a aplicação de Sepse-3 em crianças tenha sido experimentada [19,20], as revisões oficiais nas definições de sepse pediátrica de 2005 continuam pendentes [21]. Portanto, a maioria dos estudos utilizados para estabelecer evidências nessas diretrizes se refere à nomenclatura de 2005 em que sepse grave foi definida como (1) maior ou igual a 2 critérios da síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SRIS) com base em idade, (2) confirmação ou suspeita de infecção invasiva, e (3) disfunção cardiovascular, síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) ou maior ou igual a 2 disfunções de órgãos excluindo cardiovascular; e o choque séptico

foi definido como o subconjunto com disfunção cardiovascular, que incluiu hipotensão, tratamento com uma medicação vasoativa ou perfusão prejudicada. No entanto, os estudos que definiram a sepse como infecção grave levando à disfunção orgânica com risco de vida foram inclusos mesmo que os critérios utilizados para definir a sepse divergissem das definições do consenso de 2005.

Para as finalidades dessas diretrizes, definimos choque séptico em crianças como infecção grave levando a disfunção cardiovascular (incluindo hipotensão, necessidade de tratamento com uma medicação vasoativa ou perfusão prejudicada) e “disfunção orgânica associada à sepse” em crianças como infecção grave levando a disfunção orgânica cardiovascular e/ou não-cardiovascular. Devido a atual disponibilidade de diversos métodos que identificam a disfunção orgânica aguda em crianças [17,19,20,22,23], optamos por não exigir um sistema ou definição específica para esta finalidade.

### **Escopo de pacientes**

O painel destinou essas diretrizes para ser aplicadas a todos os pacientes com idade igual ou superior a 37 semanas de gestação ao nascimento até os 18 anos de idade, com sepse grave ou choque séptico, conforme definido pela Conferência Internacional de Consenso de Sepse Pediátrica, ou incluindo infecção grave levando a disfunção orgânica com risco de vida. De forma prática, todos os bebês, crianças e adolescentes com choque séptico ou outras disfunções orgânicas agudas associadas à sepse estão inclusos neste escopo. Para simplificar, iremos utilizar daqui em diante o termo “crianças” para nos referir a bebês, crianças em idade escolar e adolescentes nessas diretrizes.

Todas as recomendações se aplicam a crianças com choque séptico e outras disfunções orgânicas agudas associadas à sepse, a menos que as qualificações específicas, tais como o subconjunto com comprometimento imunológico, estejam inclusas na recomendação. Ainda que essas diretrizes não visem abordar o tratamento de infecção com ou sem SRIS *quando não há disfunção orgânica aguda associada*, reconhecemos que a sepse existe como um espectro e algumas crianças sem disfunção orgânica aguda conhecida podem se beneficiar ainda de terapias similares como aquelas com disfunção orgânica conhecida. Por fim, ao reconhecer que a sepse neonatal, principalmente em bebês prematuros, pode ter patologia, biologia e considerações terapêuticas distintas, os recém-nascidos com menos de 37 semanas de gestação são descartados do escopo dessas diretrizes. O painel buscou incluir o termo neonatos (0-28 dias) com gestação superior ou igual

a 37 semanas dentro do escopo dessas diretrizes, pois esses bebês podem ser reconhecidos e ressuscitados fora de um berçário de recém-nascidos ou da UTI neonatal. No entanto, devido ao painel não ter abordado especificamente estudos de neonatos com infecção perinatal ou quadros clínicos que possam estar associados à sepse neonatal (por exemplo, hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido), essas diretrizes não abordam todas as considerações de tratamento para sepse neonatal.

### **Aplicação de diretrizes por disponibilidade de recurso local**

Os usuários-alvo destinados dessas diretrizes são profissionais de saúde que atendem crianças com choque séptico ou outras disfunções orgânicas associadas à sepse em um hospital, emergência ou outra unidade para pacientes em estado agudo. No entanto, reconhecemos que muitas das recomendações são provavelmente aplicadas aos cuidados de crianças com choque séptico e outras disfunções orgânicas associadas à sepse em uma ampla variedade de cenários com adaptação para ambientes específicos e disponibilidade de recursos.

Essas diretrizes foram amplamente desenvolvidas sem considerar recursos de saúde (com algumas exceções específicas, por exemplo, ressuscitação com fluidos), ainda que entendamos que os cuidados médicos em crianças com choque séptico e outras disfunções orgânicas associadas à sepse seja necessariamente realizado dentro dos limites dos recursos disponíveis localmente. O painel sustenta que essas diretrizes devem constituir um sistema geral de “melhor prática”, mas que a tradução em pacotes ou algoritmos de tratamento e padrões de atenção precisará levar em consideração a variação na disponibilidade de recursos locais de saúde. O painel reconhece também a necessidade de futuras pesquisas para testar a adaptação de intervenções para recursos localmente disponíveis.

### **Financiamento e patrocínio**

Todo o financiamento para o desenvolvimento dessas diretrizes foi fornecido pela SCCM e ESICM. Além disso, as organizações patrocinadoras forneceram suporte para a participação de seus membros.

### **Seleção e organização de integrantes do painel**

A seleção de integrantes do painel teve base em seu conhecimento em aspectos específicos de sepse pediátrica. Os copresidentes e os covice-presidentes foram nomeados pelos órgãos regentes da SCCM e ESICM; e os integrantes do painel foram assim recomendados pelos copresidentes e covice-

presidentes. Foi exigido que cada integrante do painel fosse um profissional da saúde com ênfase em cuidados de emergência e/ou agudos de crianças gravemente enfermas com choque séptico ou outras disfunções orgânicas agudas associadas à sepse. Foi garantida ampla representação internacional e multiprofissional da medicina de cuidados intensivos e críticos, medicina de emergência, anestesiologia, neonatologia e doença infecciosa com inclusão de médicos, enfermeiros, farmacêuticos e fornecedores de práticas avançadas como parte do grupo de trabalho. Três integrantes do público leigo também foram incluídos com função de garantir que as opiniões do paciente, família e cuidadores fossem consideradas ao priorizar resultados e concluir as recomendações propostas pelos médicos durante o processo de desenvolvimento. Os participantes do painel foram recrutados a partir de uma grande quantidade de países e sistemas de saúde, incluindo a representação de áreas geográficas com recursos limitados. Foi organizado um painel demograficamente diverso em relação a sexo, raça e geografia. Os integrantes foram então alocados em grupos específicos com base em seus conhecimentos.

A equipe de metodologia incluiu metodologistas treinados pela Universidade McMaster no Canadá (W.A., K.C.) e Universidade de Nova York nos Estados Unidos (M.E.N.). A equipe foi composta de metodologistas graduados em metodologia de pesquisa em saúde (mestrado ou doutorado) e/ou treinamento de metodologia avançada, em que todos também são intensivistas em atuação. A equipe de metodologia forneceu liderança e diretriz metodológica em todo o processo de desenvolvimento das recomendações.

### **Desenvolvimento de questões e priorização de resultados**

O painel foi dividido em grupos: (1) reconhecimento e tratamento de infecção, (2) hemodinâmica e ressuscitação, (3) ventilação, (4) terapias endócrinas e metabólicas, e (5) terapias adjuvantes. Um sexto subgrupo foi acrescentado para analisar as prioridades de pesquisas em sepse pediátrica.

Os copresidentes, cove-presidentes e diretores de grupo realizaram seleções iniciais dos tópicos. Incluímos tópicos abordados nas diretrizes da CSS em adultos de 2016 que fossem relevantes às crianças, bem como outros principais tópicos pediátricos discutidos em diretrizes publicadas anteriormente [14-16]. O formato PICO que descreve a população (P), intervenção (I), controle (C) e resultados (O) foi utilizado em todas as questões referentes à diretriz. Os diretores do grupo, integrantes do painel e metodologistas analisaram e

selecionaram as questões referentes ao PICO consideradas importantes para guiar os cuidados de crianças com choque séptico ou outras disfunções orgânicas associadas à sepse. Os integrantes do painel propuseram questões adicionais referentes ao PICO de alta prioridade e relevância clínica. Por razões práticas, descartamos diversos assuntos pertencentes a doenças gerais agudas ou críticas que não eram específicas à sepse (por exemplo, posição da cabeceira do leito durante a ventilação mecânica invasiva) e que foram abordados em outras diretrizes (por exemplo, Conferência Pediátrica de Consenso sobre Lesões Pulmonares Agudas [CPCLPA]) [24]. No entanto, os tópicos com relevância específica para crianças com choque séptico ou outras disfunções orgânicas agudas associadas à sepse foram incluídos nessa diretriz, mesmo que houvesse levantamento de tópicos similares ou sobrepostas em publicações anteriores. A decisão final sobre a inclusão de questões referente ao PICO foi tomada por debate e consenso entre os líderes do painel da diretriz com contribuição dos integrantes do painel e da equipe de metodologia em cada grupo.

Em conformidade com a abordagem da Classificação de Avaliação, Desenvolvimento e Análise de Recomendações (GRADE), os integrantes do painel compilaram uma relação de resultados potenciais para cada questão referente ao PICO. Posteriormente, entrevistamos eletronicamente os integrantes do painel e solicitamos que classificassem cada resultado em uma escala de 1 (não importante) a 9 (essencialmente importante). Selecionamos somente resultados que foram essenciais (ou seja, a partir de 7) para tomada de decisões, tendo a perspectiva de um paciente. Além disso, apresentamos todos os resultados selecionados aos integrantes públicos e pedimos suas contribuições e feedbacks. A relação final de questões referente ao PICO consta na **Tabela Suplementar 1**, Conteúdo Digital Suplementar 1, <http://links.lww.com/PCC/B139>.

### **Estratégia de pesquisa e somatório de evidências**

Para cada questão referente ao PICO, um bibliotecário médico profissional formulou a estratégia de pesquisa com contribuição dos diretores de grupo, integrantes do painel e metodologistas. As pesquisas utilizaram uma combinação de vocabulário controlado (por exemplo, “sepse”, “infecções bacterianas”, “doença grave”, “unidades de tratamento intensivo”, “pediatria”, “UTIN”, “UTIP”, “serviços emergenciais”) e palavras-chave (por exemplo, “choque tóxico”, “envenenamento do sangue”, “infecção aguda”, “criança”) na pesquisa

principal. O vocabulário controlado adicional e as palavras-chave foram incorporadas para criar estratégias separadas e específicas para a questão apresentada. Os filtros de pesquisa de projeto (por exemplo, revisões sistemáticas/meta-análises, ensaios controlados randomizados, estudos observacionais) também foram aplicados quando apropriados. Foram incluídos somente estudos em idioma inglês. Nenhuma restrição de data foi aplicada às pesquisas, mas removemos dos resultados fragmentos de pareceres e estudos somente em animais. O bibliotecário médico pesquisou um mínimo de dois bancos de dados (por exemplo, *Cochrane Library*, *PubMed/MEDLINE* ou *Embase*) para identificar revisões sistemáticas, ensaios clínicos e estudos observacionais relevantes publicados em 1 de maio de 2017. Visto que essa foi a versão inaugural dessas diretrizes para crianças, todas as publicações até 1 de maio de 2017 foram consideradas. Os principais estudos publicados após a conclusão da inicial pesquisa bibliográfica em 1 de maio de 2017 foram incorporados na síntese de evidências, caso identificados pelos integrantes do painel como importantes e relevantes mesmo que não fossem parte da inicial revisão bibliográfica. Descartamos os artigos publicados em formato de resumo em idioma que não fosse inglês, bem como aqueles com foco apenas em dados pré-clínicos. Os integrantes do painel com contribuição dos metodologistas, utilizaram a ferramenta de Cochrane de risco de viés para avaliar o risco de viés de ensaios randomizados [25] e a Escala de Newcastle-Ottawa para avaliar o risco de viés de estudos não-randomizados [26].

Quando aplicável, os metodologistas utilizaram técnicas meta-analíticas para produzir estimativas conjuntas em dois ou mais estudos. Para a meta-análise de ensaios clínicos randomizados (ECRs), utilizamos o modelo de efeitos aleatórios e o método de variância inversa para agrupar estimativas entre os estudos relevantes. Notificamos riscos relativos (RRs) e IC de 95% para resultados binários, diferença média (DM) e IC de 95% para resultados contínuos. Para os dados observacionais, realizamos meta-análises se todos os estudos individuais forneceram estimativas ajustadas e incluíram um método de intervenção e controle utilizando um modelo de efeitos aleatórios e método de variação inversa para agrupar a razão de probabilidade (RP) ajustada nos estudos relevantes. Todas as análises foram realizadas utilizando o software Rev-Man (*Review Manager*, Versão 5.3; Copenhagen, na Dinamarca).

## Formulação de recomendações

Os princípios de abordagem da GRADE conduziram a avaliação da qualidade das evidências de alto a muito baixo, com base em seis domínios: (1) risco de viés, (2) inconsistência, (3) desvio, (4) imprecisão, (5) viés de publicação, e (6) avaliação do equilíbrio entre benefício e prejuízo, valores e preferências de pacientes, custo e recursos, bem como viabilidade e aceitabilidade da intervenção[27]. Os metodologistas realizaram as primeiras avaliações da qualidade das evidências e incorporaram o *feedback* dos integrantes do painel para produzir perfis de evidências finais, utilizando o GRADEpro GDT [28].

O painel inicialmente considerou somente pesquisas com foco em pacientes pediátricos, utilizando uma hierarquia de evidências (**Tabela 1**). Os estudos com foco em crianças com choque séptico e outras disfunções orgânicas associadas à sepse foram priorizados, embora os estudos incluindo populações pediátricas mais gerais (por exemplo, todos os pacientes em UTIP) foram considerados para algumas questões caso a caso. Se não existiam estudos ou os dados eram insuficientes em crianças com sepse ou doença pediátrica geral, as evidências dos estudos em pacientes adultos foram consideradas utilizando uma estrutura *a priori* para determinar adequação de evidência indireta (**Figura 1**). As evidências dos estudos em pacientes adultos foram, em geral, reduzidas devido ao desvio da evidência.

Em uma série de seminários on-line, os metodologistas revisaram os dados relevantes para cada questão referente ao PICO junto aos integrantes do painel para formular recomendações iniciais. Cada um dos grupos utilizou a estrutura de decisão com base em evidências para facilitar a transição da evidência para a recomendação final. A estrutura de decisão com base em evidências garantiu que os integrantes do painel levassem em consideração não somente a qualidade da evidência e a dimensão dos efeitos, mas também o equilíbrio entre os benefícios e os prejuízos, os valores e preferências dos pacientes, recursos, custo, aceitabilidade e viabilidade [28].

Classificamos as recomendações como forte ou fraca, utilizando a linguagem “Recomendamos” ou “Sugerimos”, respectivamente. Consideramos uma recomendação forte em favor de uma intervenção para obter efeitos desejáveis de adesão que irá evidentemente ultrapassar os efeitos indesejáveis. Consideramos uma recomendação fraca em favor de uma intervenção para obter consequências desejáveis de adesão que irá provavelmente ultrapassar as consequências indesejáveis, mas a confiança é reduzida, pois a qualidade das evidências foi baixa ou

**TABELA 1 - Determinação da qualidade de evidência**

Metodologia subjacente
Alta: revisões sistemáticas, ECRs
Moderada: ECRs elevados ou estudos observacionais rebaixados
Baixa: estudos observacionais de coorte prospectivos e bem conduzidos
Muito baixa: estudos observacionais de coorte rebaixados, estudos de caso-controle, série de casos ou opinião de especialista ou outra evidência
Fatores que podem diminuir a força da evidência
Aspectos metodológicos de ECRs disponíveis que sugerem alta probabilidade de viés
Inconsistência de resultados, incluindo problemas com análises de subgrupos
Desvio de evidência (população, intervenção, controle, resultados, comparação distintas)
Imprecisão de resultados
Alta probabilidade de viés de relato
Fatores que podem aumentar a força de evidência
Grande magnitude de efeitos (evidência direta, risco relativo > 2 sem fatores de confusão plausíveis)
Magnitude muito grande de efeitos com risco relativo >5 e sem ameaças à validação (por dois níveis)
Gradiente dose-resposta

ECR - Ensaio clínico randomizado.

os benefícios e riscos foram estreitamente equilibrados. As implicações de denominar uma recomendação forte ou fraca são apresentadas na **Tabela 2**. Uma recomendação forte não necessariamente implica um padrão de cuidado, e poderá haver circunstâncias em que uma recomendação forte não poderá ou deverá ser adotada para um paciente individual. Autorizamos as recomendações fortes “para” uma intervenção com base na qualidade de evidência baixa ou muito baixa, momento esse em que a intervenção teve o potencial para melhorar a sobrevida e houve baixo risco para prejuízo imediato. Autorizamos recomendações fortes “contra” uma intervenção com base na qualidade de evidência baixa ou muito baixa, momento esse em que houve benefício indeterminado, mas com prejuízo determinado ou provável, incluindo os custos elevados [29].

As declarações de melhores práticas (DMPs) foram desenvolvidas como recomendações fortes não classificadas dentro das condições rigorosas sugeridas pelo Grupo de Trabalho de GRADE (**Tabela 3**) [30]. As DMPs foram elaboradas quando não houve a possibilidade de resumir ou avaliar a evidência utilizando a metodologia GRADE, mas o benefício ou prejuízo foi considerado indiscutível. Ademais, quando a evidência foi insuficiente para

fornecer uma recomendação, mas o painel considerou que algumas diretrizes, com base nos atuais padrões de práticas, poderiam ser adequadas, elaboramos uma declaração “de nossa prática”. As declarações “de nossa prática” foram desenvolvidas por uma pesquisa de participantes do painel para confirmar sua condição de práticas atuais. Dessa forma, as declarações “de nossa prática” visam somente descrever a variação atual de cuidados e não deve ser interpretada como recomendações.

Na medida em que os dados são constantemente gerados, a CSS compromete-se em garantir que essas diretrizes sejam atualizadas ou confirmadas a cada 4 anos ou antes em caso de ruptura e a evidência relevante ficar disponível.

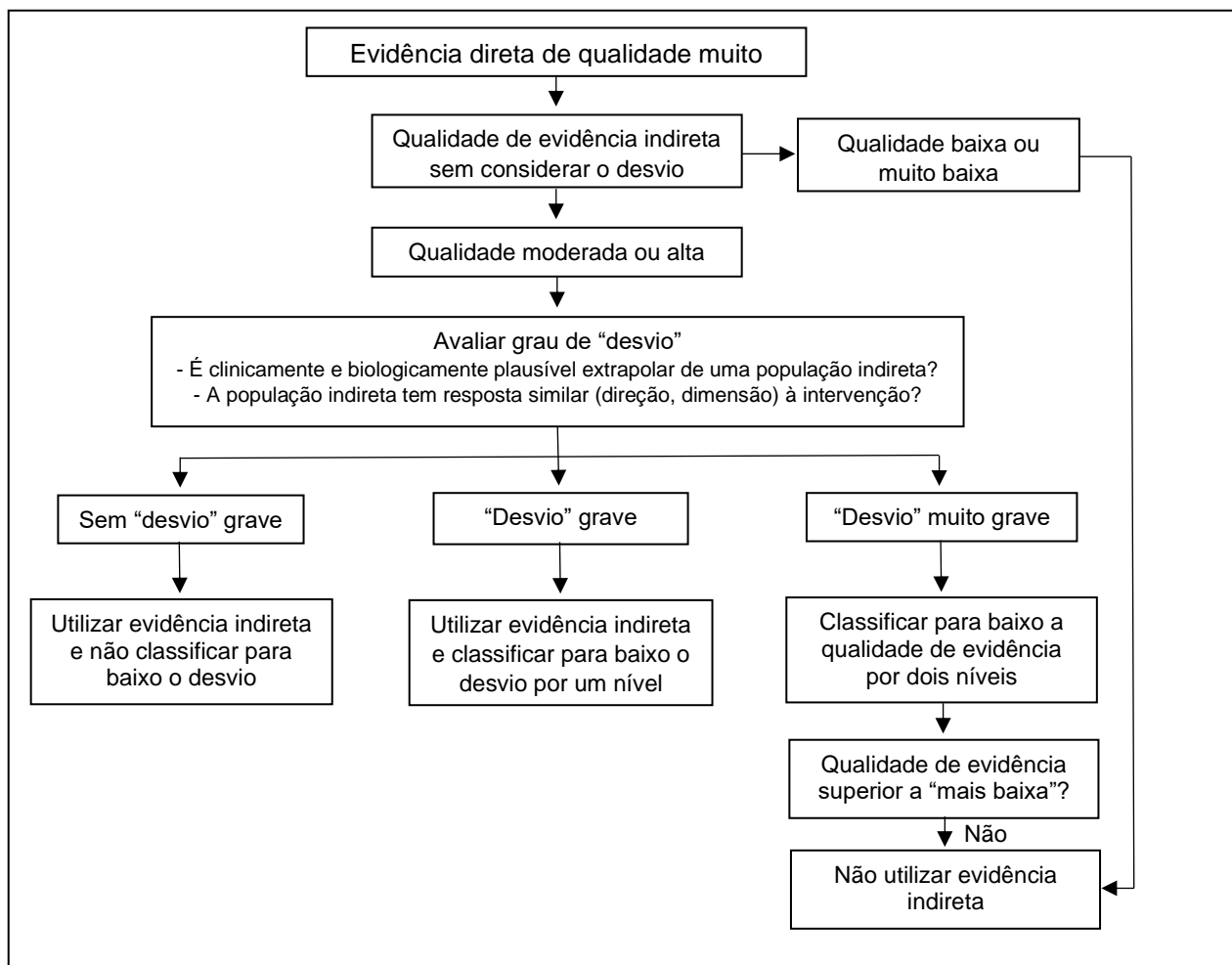
### Processo de votação

Os integrantes do painel reuniram-se para revisar as evidências e discutir sobre as recomendações pessoalmente e por meio de conferência on-line. Após a formulação de recomendações iniciais por debate dentro de subgrupos, todos os participantes do painel receberam links para perfis de evidências e pesquisas criadas, utilizando o SurveyMonkey (Palo Alto, CA) para indicar concordância, discordância ou abstenção. Somente os integrantes do painel sem conflitos de interesse relevantes poderiam votar. Os eleitores podiam fornecer feedback para consideração ao revisar as declarações. Os participantes do painel também fizeram deliberações durante as reuniões presenciais, em que os subgrupos apresentaram seus rascunhos de declarações para debate. Foram realizadas até três rodadas de votação em todo esse processo de deliberação para tentar chegar a um consenso final. A aceitação de uma declaração exigiu votos de 75% dos integrantes do painel com um limite de 80% de concordância.

Um resumo de todas as declarações determinadas pelo painel consta em “Anexo”. Os resumos de evidências e os perfis das evidências que embasaram as recomendações estão inclusos nas imagens e tabelas suplementares (Conteúdo Digital Suplementar 1, <http://links.lww.com/PCC/B139>). Os links para imagens e tabelas específicas constam no texto relevante.

### Política de Conflito de Interesses

As divulgações de conflitos de interesses (CDI) foram solicitadas pela SCCM de todos os participantes do painel e do pessoal de suporte antes do início das atividades, com atualizações anuais e conforme necessidade. O processo se baseou exclusivamente na divulgação pessoal, com os esclarecimentos solicitados quando necessário, e é voltado principalmente para os conflitos financeiros



**Figura 1** - Estrutura para determinar a adequação de isp da evidência indireta de estudos de crianças sem sepse ou de adultos.

em potencial. Os covice-presidentes revisaram todas as divulgações de CDI em consonância com os procedimentos operacionais padrões da SCCM, solicitaram esclarecimento quando necessário e trabalharam junto aos copresidentes a fim de recomendar recusas adequadas. Não houve por seu trabalho.

Sete indivíduos foram identificados com CDIs em potencial, mas somente três foram considerados relevantes para a relação final de questões incluídas no escopo desta diretriz. Foi solicitado aos indivíduos absterem-se na votação sobre as recomendações finais que envolvessem o CDI em potencial. Foi também solicitado aos integrantes do painel absterem-se voluntariamente na votação sobre as recomendações finais, se eles tiverem um CDI acadêmico em potencial (por exemplo, pedido de concessão que possa se beneficiar do texto de uma recomendação específica), embora todos os integrantes do painel fossem bem-vindos a participar dos debates em grupo que iriam resultar na recomendação final para garantir a contribuição de especialistas relevantes.

contribuição da indústria ou apoio ao processo de desenvolvimento de diretrizes. Nenhum participante do painel recebeu honorários por qualquer função no processo de diretrizes, e somente bibliotecários e um gerente de projeto de apoio receberam remuneração

### TRIAGEM, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO SISTEMÁTICO DA SEPSE

1) Em crianças que se apresentam como enfermas de forma aguda, sugerimos a implementação de triagem sistemática para reconhecimento oportuno de choque séptico e outras disfunções orgânicas associadas à sepse (recomendação fraca, qualidade de evidências muito baixa).

**Observações:** as necessidades de triagem sistemática devem ser personalizadas de acordo com o tipo de pacientes, recursos e procedimentos dentro de cada instituição. A análise de eficiência e



sustentabilidade da triagem deve ser incorporada como parte deste processo.

**Justificativa:** a triagem sistemática para sepse em crianças é conduzida pela premissa de que o reconhecimento precoce levará a uma iniciação de terapia mais oportuna, que se traduzirá em melhoria da morbidade e/ou mortalidade. As ferramentas de triagem são desenvolvidas para aumentar a confiabilidade de reconhecimento de sepse e qualificar os profissionais de saúde a buscarem rápida reavaliação médica. O rápido reconhecimento da sepse por procedimentos e triagem padronizada para conduzir o tratamento de pacientes identificados com risco de sepse deve ser um fator essencial de programas de melhoria de qualidade da sepse (MQ). Ainda que o método ou ferramenta ideal para triagem não estiver claro, sugerimos que as ferramentas de triagem sejam adaptadas ao tipo de pacientes, recursos e processos dentro de cada instituição.

Vários estudos, ao comprovar que os esforços institucionais de MQ da sepse aumentaram os resultados, incorporaram com sucesso as ferramentas de triagem [31-37]. A maioria das triagens de sepse relatadas foi concebida para estimular os médicos a priorizarem a revisão de pacientes que haviam desencadeado a triagem e, portanto, a decisão final de tratar ou não permanece do médico. Embora os ECRs tenham avaliado a função de algoritmos de triagem sistemática para reconhecer a deterioração clínica em crianças de forma mais geral [38], os ensaios de alta qualidade em relação ao reconhecimento de sepse pediátrica estão ausentes [39] e os dados não são suficientes para sugerir qualquer ferramenta de triagem específica, embora muitos tenham sido publicados [40-42] ou compartilhados on-line (<http://www.survivingsepsis.org/Resources/Pages/Protocols-and-Checklists.aspx>). Os estudos em uma única instituição mostraram que uma ferramenta de triagem com base em registro eletrônico de saúde (RES) pode produzir alta sensibilidade e, quando associado a avaliação clínica sequencial, melhora na especificidade [43]. Para instituições que utilizam um RES, uma abordagem gradual que combina alertas acionados por RES acompanhados de avaliação clínica tem o potencial de reduzir o tempo de reconhecimento da sepse [41]. De forma notável, nenhum estudo foi encontrado em relação à triagem sistemática de sepse em países de renda baixa e média que atenda aos critérios de PICO.

As instituições devem monitorar e analisar suas práticas após implementação de triagem de sepse [44]. As sólidas medições de equilíbrio de MQ que devem ser avaliadas incluem resposta clínica, viés de ancoragem, prescrições antimicrobianas elevadas e/ou inadequadas, sobrecarga de fluidos, aumento de

internações e transferências da UTIP para níveis mais altos de atenção e custos de utilização dos serviços de saúde [45]. O pedido de uma ferramenta de triagem exige aperfeiçoamento recorrente de sensibilidade e especificidade, esforços de melhoria contínua para manter a instrução e a familiaridade do prestador com a ferramenta, bem como a contínua aquisição de dados para monitorar a implementação e a utilização do aumento. [42] Por fim, as ferramentas de triagem devem funcionar bem com outros sistemas de resposta rápida e aviso antecipado já existentes ou previstos [46, 47] que podem também ter as próprias limitações [38, 48].

2) Não foi possível elaborar uma recomendação referente ao uso dos níveis séricos de lactato para estratificar crianças com suspeita de choque séptico ou outras disfunções orgânicas associadas à sepse com risco baixo ou alto de ter choque séptico ou sepse. No entanto, em nossa prática, se os níveis de lactato puderem ser rapidamente obtidos, medimos frequentemente o lactato sanguíneo em crianças durante a análise de choque séptico e outras disfunções orgânicas associadas a sepse.

**Justificativa:** Os níveis séricos de lactato fornecem um importante marcador indireto de hipoperfusão tecidual [49]. Embora os níveis elevados de lactato não sejam específicos, fornecem um substituto quantificável para hipóxia tecidual e podem ser rapidamente obtidos por exames disponíveis em muitas unidades. Em adultos, o lactato sanguíneo superior a 2 mmol/L foi incluído dentro da definição operacional de choque séptico como uma indicação de disfunção celular/metabólica, e a medição do lactato está inclusa no Pacote de 1 Hora no Tratamento da Sepse, com recomendações para repetir a medição de lactato se o valor inicial exceder 2 mmol/L [18,50,51]. Em crianças, vários estudos observacionais comprovaram uma associação de níveis séricos elevados de lactato com resultados adversos em choque séptico [11,52-54]. No entanto, o limite ideal para definir “hiperlactatemia” ainda não fica evidente. Em um estudo em UTIP, a taxa de mortalidade em crianças com hipotensão que exige vasopressores com lactato superior a 2 mmol/L foi de 32,0% em comparação com 16,1%, se o lactato fosse inferior ou igual a 2 mmol/L [11]. Outros estudos comprovaram que os níveis de lactato superior a 4 mmol/L são associados de forma consistente à mortalidade [52]. Embora o lactato sanguíneo possa ser afetado pelas condições da coleta de sangue (por exemplo, uso de torniquete), as medições de lactato venoso e arterial obtidas foram comprovadas como sendo associadas à mortalidade de forma

independente em crianças [55]. Em um estudo prospectivo em crianças, a normalização do lactato dentro de 2 a 4 horas de apresentação foi associada à diminuição do risco de disfunção orgânica permanente (RR ajustado, 0,47; IC de 95%, 0,29 -

0,78) [56]. No entanto, nenhum ECR testou se a medição inicial ou serial do lactato sanguíneo embasa diretamente a análise e/ou o tratamento em crianças. Portanto, os níveis de lactato devem ser interpretados

**TABELA 2 - Implicações da força da recomendação**

Categoria	Força	Qualidade da evidência	Implicações aos pacientes	Implicações aos médicos	Implicações aos formadores de opiniões
Recomendação forte	Forte	Geralmente, alta ou moderada	A maioria dos indivíduos nesta situação prefeririam o plano de ação recomendado, e somente uma proporção pequena não preferiria	A maioria dos indivíduos deve receber o plano de ação recomendado. É provável que não sejam necessários auxílios para a decisão oficial de ajudar os indivíduos a tomarem decisões condizentes com seus valores e preferências	Podem ser adaptadas conforme a política na maioria das situações, incluindo para utilização como indicadores de desempenho
Recomendação fraca	Fraca	Qualquer uma	A maioria dos indivíduos nesta situação prefeririam o plano de ação sugerido, mas muito deles não.	É provável que diferentes escolhas sejam adequadas para pacientes diferentes, e a terapia deverá ser personalizada para circunstâncias do paciente individual, tais como as preferências e valores da família ou dos pacientes	É provável que as políticas sejam variáveis
Declaração de melhores práticas	Forte	Não classificada	As mesmas que a recomendação forte	As mesmas que a recomendação forte	As mesmas que a recomendação forte
Declaração de nossa prática	Sem recomendação	N/D	N/D	N/D	N/D

N/D - não disponível.

**TABELA 3 - Critérios para declaração de melhores práticas**

Critérios para declaração de melhores práticas
1) A declaração está clara e é executável?
2) A mensagem é necessária?
3) O benefício (ou prejuízo) líquido é indiscutível?
4) É difícil coletar e resumir a evidência?
5) A justificativa está explícita?
6) É melhor que seja oficialmente classificado pela GRADE?

Modificado por Guyatt et al.[30].

como parte de uma avaliação mais abrangente do estado clínico e da perfusão.

3) Recomendamos a implementação de um protocolo/diretriz para tratamento de crianças

com choque séptico ou outras disfunções orgânicas associadas à sepse (DMP).

**Justificativa:** Protocolos institucionais mostraram melhorar a velocidade e confiabilidade da atenção para crianças com choque séptico ou outras disfunções orgânicas associadas à sepse. Os estudos notificaram melhorias na mortalidade, tempo de permanência (TDP), duração da disfunção orgânica e desenvolvimento nova ou progressiva de disfunção de múltiplos órgãos [8,32–34,36,57–61]. A maioria desses estudos são voltados para o fornecimento pontual de um “pacote de terapias” (por exemplo, hemocultura, bolus de fluido e antibiótico). Por exemplo, uma análise de 1179 crianças com sepse em 54 hospitais no Estado de Nova York constatou que a finalização de um pacote de 1 hora no tratamento da sepse foi associada a menor RP ajustada ao risco de mortalidade hospitalar (0,59; IC95%, 0,38–0,93; p=0,02) [8]. Em um estudo recente de uma única

instituição, os cuidados condizentes ao pacote em 1380 crianças com choque séptico foram associados a uma mortalidade cinco vezes menor (RP, 0,20; IC de 95%, 0,07–0,53) [33]. Em outro estudo, a implementação de um protocolo de sepse conduziu a um aumento substancial na proporção de crianças que não tiveram mais disfunção orgânica no segundo dia após apresentação (RP ajustada, 4,2; IC 95%, 1,7–10,4) [34]. No entanto, deve-se observar que os protocolos estudados até o momento têm componentes variáveis. Muitos estudos não notificaram adesão a itens específicos dentro dos protocolos, e apenas alguns estudos tentaram ajustar a gravidade inicial da doença ou outros fatores do paciente, dificultando resumir os estudos utilizando a abordagem de GRADE. Portanto, em virtude das evidências disponíveis mostrarem uma associação sólida e consistente de que a adesão aos protocolos reduz a variabilidade nos cuidados e melhora os resultados, recomendamos a implementação de um protocolo/diretriz para tratamento de crianças com choque séptico ou outras disfunções orgânicas associadas à sepse como melhores práticas.

- 4) Recomendamos a obtenção de hemoculturas antes de iniciar a terapia antimicrobiana em situações em que esta não atrase substancialmente a administração antimicrobiana (DMP).

**Justificativa:** As hemoculturas permanecem como o método mais comumente utilizado para identificar a bacteremia. A identificação de um patógeno em via sanguínea pode ter implicações clínicas significativas em relação ao tipo e duração de terapia antimicrobiana e é um mecanismo importante para reconhecer patógenos multirresistentes [62]. Dessa forma, quando possível, as hemoculturas devem ser obtidas antes do início da terapia antimicrobiana em crianças com sepse grave ou choque séptico. Embora nenhum estudo tenha diretamente confirmado o efeito de hemoculturas isoladamente nos resultados em sepse pediátrica, vários estudos observacionais comprovaram que uma abordagem em pacote para ressuscitação inicial incluindo hemoculturas prévias está associada a melhoria de resultados [8, 31, 33]. Se houver a probabilidade de a coleta das hemoculturas atrasar a administração da terapia antimicrobiana no paciente, a administração de antimicrobianos deverá ter precedência, tendo em vista o impacto causado pelo atraso da administração antimicrobiana nos resultados do paciente [63]. No entanto, visto que as hemoculturas podem ser a única fonte de informações que identifiquem a suscetibilidade a antibióticos bacterianos, cabe destacar a importância

de realizar todos os esforços razoáveis para coletar hemoculturas pontualmente antes da administração antimicrobiana. A coleta de outras amostras biológicas para identificar patógenos de vias não sanguíneas (por exemplo, urina, líquido cefalorraquidiano, aspirado traqueal, lavagem broncoalveolar, drenagem de coletas) deverá também ocorrer o quanto antes, e dependendo do local suspeito de infecção, essas amostras podem ter uma maior chance de identificação de patógenos que as hemoculturas. Os médicos deverão também considerar a epidemiologia de infecções pediátricas em relação à idade, sexo e fatores do hospedeiro, tais como comorbidades [64,65]. Os padrões específicos de infecções pediátricas da corrente sanguínea referentes a idade e comorbidade são bem conhecidos e, aproximadamente, um entre três episódios de bacteremia estiveram associados à disfunção orgânica em um recente estudo com base em grande população [65].

As limitações de hemoculturas padrões incluem o tempo necessário para crescer e então identificar os patógenos e suas susceptibilidades à antibióticos, bem como o efeito da terapia anterior no resultado da cultura. Novas tecnologias moleculares estão sendo disponibilizadas para facilitar diagnósticos microbiológicos mais rápidos e precoces. Tais técnicas podem identificar uma variedade de patógenos bem antes das hemoculturas ficarem positivas [66], e poderão potencialmente identificar patógenos mesmo após a administração da terapia antimicrobiana. No entanto, novos diagnósticos moleculares ainda são relativamente caros, não sendo suficientes para todos os patógenos e susceptibilidades a antibióticos e nem mesmo são universalmente disponíveis.

## TERAPIA ANTIMICROBIANA

- 5) Em crianças com choque séptico, recomendamos o início da terapia antimicrobiana tão logo seja possível, até 1 hora após o reconhecimento (recomendação forte, qualidade de evidências muito baixa).
- 6) Em crianças com disfunção orgânica associada à sepse, mas sem choque, sugerimos o início da terapia antimicrobiana tão logo seja possível, após análise adequada, até 3 horas após o reconhecimento (recomendação fraca, qualidade de evidências muito baixa).

**Justificativa:** A principal terapia médica que visa diretamente a causa subjacente da sepse é o uso de antimicrobianos, e há sólida justificativa biológica para a rápida administração de antimicrobianos em

pacientes com sepse [44]. Muitas iniciativas de MQ mostraram melhoria de resultados de sepse pediátrica com implementação de um pacote que inclui rápida administração de antimicrobianos intravenosos [8, 32–34,36,57–61]. Dois estudos observacionais retrospectivos também comprovaram associação entre menor tempo para administração de antimicrobianos e redução de mortalidade em crianças com sepse. O primeiro estudo se tratou de uma análise de 130 crianças com sepse (mortalidade de 12%), incluindo 103 (79%) com choque séptico, em que a RP não ajustada para mortalidade, entre crianças com antimicrobianos distribuídos em 60 minutos após o reconhecimento da sepse, foi de 0,60 (IC 95%, 0,13-2,86) [63]. O segundo estudo se tratou de uma análise de 1179 crianças, incluindo 69% com choque séptico em que a finalização de um pacote em 1 hora após o reconhecimento da sepse foi associada à redução de mortalidade (RP, 0,59; IC de 95%, 0,38–0,93;  $p=0,02$ ). No entanto, o início de antimicrobianos, isoladamente, até 1 hora após o reconhecimento não foi associado à redução significativa de mortalidade (RP, 0,78; IC de 95%, 0,55–1,12;  $p=0,18$ ) [8]. Quando a RP ajustada desses dois estudos foi combinada, houve uma possível redução na mortalidade (RP 0,77; CI de 95%, 0,55–1,08) (**Tabela Suplementar 2** e **Figura Suplementar 1**, Conteúdo Digital Suplementar 1, <http://links.lww.com/PCC/B139>). Outros desfechos secundários mencionados na literatura também foram associados a um menor tempo para início de terapia antimicrobiana, incluindo a redução de TDP, duração mais curta da disfunção orgânica, e redução de desenvolvimento de nova disfunção orgânica ou disfunção orgânica múltipla [8, 32–34, 36, 57–61]. Além disso, a evidência indireta da sepse em adultos sustenta de forma geral um benefício para iniciar a terapia antimicrobiana tão logo seja possível após reconhecimento de choque séptico [67-72]. Portanto, a terapia antimicrobiana oportuna - idealmente administrada como parte de um pacote mais abrangente de cuidados iniciais - deve ser o objetivo para crianças com choque séptico.

A definição de “oportuna” neste contexto representa uma área de controvérsia referente aos desafios para o reconhecimento preciso de pacientes com sepses e choque séptico, bem como a necessidade de considerar métricas de equilíbrio de MQ, tais como o uso antimicrobiano desnecessário [44,73,74]. Um estudo pediátrico [63] indicou um gradiente dose-resposta de forma que quanto maior o tempo para terapia antimicrobiana, maior a mortalidade. No entanto, o aumento da mortalidade alcançou significância somente quando os antimicrobianos foram administrados após mais de 3

horas em comparação com menos de 3 horas, considerando que a mortalidade de pacientes que receberam antimicrobianos em menos de 1 hora não foi diferente daqueles que receberam antimicrobianos em menos de 3 horas nesse estudo relativamente pequeno. O segundo e maior estudo pediátrico constatou uma diminuição significativa na mortalidade se os antimicrobianos fossem administrados em 1 hora, mas apenas no contexto de um pacote que incluísse uma hemocultura e bolus de fluido [8]. Dessa forma, os estudos pediátricos disponíveis não fornecem um limite de tempo claro após o qual o risco de mortalidade ou outros resultados adversos aumentam, mas sustentam que há probabilidade de haver um risco adicional de prejuízos na medida em que o tempo para o início dos antimicrobianos aumentar, principalmente acima de 3 horas. De forma notável, o benefício da terapia antimicrobiana em 1 hora após o reconhecimento tem sido mais evidente em coortes com predominância de pacientes com choque séptico (em comparação com sepse sem choque)[8,63].

Com base em evidência pediátrica limitada e evidência indireta de estudos em adultos, o painel sustentou que, em crianças “com choque séptico”, a terapia antimicrobiana deverá ser iniciada tão logo seja possível e idealmente em até 1 hora após o reconhecimento. A suspeita de choque séptico pode geralmente ser conduzida por resultados clínicos rapidamente confirmados por histórico e exame físico. Ainda que nossa recomendação para idealmente realizar administração antimicrobiana em 1 hora após o reconhecimento do choque séptico estabeleça um objetivo tangível que enfatize a importância da terapia antimicrobiana precoce e auxilie os médicos a priorizarem os cuidados à beira do leito, este parâmetro não deverá ser interpretado erroneamente como uma verdade biológica conhecida. Portanto, a métrica dicotômica da qualidade de cuidados com base no tempo para crianças com sepse, embora pragmática e potencialmente útil para a tendência, poderá ter menos valor do que o uso de variáveis contínuas, tais como o tempo médio para antimicrobianos. Apesar de uma qualidade de evidência muito baixa neste tópico, fornecemos uma recomendação forte, pois o painel concluiu que a maioria dos pacientes aceitaria e a maioria dos médicos devem buscar iniciar a terapia antimicrobiana tão logo seja possível após reconhecimento de choque séptico na maioria das situações.

Para crianças “sem manifestações clínicas de choque”, o painel reconheceu que o diagnóstico da disfunção orgânica associada à sepse tem mais desafios referentes à necessidade de discriminar

aqueles com sepse real a partir de um grande número que apresentar suspeita de infecção [44]. Diante da evidência disponível, sugerimos o início de terapia antimicrobiana tão logo seja possível após reconhecimento da sepse, enquanto dispomos de até 3 horas para a investigação adequada do diagnóstico para pacientes sem manifestações clínicas de choque e para aqueles com um diagnóstico indeterminado. No entanto, a análise diagnóstica deverá ser realizada de forma eficiente e, se e quando a avaliação sustentar uma provável infecção ou evidência de choque séptico ou outra disfunção orgânica associada à sepse se manifestar, a terapia antimicrobiana deverá ser imediatamente administrada.

- 7) Recomendamos terapia empírica de amplo espectro com um ou mais antimicrobianos para abranger todos os prováveis patógenos (DMP).
- 8) Uma vez que o(s) patógeno(s) e as sensibilidades forem conhecidos, recomendamos a redução da cobertura de terapia empírica antimicrobiana (DMP).
- 9) Se nenhum patógeno for identificado, recomendamos a redução ou a interrupção da terapia empírica antimicrobiana de acordo com a apresentação clínica, local de infecção, fatores de risco do hospedeiro e adequação de melhoria clínica em discussão com infectologista e/ou orientação de especialista microbiológico (DMP).

**Justificativa:** A mortalidade da sepse é associada a atrasos na terapia antimicrobiana “adequada”, e assim o tratamento ideal para sepse depende da seleção precisa de antimicrobianos para garantir atividade contra a maioria dos patógenos [50,63,70,75]. A “terapia empírica” se refere à escolha inicial de antimicrobianos enquanto se aguarda pelos resultados microbiológicos pendentes (**Tabela 4**) e tem base na probabilidade prevista de patógenos bacterianos. A terapia empírica deverá abranger uma ampla variedade de patógenos que são, provavelmente, a causa da infecção, reconhecendo que, em raras circunstâncias, essa poderá não cobrir integralmente patógenos muito incomuns. A “terapia de amplo espectro” se refere ao uso da terapia antimicrobiana única ou múltipla com atividade contra vários grupos de bactérias/patógenos. A terapia de amplo espectro é recomendada para a terapia empírica inicial de crianças com choque séptico ou disfunção de órgãos associada à sepse para aumentar a probabilidade de a terapia empírica inicial ser eficaz contra os patógenos causadores.

A escolha inicial de antimicrobianos empíricos deve levar em consideração o histórico clínico específico (por exemplo, idade, local de infecção,

estados concomitantes da doença, quadros clínicos de comorbidade, dispositivos invasivos). Os pacientes com exposição hospitalar recente ou atual devem receber terapia empírica que considere infecção ou colonização conhecida, bem como qualquer exposição antimicrobiana recente. Instituições ou regiões devem identificar o agente antimicrobiano de primeira linha mais adequado, levando em consideração o local anatômico da infecção, idade, epidemiologia local, comorbidade do hospedeiro e fatores de risco (por exemplo, a ceftriaxona é recomendada para sepse adquirida na comunidade pelo Instituto Nacional de Excelência em Saúde e Cuidados [NICE] no Reino Unido [16]. Para pacientes complexos ou aqueles que estiveram recentemente ou estão atualmente hospitalizados, a escolha de antimicrobianos empíricos deve também levar em consideração doenças subjacentes concomitantes, falência crônica de órgãos, dispositivos invasivos, presença de imunossupressão ou outra forma de imunocomprometimento, recente infecção ou colonização conhecida com patógenos específicos, bem como recebimento recente de antimicrobianos [65,76,77]. Quando disponível, um infectologista deve ser consultado. Outros patógenos não bacterianos que forem suspeitos como causa de infecção também devem ser direcionados como parte da terapia antimicrobiana inicial, caso a caso.

A sepse em crianças é mais comumente ocasionada por bactérias gram-negativas ou gram-positivas, embora a prevalência relativa desses patógenos varie por idade, região geográfica, localização (comunidade vs. hospital) do início da sepse e outros fatores do paciente. As infecções fúngicas invasivas são amplamente restritas a pacientes imunocomprometidos e bebês prematuros. Determinados quadros clínicos específicos colocam os pacientes em risco de patógenos incomuns ou resistentes, exigindo, assim, regimes empíricos específicos. Por exemplo, os pacientes neutropênicos estão em risco de uma ampla variedade de possíveis patógenos, incluindo bacilos gram-negativos resistentes e espécies de *Candida*, e os recém-nascidos correm risco de sepse causada por *Listeria monocytogenes* e herpes-vírus simples disseminado (HSV). As crianças com quadros clínicos crônicos tratadas em unidades hospitalares são propensas a sepse com bactéria resistente, tal como *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (SARM) e *enterococos* resistentes à vancomicina. Para crianças com risco de infecções bacterianas resistentes à vancomicina, os regimes de antimicrobianos empíricos de amplo espectro podem exigir mais de um agente para cobrir amplamente esses possíveis patógenos.

Para a terapia antimicrobiana empírica de amplo espectro específica, o leitor é direcionado a materiais publicados [76,78] e à necessidade de considerar o histórico do paciente, alergias, epidemiologia local e suspeita de local/origem de infecção. No entanto, as sugestões gerais podem ser fornecidas aqui. Para crianças que eram anteriormente saudáveis com sepse adquirida na comunidade, poderá ser suficiente uma cefalosporina de terceira geração (por exemplo, ceftriaxona). A Vancomicina deve ser acrescida em

cenários em que o SARM ou o pneumococo resistente à ceftriaxona for predominante, e o acréscimo de um aminoglicosídeo ou a substituição de um carbapenema são adequados em cenários em que a resistência à ceftriaxona é comum em bactérias gram-negativas [79]. Para pacientes imunocomprometidos ou com sepse adquirida em hospital, a terapia antimicrobiana deve começar com

**TABELA 4 - Definições de terapia antimicrobiana empírica, definitiva/direcionada, de múltiplos medicamentos e de amplo espectro**

Termo	Definição	Comentário
Terapia antimicrobiana empírica	Terapia antimicrobiana inicial para suspeita de infecção na ausência de identificação de patógeno microbiológico	A terapia empírica pode ser composta de agentes únicos ou múltiplos, mas deverá ter natureza de amplo espectro. A terapia antimicrobiana empírica deverá ter base na epidemiologia local, regional ou nacional de patógenos e fatores de risco do paciente.
Terapia antimicrobiana definitiva/direcionada	Terapia antimicrobiana direcionada para patógeno(s), geralmente após a identificação microbiológica	A terapia definitiva/direcionada pode ser composta por agentes únicos ou múltiplos, mas não deverá ser mais ampla do que o exigido para tratar o(s) patógeno(s) específico(s) após a identificação microbiológica
Terapia antimicrobiana de amplo espectro	Um regime antimicrobiano com atividade contra diferentes e múltiplos grupos de bactérias ou outros patógenos considerados como sendo as causas prováveis da apresentação clínica	A terapia antimicrobiana de amplo espectro pode ser composta de agentes únicos ou múltiplos
Terapia antimicrobiana de múltiplos medicamentos	É necessário mais de um agente antimicrobiano para 1) expandir o espectro da cobertura para incluir mais patógenos (por exemplo, vancomicina para <i>Staphylococcus aureus</i> resistente à meticilina); 2) reduzir a probabilidade de resistência para qualquer agente único específico (por exemplo, para pacientes com alto risco ou risco conhecido para microorganismo multirresistente); ou 3) fornecer sinergia para tratar um patógeno conhecido ou suspeito	-

uma cefalosporina anti-pseudomonas de terceira geração ou superior (por exemplo, cefepima), uma carbapenema de amplo espectro (por exemplo, Meropenem, Imipenem/Cilastatina) ou uma combinação de inibidor de  $\beta$ -lactamase/penicilina de alcance prolongado (por exemplo, Piperacilina/Tazobactam) [78]. Para neonatos, a terapia deve também incluir ampicilina para *Listeria* e deve ser considerado aciclovir empírico se houver uma preocupação clínica com o HSV [76]. Para pacientes com uma suspeita ou confirmação de origem de infecção intra-abdominal, a terapia deve incluir ampla cobertura para patógenos

gastrointestinais, incluindo bactérias anaeróbicas, com uma carbapenema ou combinação de inibidor de  $\beta$ -lactamase/penicilina de alcance prolongado, ou acréscimo de clindamicina ou metronidazol. Para pacientes que apresentam sepse com complicações para uma doença semelhante à gripe, durante a época local de gripes, a terapia antiviral empírica deve ser iniciada enquanto se aguarda o exame respiratório do vírus [80,81]. Os pacientes com maior risco de infecção resistente a antibióticos devido a infecção anterior ou colonização, epidemiologia local ou uso recente de antibiótico de amplo espectro devem receber um regime terapêutico empírico

individualmente personalizado [82]. Em casos de suspeita de síndrome do choque tóxico ou fascíte necrotizante, o tratamento empírico deve incluir clindamicina ou lincomicina para limitar a produção de toxinas e reforçar a eliminação bacteriana [83]. Por fim, para sepse tratada em regiões endêmicas para patógenos parasitários ou riquetsiais (por exemplo, malária), os médicos devem considerar acrescentar a cobertura empírica relevante.

A “terapia direcionada ou definitiva” se refere ao regime antimicrobiano direcionado a um patógeno específico após identificação microbiológica. Assim como a terapia empírica, a terapia direcionada/definitiva poderá ser uma terapia com múltiplos fármacos ou um único fármaco, mas não deverá ser mais ampla que a exigida para tratar o patógeno específico após identificação microbiológica [84,85]. Os riscos de continuar desnecessariamente com o antibiótico de amplo espectro e outra terapia antimicrobiana incluem efeitos colaterais diretos e toxicidades (tais como a nefrotoxicidade ou ototoxicidade de aminoglicosídeos), infecção com *Clostridioides difficile* (anteriormente chamado de *Clostridium*) ou patógenos fúngicos, e o aumento da resistência antimicrobiana no paciente e na comunidade. Além disso, a exposição desnecessária a antibióticos pode levar a alteração do microbioma humano em fase precoce da vida, cujo impacto não é bem compreendido, mas esteve associado a resultados agravados, tais como a enterocolite necrosante em recém-nascidos.

Visto que a maioria das culturas microbiológicas apontam crescimento em 24 a 36 horas da coleta quando um patógeno está presente [86], o tratamento empírico deve ser reanalisado após, no máximo, 48 horas após início. Caso nenhum patógeno seja identificado e a infecção fúngica/bacteriana for considerada improvável, os médicos devem interromper a terapia antimicrobiana empírica para reduzir a exposição desnecessária a antibióticos/antifúngicos. No entanto, muitas crianças com um diagnóstico clínico de choque séptico não apresentam um patógeno isolado [5,6]. Os pacientes com resultados microbiológicos bacterianos negativos podem ter testes falso-negativos devido ao pré-tratamento com antibiótico, ausência de bacteremia (por exemplo, pneumonia bacteriana apesar da verdadeira infecção bacteriana) ou sepse relacionada a infecções virais [87]. Assim, a decisão de continuar, reduzir ou interromper a terapia antimicrobiana deve ser geralmente realizada com base no julgamento médico e nas informações clínicas indiretas, levando em consideração a apresentação clínica, local e tipo de infecção, fatores

de risco do hospedeiro e adequação da melhoria clínica. Os pacientes complexos devem ser discutidos com especialistas em microbiologia e/ou infectologistas para garantir que os prováveis patógenos sejam tratados e que os antibióticos e outros antimicrobianos sejam interrompidos quando não forem mais necessários.

10) Em crianças sem comprometimento imunológico e sem alto risco de patógenos multirresistentes, não sugerimos o uso rotineiro de múltiplos antimicrobianos empíricos direcionados contra o mesmo patógeno com a finalidade de sinergia (recomendação fraca, qualidade de evidências muito baixa).

**Observações:** Em determinadas situações, como a confirmação ou a forte suspeita de sepse por estreptococo do grupo B, o uso de múltiplos antimicrobianos empíricos direcionados ao mesmo patógeno com a finalidade de sinergia poderá ser indicado.

11) Em crianças com comprometimento imunológico e/ou com alto risco de patógenos multirresistentes, sugerimos o uso de terapia empírica com múltiplos medicamentos quando há a presença/suspeita de choque séptico ou outras disfunções orgânicas associadas à sepse (recomendação fraca, qualidade de evidências muito baixa).

**Justificativa:** A seleção de um regime antimicrobiano empírico exige consideração sobre o estado de doença subjacente do paciente, possível histórico de infecções e colonizações anteriores com organismos multirresistentes, presença de imunossupressão e possível uso recente de antimicrobianos, bem como a predominância local do patógeno e perfil de suscetibilidade [50,88,89]. A terapia empírica poderá ser realizada com múltiplos fármacos ou um único fármaco, mas deverá ser do tipo amplo espectro, conforme definido na **Tabela 4**. Para pacientes selecionados ou com preocupação com determinados tipos de infecção, poderá ser necessária a adição de um glicopeptídeo (ou seja, vancomicina) para garantir cobertura empírica de SARM ou um segundo agente gram-negativo (por exemplo, aminoglicosídeo, além de um beta-lactâmico ou cefalosporina de segunda/terceira geração) quando a resistência a antibióticos for uma preocupação. No entanto, os dados disponíveis não respaldam a inclusão rotineira de um aminoglicosídeo ou glicopeptídeo para sinergia ou

"cobertura dupla" como parte de um regime empírico [89-100].

Uma recente revisão de Cochrane avaliou a monoterapia com beta-lactâmicos em contraste aos regimes de aminoglicosídeos e beta-lactâmicos combinados para sepse e incluiu 69 ensaios, representando 7863 participantes, incluindo pacientes neonatais e pediátricos [88]. Em ensaios em que o método por múltiplos fármacos ou um único fármaco utilizou o mesmo beta-lactâmico, não foi observada diferença nos resultados clínicos entre os grupos de estudos. Em estudos em que o método de monoterapia continha um beta-lactâmico de espectro maior que o método por múltiplos fármacos, a monoterapia apresentou um possível benefício para mortalidade por todas as causas (RP, 0,85; IC de 95%, 0,71-1,01) e uma vantagem significativa para insucesso clínico (RP, 0,75; IC de 95%, 0,67-0,84) [88]. Ademais, as evidências indiretas em adultos com sepse incluindo 13 ECRs, ao comparar a monoterapia empírica à terapia antibiótica combinada, sugerem que não houve melhora na mortalidade e outros desfechos com terapia empírica combinada [90]. Portanto, muitas crianças com choque séptico e outras disfunções orgânicas associadas à sepse não exigem terapia empírica com múltiplos fármacos. Os médicos devem constantemente reanalisar a epidemiologia local e as taxas de resistências para garantir que a monoterapia continue sendo adequada [88].

No entanto, a terapia antimicrobiana com múltiplos fármacos pode ser necessária em determinados cenários clínicos. Por exemplo, em pacientes com alto risco de infecções gram-negativas resistentes com sepse, poderá ser considerada a combinação de um agente inibidor de beta-lactamase/beta-lactâmico (por exemplo, combinação de piperacilina/tazobactama) com um aminoglicosídeo (por exemplo, gentamicina), não para sinergia, mas para maior cobertura para tratar os patógenos resistentes e sensíveis até a identificação final e até que as susceptibilidades sejam conhecidas [101-103]. Além disso, um regime sinérgico com múltiplos fármacos poderá ser adequado em determinados cenários, mesmo para terapia definitiva/direcionada, tais como infecções associadas a dispositivos, endocardite enterocócica, endocardite estafilocócica, sepse por estreptococo do grupo B e infecções por *Enterobacteriaceae* resistentes a carbapenema [104,105].

Os pacientes pediátricos com câncer e transplantados têm um grau significativo de imunossupressão e representam uma população com risco maior de colonização e infecção com organismos multirresistentes [106,107]. As diretrizes

de 2017 para o tratamento de febre e neutropenia (FN) em crianças com câncer e transplante de células-tronco hematopoiéticas recomendam monoterapia com um beta-lactâmico antipseudomonas, uma cefalosporina de quarta geração ou uma carbapenema como terapia empírica em pacientes pediátricos com alto risco com FN [78]. Os três ECRs em FN pediátrica de alto risco que compararam monoterapia com terapia combinada contendo aminoglicosídeo não apresentaram diferenças significantes nas taxas de insucesso, mortalidade relacionada a infecção ou mortalidade global [78,108,109]. A meta-análise também confirmou a eficácia e a segurança de monoterapia sem acréscimo de um aminoglicosídeo. No entanto, as diretrizes de 2017 sobre o tratamento de crianças com FN recomendaram o acréscimo de um segundo agente contra gram-negativo e/ou um glicopeptídeo em caso de suspeita de organismos resistentes em pacientes que são clinicamente instáveis (ou seja, choque séptico) e em centros com uma alta taxa de patógenos resistentes [78]. Portanto, para crianças com choque séptico ou outras disfunções orgânicas associadas à sepse que têm comprometimento imunológico e/ou estão em risco de patógenos multirresistentes, sugerimos terapia empírica com múltiplos fármacos.

Atualmente, não existem limiares específicos da taxa de resistência para ajudar os médicos a decidir quando é necessário o acréscimo de um glicopeptídeo ou de um segundo agente contra gram-negativo para sepse ou choque séptico. As diretrizes dos Estados Unidos para o tratamento de pneumonia adquirida em comunidade em adultos sugerem uma taxa de 25% de resistência a macrólidos de alto nível na comunidade como o limiar para além do qual macrólidos não devem ser utilizados [110,111]. Ademais, as diretrizes atuais da Sociedade de Doenças Infecciosas da América recomendam um antibiótico alternativo para infecções de tecidos moles e pele, caso a taxa de resistência local à clindamicina for superior a 10% [112]. Considerando as atuais taxas de morbidade e mortalidade para pacientes com sepse ou choque séptico, uma taxa de resistência antimicrobiana local ou regional que exceder 10% é provavelmente um limiar prudente para o acréscimo de um segundo agente em caso de suspeita desse patógeno [5,63].

12) Recomendamos o uso de estratégias de dosagem de antimicrobianos que foram otimizadas com base nos princípios farmacocinéticos/farmacodinâmicos publicados, e com consideração de propriedades específicas do fármaco (DMP).



**Justificativa:** A sepse poderá alterar a farmacocinética e a farmacodinâmica de antimicrobianos. Portanto, a dosagem de antimicrobianos deve ser individualizada para fornecer tratamento eficaz e pontual de infecção com risco de vida, limitando ao mesmo tempo os efeitos adversos dos medicamentos. A dosagem subterapêutica pode levar a insucesso na eliminação da infecção, ao prolongamento da disfunção orgânica e ao desenvolvimento de resistência antimicrobiana. Uma parte significativa de pacientes com sepse tem risco de alteração do metabolismo por medicamento e/ou remoção do medicamento, incluindo aqueles com disfunção renal e hepática, bem como pacientes tratados com terapias extracorpóreas [113]. Especificamente, a terapia de substituição renal contínua (TSRC) e a oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) levam a alteração profunda da eliminação antimicrobiana, exigindo adaptação de dose para cada indivíduo [114]. O acompanhamento terapêutico de medicamentos, quando disponível, pode permitir dosagem antimicrobiana individualizada para alcançar efeitos máximos enquanto há a minimização da toxicidade [115].

Os exemplos de farmacocinética alterada em relação à sepse e ao choque séptico incluem maior volume de distribuição como consequência da fluidoterapia e extravasamento capilar [116], diminuição de eliminação antimicrobiana como consequência de alteração de perfusão orgânica hepática e renal e disfunção orgânica [117], e níveis mais altos de medicamentos não ligados devido a hipoalbuminemia, levando a elevação da eliminação [118]. A disfunção hepática prejudica o metabolismo de antibióticos lipofílicos e altamente ligados à albumina, levando a toxicidade e acúmulo de medicamento. Em disfunção renal, os antibióticos tempo-dependentes eliminados pelos rins, tais como os beta-lactâmicos, exigem a redução da frequência de dosagem.

Os três principais determinantes da eficácia antimicrobiana são 1) o tempo de duração em que a concentração do medicamento permanece acima da concentração inibitória mínima (CIM) do patógeno causador ( $T > CIM$ ) (antibióticos tempo-dependentes); 2) a concentração de pico para a razão da CIM ( $C_{máx}/CIM$ ) (antibióticos concentração-dependentes); e 3) a razão da área sob a curva de concentração-tempo de 24 horas dividida pela CIM ( $ASC_{24}/CIM$ ) (antibióticos concentração-dependentes com tempo-dependentes). As principais classes de antibióticos tempo-dependentes incluem beta-lactâmicos (penicilinas, cefalosporinas, carbapenêmicos, monobactâmicos) e lincosamidas (clindamicina e lincomicina). Para amoxicilina-ácido

clavulânico, os regimes de dosagem atualmente publicados em crianças gravemente enfermas podem resultar em concentrações subterapêuticas no período inicial da sepse devido ao aumento de depuração renal [119,120]. Na sepse, o uso de infusões contínuas ou prologadas com doses de ataque, ao contrário à dosagem intermitente, pode levar a melhores resultados em pacientes tratados com antibióticos beta-lactâmicos [121].

As principais classes de antibióticos concentração-dependentes incluem aminoglicosídeos e metronidazol. Em alguns centros, as concentrações do medicamento medidas em 60 minutos antes ou após administração de aminoglicosídeos são utilizadas para estimar o  $C_{mín}$  ou  $C_{máx}$ , respectivamente, e juntamente com o CIM do patógeno, podem auxiliar a orientar a dosagem antimicrobiana apropriada [118]. Os antibióticos concentração-dependentes podem exigir uma alteração da frequência de dosagem para maximizar a morte bacteriana, preservando o  $C_{máx}/CIM$ .

Os glicopeptídeos, oxazolidinonas, fluoroquinolonas, polimixinas, daptomicina, azitromicina e tigeciclina são exemplos de antibióticos concentração-dependentes com antibióticos tempo-dependentes. Para a vancomicina, pode significar doses mais elevadas, mas com um risco elevado de toxicidade. Por essa razão, as contínuas infusões de vancomicina podem ser consideradas a fim de alcançar concentrações ideais em alguns pacientes [122]. Para antibióticos concentração-dependentes com antibióticos tempo-dependentes, a otimização da dose envolve ajustar o intervalo de dosagem em vez da dose administrada [118].

- 13) Em crianças com choque séptico ou disfunção orgânica associada à sepse que estiverem recebendo antimicrobianos, recomendamos avaliação diária (por exemplo, avaliação clínica e laboratorial) para descalonamento de terapia antimicrobiana (DMP).

**Observações:** Esta avaliação deve incluir uma análise da indicação escolhida para terapia empírica antimicrobiana após as primeiras 48 horas, direcionada por resultados microbiológicos e em resposta à melhoria clínica e/ou evidências de resolução de infecção. Esta recomendação é aplicada aos pacientes que estão sendo tratados com terapia empírica, direcionada e combinada.

**Justificativa:** O uso indevido e excessivo de antimicrobianos de amplo espectro na área da saúde, na comunidade, na medicina veterinária e no meio ambiente contribuíram para uma emergência de

saúde pública global [123]. O descalonamento de antimicrobianos, quando aplicável, é necessário para minimizar efeitos adversos de administração prolongada de forma desnecessária. Até o momento, os esforços para melhoria da qualidade em adultos apontaram que o descalonamento seguro e eficaz de antimicrobianos pode ser alcançado por avaliação diária e discussão [124,125].

Foram propostos também vários biomarcadores do hospedeiro para auxílio no descalonamento seguro da terapia antimicrobiana. Em adultos com infecções graves e sepse, a procalcitonina foi apresentada para conduzir o descalonamento com êxito [126-130] com uma melhoria da mortalidade associada [131]. As reduções similares no tempo de terapia antimicrobiana também foram seguramente atingidas em populações neonatais [132], utilizando a procalcitonina como direcionamento. No Reino Unido, o conselho do NICE concluiu que, em prontas-socorros e unidades de cuidados críticos, o teste de procalcitonina mostra-se promissor, mas atualmente há evidências insuficientes para recomendar a adoção habitual do descalonamento antimicrobiano orientado por procalcitonina ([www.nice.org.uk/guidance/dg18](http://www.nice.org.uk/guidance/dg18)).

Embora ainda não tenha sido apresentada uma conexão entre os programas de controle de antimicrobianos (PCAs) e uma diminuição na resistência antimicrobiana, estudos sugerem que os PCAs pediátricos e hospitalares podem reduzir o uso antimicrobiano sem contribuir para resultados adversos do paciente [123]. O trabalho “*Start Smart - Then Focus*” de Saúde Pública da Inglaterra sugere uma abordagem pragmática das cinco opções de “decisão para prescrição de antimicrobianos” a fim de incluir 1) interromper antimicrobianos se não houver evidências de infecção, 2) trocar antimicrobianos intravenosos por orais, 3) alterar antimicrobianos para um espectro idealmente mais estreito ou mais amplo se solicitado, 4) continuar ou documentar a próxima data de análise ou data de interrupção, e 5) terapia antimicrobiana parenteral ambulatorial [133]. O descalonamento de terapia antimicrobiana deve ter base no julgamento clínico adequado e necessita ser adaptado aos padrões de resistência identificada e epidemiologia local.

- 14) Recomendamos determinar a duração da terapia antimicrobiana de acordo com o local de infecção, etiologia microbiana, resposta ao tratamento e capacidade de atingir o controle do foco infeccioso (DMP).

**Justificativa:** As principais finalidades da terapia antimicrobiana em pacientes com sepse são reduzir

rapidamente a carga do patógeno e evitar recorrências. Os importantes determinantes da duração exigida da terapia antimicrobiana incluem o local de infecção, capacidade de drenar ou remover o foco fixo de infecções, a escolha de terapia antimicrobiana, tempo de eliminação de culturas positivas, a natureza do patógeno causador, bem como a integridade da resposta imunológica do hospedeiro. Não há evidências de que a gravidade da sepse é um importante determinante da duração ideal da terapia, pois não é previsto que a gravidade da doença afete a eliminação da infecção.

A duração ideal da terapia antimicrobiana pode diferir pelo local de infecção devido a uma alta carga de patógenos, fraca penetração antimicrobiana ou presença de biofilmes microbianos difíceis de erradicar no local. Por exemplo, a duração mais longa da terapia é geralmente exigida para tratamento de endocardite, abscessos não drenados e infecção articular protética sem remoção de dispositivo [134-136]. As características do organismo causador que podem afetar a duração ideal da terapia incluem resistência ou diminuição de susceptibilidade a antimicrobianos de primeira linha e a propensão para ocorrer infecção profunda ou difícil de erradicar. Por exemplo, a duração ideal do tratamento para endocardite causada por *S. aureus* sensível à meticilina pode ser mais curta do que a causada por SARM [136]. Do mesmo modo, embora sejam apropriados 7 a 10 dias de terapia para o tratamento de bacteremia gram-negativa em hospedeiros imunocompetentes [137,138], a bacteremia por *S. aureus* sem complicações exige um período maior de terapia para produzir a cura [139,141], provavelmente em decorrência de inoculação bacteriana não reconhecida [142]. A integridade da imunidade do hospedeiro também pode afetar a obstrução da infecção. Dessa forma, a terapia antimicrobiana para infecção em pacientes pediátricos neutropênicos com câncer é frequentemente continuada até a resolução da neutropenia [78].

Uma revisão sistemática analisou estudos que descrevem a duração do tratamento para infecções clinicamente e microbiologicamente documentadas em crianças, fornecendo diretrizes clínicas com base em evidências para duração ideal de terapia antimicrobiana para condições especiais [143]. Tendo em vista a ausência de estudos referentes à duração da terapia antimicrobiana para pacientes pediátricos com sepse, principalmente, consultamos esta diretriz previamente publicada como melhor evidência. Sobretudo, não há dados para corroborar que a presença de disfunção orgânica ou uma maior gravidade da doença inicial necessita terapia por mais

tempo para tipos específicos de infecção (além da preocupação sobre como essa disfunção orgânica poderá afetar a farmacocinética e farmacodinâmica antimicrobiana).

Os estudos observacionais sugerem que a exposição mais longa ao antibiótico é associada ao risco de possíveis eventos adversos, incluindo enterocolite necrosante em recém-nascidos de muito baixo peso [144], candidemia em crianças internadas [145,146], desenvolvimento de resistência antimicrobiana [147] e infecção por *C. difficile* (anteriormente chamado de *Clostridium*) [148]. Várias meta-análises, ECRs e estudos observacionais compararam a terapia antibiótica de longa duração a curta duração para infecções graves [140,144,149-167]. A maioria dos estudos sugere que períodos mais curtos foram associados a resultados clínicos similares em comparação com durações maiores. Esses incluem bacteremia neonatal [158,163], pielonefrite [168], meningite bacteriana sem complicações [154,155,159-161,164,165], e pneumonia [169,170]. Em contraste a essas infecções, alguns estudos identificaram cenários em que durações mais longas de terapia antimicrobiana são superiores. Por exemplo, um ECR sugeriu que a terapia antibiótica por 14 dias foi superior a de 7 dias de tratamento de neonatos com bacteremia por *S. aureus* [140], e um estudo observacional sugeriu que mais de 10 dias foi superior a menos que ou equivalente a 10 dias de terapia antibiótica em crianças tratadas por bacteremia gram-negativa sem a remoção de um cateter venoso central (CVC) preexistente [162].

## CONTROLE DO FOCO INFECCIOSO

- 15) Recomendamos que seja implementada intervenção para controle do foco infeccioso tão logo seja possível após o diagnóstico de uma infecção passível de ser submetido a um procedimento de controle do foco (DMP).

**Observações:** O exame diagnóstico adequado para identificar o local de infecção e a etiologia microbiana deverá ser realizado e, para priorizar intervenções necessárias no alcance do controle do foco infeccioso, deve ser procurada orientação das equipes de especialistas (por exemplo, de doenças infecciosas, cirurgia), conforme apropriado.

- 16) Recomendamos a remoção de dispositivos de acesso intravascular que forem confirmados como sendo a origem da sepse ou do choque séptico após outro acesso vascular ter sido estabelecido e dependendo do patógeno e dos riscos/benefícios

de um procedimento cirúrgico (recomendação forte, qualidade de evidências baixa).

**Justificativa:** O controle do foco infeccioso é definido como modalidades físicas adotadas para controlar ou remover a fonte de infecção ou impedir a disseminação da infecção sistemicamente ou para os tecidos adjacentes [171]. O controle do foco infeccioso pode incluir drenagem percutânea ou de abscesso profundo, drenagem de um empiema, articularização séptica ou abscesso subperiosteal, remoção de equipamentos infectados ou CVCs ou desbridamento de infecção necrosante de tecidos moles. As diretrizes da CSS em adultos recomendam o controle do foco infeccioso assim que razoavelmente viável após ressuscitação, idealmente entre 6 a 12 horas de diagnóstico [50]. Não é recomendado aguardar que os pacientes se estabilizem clinicamente antes da intervenção, pois o atraso do controle adequado do foco pode levar a uma posterior deterioração clínica [6]. Embora o controle do foco como um complemento à terapia antimicrobiana e a outras terapias médicas tenha sido melhor descrito para infecções abdominais em adultos e tenha sido associado à redução de mortalidade [172], a função do controle do foco infeccioso para sepse pediátrica foi bem menos elucidado [173].

A importância do controle do foco em crianças foi apresentada para abscessos cutâneos e tecidos profundos, bem como para fascíte necrotizante [173-175]. Apesar da relativa escassez de dados pediátricos, o controle do foco é uma faceta importante do tratamento da sepse e não deve ser postergado. Coleções mais amplas que contêm material infectado geralmente são pouco penetradas por antimicrobianos intravenosos e contribuem para a disseminação direta e hematogênica, inflamação contínua e disfunção orgânica.

Uma origem comum de infecção, mas potencialmente evitável, é infecção de corrente sanguínea associadas a cateter venoso central. A remoção tardia de um CVC em neonatos e em pacientes com fungemia ou bacteremia por *Enterobacteriaceae* aumenta o risco de óbito ou retarda a recuperação [176-179]. Portanto, faz-se necessária a remoção de um CVC que seja o foco da infecção, a menos que existam circunstâncias atenuantes. Infecção fúngica determina a remoção imediata, enquanto, no caso de estafilococos coagulase-negativa ou pacientes clinicamente estáveis com infecção causada por bacilos gram-negativos, muitas vezes as infecções podem ser tratadas inicialmente pelo CVC, como medida temporária. A decisão referente a remoção do CVC

deverá ser tomada com base no patógeno suspeito/encontrado, bem como nos fatores do hospedeiro, tais como condição imunológica (**Tabela Suplementar 3**, Conteúdo Digital Suplementar 1, <http://links.lww.com/PCC/B139>).

## FLUIDOTERAPIA

- 17) Em sistemas de saúde com disponibilidade de cuidados intensivos, sugerimos a administração de até 40-60 mL/kg de fluidos em bolus (10-20 mL/kg em bolus) durante a primeira hora, titulado para marcadores clínicos de débito cardíaco e descontinuado se houver desenvolvimento de sinais de sobrecarga de fluidos para ressuscitação inicial de crianças com choque séptico ou outras disfunções orgânicas associadas à sepse (recomendação fraca, qualidade de evidências baixa).
- 18) Em sistemas de saúde sem disponibilidade de cuidados intensivos e na ausência de hipotensão, recomendamos a não administração de fluidos em bolus e iniciar fluidos de manutenção (recomendação forte, qualidade de evidências alta).
- 19) Em sistemas de saúde sem disponibilidade de cuidados intensivos, em caso de presença de hipotensão, sugerimos a administração de até 40 mL/kg de fluido em bolus (10-20 mL/kg em bolus) durante a primeira hora com titulação para marcadores clínicos de débito cardíaco e descontinuado se houver desenvolvimento de sinais de sobrecarga de fluidos (recomendação fraca, qualidade de evidências baixa).

**Observações:** Os marcadores clínicos de débito cardíaco podem incluir frequência cardíaca, pressão arterial, tempo de enchimento capilar, nível de consciência e débito urinário. Em todos os cenários, a necessidade de administração de fluidos deve ser orientada por reavaliação frequente de marcadores clínicos de débito cardíaco, medição de nível sérico do lactato e monitorização avançada, quando disponível. Os sinais de sobrecarga de fluidos que devem limitar posterior fluidoterapia em bolus podem incluir sinais clínicos de edema pulmonar ou hepatomegalia nova ou agravada.

**Justificativa:** A ressuscitação com fluidos eficaz em choque séptico pode corrigir a hipovolemia ocasionada por extravasamento capilar, vasodilatação e perdas de fluidos. Sem a manutenção de pressões adequadas de enchimento atrial, o débito cardíaco cairá e a perfusão de órgãos ficará comprometida.

Foram publicados três ECRs de diferentes estratégias de ressuscitação com fluidos em crianças com choque séptico em cenários em que havia disponibilidade de cuidados avançados de suporte (por exemplo, intubação, ventilação mecânica e cuidados intensivos) [180-182]. Esses estudos têm uma combinação total de somente 316 crianças e não apresentaram diferenças de mortalidade entre os grupos restritivo e liberal de ressuscitação com fluidos (**Tabela Suplementar 4** e **Figura Suplementar 2**, Conteúdo Digital Suplementar 1, <http://links.lww.com/PCC/B139>).

Em cenários geográficos em que os cuidados avançados de suporte, incluindo ventilação mecânica, são limitados e/ou os cuidados intensivos não são habitualmente acessíveis, o único ECR de grande escala de diferentes estratégias de ressuscitação volêmica com fluidos em bolus em infecção grave em crianças foi a Expansão de Fluidos como Terapia de Apoio (*Fluid Expansion as Supportive Therapy* - FEAST) (**Tabela Suplementar 4** e **Figura Suplementar 2**, Conteúdo Digital Suplementar 1, <http://links.lww.com/PCC/B139>) [183]. O estudo FEAST foi realizado na África em um cenário de poucos recursos sem acesso às admissões em UTIP. As crianças entre 60 dias e 12 anos com doença febril grave e perfusão anormal foram randomizadas para rápida expansão de volume com 20 mL/kg de solução salina intravenosa a 0,9% ou albumina a 5% ou nenhum bolus apenas com fluidos de manutenção (grupo controle). Entre os 3141 participantes do estudo, malária e anemia foram altamente predominantes. No resultado geral, o ECR comprovou menor mortalidade após 48 horas em crianças que receberam fluidoterapia conservadora (ou seja, sem fluidos em bolus, somente fluidos de manutenção) do que entre aquelas que receberam fluidoterapia inicial liberal (ou seja, 20 mL/kg de fluidos em bolus com fluidos de manutenção) com RR de 0,72 (IC de 95%, 0,57-0,9). Note-se que mais 29 crianças que foram incluídas com hipotensão grave (pressão arterial sistólica de < 50 mm Hg em crianças mais novas que 12 meses, < 60 mm Hg em crianças entre 1 a 5 anos, e < 70 mm Hg em crianças maiores que 5 anos) foram tratadas com 40 mL/kg em bolus de fluido, conforme protocolo previsto, sem randomização para o grupo controle. Outra criança que foi randomizada para o grupo controle também recebeu 40 mL/kg em bolus de fluidos devido a hipotensão grave.

Para crianças com choque séptico diagnosticado por hipotensão ou perfusão anormal em sistemas de saúde com disponibilidade de cuidados intensivos e avançados de suporte e, na ausência de sinais de sobrecarga de fluidos, o painel sugere a

administração de até 40 a 60 mL/kg de fluidoterapia em bolus na primeira hora de ressuscitação. A ressuscitação com fluidos deve ser titulada para marcadores clínicos de débito cardíaco e descontinuada, se houver desenvolvimento de sinais de sobrecarga de fluidos. Os marcadores clínicos de débito cardíaco podem incluir frequência cardíaca, enchimento capilar e débito urinário. Embora nenhum ECR de alta qualidade aponte superioridade evidente dessa prática, inúmeros estudos observacionais relataram melhoria de resultados dos pacientes com administração habitual de até 40-60 mL/kg de fluidoterapia em bolus na primeira hora de ressuscitação [8,32,33,36, 84-187]. O painel fornece somente uma recomendação fraca para esta estratégia de ressuscitação em sistemas de saúde com disponibilidade de cuidados intensivos, visto que não foi apresentada uma estratégia de ressuscitação com fluidos mais restritiva como inferior neste cenário, e dados indiretos [183] indicam prejuízo de rápido bolus de fluidos em outros cenários. Para esta recomendação, o painel julgou que o equilíbrio de dados observacionais que respaldam a fluidoterapia inicial em bolus pesam mais que uma sugestão indireta de prejuízo pois não é evidente a generalização do ensaio FEAST para sistemas de saúde com disponibilidade de cuidados intensivos e avançados de suporte.

Para crianças com choque séptico sem sinais de sobrecarga de fluidos em cenários de poucos recursos onde não há disponibilidade de cuidados intensivos e avançados de suporte, o painel não recomenda a administração de fluidos em bolus, mas apenas o início dos fluidos de manutenção na primeira hora, *em caso de ausência de hipotensão*, e sugere administração de até 40 mL/kg de fluidos em bolus (10-20 mL/kg em bolus) durante a primeira hora, em caso de presença de hipotensão. A recomendação forte contra os fluidos em bolus em caso de ausência de hipotensão teve base no ensaio FEAST, em que a administração rápida de fluidos em bolus na primeira hora de ressuscitação aumentou a mortalidade em comparação somente aos fluidos de manutenção.

Para o subconjunto de crianças com choque séptico e hipotensão, sugerimos a administração prudente de fluidoterapia em bolus em cenários de poucos recursos, pois há dados insuficientes para concluir que a ressuscitação com fluidos não é benéfica em crianças com choque séptico e hipotensão. No estudo FEAST, todas as crianças com “hipotensão” grave foram tratadas com 40 mL/kg de fluidos em bolus [183] e, portanto, não se sabe se a fluidoterapia em bolus foi benéfica ou prejudicial neste subgrupo de crianças. Deve-se observar também que as crianças com gastroenterite foram

descartadas do FEAST, visto que as perdas contínuas de fluidos devem ser substituídas por reidratação intravenosa ou oral, conforme indicado. Foi publicada uma recente análise de crianças com hipotensão “moderada” que foram randomizadas para bolus de fluidos ou fluidos de manutenção no ensaio FEAST após conclusão de nossa revisão sistemática inicial, mas considerada pelo painel como potencialmente influente [188]. Nesta análise, somente crianças com hipotensão moderada foram incluídas, pois as crianças com hipotensão grave não foram alocadas no grupo de controle (sem bolus). A fluidoterapia em bolus em crianças com hipotensão moderada não foi benéfica ou prejudicial, em comparação somente a fluidos de manutenção (RR de óbito = 1,48, IC de 95%, 0,61-3,66; p=0,41). Embora as crianças que foram reclassificadas por atenderem aos três critérios de choque da Organização Mundial da Saúde (OMS) referentes a extremidades frias, tempo de enchimento capilar prolongado superior a 3 segundos e pulso rápido e fraco [14] tiveram 48% de mortalidade nos grupos de bolus em contraste com 20% de mortalidade no grupo controle, essa diferença não foi estatisticamente significativa (p=0,07). Esses casos se trataram de uma proporção muito pequena dos participantes totais do ensaio FEAST (somente 72 [2,3%] tiveram hipotensão moderada [2%] e 65 [2%] atenderam completamente aos critérios de choque da OMS), e não foram fornecidos dados sobre as características diferenciais do paciente entre esses subgrupos muito pequenos *post hoc* para avaliar possíveis fatores de confusão. Portanto, até que outros dados estejam disponíveis, o painel sugere uma administração cautelosa de fluidoterapia em bolus para o subconjunto de crianças com choque séptico e hipotensão em cenários de poucos recursos, como recomendação fraca, com base na qualidade de evidências baixa.

Embora tenha sido incluída uma sugestão de “até” 40 mL/kg para choque hipotensivo em cenários com poucos recursos em decorrência desse volume ter sido administrado em crianças com hipotensão grave no estudo FEAST, a administração de fluidos deve sempre ser titulada para marcadores clínicos de débito cardíaco e descontinuado, em caso de desenvolvimento de sinais de sobrecarga de fluidos. Para as finalidades desta recomendação fraca, a hipotensão pode ser definida como (1) pressão arterial sistólica inferior a 50 mm Hg em crianças mais jovens que 12 meses, e inferior a 60 mm Hg em crianças entre 1 a 5 anos, e inferior a 70 mm Hg em crianças maiores que 5 anos [183] ou (2) pelos critérios da OMS de extremidades frias “com” tempo de enchimento capilar prolongado superior a 3 segundos e pulso rápido e fraco [14]. Embora o painel

não tenha analisado diferentes abordagens para fluidoterapia em bolus em crianças hipotensas em cenários de poucos recursos, a OMS recomenda 10-20 mL/kg de cristalóide isotônico por 30 a 60 minutos, seguido de um adicional de 10 mL/kg por 30 minutos, caso o quadro clínico não tenha melhorado e não tenham desenvolvidos sinais de sobrecarga de fluidos, insuficiência cardíaca ou deterioração neurológica [14].

Os bolus de fluidos podem ser administrados em 10 ou 20 mL/kg, de acordo com a preferência do médico. Para facilitar a rápida administração intravenosa de fluidos (bem como outras terapias intravenosas, tais como medicamentos antimicrobianos e vasoativos), os médicos devem considerar métodos alternativos de acesso vascular se as tentativas iniciais em canulação de veias periféricas não tiverem êxito de forma imediata. O acesso intra-óssea é rápido, eficaz e recomendado pelo *Pediatric Advanced Life Support* (PALS), *Advanced Pediatric Life Support* (APLS) e *International Liaison Committee on Resuscitation*. A colocação de cateteres intravenosos periféricos guiados por ultrassom, CVCs e acessos venosos umbilicais são alternativas se as técnicas estiverem disponíveis imediatamente [189,190]. Em todos os sistemas de saúde, os bolus repetidos devem ser somente administrados após a reavaliação de condição hemodinâmica se o choque não for resolvido e os sinais de sobrecarga de fluidos não estiverem presentes.

Embora a fluidoterapia em bolus deva ser descontinuada em caso de presença ou desenvolvimento de sinais de sobrecarga de fluidos, o reconhecimento precoce de sobrecarga de fluidos por exame clínico é um desafio em crianças. A identificação da sobrecarga de fluidos é particularmente difícil em crianças mais novas, cujas crepitações (estertores) são geralmente ausentes mesmo no contexto de um edema pulmonar grave. Os únicos indícios de evolução de sobrecarga de fluidos podem ser o agravamento da condição respiratória, aumento da frequência respiratória em específico, evidência radiográfica de edema pulmonar em paciente intubado ou hepatomegalia nova ou em expansão. O ultrassom a beira do leito pode também ser útil para avaliar a sobrecarga de fluidos, pois há evidências emergentes que sugerem que uma veia cava inferior “preenchida”, com variação mínima no ciclo respiratório apresentada no ultrassom, indica uma circulação repleta de fluidos [191].

20) Sugerimos o uso de cristalóides, em vez de albumina, para a ressuscitação inicial de crianças com choque séptico ou outras disfunções

orgânicas associadas à sepse (recomendação fraca, qualidade de evidências moderada).

**Observações:** Embora não haja diferenças nos resultados, esta recomendação leva em consideração o custo e outros impedimentos para administração de albumina em comparação aos cristalóides.

**Justificativa:** O ensaio FEAST investigou 3141 crianças africanas com infecção e perfusão prejudicada que foram submetidas aleatoriamente a ressuscitação com solução de albumina humana a 5% ou bolus de solução salina a 0,9% ou sem bolus na admissão ao hospital. Embora os métodos de albumina e solução salina a 0,9% tenham exibido maior mortalidade que o método sem bolus, ao comparar a solução de albumina humana com a solução salina a 0,9% (RR, 1,02; IC de 95%, 0,8-1,28), não houve diferença na mortalidade [183]. Na ausência de qualquer benefício evidente de administração da albumina em crianças com sepse, e em virtude dos custos extras em comparação aos cristalóides, problemas de disponibilidade e o possível risco de infecções transmitidas por via sanguínea, não sugerimos o uso habitual de albumina para ressuscitação inicial com fluidos em crianças com sepse.

21) Sugerimos o uso de cristalóides balanceados/tamponados, em vez de solução salina a 0,9%, para a ressuscitação inicial de crianças com choque séptico e outras disfunções orgânicas associadas à sepse (recomendação fraca, qualidade de evidências muito baixa).

**Justificativa:** As crescentes evidências de estudos observacionais e ECRs em adultos sugerem que a ressuscitação com fluidos cristalóides contendo elevadas concentrações de cloreto (por exemplo, solução salina a 0,9%) está associada a acidose hiperclorêmica, inflamação sistêmica, lesão renal aguda (LRA), coagulopatia e mortalidade, quando comparada com a ressuscitação com cristalóides mais balanceados/tamponados (por exemplo, Ringer lactato, Plasma-Lyte) [192]. Embora nenhum ECR pediátrico compare cristalóides balanceados/tamponados a solução salina a 0,9%, há dois grandes estudos observacionais em crianças com sepse [193,194]. Eles incluem um total de 30.532 crianças com sepse, das quais 2100 receberam somente cristalóides balanceados/tamponados durante as primeiras 72 horas de admissão no hospital, e 28.432 que receberam 0,9% de solução salina (**Tabela Suplementar 5**, Conteúdo Digital Suplementar 1, <http://links.lww.com/PCC/B139>). Esses estudos apontaram que o uso de cristalóides

balanceados/tamponados esteve associado a menor mortalidade (RP, 0,79%; IC de 95%, 0,65-0,95), mas sem LRA (RP, 0,98%; IC de 95%, 0,94-1,02) [193-194]. As evidências indiretas de pacientes adultos, incluindo dois grandes ECRs, também apresentam benefício com cristaloides balanceados/tamponados em solução salina a 0,9%, com pacientes adultos que receberam maiores volumes de fluidos e aqueles com sepse que mostraram maior benefício [192,195]. Se considerados em conjunto, esses dados sustentam que as consequências desejáveis de cristaloides balanceados/tamponados provavelmente pesam mais que as consequências indesejáveis (incluindo o custo), principalmente naquelas que exigem grande volume de ressuscitação com fluidos. Portanto, pela ausência de mais dados pediátricos de alta qualidade, sugerimos a preferência por cristaloides balanceados/tamponados em relação à solução salina a 0,9% para ressuscitação de crianças com choque séptico ou outras disfunções orgânicas associadas à sepse sem uma indicação específica para um tipo de fluido alternativo (por exemplo, poderá ser preferível solução salina a 0,9% em pacientes com hiponatremia ou preocupação com o aumento da pressão intracraniana).

22) Não recomendamos o uso de amidos na ressuscitação aguda de crianças com choque séptico ou outras disfunções orgânicas associadas à sepse (recomendação forte, qualidade de evidência moderada).

**Justificativa:** Não há estudos que comparem amidos com outros fluidos em crianças. No entanto, em adultos com sepse grave ou choque séptico (**Tabela Suplementar 6**, Conteúdo Digital Suplementar 1, <http://links.lww.com/PCC/B139>), dois grandes ECRs apresentaram aumento de risco de mortalidade, coagulopatia e LRA em pacientes que receberam amido hidroxietílico (HES) [196,197]. Uma meta-análise confirmou ainda o risco de danos com HES [198]. Nos Estados Unidos, a Administração Federal de Alimentos e Medicamentos (FDA) restringiu o uso de HES [199], e a Agência Europeia de Medicamentos recomendou suspensão completa de seu uso [200]. Portanto, é altamente recomendável o não uso de HES em crianças com sepse.

23) Não sugerimos o uso de gelatina na ressuscitação de crianças com choque séptico ou outras disfunções orgânicas associadas à sepse (recomendação fraca, qualidade de evidências baixa).

**Justificativa:** Um ECR em choque séptico pediátrico comparou o uso de fluidos derivados de gelatina com solução salina a 0,9% em 60 pacientes. As estimativas foram imprecisas e não apresentaram diferença na mortalidade, dias de uso de medicamentos vasoativos ou LRA entre os dois grupos [201] (**Tabela Suplementar 7**, Conteúdo Digital Suplementar 1, <http://links.lww.com/PCC/B139>). Na ausência de quaisquer dados que indiquem o benefício de gelatina em crianças, não sugerimos seu uso em sepse pediátrica.

## MONITORIZAÇÃO HEMODINÂMICA

24) Não foi possível fornecer uma recomendação sobre o alvo da pressão arterial média (PAM) no percentil 5 ou 50 para idade em crianças com choque séptico e outras disfunções orgânicas associadas à sepse. No entanto, em nossa prática, objetivamos a PAM entre o percentil 5 e 50 ou superior ao percentil 50 para idade.

**Justificativa:** Embora não existam dados de ECRs que respaldem os alvos hemodinâmicos específicos em crianças, evidências sugerem que a PAM alvo de, aproximadamente, 65 mm Hg (percentil 5) em adultos com choque séptico pode ser benéfica [202]. Na ausência de evidências de ECRs, não foi possível chegar a um consenso para recomendar uma PAM alvo específica para crianças. No entanto, em nossa prática, 37% de integrantes do painel relatou PAM alvo entre o percentil de 5 a 50 para idade, e 45% relatou PAM alvo superior ao percentil de 50 para idade. Muitos participantes do painel também comentaram que pressões arteriais mais baixas são aceitáveis, caso outras variáveis hemodinâmicas (por exemplo, condição mental, perfusão, débito urinário, lactato) estiverem melhorando. ECRs que definam alvos hemodinâmicos ideais, incluindo PAM, são urgentemente necessários para informar a prática em sepse pediátrica. Em cenários em que a medição direta da PAM é menos confiável, a pressão arterial sistólica fornece uma alternativa razoável.

A recomendação anterior para objetivar a pressão de perfusão (PAM menos a pressão venosa central [PCV]) não possui dados que a embasem [203]. Priorizar a medição da PCV é também impraticável durante a ressuscitação precoce (tais como na maioria dos prontos-socorros pediátricos). A PCV também fornece uma avaliação não confiável de pré-carga de ventrículo esquerdo.

- 25) Sugerimos não utilizar sinais clínicos à beira do leito isoladamente para categorizar o choque séptico em crianças como “quente” ou “frio” (recomendação fraca, qualidade de evidências muito baixa).
- 26) Sugerimos o uso de variáveis hemodinâmicas avançadas, quando disponíveis, além de variáveis clínicas à beira do leito para guiar a ressuscitação de crianças com choque séptico ou outras disfunções orgânicas associadas à sepse (recomendação fraca, qualidade de evidências baixa).

**Observações:** A monitorização hemodinâmica avançada pode incluir débito cardíaco/índice cardíaco, resistência vascular sistêmica ou saturação venosa central de oxigênio (Scvo2).

**Justificativa:** A ACCM recomendou previamente avaliação clínica de crianças com choque séptico para diferenciar o choque “frio” do “quente” com base na temperatura de extremidades, enchimento capilar, intensidade do pulso, pressão arterial diastólica e pressão de pulso. Dependendo da classificação “quente” ou “frio”, foram sugeridas diferentes estratégias de ressuscitação (por exemplo, fluidos e vasopressores para choque “quente” e agentes inotrópicos para choque “frio”). No entanto, vários estudos observacionais apresentaram correlação muito baixa das avaliações clínicas com índice cardíaco e resistência vascular sistêmica, conforme medido por monitorização avançada [204-209]. De fato, muitas crianças que manifestavam ter choque “quente” no exame clínico tinham evidências de disfunção miocárdica, comprovando a dificuldade de utilizar os sinais clínicos isoladamente para direcionar a terapia. Portanto, sugerimos não tentar fazer essa distinção utilizando as avaliações clínicas isoladamente, embora essa distinção categórica possa ser útil se a monitorização hemodinâmica avançada estiver disponível para avaliar a fisiologia do paciente de forma mais precisa. Os exemplos de monitorização avançada incluem a monitorização de pressão arterial invasiva com análise do contorno do pulso, ultrassonografia com Doppler da aorta torácica ascendente ou descendente (Doppler supraesternal ou esofágico), ultrassonografia cardíaca/ecocardiografia [210] ou medição de Scvo2 [190]. Todas essas variáveis (que não seja a Scvo2) irão fornecer avaliação adicional do índice cardíaco e/ou índice de resistência vascular sistêmica além dos sinais clínicos, que podem ser assim utilizados para direcionar e titular o tratamento. Também há evidências emergentes de que a fluido-responsividade pode ser prevista por variação da velocidade de pico do fluxo sanguíneo aórtico em

crianças sob ventilação mecânica [211]. Em um ECR de 90 crianças admitidas em uma UTIP no Egito, o acréscimo de ecocardiografia seriada forneceu reconhecimento precoce de disfunção miocárdica séptica e hipovolemia, o que não esteve aparente na avaliação clínica, e resultou em reversão mais rápida do choque, menor sobrecarga de fluidos, menor TDP no sangue e menor mortalidade em comparação ao grupo sem ecocardiografia seriada [210]. Quando houver disponibilidade de monitorização hemodinâmica avançada, é adequado objetivar a faixa normal para variáveis tais como índice cardíaco, índice de resistência vascular sistêmica, índice de AVC e Scvo2 (**Tabela 5**). Não há evidências que corroborem o alcance de uma faixa supranormal do índice cardíaco.

Até recentemente, as diretrizes em adultos recomendaram a terapia precoce guiada por alvos (TPGM) com base no protocolo publicado por Rivers et al. [212]. Esta recomendação descreveu o uso de vários “objetivos” que incluíam PVC e Scvo2. Esta abordagem não é mais recomendada após insucesso em apresentar a redução na mortalidade em três subsequentes e grandes ECRs multicêntricos [213-215]. Em crianças, houve somente um pequeno ECR que corrobora o uso de uma abordagem protocolada, incluindo a meta de Scvo2 superior a 70%. Este estudo incluiu 102 crianças com choque séptico refratário a fluido (CSRF) e apresentou uma redução do risco de óbito (RR, 0,3; IC de 95%, 0,13–0,68) a partir de uma mortalidade basal muito elevada de 39% [26]. Nenhum ECR de alta qualidade investigou outras variáveis hemodinâmicas para guiar a terapia em crianças (**Tabela Suplementar 8 e Figura Suplementar 3**, Conteúdo Digital Suplementar 1, <http://links.lww.com/PCC/B139>).

- 27) Sugerimos o uso da tendência dos níveis séricos de lactato, além de avaliações clínicas, para guiar a ressuscitação de crianças com choque séptico e outras disfunções orgânicas associadas à sepse (recomendação fraca, qualidade de evidências muito baixa).

**Observações:** Em crianças com lactato sanguíneo elevado, a repetição de exames que revela elevação persistente do lactato sanguíneo pode significar ressuscitação hemodinâmica incompleta e deve indicar a necessidade de intervenções adicionais para promover estabilidade hemodinâmica complementar.

**Justificativa:** Embora o lactato sanguíneo não seja uma medida direta da perfusão tecidual, o aumento do lactato está associado a resultados agravados em crianças [11]. Foi disponibilizado apenas um estudo observacional pediátrico de



ressuscitação guiada por lactato, que incluiu 77 crianças com sepse no pronto-socorro (**Tabela Suplementar 9**, Conteúdo Digital Suplementar 1, <http://links.lww.com/PCC/B139>). Este estudo constatou que a normalização do lactato estava associada a uma redução do risco de disfunção orgânica persistente (RR, 0,46; IC de 95%, 0,29-0,73 e RR ajustado, 0,47; IC de 95%, 0,29-0,78) [56]. Há também evidências indiretas de sepse em adultos, com seis ECRs (total de 1007 pacientes) que analisam a ressuscitação guiada por lactato de pacientes com choque séptico [216–221]. As estimativas conjuntas em todos os ECRs apresentaram uma redução significativa na mortalidade em comparação à ressuscitação sem monitorização de lactato (RR, 0,66; IC de 95%, 0,55-0,81) (**Tabela Suplementar 9**, Conteúdo Digital Suplementar 1, <http://links.lww.com/PCC/B139>). Portanto, embora não houvesse evidências suficientes para propor uma recomendação a fim de medir o lactato para diferenciar o alto risco do baixo risco de sepse entre crianças com infecção ou suspeita de infecção (vide Recomendação 2), sugerimos que os níveis séricos de lactato sejam utilizados para auxiliar a guiar a ressuscitação de crianças com choque séptico estabelecido ou outras disfunções orgânicas associadas à sepse.

## DROGAS VASOATIVAS

- 28) Sugerimos o uso de epinefrina, em vez de dopamina, em crianças com choque séptico (recomendação fraca, qualidade de evidências baixa).
- 29) Sugerimos o uso de norepinefrina, em vez de dopamina, em crianças com choque séptico (recomendação fraca, qualidade de evidências baixa).
- 30) Não foi possível fornecer uma recomendação para a droga vasoativa específica de primeira escolha em crianças com choque séptico. No entanto, em nossa prática, selecionamos epinefrina ou norepinefrina como droga vasoativa de primeira escolha, de acordo com a preferência do médico, fisiologia individual do paciente e fatores do sistema local.
- 31) Não foi possível fornecer uma recomendação sobre iniciar administração de drogas vasoativas através de acesso periférico em crianças com choque séptico. No entanto, em nossa prática, administramos com frequência ou algumas vezes a droga vasoativa inicial via veia periférica, utilizando uma concentração diluída, caso o acesso venoso central não estiver prontamente disponível.

**Observações:** É razoável iniciar as infusões de drogas vasoativas após 40-60 mL/kg de ressuscitação com fluidos, se o paciente continuar manifestando evidências de perfusão anormal ou tão logo desenvolver sobrecarga de fluidos ou apresentar outras limitações para administração de fluidos. A epinefrina ou a norepinefrina podem ser administradas por uma veia periférica (ou intraóssea, se houver), se o acesso venoso central não estiver prontamente disponível. A dopamina pode ser substituída como a droga vasoativa de primeira escolha, administrada periférica ou centralmente, se a epinefrina ou a norepinefrina não estiverem prontamente disponíveis.

**Justificativa:** A epinefrina ou a norepinefrina têm efeitos vasopressores e inotrópicos, são amplamente utilizadas e são eficazes ao tratar crianças com choque séptico refratário a fluidos. Não há estudos que diretamente comparem a epinefrina com a norepinefrina. No entanto, a epinefrina foi comparada com a dopamina em dois ECRs em crianças com choque séptico refratário a fluidos [222, 223]. Em ambos estudos, a epinefrina foi associada a uma diminuição no risco de mortalidade (RR, 0,63; IC de 95%, 0,40-0,99) e mais dias sem falência de órgãos entre os sobreviventes até o dia 28 (MD mais 4 dias; IC de 95%, 2,0-6,0) (**Tabela Suplementar 10** e **Figura Suplementar 4**, Conteúdo Digital Suplementar 1, <http://links.lww.com/PCC/B139>). A norepinefrina não foi estudada em crianças com choque séptico, mas em um ensaio randomizado de norepinefrina em contraste com a solução salina em crianças sedadas e ventiladas mecanicamente, a mortalidade não foi diferente entre os grupos (RR, 0,50; IC de 95%, 0,10–2,43; **Tabela Suplementar 11a**, Conteúdo Digital Suplementar 1, <http://links.lww.com/PCC/B139>), mas o grupo de norepinefrina apresentou maior débito urinário ( $p=0,016$ ) e melhora da pressão arterial ( $p=0,04$ ), sugerindo melhora da perfusão em relação à solução salina [224]. As evidências de ensaios em adultos (**Tabela Suplementar 11b**, Conteúdo Digital Suplementar 1, <http://links.lww.com/PCC/B139>) mostram uma menor taxa de mortalidade (RR, 0,93; IC de 95%, 0,86–1,00) e menor incidência de arritmias (RR, 0,48; IC de 95%, 0,40-0,58) com norepinefrina do que com dopamina, e não houve diferença na mortalidade com epinefrina em relação a norepinefrina (RR, 0,96; IC de 95%, 0,77–1,21) [225].

As evidências são insuficientes para recomendar epinefrina ou norepinefrina como agente vasoativo de primeira escolha para crianças com choque séptico refratário a fluidos. Em uma pesquisa entre os

integrantes de nosso painel, uma quantidade equivalente utiliza epinefrina e norepinefrina como droga vasoativa de primeira escolha, com uma preferência geral pela epinefrina para tratar disfunção miocárdica e baixo débito cardíaco e pela norepinefrina para aumentar a resistência vascular sistêmica. Portanto, parece razoável utilizar epinefrina ou norepinefrina como agente vasoativo inicial, com a escolha feita com base na fisiologia individual do paciente, na preferência do médico e em fatores do sistema local. Quando houver possibilidade de realização de ecocardiografia/ultrassom cardíaco ou outra

monitorização avançada, a seleção de terapia vasoativa deve ser conduzida pela fisiologia individual do paciente.

Não há dados pediátricos que identifiquem quando o choque se torna "refratário a fluidos" e, portanto, indiquem o início da administração de drogas vasoativas. No entanto, a ressuscitação excessiva com fluidos pode levar à sobrecarga de fluidos, o que tem sido associado ao aumento de mortalidade em crianças gravemente enfermas [226]. Atualmente, está em andamento um ensaio comparando uma estratégia conservadora de fluidos associada a início precoce de medicamentos

TABELA 5 - Faixas normais para monitorização avançada

Variável	Fórmula	Faixa normal	Unidades
IC	IC = débito cardíaco/área de superfície corpórea	3,5-5,5	L/min/m <sup>2</sup>
IS	IS = IC/frequência cardíaca	30-60	mL/m <sup>2</sup>
IRVS	IRVS = 80 x (pressão arterial média - pressão venosa central)/IC	800-1600	dina-s/cm <sup>5</sup> /m <sup>2</sup>

IC - índice cardíaco; IS - índice sistólico; IRVS - índice de resistência vascular sistêmica.

vasoativos, em comparação a uma estratégia liberal de ressuscitação com fluidos (ensaio SQUEEZE, ClinicalTrials.gov NCT03080038). Até que mais dados estejam disponíveis, consideramos razoável iniciar administração de drogas vasoativas após 40-60 mL/kg de ressuscitação com fluidos, se o paciente continuar manifestando evidências de perfusão anormal. A ressuscitação adicional com fluidos pode ser administrada concomitantemente se o paciente demonstrar melhora fisiológica após cada bolus de fluidos e sem sinais de sobrecarga de fluidos.

Todos os agentes vasoativos, incluindo a norepinefrina, podem ser iniciados por acesso venoso periférico (ou intraósseo, se estiver posicionado), se o acesso venoso central não estiver prontamente disponível, para evitar atrasos na terapia [227,228]. No entanto, o acesso venoso central deverá ser obtido tão logo seja razoavelmente possível. Em nossa prática, 82% dos integrantes do painel relatou administrar algumas vezes a droga vasoativa inicial de forma periférica, se o acesso venoso central ou intraósseo não estiver prontamente disponível, principalmente em pronto-socorro ou fora das unidades da UTIP. A maioria dos participantes do painel optou por epinefrina ou dopamina a norepinefrina, se a infusão periférica for necessária. Embora a epinefrina ou norepinefrina seja o medicamento preferencial de primeira linha, a dopamina pode ser substituída como a droga vasoativa de primeira escolha, administrada

periférica ou centralmente, se a epinefrina ou noradrenalina não estiverem prontamente disponíveis.

32) Sugerimos acrescentar vasopressina ou continuar titulando catecolaminas em crianças com choque séptico que exigem altas doses de catecolaminas (recomendação fraca, qualidade de evidências baixa).

**Observações:** Não houve consenso sobre o limiar ideal para iniciar a vasopressina. Portanto, essa decisão deve ser tomada de acordo com a preferência clínica individual.

**Justificativa:** Os agonistas dos receptores de vasopressina (vasopressina ou terlipressina) foram estudados em três ECRs em crianças (**Tabela Suplementar 12**, Conteúdo Digital Suplementar 1, <http://links.lww.com/PCC/B139>). A vasopressina foi comparada à solução salina em um estudo em crianças com choque vasodilatado [229] e em um estudo de crianças com doença pulmonar grave [230]. A terlipressina foi comparada com cuidados habituais em crianças com choque séptico [231]. A taxa de mortalidade (RR, 1,14%; IC de 95%, 0,80-1,62) e eventos de isquemia (RR, 1,56; IC de 95%, 0,41-5,91) foram maiores com vasopressina/terlipressina. Houve menos dias livres de drogas vasoativas com vasopressina (mediana de 25,2 dias em vasopressina [faixa interquartil (FIQ)

0,0-28,3], mediana de 27,5 dias no controle [FIQ, 23,1-28,9]). Em seis ECRs em adultos, a terapia de substituição renal foi necessária com menos frequência com vasopressina (RR, 0,74; IC de 95%, 0,51–1,08) [232]. Ao ponderar o benefício de evitar a terapia de substituição renal contra o possível prejuízo de eventos isquêmicos e a diferença não significativa na mortalidade, sugerimos que a vasopressina possa ser adicionada ou que as catecolaminas possam ainda ser tituladas em crianças já em altas doses de catecolaminas.

33) Não foi possível fornecer uma recomendação sobre a adição de um inodilatador em crianças com choque séptico e disfunção cardíaca em uso de outros agentes vasoativos. No entanto, em nossa prática, utilizamos ocasionalmente inodilatadores em crianças com choque séptico e evidências de hipoperfusão persistente e disfunção cardíaca, apesar de outros agentes vasoativos.

**Justificativa:** Não houve ECRs de inodilatadores (incluindo milrinona, dobutamina ou levosimendana) em crianças com choque séptico com hipoperfusão persistente e disfunção cardíaca. Um relato de duas crianças descreveu melhora do débito cardíaco com acréscimo de inodilatadores [233]. Uma série de casos de 10 crianças com choque séptico meningocócico tratadas com milrinona descreveu melhora do gradiente de temperatura central-periférica, com pressão arterial estável e nenhuma alteração na acidose [234]. Esses dados não foram suficientes para formular uma recomendação. No entanto, em nossa prática, 77% dos integrantes do painel relatou, no mínimo ocasionalmente, o uso de inodilatadores em crianças com choque séptico que tiveram evidências de hipoperfusão persistente e disfunção cardíaca, apesar de outros agentes vasoativos, tipicamente em uma UTIP com monitorização hemodinâmica avançada disponível.

## VENTILAÇÃO

34) Não foi possível fornecer uma recomendação sobre a intubação de crianças com choque séptico refratário a fluidos e resistente a catecolamina. No entanto, em nossa prática, normalmente intubamos crianças com choque séptico refratário a fluidos e resistente a catecolamina sem insuficiência respiratória.

**Justificativa:** Não há ECRs e/ou estudos observacionais de crianças que foram intubadas precocemente por choque refratário sem

insuficiência respiratória, em comparação a intubação tardia ou sem intubação pelo mesmo quadro clínico, nem há evidências indiretas adequadas para fundamentar uma recomendação oficial. No entanto, é amplamente compreendido que a alta demanda metabólica do choque refratário, geralmente indicada por acidemia láctica progressiva e disfunção de órgão-alvo, pode ser, no mínimo, reduzida parcialmente pela ventilação mecânica invasiva precoce, mesmo sem sintomas clínicos de edema pulmonar agudo ou insuficiência respiratória. [235-237]. Além disso, a deterioração clínica pode ocorrer antes do aparecimento de alterações na radiografia do tórax [238,239] de modo que os pacientes com choque refratário e uma radiografia de tórax "negativa" ainda podem progredir em direção à SDRA mais evidente. O ultrassom pulmonar pode ser uma ferramenta alternativa à radiografia do tórax para detecção de patologia pulmonar, mas ainda não está evidente sua utilidade para identificar quais pacientes com sepse podem se beneficiar da ventilação mecânica precoce [240–243]. Por essas razões, 48% dos integrantes do painel, sempre ou frequentemente, e 35%, ocasionalmente, intubam crianças com choque séptico refratário a fluidos e resistente a catecolaminas, mesmo na ausência de insuficiência respiratória evidente, enquanto 17% raramente ou nunca assim o fazem. Cabe salientar que, durante a intubação, deve-se ter atenção para evitar agravamento da hipotensão ou precipitação de parada cardíaca visto que os medicamentos utilizados na indução da anestesia no momento da intubação traqueal, juntamente com a conversão de respiração espontânea para o uso de ventilação com pressão positiva, podem resultar em uma deterioração transitória da hemodinâmica do paciente. O painel reconhece que, em alguns locais, a ventilação mecânica invasiva pode não estar disponível ou ser inviável, ou pode ainda ser prejudicial. Nesses casos, o transporte do paciente para um local com melhor nível de cuidado pode ser imprescindível.

35) Sugerimos não utilizar etomidato ao intubar crianças com choque séptico ou outras disfunções orgânicas associadas à sepse (recomendação fraca, qualidade de evidências baixa).

**Justificativa:** O etomidato é um anestésico intravenoso de curta ação que tem sido utilizado para induzir anestesia e sedação para intubação traqueal em pacientes com hemodinâmica instável. No entanto, foram levantadas preocupações referentes ao efeito do fármaco na função adrenal em estudos em adultos. Não há ECRs em crianças gravemente enfermas com ou sem sepse que comparam o

etomidato a outro regime de anestesia/sedação. Dois estudos observacionais incluíram crianças. Um estudo de 1984 [244] registrou adultos e crianças gravemente feridos (44 intubados com etomidato em contraste com 90 intubados com benzodiazepina e opioide). Um estudo mais recente [245] registrou crianças com sepse meningocócica ou choque séptico com 23 intubadas com etomidato em comparação a 37 intubadas com qualquer outra combinação de sedativos. Embora deva-se tomar o devido cuidado com pequeno tamanho da amostra, cada um desses estudos relatou maior mortalidade após o uso de etomidato (RP agrupada, 4,51; IC de 95%, 1,82–11,16) (**Tabela Suplementar 13**, Conteúdo Digital Suplementar 1, <http://links.lww.com/PCC/B139>). Além disso, den Brinker et al. [245] relataram uma associação significativa de etomidato com insuficiência adrenal, com as proporções de cortisol para hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) diminuindo 83% após a exposição ao etomidato. As evidências indiretas estão disponíveis em quatro ECRs em adultos [246-249]. No maior desses ensaios, Jabre et al. [249] compararam 234 adultos gravemente enfermos intubados com etomidato a 235 intubados com um regime alternativo de medicação e constataram maior insuficiência adrenal no grupo de etomidato (RP 1,79; IC de 95%, 1,37-2,36). O risco agrupado de todos os quatro estudos em adultos foi de 1,89 (IC de 95%, 1,47-2,44), com todos os estudos sugerindo significativamente aumento de risco de insuficiência adrenal após a administração de etomidato. Muito importante, esse efeito foi observado mesmo após uma única dose de etomidato. Infelizmente, não há evidências conclusivas para recomendar um agente de indução alternativo ideal ao etomidato, embora a cetamina e o fentanil estejam habitualmente disponíveis e possam oferecer perfis hemodinâmicos favoráveis no cenário de choque.

36) Sugerimos uma tentativa de ventilação mecânica não-invasiva (no lugar de ventilação mecânica invasiva) em crianças com SDRAP pediátrica (SDRAP) induzida pela sepse sem uma indicação evidente para intubação e que estejam respondendo à ressuscitação inicial (recomendação fraca, qualidade de evidências muito baixa).

**Observações:** Quando a ventilação mecânica não-invasiva for instalada, os médicos devem reavaliar cuidadosa e frequentemente o quadro clínico do paciente.

**Justificativa:** A ventilação mecânica não-invasiva com ventilação com pressão positiva contínua nas vias aéreas ou ventilação com dois

níveis de pressão positiva nas vias aéreas pode permitir diminuição do trabalho respiratório e melhoria na oxigenação diante da SDRAP induzida pela sepse. Portanto, é possível evitar intubação em pacientes com sepse que forem precocemente identificados com fisiologia leve da SDRAP e sem evidências de avanço da disfunção de órgão-alvo. No entanto, não houve ECRs em crianças gravemente enfermas ou em crianças com SDRAP induzida pela sepse que comparem o efeito da ventilação não invasiva com a ventilação mecânica invasiva nos resultados clínicos. Os estudos observacionais testaram se a ventilação mecânica não invasiva poderia reduzir a necessidade de ventilação mecânica invasiva, mas nenhum deles se concentrou especificamente em crianças com sepse [250-256]. Conduzimos uma meta-análise de três estudos observacionais que analisaram a associação de ventilação mecânica não invasiva com mortalidade em uma população geral da UTIP [252,254,257]. Ao utilizar estimativas não ajustadas agrupadas a partir dos dados nos três estudos, constatamos que a ventilação não invasiva está associada a uma diminuição do risco de óbito (RR, 0,21; IC de 95%, 0,09–0,47) (Figura Suplementar 5, Conteúdo Digital Suplementar 1, <http://links.lww.com/PCC/B139>). Um ECR adicional em crianças imunocomprometidas com disfunção respiratória aguda não constatou que a ventilação não invasiva precoce reduziu a intubação em comparação aos cuidados padrões, mas o ensaio foi pequeno (42 participantes) devido ao baixo consentimento e ao lento recrutamento geral, e não ficou evidente a relevância direta para crianças com SDRAP induzida pela sepse sem uma indicação evidente de intubação e que estejam respondendo à ressuscitação inicial [258]. Portanto, é razoável tentar instalar ventilação mecânica não invasiva em crianças com SDRAP induzida pela sepse que não tenham uma evidente indicação de intubação. No entanto, a ventilação não invasiva deve ser reservada para crianças com sepse que estejam respondendo à ressuscitação inicial, que não têm evidências de disfunção de órgão-alvo contínua ou agravada e nas quais podem ser assegurados estreito acompanhamento e reavaliação frequente [253, 255, 259]. Esta recomendação para crianças com SDRAP induzida pela sepse está alinhada às diretrizes da Conferência de Consenso sobre Ventilação Mecânica Pediátrica (PEMVECC) [261] de 2017 e PALICC [260] de 2015.

37) Sugerimos o uso de pressão expiratória final positiva (PEEP) elevada em crianças com SDRAP induzida pela sepse (recomendação fraca, qualidade de evidências muito baixa).

**Observações:** O nível exato da PEEP elevada não foi testado ou determinado em pacientes com SDRAP. Alguns ECRs e estudos observacionais em SDRAP utilizaram e defenderam o uso da tabela FiO<sub>2</sub> versus PEEP da ARDS-network, embora os efeitos adversos hemodinâmicos da PEEP elevada possam ser mais predominantes em crianças com choque séptico.

**Justificativa:** A PEEP ajuda na prevenção do colapso alveolar, recuperação do volume expiratório final pulmonar e melhoria das pressões médias das vias aéreas, todos auxiliando a melhorar a oxigenação adequada em pacientes com SDRAP e a minimizar o uso desnecessário de FiO<sub>2</sub> elevada. Pacientes adultos com SDRA foram tratados com êxito com aplicação criteriosa e rigorosa de uma tabela PEEP/FiO<sub>2</sub>, inicialmente implementada em um ensaio da ARDSnet [262]. Essa tabela foi aplicada em crianças com SDRAP incluídas em um ECR [263], mas uma tabela PEEP/FiO<sub>2</sub> específica pediátrica não foi determinada ou validada. Em 2017, um estudo observacional multicêntrico pela Rede Colaborativa de Pesquisa em Cuidados Intensivos Pediátricos relatou que os médicos de cuidados intensivos pediátricos limitam quase uniformemente a PEEP a 10 cm de H<sub>2</sub>O, independentemente da oxigenação e da FiO<sub>2</sub> [264], contrastando com as recomendações da PEMVECC [261] e da PALICC [24] para o uso de PEEP até acima de 15 cm de H<sub>2</sub>O para pacientes graves com SDRAP. Nosso painel revisou vários estudos observacionais de pacientes com SDRAP - todos publicados desde 2007 - em que cada um incluiu 12 a 30% de SDRAP induzido por sepse [264–276]. O maior, um estudo multicêntrico de Khemani et al. [276], avaliou 1134 pacientes com SDRAP, dos quais 26% foram tratados com PEEP inferior em relação ao protocolo ARDSnet, e apresentou maior mortalidade do que aqueles tratados de acordo com uma estratégia de PEEP mais alta, conforme recomendado pela tabela PEEP/FiO<sub>2</sub> da ARDSnet (**Tabela Suplementar 14**, Conteúdo Digital Suplementar 1, <http://links.lww.com/PCC/B139>). Após adaptação para comorbidades relevantes, os pacientes pediátricos tratados com uma estratégia de PEEP equivalente ou superior à recomendada no nível inferior da tabela PEEP/FiO<sub>2</sub> da ARDSnet tiveram um risco menor de óbito em comparação às crianças tratadas com PEEP inferior ao recomendado no nível inferior da tabela PEEP/FiO<sub>2</sub> da ARDSnet (RP ajustada, 0,50; IC de 95%, 0,31–0,81).

O painel concluiu que níveis de PEEP superiores a 10 cm de H<sub>2</sub>O podem ser necessários com hipoxemia progressiva, com a quantidade precisa de

PEEP "eñevada" cuidadosamente titulada para cada indivíduo, assistindo assim aos possíveis efeitos hemodinâmicos adversos do aumento da pressão intratorácica em crianças com choque séptico. Portanto, embora a abordagem ideal para definir a PEEP ainda não tenha sido determinada em crianças com SDRAP, é razoável considerar o aumento da PEEP cuidadosamente para crianças com SDRAP induzida por sepse que necessitam de FiO<sub>2</sub> superior a 60% e/ou manifestam hipoxemia contínua, em vez de continuar tratando essas crianças com estratégia de PEEP baixa ou moderada, menor ou igual a 10 cm de H<sub>2</sub>O.

38) Não foi possível sugerir o uso favorável ou desfavorável de manobras de recrutamento em crianças com SDRAP induzida pela sepse e hipoxemia refratária.

**Observações:** Se uma manobra de recrutamento for considerada, o uso de uma manobra de titulação de PEEP gradual, com aumentos e reduções da PEEP, é preferível às técnicas de insuflação sustentada que não foram otimizadas por testes diretos em pacientes com SDRAP. Todos os pacientes com SDRAP devem ser cuidadosamente monitorados em relação à tolerância da manobra.

**Justificativa:** A SDRA é caracterizada pela redução de complacência pulmonar, risco de atelectasia e aumento de shunt intrapulmonar. As manobras de recrutamento foram utilizadas em crianças e adultos temporariamente para aumentar a pressão transpulmonar a fim de recrutar unidades pulmonares com o objetivo de melhorar a oxigenação e ventilação. A maioria das manobras de recrutamento inclui insuflação sustentada ou uma metodologia de titulação de PEEP, com aumentos e reduções. No entanto, muitos médicos e pesquisadores continuam preocupados com o fato de a estratégia ideal para o recrutamento pulmonar não ter sido determinada, e a implementação precipitada de manobras de recrutamento pode resultar em comprometimento hemodinâmico [277], hipercarbia [278] e/ou lesão pulmonar induzida por ventilação [279]. A PEMVECC não recomendou o uso de manobras de recrutamento em crianças, mencionando uma falta geral de evidências nessa área [261]. Por outro lado, a PALICC de 2015 forneceu uma recomendação fraca a favor de manobras de recrutamento, priorizando um método lento e gradual de PEEP, com aumentos e reduções [24].

Dois estudos observacionais são potencialmente informativos sobre o uso de manobras de recrutamento em crianças com SDRAP induzida por

sepse [267,268]. (**Tabela Suplementar 15**, Conteúdo Digital Suplementar 1, <http://links.lww.com/PCC/B139>) Primeiramente, Boriosi et al. [280] registraram 21 crianças com lesão pulmonar, das quais 66% tiveram sepse, e utilizaram manobras de recrutamento de PEEP progressivas. Os pacientes apresentaram aumento de oxigenação, conforme medido pela proporção Pao<sub>2</sub> para Fio<sub>2</sub> (P/F) e pelo gradiente alvéolo-arterial de oxigênio nas 4 horas após o recrutamento. Em segundo lugar, Duff et al. [281] registraram 32 crianças e utilizaram a técnica de insuflação sustentada, que também resultou em aumento da oxigenação nas 6 horas seguintes. No entanto, nenhum estudo testou a associação de manobras de recrutamento aos resultados clínicos, tais como os dias de ventilação ou mortalidade. Por consequência, apesar do potencial para benefício em alguns pacientes, juntamente com a possibilidade de prejuízo [282,283], os dados insuficientes não nos permitem recomendar como favorável ou desfavorável as manobras de recrutamento em pacientes com SDRAP induzido por sepse nesta ocasião.

39) Sugerimos uma tentativa de posição prona em crianças com sepse e SDRAP grave (recomendação fraca, qualidade de evidências baixa).

**Observações:** Ensaios de pesquisas em adultos com SDRA e crianças com SDRAP enfatizaram o uso da posição prona por, no mínimo, 12 horas por dia, conforme tolerado.

**Justificativa:** A posição prona melhora quase uniformemente a oxigenação em adultos com SDRA e crianças com SDRAP. Embora os mecanismos exatos continuem sendo elucidados, a posição prona resultou em recrutamento de áreas do pulmão em colapso e não recrutadas, com melhoria da elastância, diminuição da tensão e distensão pulmonar, bem como a melhoria da capacidade residual funcional [284]. Visto que a perfusão pulmonar é considerada como consistente tanto na região dorsal como ventral, uma melhora na aeração pulmonar pode ser alcançada com a perfusão contínua, reduzindo assim o desequilíbrio ventilação-perfusão [285]. Os ECRs mais recentes em adultos respaldam o uso de posição prona como uma estratégia de tratamento potencialmente salvadora (**Tabela Suplementar 16**, Conteúdo Digital Suplementar 1, <http://links.lww.com/PCC/B139>), principalmente naqueles que atendem a critérios de SDRA grave (ou seja, P/F < 150 mm Hg) [286]. Esse benefício é observado principalmente em pacientes posicionados por períodos prolongados, mais comumente relatados

como 12 a 20 horas por dia. Dois ECRs pediátricos testaram o uso da posição prona em pacientes com SDRAP [263, 287]. As análises agrupadas desses dois estudos produziram RR de 0,99 (IC de 95%, 0,36-2,69) para mortalidade na posição prona, em comparação com a posição supina para essa população de pacientes (**Tabela Suplementar 16 e Figura Suplementar 6**, Conteúdo Digital Suplementar 1, <http://links.lww.com/PCC/B139>). Sobretudo, nenhum evento adverso grave foi relatado nesses ensaios, embora a metodologia de posição prona foi protocolada em cada um com atenção especial para evitar extubação endotraqueal acidental e lesão por pressão. A PALICC [24] não recomendou o uso habitual da posição prona em pacientes com SDRAP, mas sugeriu sua consideração em pacientes com SDRAP grave. O painel observou que os Institutos Nacionais de Saúde aprovaram e financiaram um ECR internacional de posição prona em pacientes com SDRAP grave (identificador ClinicalTrials.gov NCT02902055).

40) Recomendamos contra o uso rotineiro de óxido nítrico inalatório (NO) em todas as crianças com SDRAP induzida por sepse (recomendação forte, qualidade de evidências baixa).

41) Sugerimos o uso de NO como terapia de resgate em crianças com SDRAP induzida por sepse e hipoxemia refratária após outras estratégias de oxigenação terem sido otimizadas (recomendação fraca, qualidade de evidências moderada).

**Justificativa:** O mecanismo presuntivo de SDRAP induzida por sepse envolve lesão epitelial alveolar, lesão endotelial vascular e ativação das cascatas de inflamação, fibrose e coagulação. Dessa forma, a SDRAP não é um processo patológico principalmente de hipertensão arterial pulmonar, o alvo terapêutico de terapia com NO, e, portanto, não é recomendado para uso habitual em crianças com SDRAP associada à sepse. No entanto, muitos pacientes com SDRAP apresentam comorbidades que incluem risco de hipertensão pulmonar (por exemplo, doença pulmonar crônica após prematuridade, cardiopatia congênita após correção ou palição) ou características clínicas, tais como acidemia e hipoxemia que aumentam as pressões arteriais pulmonares. Portanto, a terapia com NO pode ser considerada em crianças com hipertensão pulmonar documentada ou disfunção grave do ventrículo direito [239,288]. Esse uso do NO na sepse deve ser equilibrado com sua ausência de disponibilidade ou alto custo em muitas regiões do mundo e, uma vez instalado, o uso do NO traz uma potencial preocupação de segurança do paciente, pois

a descontinuação inadvertida e abrupta da terapia pode resultar em uma rápida crise rebote de hipertensão pulmonar, potencialmente fatal.

Vários pequenos ECRs [289-291] e estudos observacionais descreveram melhora significativa na oxigenação após terapia com NO [292]. Muitos, mas nem todos, desses estudos incluem pacientes com sepse [290,291,293-296], e poucos analisam desfechos de longo prazo e clinicamente relevantes, tal como a mortalidade. Uma revisão de Cochrane de 2016 não indicou benefícios para a mortalidade a partir da administração de NO (RR, 0,78; IC de 95%, 0,51-1,18) em três ECRs [297]. Nossa análise de dois estudos observacionais recentes, um conduzido em crianças em ECMO e outro em crianças com SDRAP grave, respectivamente, sugere possível melhoria de risco de mortalidade [294, 296], considerando que um ECR de 55 pacientes com SDRAP indicou melhora da duração de ventilação mecânica em sobreviventes de SDRAP [291] (**Tabela Suplementar 17 e Figura Suplementar 7**, Conteúdo Digital Suplementar 1, <http://links.lww.com/PCC/B139>). Se considerados em conjunto, esses dados não respaldam o uso rotineiro de NO em todas as crianças com SDRAP induzida por sepse, mas levantam o potencial para benefício como terapia de resgate emergencial para SDRAP induzida por sepse com hipoxemia refratária após outras estratégias de oxigenação serem otimizadas. O uso de resgate emergencial do NO pode permitir tempo para que se tenha efeito benéfico de outras terapias, como o recrutamento pulmonar, ou fornecer uma ponte para a ECMO ou outra intervenção. No entanto, quando o NO é utilizado, concordamos com a recomendação da PALICC de que “a avaliação de benefício deve ser realizada imediata e sequencialmente para minimizar a toxicidade e eliminar o uso contínuo sem efeito estabelecido” [24]. Essas recomendações estão alinhadas às diretrizes de 2004 para o uso da terapia com NO em neonatos e crianças pela Sociedade Europeia de Terapia Intensiva Pediátrica e Neonatal [288], diretrizes da PALICC [24] e uma revisão de Cochrane de 2017 [292], pois não foram publicadas alterações relevantes nas evidências.

42) Não foi possível fornecer uma recomendação para utilizar a ventilação de alta frequência oscilatória (VAFO) em substituição à ventilação convencional em crianças com SDRAP induzida por sepse. No entanto, em nossa prática, não há preferência pelo uso ou não uso da VAFO em pacientes com SDRAP grave e hipóxia refratária.

**Justificativa:** A VAFO fornece uma pressão média das vias aéreas sustentada com a sobreposição de respirações oscilatórias de alta frequência do tipo pendelluft, que podem melhorar a oxigenação em pacientes com doença pulmonar moderada a grave, minimizando o barotrauma, o volutrauma e o atelectrauma. No entanto, o momento mais eficaz de aplicação, os cenários ideais e a população ideal de pacientes com probabilidade de se beneficiar não foram bem estabelecidas. Pode ser difícil aplicar efetivamente a VAFO em centros com pouca experiência e não há disponibilidade em todo o mundo. Apesar dessas limitações práticas, tanto a PALICC [24] como a PEMVECC [261] aprovaram o uso prudente da VAFO como terapia alternativa em pacientes com SDRAP grave. Em nosso painel, os médicos que usam em contraste com aqueles que não usam VAFO em pacientes com SDRAP grave e hipóxia refratária foram distribuídos quase uniformemente.

A aplicação de VAFO em pacientes adultos com SDRAP apontou resultados preocupantes devido a uma potencial elevação de mortalidade observada no ECR *OSCILLATE* [298] e um resultado neutro no ECR *OSCAR* [299]. Os dados pediátricos incluem dois estudos observacionais com um grupo controle sem VAFO e três ensaios randomizados. Nos dois estudos observacionais, houve melhora de oxigenação com a VAFO em relação à ventilação convencional, mas houve uma tendência não significativa em direção ao aumento de mortalidade (Guo et al. [300]: 34,6% vs. 22,7%; RP ajustada, 2,74; IC de 95%, 0,52–14,6, e Bateman et al. [301]: 25% vs. 17%; RP ajustada, 1,28; IC de 95%, 0,92–1,79). Entretanto, entre três pequenos ECRs, foi observada uma tendência à redução da mortalidade naqueles tratados com VAFO (RR agrupado, 0,77; IC de 95%, 0,43-1,36) [302-304]. Um grande estudo multicêntrico grande internacional de VAFO em comparação com ventilação mecânica convencional em pacientes com SDRAP grave, incluindo crianças com e sem sepse, está em andamento e procurará abordar muitas dessas questões ([www.clinicaltrials.gov/NCT02902055](http://www.clinicaltrials.gov/NCT02902055)).

43) Sugerimos o uso de bloqueio neuromuscular em crianças com sepse e SDRAP grave (recomendação fraca, qualidade de evidências muito baixa).

**Observações:** A duração exata do bloqueio muscular para uso em pacientes com SDRAP grave não foi determinada até o momento. A maioria de dados observacionais pediátricos e dados de ECR em

adultos respaldam tratamento por 24-48 horas após início da SDRA.

**Justificativa:** As evidências indiretas de três ECRs em adultos [305-307] constataram que o uso precoce de agentes bloqueadores neuromusculares (ABNMs) por até 48 horas em adultos com SDRA grave, definida como proporção P/F inferior a 150 mm Hg, melhorou a sobrevida de 90 dias e reduziu a duração da ventilação mecânica sem aumento de fraqueza muscular. Em um ECR duplo cego multicêntrico [307], 340 pacientes com SDRA precoce grave, que atendiam aos critérios dentro de 48 horas, foram randomizados para receber besilato de cisatracúrio ou placebo, após ser adequadamente sedados. Após a adaptação para P/F basal, pressão de platô e o Índice de Fisiologia Aguda Simplificada (SAPS), o grupo de cisatracúrio apresentou uma proporção de risco de óbito em 90 dias de 0,68 (IC de 95%, 0,48-0,98) em comparação ao grupo de placebo. O uso precoce de ABNMs também foi associado à diminuição da disfunção de órgãos, menos extravasamento de ar e diminuição da resposta pró-inflamatória [308]. Esses resultados permaneceram consistentes quando combinados com estudos menores anteriores do mesmo grupo de pesquisadores em uma meta-análise. No entanto, o recente ensaio ROSE de bloqueio neuromuscular precoce em adultos com SDRA moderada a grave foi interrompido por inutilidade na segunda análise preliminar (registro de 1006 pacientes), com uma diferença de mortalidade de 90 dias de 42,5% no grupo de intervenção em contraste com 42,8% no grupo controle. Neste estudo, o grupo de intervenção recebeu cisatracúrio contínuo e sedação profunda por 48 horas em comparação com o grupo controle, que recebeu alvos mais leves de sedação (Escala de Agitação de Richmond de 0 a -1). Ambos os grupos receberam ventilação com baixo volume corrente com estratégia de PEEP elevada. Importante notar, apenas 13,8% dos pacientes registrados no ROSE tiveram sepse não pulmonar como diagnóstico principal.

Em pediatria, não há dados prospectivos sobre o uso de ABNMs em SDRAP (com ou sem sepse), embora exista um ensaio pediátrico em andamento nos Países Baixos (ClinicalTrials.gov NCT02902055). Em um grande estudo retrospectivo de 317 crianças com SDRAP, das quais 23% apresentaram SDRAP induzida por sepse [309], a mortalidade foi menor naquelas crianças tratadas com bloqueio neuromuscular (8,8% vs. 17,7%). No entanto, a duração da ventilação mecânica foi maior no grupo de tratamento e a proporção com a fraqueza neuromuscular não foi avaliada (**Tabela**

**Suplementar 18**, Conteúdo Digital Suplementar 1, <http://links.lww.com/PCC/B139>).

## CORTICOSTEROIDES

- 44) Sugerimos não utilizar hidrocortisona intravenosa para tratar crianças com choque séptico se a ressuscitação com fluidos e a terapia vasopressora forem capazes de restaurar a estabilidade hemodinâmica (recomendação fraca, qualidade de evidências baixa).
- 45) Sugerimos que a hidrocortisona intravenosa pode ser utilizada ou não utilizada se a adequada ressuscitação com fluidos e a terapia vasopressora não forem capazes de restaurar a estabilidade hemodinâmica (recomendação fraca, qualidade de evidências baixa).

**Justificativa:** Um possível papel da hidrocortisona intravenosa como terapia adjuvante para choque séptico é respaldado por várias funções do cortisol na homeostase e na resposta à tensão. Por exemplo, o cortisol diminui diretamente a recaptção de norepinefrina [310], aumenta a sensibilidade do receptor beta-adrenérgico no coração e promove a disponibilidade de cálcio nas células do músculo liso miocárdico e vascular [311], promovendo contratilidade miocárdica e vasoconstrição, respectivamente. O cortisol auxilia na inibição de prostaciclina e produção de óxido nítrico endógeno, resultando no aumento do tônus vascular [312], modulação do extravasamento capilar [313] e aumento do receptor beta-adrenérgico no coração [312]. No entanto, os possíveis efeitos colaterais adversos da terapia com corticosteroides incluem hiperglicemia [314, 315], fraqueza neuromuscular difusa relacionada ao catabolismo (incluindo o diafragma) [316, 317] e infecções adquiridas em hospitais [318]. Esses efeitos podem ser subestimados em pacientes gravemente enfermos, mas podem contribuir para agravar os resultados [319].

Pelo menos, um ensaio intervencionista pediátrico [320] e vários em adultos [321], que examinaram corticosteróides adjuvantes para choque séptico, concluíram que essa classe de medicamentos acelera a resolução do choque. Dos quatro ECRs atuais de alta qualidade em adultos, dois relataram uma redução da mortalidade e dois não [322-326]. Uma meta-análise recente de 42 ECRs, incluindo 9969 adultos e 225 crianças com sepse, constatou que os corticosteróides possivelmente resultam em uma pequena redução na mortalidade em curto prazo (RR, 0,93; IC de 95%, 0,84-1,03), mortalidade em longo



prazo (0,94; IC de 95%, 0,89-1,00), resolução mais rápida do choque e TDP mais curta, possivelmente aumentando também o risco de fraqueza neuromuscular (RR, 1,21; IC de 95%, 1,01-1,52) [327]. Apesar de uma recomendação fraca para tratar sepse com hidrocortisona, com base nos resultados observados na meta-análise geral [328], os estudos pediátricos registraram um pequeno número combinado de indivíduos, relataram conclusões inconsistentes, apresentaram limitações metodológicas e não comprovaram uma redução de mortalidade global [320,329-331] (**Tabela Suplementar 19**, Conteúdo Digital Suplementar 1, <http://links.lww.com/PCC/B139>).

Estudos observacionais de coorte apontaram prejuízo ou nenhum benefício com a hidrocortisona em crianças com choque séptico [5, 332-336]. Por exemplo, uma análise retrospectiva da *REsearching severe Sepsis and Organ dysfunction in children: a gLobal perspective* (RESOLVE), estudo sobre proteína C ativada na sepse pediátrica, não constatou diferenças na mortalidade, duração da ventilação mecânica e suporte vasoativo-inotrópico ou permanência em UTIP entre as 193 crianças que receberam e 284 que não receberam corticosteroides [333]. Apesar da análise *post hoc*, a idade, o sexo, os índices de Risco Pediátrico de Mortalidade (PRISM) III, o número basal de órgãos disfuncionais e os escores da Categoria de Desempenho Geral em Pediatria não diferiram entre os grupos tratados com corticosteróides e não tratados com corticosteroides.

Vários estudos pediátricos e adultos tentaram usar concentrações séricas de cortisol aleatório e/ou cortisol estimulado por cosintropina para identificar quais pacientes com choque séptico podem se beneficiar da terapia com hidrocortisona, mas não foram identificados limites confiáveis evidentes. Os desafios estão relacionados à variabilidade 1) do próprio teste de cortisol; 2) metabolismo do cortisol (11 beta-hidroxiesteroide-desidrogenase) durante a sepse; 3) concentrações de globulina de ligação a corticosteróides; e 4) múltiplos fatores teciduais (por exemplo, compostos de anti-glicocorticóides, elastase) e celulares (por exemplo, receptor de glicocorticóides). Portanto, o uso aleatório de cortisol ou testes de estimulação para orientar a prescrição de corticosteróides em crianças com choque séptico não pode ser recomendado neste momento. No entanto, para qualquer paciente com uma suspeita clínica de insuficiência adrenal primária (por exemplo, um paciente com hipoglicemia significativa e inexplicada, hiponatremia e/ou hipercalemia), deve ser realizado um teste de estimulação da cosintropina de alta dose. A interpretação deve focar na concentração sérica basal de ACTH (acima do

normal, indicando insuficiência adrenal primária) e na concentração sérica estimulada de 60 minutos de cortisol (<18 µg/dL, indicando insuficiência adrenal primária) [337].

Em resumo, nenhuma investigação de alta qualidade atualmente corrobora ou refuta o uso habitual de corticosteróides adjuvantes para choque séptico pediátrico ou outras disfunções orgânicas associadas à sepse. No momento desta publicação, um ECR está em andamento para examinar os riscos e benefícios potenciais da hidrocortisona adjuvante para choque séptico refratário a fluidos e agente vasoativo-inotrópico em crianças. No entanto, essa incerteza não se aplica a crianças que apresentam choque séptico ou outras disfunções orgânicas associadas à sepse, que também apresentam exposição aguda ou crônica a corticosteróides, distúrbios do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, hiperplasia adrenal congênita ou outras endocrinopatias relacionadas a corticosteróides ou recentemente tratados com cetoconazol ou etomidato, para os quais a prescrição de hidrocortisona em dose de estresse é indicada, com ou sem avaliação do eixo adrenal [338].

## ENDÓCRINO E METABÓLICO

- 46) Recomendamos contra o uso da terapia insulínica para manter um alvo de glicose no sangue igual ou inferior a 140 mg/dL (7,8 mmol/L) (recomendação forte, qualidade de evidência moderada).
- 47) Não foi possível fornecer uma recomendação referente à faixa de glicose no sangue como objetivo em crianças com choque séptico ou outras disfunções orgânicas associadas à sepse. No entanto, em nossa prática, houve consenso para alcançar níveis séricos de glicose abaixo de 180 mg/dL (10 mmol/L), mas não houve consenso sobre o limite inferior da faixa-alvo.

**Justificativa:** Embora a hiperglicemia tenha sido associada a piores resultados em inúmeros estudos de crianças e adultos gravemente enfermos, três estudos prospectivos, multicêntricos, controlados e randomizados (ECRs) que avaliaram o controle de glicose para uma faixa-alvo baixa (incluindo 50-80, 70-100, 72-126, 80-110 mg/dL ou 2,8-4,4, 3,9-5,6, 4,0-7,0, 4,4-6,1 mmol/L) não comprovaram benefícios clínicos em crianças [339-341] (**Tabela Suplementar 20**, Conteúdo Digital Suplementar 1, <http://links.lww.com/PCC/B139>). Um ECR de um único centro apresentou benefício significativo de mortalidade, mas houve elevada taxa de hipoglicemia

grave, e uma coorte de faixa-alvo mais alta apresentava níveis séricos de glicose substancialmente mais altos do que os níveis utilizados nos outros ECRs multicêntricos [342]. Um ensaio que envolveu crianças com queimaduras, uma população exclusiva da UTIP, não comprovou benefícios na mortalidade, mas considerou redução significativa na morbidade [343]. De forma notável, todos os ensaios clínicos incluíram pacientes com sepse, mas nenhum os direcionou de forma específica. As meta-análises de todos os ensaios prospectivos publicados em crianças não apresentaram benefícios clínicos de forma global, mas demonstraram risco substancialmente mais elevado de hipoglicemia ao utilizar a terapia insulínica para manter um alvo de glicose inferior a 140 mg/dL (7,8 mmol/L) [344,345]. Mesmo os episódios curtos de hipoglicemia grave durante o choque séptico em crianças podem ser um fator de risco para piores resultados de desenvolvimento em longo-prazo [346-349].

Tratar a hiperglicemia superior ou igual a 180 mg/dL ( $\geq 10$  mmol/L) pode ser desejável, visto que a incidência de hipoglicemia induzida por insulina nas coortes pediátricas estudadas com alvos de 140-180 mg/dL (7,8–10,0 mmol/L) é extremamente baixa. No entanto, não há comparações diretas entre o tratamento inferior a 180 mg/dL (10,0 mmol/L) e a ausência de controle glicêmico. Portanto, as evidências não podem definitivamente conduzir este alvo terapêutico. No entanto, visto que as diretrizes para adultos recomendam um limite máximo de 180 mg/dL (10 mmol/L) e a ausência de prejuízo comprovada nos ensaios pediátricos com aqueles alvos, é razoável tratar crianças com choque séptico ou outra disfunção orgânica associada à sepse com insulina intravenosa com objetivo alvo de glicose no sangue de 180 mg/dL (10 mmol/L). O alvo mais baixo, ou seja, a concentração de glicose abaixo da qual a infusão de insulina deve ser descontinuada, também não foi especificamente estudado, mas é razoável definir os níveis de 140 a 150 mg/dL (7,8–8,3 mmol/L), com base em princípios similares. Em uma pesquisa de integrantes do nosso painel, 32,5%, sempre ou geralmente, e 17,5%, algumas vezes, utilizam os níveis-alvo de glicose entre 140 e 180 mg/dL. Independentemente do alvo de glicose, o objetivo primordial durante a terapia insulínica deve ser evitar a hipoglicemia.

48) Não foi possível recomendar um nível sérico de cálcio em crianças com choque séptico ou disfunção orgânica associada à sepse. No entanto, em nossa prática, geralmente alcançamos níveis normais de cálcio para crianças com choque

séptico que precisam de infusão de suporte vasoativo.

**Justificativa:** o cálcio tem função essencial em quase todos os processos celulares, incluindo contratilidade miocárdica e tônus vasomotor. Dessa forma, os níveis intracelulares e circulantes de cálcio são rigorosamente regulados. Durante o choque séptico, os distúrbios na regulação do cálcio ocorrem frequentemente em adultos e crianças gravemente enfermas. No entanto, uma revisão sistemática da bibliografia em adultos não constatou evidências para corroborar o tratamento da hipocalcemia em doenças graves [350]. A suplementação do cálcio pode, de fato, agravar a disfunção orgânica e está correlacionada com resultados adversos em pacientes adultos gravemente enfermos que receberam nutrição parenteral (NP) [351]. Embora a frequência de hipocalcemia em crianças gravemente enfermas tenha sido relatada em até 75% e esteja associada à disfunção orgânica [352], não foi investigado o efeito da suplementação de cálcio em nenhum estudo em crianças com choque séptico para tratar hipocalcemia. No entanto, em nossa prática, 65% dos integrantes do painel, sempre ou geralmente, e 20%, às vezes, atingem níveis normais de cálcio com administração do cálcio parenteral em crianças com choque séptico que precisam de infusão de suporte vasoativo. Somente 15% dos integrantes do painel, raramente ou nunca, alcançam os níveis normais de cálcio.

49) Sugerimos contra o uso habitual de levotiroxina em crianças com choque séptico e outras disfunções orgânicas associadas à sepse em um estado eutireoideo do paciente (recomendação fraca, qualidade de evidência baixa).

**Justificativa:** As crianças gravemente enfermas, similares aos adultos, desenvolvem concentrações baixas de triiodotironina (T3) e baixa tiroxina normal (T4) sem o aumento compensatório no hormônio estimulador da tireoide, o que é comum do estado “eutireoideo” do paciente ou hipotiroxinemia de enfermidade não tireoidiana [353]. A diminuição na T3 ocorre devido ao aumento de alteração do hormônio tireoidiano e à diminuição da desiodação de T4 para T3, com o redirecionamento do metabolismo de T4 para níveis mais elevados de T3 reverso, biologicamente inativo. A dimensão da redução de T3 nas primeiras 24 horas da doença reflete sua gravidade [354]. Embora exista benefício teórico, poucos estudos de reposição de hormônio tireoidiano foram realizados em crianças gravemente enfermas e nenhum em crianças com sepse. Dois

ECRs em crianças submetidas a cirurgia cardíaca (sem sepse) não apresentaram diferença na mortalidade, número de dias de uso de medicações vasoativas ou no tempo de internação na UTIP [355, 356]. Um estudo clínico aberto em neonatos prematuros também não apresentou diferenças nos resultados clínicos [357]. Se considerados em conjunto, não há dados diretos para atualizar uma recomendação em crianças com sepse, nem dados indiretos de outras crianças gravemente enfermas para corroborar uma recomendação para o uso habitual de levotiroxina em crianças com choque séptico e outras disfunções orgânicas associadas à sepse em um estado eutireoideo do paciente.

50) Sugerimos a terapia antipirética ou abordagem permissiva para febre em crianças com choque séptico ou outras disfunções orgânicas associadas à sepse (recomendação fraca, qualidade de evidência moderada).

**Justificativa:** A febre é uma resposta fisiológica complexa associada à sepse, permanecendo sem evidências se a febre é uma resposta benéfica [358] ou prejudicial [359] à infecção. Os possíveis benefícios incluem a inibição do crescimento de alguns patógenos, aumento de produção de neutrófilos e a proliferação de linfócitos. Por outro lado, a febre é associada à aumento da taxa metabólica (que pode ou não ter efeitos prejudiciais em pacientes com sepse) e pode prejudicar alguns componentes da função imunológica. A febre, também, pode deixar os pacientes desconfortáveis [360]. Assim, os supostos benefícios da manutenção da normotermia por meio do tratamento da febre não são claros.

Não há evidências favoráveis ou desfavoráveis do uso de antipiréticos em crianças febris com disfunção orgânica associada à sepse. Ao contrário, o painel teve de considerar dados indiretos a partir de estudos em adultos. Uma revisão sistemática de pacientes adultos estudou o uso de antipiréticos e os métodos de resfriamento físico, incluindo oito ECRs (1507 pacientes) e oito estudos observacionais (17.432 pacientes) [361]. Este estudo teve mortalidade de 28 dias como resultado primário, com resultados adicionais de mortalidade precoce (ou seja, óbito no dia 14 ou antes), frequência para adquirir infecção em hospitais, frequência de reversão do choque e alterações médias na temperatura corporal, frequência cardíaca e ventilação por minuto. Não foi observada diferença na mortalidade de 28 dias. Os efeitos referentes à mortalidade precoce diferiram entre os estudos randomizados (favoreceu redução da mortalidade com terapia antipirética) e

observacionais (favoreceu aumento de mortalidade com terapia antipirética). Embora a terapia antipirética tenha diminuído com êxito a temperatura corporal, não houve efeitos na frequência cardíaca, ventilação por minuto, reversão do choque ou aquisição de infecções nosocomiais. Este estudo não avaliou as medidas de resultados do conforto do paciente. Com base nos dados disponíveis, não foi possível recomendar a abordagem ideal para febre em crianças com sepse. No entanto, é razoável fornecer terapia antipirética para otimizar o conforto do paciente, reduzir a demanda metabólica sobre determinados cenários clínicos (por exemplo, choque refratário, hipertensão pulmonar) e reduzir temperaturas corporais extremas.

## NUTRIÇÃO

51) Não foi possível fornecer recomendação referente a alimentação enteral trófica/hipercalórica, seguida pelo aumento lento da alimentação enteral completa em contraste com a alimentação enteral completa precoce em crianças com choque séptico ou disfunção orgânica associada à sepse, quando não há contraindicações para alimentação enteral. No entanto, em nossa prática, há preferência por iniciar a nutrição enteral precoce em 48 horas da admissão em crianças com choque séptico ou disfunção orgânica associada à sepse, sem contraindicações para nutrição enteral, além aumentar a nutrição enteral de forma gradual até que os objetivos nutricionais sejam cumpridos.

**Justificativa:** Não há estudos que avaliem a estratégia de avanço da nutrição enteral em crianças com choque séptico ou outras disfunções orgânicas associadas à sepse. As evidências indiretas de um pequeno ECR em crianças gravemente enfermas avaliaram a nutrição enteral precoce (6–24 horas) em contraste com a tardia (> 24 horas) em, respectivamente, 57 e 52 crianças [362]. A alimentação enteral precoce não apresentou nenhum efeito sobre o tempo de permanência da UTIP, mas houve tendência para diminuição de mortalidade no grupo de alimentação precoce (30% em alimentação precoce em contraste com 48% em alimentação tardia;  $p=0,07$ ). Também há evidências indiretas do ensaio EDEN em adultos [363] em que 200 pacientes foram randomizados para receber alimentação enteral completa ou trófica nos primeiros 6 dias. Este estudo não apontou diferença no tempo sem ventilação mecânica, mortalidade em 60 dias ou complicações infecciosas, mas a alimentação enteral trófica foi associada a menos intolerância

gastrointestinal. Visto que nenhum desses estudos foi conclusivo ou diretamente estudou crianças com choque séptico ou outras disfunções orgânicas associadas à sepse, não foi possível fornecer recomendação com base em evidências. No entanto, em crianças gravemente enfermas, foi apresentada uma abordagem gradual para aumento de alimentação enteral a fim de reduzir o tempo necessário para alcançar os objetivos nutricionais [364-367]. Em nossa prática, 60% dos integrantes do painel, sempre ou geralmente, e 20%, às vezes, iniciam a alimentação enteral precoce, em 48 horas da admissão, em crianças com choque séptico ou disfunção orgânica associada à sepse ou choque séptico que não apresentam contra-indicações para a nutrição enteral, enquanto que 20% dos integrantes do painel raramente ou nunca seguem esta prática.

52) Sugerimos não suspender a alimentação enteral exclusivamente com base na administração de agentes vasoativos-inotrópicos (recomendação fraca, qualidade de evidência baixa).

**Observações:** A alimentação enteral não é contraindicada em crianças com choque séptico após ressuscitação hemodinâmica adequada que não mais exija doses progressivas de agentes vasoativos ou na quais o desmame dos agentes vasoativos tenha sido iniciado.

**Justificativa:** Revisamos evidências indiretas de três estudos observacionais (dois retrospectivos e um prospectivo) em populações de crianças cardiopatas/em pós-operatório. Esses estudos relataram que a alimentação enteral foi tolerada em pacientes com diminição/desmame de agentes vasoativos sem aumento de efeitos adversos ou complicações gastrointestinais [368-370]. Em outro estudo de 339 crianças gravemente enfermas, não houve associação entre a alimentação enteral e o desenvolvimento de resultados gastrointestinais graves, tais como vômito, diarreia, distensão abdominal, sangramento, enterocolite necrosante ou perfuração [368]. No entanto, no relatório, a decisão de iniciar a nutrição enteral pode ter sido condicionada pela condição clínica do paciente. Em um estudo retrospectivo de 52 crianças gravemente enfermas, o uso de medicamentos vasoativos não se associou a aumento na tolerância da alimentação ou complicações gastrointestinais [369]. Em um estudo observacional prospectivo de crianças gravemente enfermas que receberam alimentação pós-pilórica, 44 de 65 pacientes (67,7%) com choque e 284 de 461 pacientes (61,6%) sem choque receberam nutrição enteral em 48 horas. Ainda que as complicações

gastrointestinais tenham sido mais comuns em crianças admitidas com choque, não houve relato de associação entre a incidência das complicações do trato digestivo e administração precoce (primeiras 48 horas) ou tardia de nutrição enteral pós-pilórica [370]. Com base nesses estudos, que apesar de fornecerem evidências indiretas, todos constataram consistentemente que a nutrição enteral não se associou a danos, recomendamos não manter a nutrição enteral unicamente porque medicações vasoativas-inotrópicas estão sendo utilizadas. As evidências atuais corroboram o início da nutrição enteral em pacientes hemodinamicamente estáveis que não precisam mais de ressuscitação com fluidos e aumento de doses de agentes vasoativos.

53) Sugerimos a nutrição enteral como o método de alimentação preferencial e que a nutrição parenteral possa ser suspensa nos primeiros 7 dias de admissão na UTIP em crianças com choque séptico ou outras disfunções orgânicas associadas à sepse (recomendação fraca, qualidade de evidências moderada).

**Justificativa:** Não foram publicados estudos referentes a esta questão específica envolvendo nutrição em crianças com choque séptico ou outras disfunções orgânicas associadas à sepse. No entanto, em uma coorte geral de 1.440 crianças gravemente enfermas, em ECR internacional multicêntrico de NP precoce vs. tardio em doenças graves [371], a suspensão da nutrição parenteral durante a primeira semana em UTIP, quando a nutrição enteral foi menor que 80% de objetivo prescrito, foi clinicamente superior ao fornecimento de nutrição parental suplementar em 24 horas de admissão [372]. As análises secundárias do ensaio de PEPaNIC mostraram que a suspensão de NP também foi benéfica em neonatos a termo e crianças que eram desnutridas na admissão [373, 374], embora a suspensão da nutrição parenteral em neonatos a termo também esteja associada ao aumento do risco de hipoglicemia grave [373]. Um acompanhamento de longo prazo por 2 anos após a admissão na UTIP mostrou que a suspensão da nutrição parenteral por 1 semana não afetou a sobrevivência, a antropometria ou o estado de saúde, mas melhorou determinados domínios do desenvolvimento neurocognitivo [375]. Embora os resultados do ensaio PEPaNIC corroborem os resultados de ECRs em adultos, ainda não fica evidente o tempo ideal de nutrição parenteral na criança gravemente enferma com sepse [371, 376-378]. Nossa recomendação tem base em um ensaio e, portanto, as evidências para suspender NP nos primeiros 7 dias de admissão da UTIP são de certeza

moderada e devem ser exploradas ainda utilizando o tempo pragmático de NP na primeira semana, principalmente em neonatos e pacientes gravemente desnutridos.

54) Sugerimos contra a suplementação com emulsões lipídicas específicas em crianças com choque séptico ou outras disfunções orgânicas associadas à sepse (recomendação fraca, qualidade de evidência muito baixa).

**Justificativa:** Em dois ECRs que avaliaram fórmulas imunomoduladoras, incluindo emulsões lipídicas, em crianças gravemente enfermas, os resultados não foram significativamente diferentes [379,380]. Um ECR foi encerrado durante análise preliminar devido ao improvável benefício no método de intervenção [380]. Em outro pequeno ECR foi investigado o uso de alimentação enteral suplementada com ou sem ácidos graxos ômega-3, em 120 crianças gravemente enfermas com sepse [381]. As análises univariadas apresentaram diferença significativa nos mediadores inflamatórios e redução no tempo de internação na UTIP, mas esses benefícios em relação aos resultados não foram evidentes na análise multivariada. Se considerados em conjunto, embora promissores, são disponibilizadas evidências insuficientes para corroborar a suplementação habitual com emulsões lipídicas específicas na sepse pediátrica.

55) Sugerimos contra as medições de rotina de volumes residuais gástricos (VRGs) em crianças com choque séptico ou outras disfunções orgânicas associadas à sepse (recomendação fraca, qualidade de evidência baixa).

**Justificativa:** Embora a medição habitual do VRG seja uma prática relativamente comum em UTIPs, não há evidências diretas em sepse pediátrica. Em um estudo observacional de coorte de dois centros de crianças gravemente enfermas admitidas com uma variedade de diagnósticos, um centro relatou o uso habitual de monitorização do VRG, embora o outro centro não utilizasse medições do VRG [382]. No centro com nutrição enteral avançada sem medições habituais do VRG, não houve aumento na incidência de vômito, pneumonia adquirida por ventilação mecânica ou enterocolite necrosante em comparação a outras UTIP (**Tabela Suplementar 21**, Conteúdo Digital Suplementar 1, <http://links.lww.com/PCC/B139>). Embora existam algumas crianças para as quais a medição do VRG provavelmente seja útil (por exemplo, gastroparesia, onfalocel, gastrosquise), nenhuma evidência

corroborar medidas habituais em todos os pacientes neste momento e, se medido, a VRG não é suficiente para diagnosticar intolerância à nutrição enteral (NE).

56) Sugerimos a administração de alimentação enteral por um tubo gástrico, em vez de tubo de alimentação pós-pilórica, em crianças com choque séptico ou outras disfunções orgânicas associadas à sepse que não têm contra-indicações para alimentação enteral (recomendação fraca, qualidade de evidência baixa).

**Justificativa:** Em três ECRs pequenos, a alimentação enteral gástrica vs. pós-pilórica foi comparada em crianças sob ventilação mecânica com uma variedade de diagnósticos [383-385]. Os resultados relatados incluíram menor ganho calórico com alimentação gástrica e início tardio da alimentação enteral com alimentação pós-pilórica [383,384]. Nenhuma diferença significativa foi constatada na incidência de pneumonia associada à ventilação mecânica entre a alimentação gástrica e pós-pilórica [385]. Com base nesses estudos, não há evidências de que a alimentação pós-pilórica seja benéfica, e há preocupação com possíveis prejuízos pela otimização tardia da nutrição enteral. Portanto, sugerimos que a alimentação com tubo gástrico é fisiológica e, com base nas evidências atuais, e o método preferencial para nutrição enteral. A alimentação pós-pilórica pode ser considerada em pacientes nos quais a alimentação gástrica é contra-indicada (por exemplo, alto risco para aspiração) ou não foi tolerada /avançada e, como consequência, os objetivos nutricionais não foram atingidos.

57) Sugerimos contra o uso de rotina de agentes procinéticos no tratamento de intolerância alimentar em crianças com choque séptico ou outras disfunções orgânicas associadas à sepse (recomendação fraca, qualidade de evidência baixa).

**Justificativa:** Os agentes procinéticos, como metoclopramida e eritromicina, são geralmente utilizados na UTIP na tentativa de reduzir a intolerância alimentar [386]. As evidências indiretas para essa questão foram fornecidas a partir de um único ensaio clínico randomizado e controlado em crianças, que foi uma intervenção combinada de zinco entérico, selênio, glutamina e metoclopramida intravenosa. Em crianças gravemente enfermas, essa intervenção combinada não obteve sucesso na redução do desenvolvimento de sepse ou incidência

de infecção adquirida em hospital em crianças imunocompetentes, embora a intervenção, incluindo a metoclopramida, tenha reduzido a taxa de infecção adquirida em hospital e sepse em crianças imunocomprometidas. No entanto, não é evidente a aplicação deste estudo para crianças que já têm sepse. Os agentes procinéticos também não são isentos de riscos, uma vez que já foram associados ao prolongamento do intervalo QT e arritmias ventriculares [387-389]. Faz-se necessárias investigações adicionais para determinar se os agentes procinéticos são benéficos em pacientes com sepse, principalmente em crianças imunocomprometidas.

58) Sugerimos contra o uso do selênio em crianças com choque séptico ou outras disfunções orgânicas associadas à sepse (recomendação fraca, qualidade de evidência baixa).

**Justificativa:** Embora tenham sido realizadas pesquisas clínicas que analisaram o uso do selênio em adultos e neonatos gravemente enfermos (**Tabela Suplementar 22**, Conteúdo Digital Suplementar 1, <http://links.lww.com/PCC/B139>), não há dados referentes à suplementação de selênio como possível terapia adjuvante para sepse pediátrica. O selênio desempenha função fundamental como cofator para glutatona peroxidase, iodo-tironina desiodinase e tioredoxina [390]. Dessa forma, a deficiência do selênio poderia afetar o metabolismo da tireoide e a resposta ao estresse oxidativo em doenças graves. Além disso, baixas concentrações séricas de selênio são comuns em doenças graves [391, 392] e infecções [393] e têm sido associadas a medidas de estresse oxidativo em neonatos [394] e adultos [395].

Uma revisão sistemática de investigações que analisaram a suplementação de selênio em neonatos pré-termos relatou melhora de resultados, incluindo redução na ocorrência de sepse [396]. Da mesma forma, uma revisão sistemática publicada e uma meta-análise do efeito da suplementação parenteral de selênio em pacientes adultos gravemente enfermos com sepse concluíram que essa intervenção reduziu o risco de mortalidade [397], mas quando a meta-análise foi atualizada para incluir os resultados de um ECR mais recente, não houve diferença na mortalidade naqueles pacientes que receberam ou não suplementação de selênio [50]. Em um ensaio intervencionista que analisou o possível benefício da administração de zinco, selênio, glutamina e metoclopramida em crianças gravemente enfermas, não houve redução na medição do resultado primário, ou seja, o tempo até o primeiro episódio de infecção nosocomial/sepse [380]. Com base na ausência de

ensaios intervencionistas que analisaram a suplementação de selênio no cenário de sepse pediátrica e disfunção de órgãos associados à sepse, não sugerimos seu uso, sendo essa uma recomendação fraca.

59) Sugerimos contra o uso de suplementação de glutamina em crianças com choque séptico ou outras disfunções orgânicas associadas à sepse (recomendação fraca, qualidade de evidências baixa).

**Justificativa:** Durante o estresse catabólico, o corpo humano é incapaz de produzir quantidades adequadas de glutamina e, portanto, sua função essencial é reduzida como fonte de combustível para enterócitos e células imunológicas. Nas últimas duas décadas, várias investigações da administração de glutamina isoladamente e em várias combinações com outros suplementos nutricionais foram realizadas em populações gravemente enfermas [380,398-404], incluindo aquelas com sepse [399, 405-407]. Estudos atuais não demonstraram que glutamina, de nenhuma forma (enteral ou parenteral) e/ou em combinação com outros elementos nutricionais, melhore significativamente a morbidade e mortalidade em bebês, crianças e adultos gravemente enfermos, incluindo aqueles com sepse [408-410] (**Tabela Suplementar 23**, Conteúdo Digital Suplementar 1, <http://links.lww.com/PCC/B139>). No entanto, os estudos de um único elemento que administram apenas glutamina em crianças com sepse e choque séptico são escassos. Um ECR de Jordan et al. [401] randomizou crianças (49 de controle; 49 de intervencionista) com sepse e choque séptico requerendo NP, NP padrão ou NP com suplementação de glutamina com o objetivo de analisar o estresse oxidativo e a resposta inflamatória. Esta investigação corrobora estudos anteriores em populações mais amplas que não apresentaram diferenças na UTIP ( $p = 0,062$ ), no tempo de internação hospitalar ( $p=0,09$ ) ou na mortalidade hospitalar ( $p=0,31$ ). Há dois outros estudos disponíveis referentes à administração de glutamina em combinação com outros elementos para crianças com choque séptico e doença grave [380, 399]. O ECR de Briassoulis et al. [399] analisou crianças com choque séptico que receberam glutamina em combinação com arginina, antioxidantes e ácidos graxos ômega-3. Embora o principal resultado de alterações nas citocinas tenha mostrado ser promissor, nenhuma diferença foi observada entre os grupos para sobrevida hospitalar (80% vs. 87%) ou TDP ( $10,4 \pm 2,2$  vs.  $11,4 \pm 2,5$  dias) [15]. Carcillo et

al. [380] randomizaram 283 indivíduos de oito UTIP para um grupo controle que recebeu fórmula de proteína do soro do leite e um grupo de intervenção que recebeu fórmula com suplementação de zinco, selênio, glutamina e metoclopramida intravenosa. Não houve diferença entre as infecções adquiridas em hospital e sepse clínica por 100 dias ( $p=0,81$ ), tempo de internação na UTIP ( $p=0,16$ ) ou mortalidade de 28 dias (8/139 [5,8%] vs. 15/145 [10,3%]). Os indivíduos deste estudo também foram classificados pela condição imunológica, ao sugerir que a condição imunológica pudesse desempenhar função na eficácia do suplemento nutricional, incluindo a glutamina [411]. No entanto, não há evidências diretas referentes à suplementação de glutamina em crianças com sepse. Assim, não sugerimos o uso da terapia com glutamina em crianças com choque séptico ou outras disfunções orgânicas associadas à sepse até que mais dados sejam disponibilizados.

60) Sugerimos contra o uso de arginina no tratamento de crianças com choque séptico ou outras disfunções orgânicas associadas à sepse (recomendação fraca, qualidade de evidência muito baixa).

**Justificativa:** A redução da disponibilidade de arginina em sepse pode levar à diminuição da síntese endógena de óxido nítrico, perda da regulação microcirculatória e alteração da resposta imune [412-414]. No único ECR pediátrico de suplementação de arginina em crianças com sepse [415], 10 crianças que receberam infusões de arginina apresentaram aumento dos níveis de óxido nítrico e melhora da oxidação de arginina, mas nenhum resultado clínico foi relatado. Em dados indiretos de estudos em adultos, os ECRs de suplementação de L-arginina foram pequenos e relataram efeitos positivos e negativos na mortalidade [416-420]. Um ensaio em adultos com sepse constatou diminuição de mortalidade [418], mas outros estudos não constataram benefícios ou aumento de mortalidade em adultos com sepse [416,419,420]. Alguns autores consideraram melhora de resultados secundários em pacientes com sepse, tais como a redução de complicações de infecções e tempos de internação mais curtos, mas não há evidência da relevância desses resultados e sua aplicabilidade em crianças com sepse diante de possível prejuízo. Portanto, na ausência de evidências de benefícios comprovados, não sugerimos o uso da terapia com arginina em crianças com disfunção orgânica associada à sepse até que mais dados sejam disponibilizados.

61) Sugerimos contra o uso de suplementação de zinco em crianças com choque séptico ou outras disfunções associadas à sepse (recomendação fraca, qualidade de evidência muito baixa).

**Justificativa:** As alterações na homeostase do zinco e associações entre resultados de e níveis de zinco foram relatadas em pacientes gravemente enfermos. Os benefícios da suplementação de zinco foram comprovados em algumas formas de doenças infecciosas. No entanto, não foram realizados ensaios de suplementação de zinco em crianças com sepse. Um ECR em crianças gravemente enfermas que comparou a suplementação diária com zinco, selênio, glutamina e metoclopramida com a proteína do soro do leite foi interrompido durante a análise preliminar devido à inutilidade [380]. Com base em estudos conflitantes na bibliografia em adultos, a suplementação habitual de zinco não é recomendada nas diretrizes nutricionais para adultos gravemente enfermos [421]. Os futuros ECRs que analisam o momento ideal e a dose de zinco em crianças com sepse e choque séptico e seu impacto na resposta imunológica e nos resultados clínicos podem ajudar a responder a essa questão.

62) Sugerimos contra o uso de ácido ascórbico (vitamina C) no tratamento de crianças com choque séptico ou outras disfunções orgânicas associadas à sepse (recomendação fraca, qualidade de evidência muito baixa).

**Justificativa:** O ácido ascórbico (vitamina C) tem múltiplas funções fisiológicas. Sobretudo, no cenário de sepse, a vitamina C é um antioxidante, neutraliza o oxigênio reativo e radicais de nitrogênio, inibe ativação de citocinas pró-inflamatórias, aumenta a síntese de vasopressor endógeno e inibe a replicação bacteriana [422-424]. Adultos com sepse frequentemente apresentam níveis muito baixos de vitamina C. Em um estudo, 88% dos adultos com choque séptico apresentaram hipovitaminose C [425]. Pequenos estudos em adultos sugeriram que o tratamento de pacientes sépticos com vitamina C pode melhorar a disfunção orgânica [426] e reduzir a mortalidade [427]. A vitamina C também tem sido usada como um componente da terapia combinada, normalmente com tiamina e corticosteroides, em adultos com sepse [428]. Um estudo comparou esse tratamento em 47 pacientes adultos com sepse com pacientes com controle histórico [429]. O tratamento foi associado com diminuição da mortalidade hospitalar (RP, 0,13; IC de 95%, 0,04–0,48), menor duração da terapia vasopressora e melhora dos índices de disfunção orgânica (**Tabela Suplementar**

**24, Conteúdo Digital Suplementar 1, <http://links.lww.com/PCC/B139>.**

Atualmente, não há dados sobre o uso da vitamina C em crianças gravemente enfermas ou em sepse pediátrica. A prevalência de níveis baixos de vitamina C em crianças sépticas é desconhecida, e não houve investigação do efeito de suplementação de vitamina C em estudos, isoladamente ou em combinação com outros agentes, no tratamento de sepse pediátrica.

63) Sugerimos contra o uso de tiamina para tratar crianças com disfunção orgânica associada à sepse (recomendação fraca, qualidade de evidências baixa).

**Justificativa:** A tiamina é um fator crucial no metabolismo celular. Em sua forma ativa, o pirofosfato de tiamina é uma coenzima essencial utilizada para gerar energia (trifosfato de adenosina) a partir da glicose. O corpo humano não produz tiamina e, com curta meia-vida e pequenas reservas do corpo, a deficiência da tiamina pode se desenvolver rapidamente (dias) em doenças graves e nutrição inadequada, resultando em prejuízo de metabolismo oxidativo e de carboidratos. Baixas concentrações séricas de tiamina foram relatadas na admissão de adultos e crianças gravemente enfermas com sepse e choque séptico [430-432]. Um estudo que analisou a deficiência de tiamina em crianças admitidas na UTIP mostrou que a baixa concentração sérica de tiamina naqueles pacientes com sepse grave ou choque séptico estava associada à mortalidade (RP, 8,40; IC de 95%, 1,38–51,0) [431]. Em um ECR de 88 adultos com choque séptico (**Tabela Suplementar 25**, Conteúdo Digital Suplementar 1, <http://links.lww.com/PCC/B139>) não houve diferenças entre o tratamento com tiamina e placebo para o resultado primário de alteração nos níveis de lactato ou nos resultados secundários de mortalidade, reversão de choque e tempo de internação [430]. No entanto, na análise *post hoc*, o tratamento com tiamina no subgrupo com deficiência de tiamina, na admissão, foi associado ao menor nível de lactato em 24 horas e menor mortalidade ( $p=0,047$ ). No entanto, são necessárias mais evidências para recomendar se a suplementação de tiamina deve ser usada para tratar crianças com choque séptico ou outras disfunções orgânicas associadas à sepse. Além disso, pode ser importante que essa evidência seja considerada no contexto da condição da tiamina na admissão na UTIP.

64) Sugerimos contra a reposição aguda da deficiência de vitamina D (DVD) para tratamento

de choque séptico ou outras disfunções orgânicas associadas à sepse (recomendação fraca, qualidade de evidência muito baixa).

**Justificativa:** Uma revisão sistemática e meta-análise de 17 estudos, incluindo 2.783 pacientes, apontou que aproximadamente metade das crianças gravemente enfermas tem DVD (nível de 25-hidroxi-vitamina D < 50 nmol/L ou <20 ng/mL) à admissão na UTIP [189]. A DVD também foi associada a maior gravidade da doença, disfunção de múltiplos órgãos e mortalidade, nesses estudos. Seis desses estudos concentraram-se ou analisaram crianças com sepse de forma isolada. Três estudos relataram maior necessidade de agentes vasoativos em crianças com DVD [433-435], embora a mortalidade não tenha sido associada à DVD nesses seis estudos [433-437] (**Tabela Suplementar 26**, Conteúdo Digital Suplementar 1, <http://links.lww.com/PCC/B139>).

Os níveis de vitamina D são reduzidos por ressuscitação com fluidos, o que pode confundir a associação à gravidade e às complicações da doença [434]. Além disso, 1,25(OH)<sub>2</sub>D livre ou biodisponível é a forma ativa que é influenciada pelo nível de proteína ligadora de vitamina D (PLVD) e pelo genótipo PLVD de um paciente, que não foi estimada ou medida em estudos anteriores [438]. Embora os níveis de vitamina D sejam um fator de risco potencialmente modificável por meio da suplementação, uma meta-análise da normalização rápida dos níveis de vitamina D concluiu que esta é melhor alcançada utilizando-se a terapia de ataque que leva em consideração a condição da doença, determina o nível basal de vitamina D e considera o peso do paciente [439-441]. Uma dose de ataque maior que 300.000 unidades internacionais deve ser evitada fora dos ECRs que avaliaram risco e benefício.

A hipervitaminose D está associada com a hipercalcemia e outras complicações graves [442] e as sobredoses de vitamina D podem ser fatais [443]. Nenhum dado atual sustenta que a rápida correção aguda da DVD seja tratamento eficaz no choque séptico ou melhore os resultados de crianças sépticas. Além disso, a medição dos níveis de 1,25(OH)<sub>2</sub>D, atualmente, não é um componente padrão dos cuidados com a sepse, e os métodos para medir com precisão a vitamina D biodisponível ainda não são amplamente validados. No entanto, se a DVD for diagnosticada, a reposição deve ocorrer como parte habitual dos cuidados pediátricos holísticos gerais, de acordo com as diretrizes recomendadas, independentemente da presença de sepse [444].



## PRODUTOS SANGUÍNEOS

65) Sugerimos contra a transfusão de glóbulos vermelhos (TGV), se a concentração de hemoglobina no sangue for maior ou igual a 7 g/dL em crianças hemodinamicamente estabilizadas com choque séptico ou outras disfunções orgânicas associadas à sepse (recomendação fraca, qualidade de evidência baixa).

**Observações:** De acordo com as diretrizes da Iniciativa de Especialização em Anemia e Transfusão (TAXI) de 2018, com a finalidade de TGV, “hemodinamicamente estabilizado” é definido como PAM maior que 2 desvios padrão abaixo do normal para idade e sem aumento nas medicações vasoativas por, no mínimo, 2 horas.

66) Não foi possível fornecer recomendação referente aos limiares de transfusão de hemoglobina para crianças gravemente enfermas com choque séptico instável.

**Justificativa:** O único estudo que avaliou limiares específicos de TGV em crianças com sepse é uma análise *post hoc* de subgrupos dos Requisitos de Transfusão no estudo da UTIP (TRIPICU) [445] (**Tabela Suplementar 27**, Conteúdo Digital Suplementar 1, <http://links.lww.com/PCC/B139>). Este estudo incluiu 137 crianças gravemente enfermas estabilizadas (PAM > 2 desvios padrão abaixo do normal para idade e suporte cardiovascular não elevado por, pelo menos, 2 horas antes do registro) com sepse, com hemoglobina menor ou igual a 9,5 g/dL, em 7 dias após admissão na UTIP. Os pacientes foram randomizados para receber TGV, se a hemoglobina diminuísse para menos que 7,0 g/dL (grupo restrito) ou 9,5 g/dL (grupo liberal). Não foram constatadas diferenças entre o grupo restritivo e o liberal no desfecho primário da síndrome de disfunção de múltiplos órgãos, nova ou progressiva (18,8% vs. 19,1%) ou mortalidade ( $p=0,44$ ). Esses resultados são semelhantes aos da análise primária do estudo TRIPICU [446], bem como em adultos [447]. Nossa sugestão contra a transfusão, se a hemoglobina for maior que 7 g/dL em crianças hemodinamicamente estáveis com sepse, são alinhadas às recomendações do TAXI [448].

Constam dados insuficientes para conduzir a terapia de TGV em crianças com choque séptico instável. Dois ECRs pediátricos comprovaram diminuição da mortalidade quando foi incluída a transfusão de glóbulos vermelhos, com objetivo de obter hemoglobina maior ou igual a 10 (hematócrito

> 30%), como parte de um algoritmo da EGDT visando SvcO<sub>2</sub>, mas não há evidências do impacto de cada componente individual, incluindo transfusão de glóbulos vermelhos [190,449]. Em pacientes adultos gravemente enfermos, o ensaio de Exigências de Transfusão em Choque Séptico randomizou 998 indivíduos com choque séptico para hemoglobina de limiar de transfusão de 7 g/dL ou 9 g/dL [450]. Na randomização, todos os pacientes apresentavam hipotensão (pressão arterial média < 70 mm Hg) e/ou estavam sendo tratados com vasopressores. A mortalidade de noventa dias não apontou diferenças (RR, 0,94; IC de 95%, 0,78–1,09), sugerindo que uma estratégia restritiva de transfusão em adultos sépticos hemodinamicamente instáveis era segura (**Tabela Suplementar 27**, Conteúdo Digital Suplementar 1, <http://links.lww.com/PCC/B139>). A *Surviving Sepsis Campaign* recomenda que a TGV em adultos ocorra somente quando houver diminuição da concentração de hemoglobina para menos que 7,0 g/dL, na ausência de circunstâncias atenuantes, tais como isquemia miocárdica, hipoxemia grave ou hemorragia aguda (recomendação forte, qualidade de evidência alta) [50]. Essa recomendação em adultos também é válida para pacientes hemodinamicamente instáveis.

No entanto, na ausência de dados pediátricos, não é possível fornecer uma recomendação para crianças gravemente enfermas com choque séptico instável.

67) Sugerimos contra a transfusão profilática de plaquetas com base exclusivamente nos níveis de plaquetas em crianças sem sangramento com choque séptico ou outras disfunções orgânicas associadas à sepse e trombocitopenia (recomendação fraca, qualidade de evidência muito baixa).

**Justificativa:** Um estudo observacional comprovou associação entre a administração de transfusões de plaquetas para crianças gravemente enfermas e agravamento de resultados clínicos (**Tabela Suplementar 28**, Conteúdo Digital Suplementar 1, <http://links.lww.com/PCC/B139>), incluindo maior tempo de internação na UTI, disfunção orgânica progressiva e aumento de mortalidade [451]. Podem ser constatadas evidências indiretas em um ECR de 660 bebês nascidos com menos de 34 semanas de gestação, em que a maioria foi tratada para sepse, que comparou um limiar de transfusão de plaquetas de 50.000/mm<sup>3</sup> (limiar alto) com 25.000/mm<sup>3</sup> (limiar baixo) [452]. Mais bebês no grupo de limiar alto versus baixo receberam, no mínimo, uma transfusão de plaquetas (90% vs. 53%). Também, foram observados mais eventos adversos,

incluindo novo sangramento mais intenso ou óbito, no grupo de alto limiar (RP, 1,57; IC de 95%, 1,06–2,32).

Embora evidências existentes não corroborem um limiar de plaquetas no qual a transfusão esteja absolutamente indicada, o risco de sangramento espontâneo pode ser maior em contagens mais baixas de plaquetas, por exemplo, inferiores a 10-20.000/mm<sup>3</sup>. Além disso, algumas populações de crianças trombocitopênicas gravemente enfermas podem ter risco relativamente alto de sangramento, como aquelas com diagnóstico oncológico ou que receberam ECMO. Visto que o limiar no qual os benefícios da transfusão de plaquetas pesam mais que os riscos sejam desconhecidos, o julgamento clínico com base nos fatores de risco do paciente para sangramento, além do nível medido de plaquetas, deve ser exercido de forma prudente.

68) Sugerimos contra a transfusão profilática de plasma em crianças sem sangramento com choque séptico ou outras disfunções orgânicas associadas à sepse e anormalidades de coagulação (recomendação fraca, qualidade de evidências muito baixa).

**Observações:** A transfusão profilática de plasma refere-se a situações em que há anormalidade nos testes laboratoriais de coagulação, mas sem sangramento ativo.

**Justificativa:** Não há dados diretos para atualizar uma recomendação sobre a transfusão profilática de plasma em sepse pediátrica. Um ECR avaliou a transfusão profilática de plasma em crianças gravemente enfermas sem sepse. Pieters et al. [453] randomizaram 81 crianças com menos de 2 anos de idade, necessitando recuperação primordial da craniossinostose para receber plasma utilizando estratégia profilática (na ausência de sangramento) ou reativa (quando o paciente estiver sangrando). O grupo de transfusão profilática recebeu volume significativamente maior de plasma em comparação ao grupo reativo (29,7 vs. 16,1 mL/kg;  $p < 0,001$ ). Apesar de melhora nos valores de coagulação no grupo profilático, não houve diferença nos requisitos de TGV compactadas ou na perda de sangue entre os dois grupos (**Tabela Suplementar 29**, Conteúdo Digital Suplementar 1, <http://links.lww.com/PCC/B139>). Ademais, uma meta-análise publicada em 2012, que incluiu 80 ECRs (maioria em adultos), concluiu que não houve evidências consistentes para benefícios de transfusão profilática de plasma em uma variedade de indicações que foram avaliadas [454]. Os estudos observacionais em crianças gravemente enfermas

constataram que as transfusões de plasma se associaram a agravamento de resultados clínicos [455, 456]. Além disso, a transfusão de plasma, muitas vezes, falha quando se objetiva a correção de testes de coagulação anormais em adultos e crianças gravemente enfermas [456, 457]. Portanto, não sugerimos transfusões profiláticas de plasma em crianças com choque séptico e outras disfunções orgânicas associadas à sepse que não estejam sangrando.

No entanto, algumas populações específicas de pacientes podem se beneficiar de transfusão profilática de plasma, tais como pacientes com agravamento de testes de coagulação com alto risco para coagulopatia intravascular disseminada, crianças com câncer e comorbidade ou crianças com sepse em suporte de vida extracorpóreo.

## TROCA DO PLASMA, SUBSTITUIÇÃO RENAL E SUPORTE EXTRACORPÓREO

69) Sugerimos contra o uso de troca do plasma (*plasma exchange* - PLEX) em crianças com choque séptico ou outras disfunções orgânicas associadas à sepse sem falência múltipla dos órgãos associada à trombocitopenia (*thrombocytopenia-associated multiple organ failure* - TAMOF) (recomendação fraca, qualidade de evidência muito baixa).

70) Não foi possível sugerir como favorável ou desfavorável ao uso de PLEX em crianças com choque séptico ou outras disfunções orgânicas associadas à sepse com TAMOF.

**Justificativa:** A terapêutica PLEX para choque séptico ou disfunção orgânica associada à sepse visa normalizar o meio plasmático de um paciente séptico com inflamação de forma sistêmica. Atualmente, nenhum grande ECR avaliou a PLEX no choque séptico pediátrico ou na disfunção orgânica associada à sepse. Rimmer et al. [458] realizaram meta-análise que incluiu quatro pequenos ECRs que avaliaram a PLEX em pacientes adultos ( $n=128$ ) e pediátricos ( $n=66$ ) com sepse e choque séptico. A PLEX foi associada à redução de mortalidade em adultos (RR, 0,63; IC de 95%, 0,42–0,96), mas não em crianças (RR, 0,96; IC de 95%, 0,28–3,38). No entanto, devido à heterogeneidade da população de pacientes, critérios de inclusão, modalidades técnicas da PLEX (filtração versus centrifugação) e tipos de fluidos de reposição (plasma versus albumina) nesses quatro estudos, bem como os custos e possíveis riscos, a PLEX não pode ser habitualmente recomendada até o momento (**Tabela Suplementar 30**, Conteúdo

Digital Suplementar 1, <http://links.lww.com/PCC/B139>). Da mesma forma, a Sociedade Americana de Aférese recomendou que a “função ideal da terapia de aférese não está estabelecida” na sepse com falência múltipla dos órgãos [459].

A TAMOF é um fenótipo inflamatório da disfunção de múltiplos órgãos, induzida por sepse em crianças que podem ser identificadas clinicamente pelo novo início de trombocitopenia e evolução da disfunção de múltiplos órgãos [460,461]. Autópsias realizadas em pacientes que faleceram com TAMOF revelaram trombose microvascular disseminada em vários órgãos [460]. Esses pacientes apresentaram deficiência na atividade de uma protease de clivagem do fator de Van Willebrand *ADAMTS-13 (activity of a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif)*, com consequente aumento da atividade do fator von Willebrand (VWF) e presença de VWF plasmático gigante [460,462]. A diminuição da atividade de *ADAMTS-13* causa elevados níveis de circulação de FvW de grande escala que induzem ativação plaquetária generalizada e microangiopatia trombótica. Vários mediadores inflamatórios são elevados na sepse, podendo inibir ou inativar *ADAMTS-13*, incluindo interleucina-6, elastase de granulócitos, plasmina, trombina, hemoglobina livre de células, toxinas Shiga e auto-anticorpo de imunoglobulina G [463-468].

Três estudos avaliaram a utilidade da PLEX em crianças com sepse e TAMOF [460, 469, 470]. No maior e mais recente estudo (n=81), Fortenberry et al. [469] relataram que a PLEX foi associada a menor mortalidade de 28 dias pela análise multivariada (RR ajustada, 0,45; IC de 95%, 0,23–0,90) e pela ponderação de índices de propensão (RR ajustada, 0,46; IC de 95%, 0,22–0,97). Em um estudo retrospectivo de coorte da rede TAMOF turca (n=42), a PLEX associou-se com a menor mortalidade de 28 dias em comparação com o grupo sem PLEX (27% vs. 70%; p=0,004) [470]. No terceiro estudo, Nguyen et al. [460] randomizaram 10 crianças para terapia PLEX ou terapia padrão. Os 5 pacientes que receberam PLEX tiveram restauração da atividade de *ADAMTS-13* e maior sobrevida (5/5) em comparação com a terapia padrão (1/5; p <0,05). Se considerados em conjunto, esses dados corroboram uma justificativa biológica para o uso da PLEX na TAMOF, ou seja, a remoção de inibidores patológicos de *ADAMTS-13* e FvW de grande escala, bem como a restauração da atividade de *ADAMTS-13*. Essa abordagem para uso da PLEX é semelhante à justificativa para o uso da PLEX em púrpura trombocitopênica trombótica [471]. Embora

o painel reconheça possível benefício para PLEX e encorage um ECR para melhor definir a utilidade da PLEX em crianças com sepse e TAMOF, não foi possível fornecer uma recomendação com base nos dados existentes.

71) Sugerimos o uso da terapia de substituição renal (TSR) para evitar ou tratar a sobrecarga de fluidos em crianças com choque séptico ou outras disfunções orgânicas associadas à sepse que não respondem à restrição de fluidos e terapia diurética (recomendação fraca, qualidade de evidência muito baixa).

**Justificativa:** A terapia de substituição renal está sendo cada vez mais utilizada em UTIP para quadros clínicos renais e não-renais. A justificativa para terapia de substituição renal no choque séptico inclui sobrecarga de fluidos iminente ou estabelecida após a ressuscitação inicial ou para remoção de citocinas, reversão da coagulopatia, tamponamento de acidose láctica, tratamento da lesão renal aguda ou uma combinação desses fatores. A terapia de substituição renal contínua (TSRC) pode ser útil para tratar sobrecarga de fluidos estabelecida ou evitar a sobrecarga adicional de fluidos ao permitir administração de volume liberal para nutrição, antimicrobianos e outros medicamentos, sedação e transfusões. Além disso, determinadas técnicas de purificação contínua podem auxiliar na regulação da inflamação sistêmica e promover a recuperação renal [472]. Foi comprovado que a sobrecarga de fluidos ocasiona aumento de morbidade e mortalidade em várias unidades de terapia intensiva, e há associação favorável documentada de TSRC na sobrecarga de fluidos [473].

No entanto, não há estudos de alta qualidade em crianças gravemente enfermas com sepse para determinar diretamente se a TSR é definitivamente benéfica em comparação com diuréticos e/ou restrição de fluidos. A maioria dos dados vem de estudos em adultos, cujos resultados variaram de mortalidade à UTI, bem como dias sem ventilação e vasoativos. Um estudo abordou o momento de início da TSRC em 27 crianças com sepse e disfunção de múltiplos órgãos, comprovando que a TSRC estava associada à aumento da sobrevida quando iniciada em 48 horas da admissão, em comparação com aquelas iniciadas após 48 horas da admissão (61% vs. 33%; p <0,001). No entanto, o momento de início da TSRC ficou a critério da equipe de tratamento, aumentando a preocupação por confusão entre os grupos, e todos os pacientes em ambos os grupos experimentaram normalização da função renal [474].

(**Tabela Suplementar 31**, Conteúdo Digital Suplementar 1, <http://links.lww.com/PCC/B139>).

Os possíveis benefícios de TSRC devem também ser ponderados em contraste com os possíveis riscos, incluindo a necessidade de um cateter invasivo, custos, disponibilidade limitada em alguns centros, necessidade de especialistas clínicos e especialistas em enfermagem e o desafio de um tempo ideal (por exemplo, após ressuscitação para remoção de fluidos ou anteriormente para liberação de citocinas agudas). Portanto, como estratégia inicial de tratamento, consideramos que a restrição de fluidos e o uso de diuréticos sejam razoáveis na presença de sobrecarga de fluidos iminente ou estabelecida, sendo a TSRC reservada como uma opção de segunda linha para evitar ou tratar a sobrecarga de fluidos em crianças com choque séptico ou outras disfunções orgânicas associadas à sepse que não respondem à restrição de fluidos e à terapia diurética.

72) Sugerimos contra a hemofiltração de alto volume (*high-volume hemofiltration* - HVHF) em relação a hemofiltração padrão em crianças com choque séptico ou outras disfunções orgânicas associadas à sepse que forem tratadas com terapia de substituição renal (recomendação fraca, qualidade de evidência baixa).

**Justificativa:** A HVHF para pacientes gravemente enfermos com choque séptico e LRA é uma estratégia interessante para manter o equilíbrio acidobásico e a homeostase de fluidos ou para obter um possível efeito imunomodulatório em sepse, pela remoção de toxinas e outros mediadores inflamatórios, principalmente citocinas que contribuem para lesão e disfunção de órgãos.

Em adultos, o uso de taxas mais altas de fluxo de TSRC (> 35 mL/kg/hora de filtração-diálise), embora inicialmente favorável, não apresentou benefício na mortalidade global em meta-análise e ECRs subsequentes. Uma revisão de Cochrane de 2017 não constatou benefício significativo na mortalidade, gravidade da disfunção orgânica, tempo de internação ou efeitos adversos com a HVHF versus taxas padrões de hemofiltração em adultos gravemente enfermos [475]. De forma notável, os resultados desta meta-análise indicam que pouquíssimos estudos foram realizados para investigar o uso de HVHF em pacientes gravemente enfermos com choque séptico (quatro estudos, totalizando 201 participantes).

Em um estudo que envolveu 155 pacientes pediátricos com sepse grave, o tratamento de HVHF não reduziu de forma significativa a mortalidade de 28 dias em comparação com HVHF de volume

padrão. Ademais, não houve reduções significantes em níveis plasmáticos de mediadores inflamatórios ou na melhora de variáveis hemodinâmicas para HVHF. No entanto, a incidência de hiperglicemia foi significativamente maior no grupo HVHF do que no grupo CVVH [476] (**Tabela Suplementar 32**, Conteúdo Digital Suplementar 1, <http://links.lww.com/PCC/B139>).

73) Sugerimos o uso de ECMO venoso em crianças com SDRAP e hipóxia refratária (recomendação fraca, qualidade de evidência muito baixa).

**Justificativa:** Há mais de 40 anos, foi introduzida a ECMO para auxiliar pacientes com insuficiência respiratória e/ou cardíaca reversíveis, mas grave, refratária à terapia médica convencional. Dessa forma, as crianças com SDRAP induzida por sepse com risco de vida são geralmente consideradas como candidatas para o resgate de ECMO [477], e a PALICC aprovou a ECMO no tratamento da hipóxia refratária [24]. O uso de ECMO em sepse pediátrica aumentou na última década [478,479], mas a melhora da sobrevida ainda precisa ser determinada [480]. Até a presente data, não foi publicado nenhum ECT que avaliou o efeito de ECMO sobre o resultado em sepse pediátrica. Na ausência desses dados, ao utilizar a correspondência do índice de propensão, Barbaro et al. [481] relataram que crianças com SDRAP grave que foram registradas no ensaio RESTORE apresentaram taxas de mortalidade semelhantes quando tratadas por ECMO (15/61, 25%) em comparação com aquelas que não foram (18/61, 30%) [482] (**Tabela Suplementar 33**, Conteúdo Digital Suplementar 1, <http://links.lww.com/PCC/B139>). As pesquisas estão em andamento para determinar o momento ideal pré-ECMO [483], visto que as medidas de disfunção renal, hepática, neurológica e hematológica e, principalmente, a presença de infecções da corrente sanguínea, parecem discriminar melhor o risco de mortalidade que os índices pediátricos tradicionais de gravidade de doenças, como o PRISM, Índice Pediátrico de Mortalidade e Disfunção Orgânica Pediátrica. Evidentemente, a ECMO não está disponível em todo o mundo, e a transferência de pacientes altamente instáveis para níveis mais altos de cuidados que oferecem essa terapia pode trazer riscos significativos. No entanto, dados em adultos e crianças sugerem possível associação com a melhora da mortalidade, principalmente se a transferência for para centros de ECMO de alto volume de pacientes [484,485].

74) Sugerimos o uso da ECMO venoarterial como terapia de resgate em crianças com choque séptico somente se este for refratário a todos os outros tratamentos (recomendação fraca, qualidade de evidência muito baixa).

**Justificativa:** Há vários relatos anedóticos de uso de ECMO venoarterial no tratamento de choque séptico refratário a fluido (CSRF) em crianças. Os relatos mais recentes sugerem que a ECMO venoarterial pode estar associada a melhor sobrevida que a terapia convencional, bem como estratégias para maximizar as taxas de fluxo para reverter o choque, e a disfunção de múltiplos órgãos podem desempenhar função importante [486, 487]. No entanto, uma preocupação considerável envolve os riscos dessa terapia altamente invasiva, como hemorragia e eventos tromboembólicos.

O mais recente e maior relatório da ECMO venoarterial em 44 pacientes pediátricos com CSRF secundário, para infecção bacteriana, viral ou fúngica admitidos em sete UTIP terciárias em cinco países diferentes, comparou seu resultado em 120 crianças com CSRF tratadas por terapia convencional [488]. A inclusão no estudo exigiu que as crianças atendessem a três dos quatro critérios para choque séptico grave nas primeiras 24 horas de internação na UTI: pH arterial menor ou igual a 7,15, lactato arterial maior ou igual a 4,0 mmol/L, excesso de base inferior ou igual a -10 mmol/L e parada cardíaca no hospital. Os pacientes eram descartados se apresentassem cardiopatia congênita cianótica, miocardite ou parada cardíaca fora do hospital. Os resultados não apresentaram diferença significativa na sobrevida à alta hospitalar (50% na coorte de ECMO venoarterial vs. 40% na coorte de terapia convencional). A sobrevida foi significativamente maior em pacientes que receberam altos fluxos de ECMO (> 150 mL/kg/min às 4 horas após a instituição da ECMO) em comparação com crianças que receberam fluxos padrões de ECMO ou sem ECMO (**Tabela Suplementar 34**, Conteúdo Digital Suplementar 1, <http://links.lww.com/PCC/B139>).

O possível uso da ECMO venoarterial para CSRF sugere que a definição de CSRF deve ser padronizada nas instituições. Até o momento, não há uma definição universal de CSRF em crianças. Uma definição publicada que poderia ser aplicada é da Sociedade Europeia de Terapia Intensiva Pediátrica e Neonatal [10]. A definição sugerida para CSRF foi lactato sanguíneo maior que 8 mmol/L ou aumento de 1 mmol/L de lactato após 6 horas de ressuscitação e alta dependência de medicação vasoativa (índice vasopressor-inotrópico > 200) ou disfunção miocárdica definida como ocorrência de parada

cardíaca responsiva à ressuscitação em UTIP ou resultados de ultrassom cardíaco com fração de ejeção do ventrículo esquerdo inferior a 25% ou índice cardíaco inferior a 2,2 L/min/m<sup>2</sup>.

## IMUNOGLOBULINAS

75) Sugerimos contra o uso habitual de imunoglobulina intravenosa (IgIV) em crianças com choque séptico ou outras disfunções orgânicas associadas à sepse (recomendação fraca, qualidade de evidência baixa).

**Observações:** Ainda que o uso habitual de IgIV não seja recomendado, os pacientes selecionados podem se beneficiar desse tratamento.

**Justificativa:** A justificativa proposta para a IgIV em infecções graves é potencializar a imunidade passiva por neutralização de toxinas bacterianas, promovendo a opsonização de bactérias e a inibição da proliferação de células imunológicas e mediadores inflamatórios. No entanto, a IgIV tem considerável variabilidade entre lotes, e sua verdadeira atividade biológica não é evidente. Não há estudos de alta qualidade da IgIV em crianças gravemente enfermas com sepse, e pequenos estudos observacionais relataram resultados conflitantes [489]. Um ECR de IgIV policlonal em 100 crianças com sepse comprovou redução na mortalidade (28% vs. 44%), tempo de internação (6 vs. 9 dias) e menos progressão para complicações (8% vs. 32%) [490]. No entanto, estudo multicêntrico mais recente da IgIV policlonal em 3.493 neonatos com suspeita ou comprovação de infecção grave não constatou diferenças significativas na mortalidade ou incapacidade grave [491]. Outros estudos foram realizados com anticorpos monoclonais específicos (por exemplo, anticorpo monoclonal em contraste com a endotoxina em crianças com choque séptico meningocócico), mas não há dados definitivos para corroborar o benefício geral da imunoglobulina policlonal em neonatos ou crianças com choque séptico até o momento. Os dados de pacientes adultos com choque séptico também não corroboram benefício com uso rotineiro da IgIV [492], embora a administração de IgIV policlonal enriquecida com imunoglobulina M e imunoglobulina A tenha mostrado possível eficácia [493] (**Tabela Suplementar 35**, Conteúdo Digital Suplementar 1, <http://links.lww.com/PCC/B139>).

Para pacientes com síndrome de choque tóxico, principalmente aqueles com etiologia estreptocócica, a IgIV policlonal pode ter utilidade clínica [494]. Outras possíveis populações pediátricas que podem se beneficiar da IgIV em sepse são aquelas com

fasceíte necrosante (embora as evidências em adultos não corroborem o uso [495, 496]), e aqueles com imunodeficiências humorais primárias ou crianças imunocomprometidas com baixos níveis de imunoglobulina documentados.

## PROFILAXIA

76) Sugerimos contra o uso habitual da profilaxia de úlcera por estresse em crianças gravemente enfermas com choque séptico ou outras disfunções orgânicas associadas à sepse, exceto por pacientes de alto risco (recomendação fraca, qualidade de evidência muito baixa).

**Observações:** Embora a profilaxia habitual para úlcera por estresse não seja recomendada, alguns pacientes de alto risco podem se beneficiar da profilaxia. Estudos corroboraram o benefício da profilaxia para úlcera por estresse quando a taxa basal de sangramento, clinicamente importante, é de aproximadamente 13%.

**Justificativa:** A profilaxia de úlcera por estresse não deve ser administrada habitualmente em crianças com choque séptico ou outras disfunções orgânicas associadas à sepse, pois há falta de evidências para benefícios [497] e poderá aumentar o risco de efeitos adversos, tais como a pneumonia ou infecção por *C. difficile* (anteriormente chamado de Clostridium) [498]. Em vez da administração universal e habitual da profilaxia de úlcera por estresse, os pacientes devem ser avaliados individualmente em relação à presença de fatores de risco de sangramento gastrointestinal clinicamente importantes, incluindo disfunção de múltiplos órgãos [499], ventilação mecânica prolongada (> 48 horas), coagulopatia, choque persistente e tratamento com corticosteroides e agentes anti-inflamatórios não esteroides [500].

O risco de sangramento gastrointestinal também é reduzido pela proteção da mucosa introduzida pela alimentação gástrica. Portanto, a nutrição enteral precoce pode ser uma alternativa viável à profilaxia farmacológica da úlcera por estresse. Uma meta-análise de 1.836 pacientes adultos relatou que, na presença de nutrição enteral, a profilaxia farmacológica da úlcera de estresse não alterou significativamente o risco de sangramento gastrointestinal. De forma notável, naqueles pacientes que receberam nutrição enteral e foram tratados com profilaxia para úlcera de estresse, o risco de pneumonia aumentou em comparação com pacientes não tratados com profilaxia para úlcera por estresse (RP, 2,81; IC de 95%, 1,2–6,6) [501] (**Tabela Suplementar 36**, Conteúdo Digital Suplementar 1, <http://links.lww.com/PCC/B139>).

77) Sugerimos contra a profilaxia habitual para trombose venosa profunda (TVP) (mecânica ou farmacológica) em crianças gravemente enfermas com choque séptico ou outras disfunções orgânicas associadas à sepse, mas os possíveis benefícios podem superar os riscos e custos em populações específicas (recomendação fraca, qualidade de evidência baixa).

**Justificativa:** Um ECR clínico aberto de heparina de baixo peso molecular para prevenir trombose associada a CVC na UTIP foi encerrado precocemente por causa do recrutamento deficiente [502]. Onze dos 78 pacientes (14,1%) randomizados para reviparina apresentaram TVP comprovada em venograma, em contraste com 10 de 80 controles (12,5%) (RP, 1,15; IC de 95%, 0,42–3,23). Três eventos adversos (sangramento grave ou óbito) ocorreram no grupo controle e nenhum óbito ocorreu por tromboembolismo venoso (**Tabela Suplementar 37**, Conteúdo Digital Suplementar 1, <http://links.lww.com/PCC/B139>). Uma subsequente revisão sistemática constatou que a qualidade de evidências é baixa e que é desconhecida a eficácia da heparina de baixo peso molecular na prevenção de trombose associada a CVC [503]. Cabe destacar que esses estudos foram específicos para crianças com CVC que podem ou não ter sepse e que podem não se aplicar ao risco tromboembólico geral em crianças com sepse. Embora os CVCs representem o principal fator de risco para TVP em bebês [504], crianças mais velhas podem ter outros fatores de risco. Por exemplo, o risco de TVP aumenta na adolescência, obesidade, câncer e naqueles pacientes com várias condições médicas, principalmente doenças renais e cardíacas [505, 506]. Atualmente, não se sabe se determinadas populações de alto risco de crianças com sepse podem se beneficiar da profilaxia da TVP.

## LACUNAS DO CONHECIMENTO E OPORTUNIDADES DE PESQUISA

Este relatório do painel de diretrizes pediátricas da *Surviving Sepsis Campaign* (SSC) abrange as cinco principais áreas do tópico (ou seja, reconhecimento precoce e infecção, hemodinâmica, ventilação, terapias endócrinas e metabólicas) com um total de 77 recomendações decorrentes de 67 questões referentes ao PICO. Na revisão dessas análises com base em evidências, fica evidente que, para muitas questões referentes ao PICO, a revisão bibliográfica deixou de identificar dados suficientes para desenvolver recomendações fortes (ou ainda fracas em alguns casos) para crianças gravemente enfermas

com choque séptico ou outras disfunções orgânicas associadas à sepse. Ao mesmo tempo, essas diretrizes pediátricas da SSC também identificaram lacunas que podem atualizar futuras oportunidades de pesquisas. Na medida em que novas pesquisas preencherem a base de evidências, essas podem ser utilizadas para desenvolver futuras confirmações de diretrizes pediátricas da SSC, criando um ciclo concebido para aumentar as evidências e a quantidade de recomendações sólidas no futuro. É necessário maior esclarecimento nos estudos informativos de patofisiologia e nos ECRs bem projetados, e os participantes do painel os descreveram no texto. O projeto de pesquisas futuras significativas e eficazes deve ser informado pelas necessidades identificadas por experiência clínica coletiva dentro do painel.

No geral, o processo de desenvolvimento das diretrizes pediátricas da SSC gerou, no mínimo, 29 questões patofisiológicas que justificam estudos adicionais e 23 ECRs (ou seja, total de 25 estudos). Apresentamos essas questões como oportunidades de pesquisas, mas ainda não as priorizamos como oportunidades em uma agenda oficial de pesquisa (**Tabela 6**). Vislumbramos que muitas das questões patofisiológicas podem ser adotadas por grupos individuais de pesquisa, e esperamos que o documento de diretrizes pediátricas da SSC sirva

como um modelo atual de evidências que melhor preenchem as lacunas em nosso conhecimento. Por outro lado, os ECRs necessários necessitarão de esforços coordenados nacionais e internacionais, e nossa comunidade precisará priorizar os estudos mais apropriados em diferentes fases de tratamento (ou seja, reconhecimento, ressuscitação com fluidos, primeiras 48 horas).

## AGRADECIMENTOS

Gostaríamos de agradecer a Darlene Barkman, MA, e Janna Pogers, PT, MPT, NCS, CSRS, por seus comentários atentos e elucidativos da perspectiva dos pais de crianças com sepse. Suas contribuições, principalmente relacionada à classificação da importância dos resultados a serem considerados por pesquisa bibliográfica, forneceu uma orientação valiosa ao painel. Também gostaríamos de agradecer a Rebecca Skidmore e James D. Medd por sua dedicação ao conduzir as pesquisas bibliográficas dos cinco grupos. Suas experiências e profissionalismo contribuíram muito para a publicação final. Por fim, agradecemos ainda a Deborah L. McBride pelo gerenciamento do projeto e apoio editorial.

**TABELA 6 - Lacunas do conhecimento e oportunidades de pesquisas (consulte as recomendações enumeradas nas diretrizes e Anexo 1)**

Subgrupo	Patofisiologia	Ensaio clínico
Triagem, diagnóstico e tratamento sistemático da sepse: quatro estudos patofisiológicos e dois ECRs	Algoritmos de protocolos de triagem da MQ para reconhecer a deterioração clínica (vide Rec. 1). Definir nível ideal de hiperlactatemia (vide Rec. 2) Protocolo/diretriz para tratamento (vide Rec. 3) Novas tecnologias moleculares para identificar patógenos antes do resultado positivo de hemoculturas ou após administração de antibióticos (vide Rec. 4)	Reconhecimento da sepse pediátrica (vide Rec. 1) A medição inicial ou serial do lactato sanguíneo influencia diretamente a avaliação e/ou tratamento (vide Rec. 2)
Terapia antimicrobiana: sete estudos patofisiológicos	A definição de antimicrobianos “oportunos” em um pacote de cuidados iniciais (vide Rec. 5 e 6). A métrica de MQ para avaliar antimicrobianos desnecessários (vide Rec. 7). Limiares da taxa de resistência antimicrobiana para auxiliar na decisão referente à necessidade de acrescentar glicopeptídeo ou segundo agente contra gram-negativo (vide Rec. 10 e 11). Alteração na farmacocinética e farmacodinâmica de antimicrobianos (vide Rec. 12) A relação entre os programas de administração antimicrobiana e diminuição na resistência antimicrobiana (vide Rec. 13)	-

	<p>O uso da procalcitonina como um guia para terapia antimicrobiana e relação com o resultado (vide Rec. 13)</p> <p>Os determinantes da duração ideal da terapia antimicrobiana (vide Rec. 14)</p>	
Controle de origem: um estudo de patofisiologia	Função do controle de origem (vide Rec. 15 e 16)	-
Fluidoterapia: um estudo patofisiológico e dois ECRs	Aspectos do reconhecimento precoce da sobrecarga de fluidos (vide Rec. 17-19)	<p>Marcadores clínicos de débito cardíaco para guiar a ressuscitação com fluidos (vide Rec. 17-19)</p> <p>Cristaloide balanceado vs. solução salina a 0,9% (vide Rec. 21)</p>
Monitorização hemodinâmica: dois ECRs	-	<p>Alvos hemodinâmicos específicos (percentil de pressão arterial média de &gt;5 vs. &gt; 50)</p> <p>Ressuscitação guiada por lactato (vide Rec. 27)</p>
Medicamentos vasoativos: três estudos patofisiológicos	<p>A escolha da infusão vasoativa de primeira linha (vide Rec. 30).</p> <p>O limiar ideal para utilizar infusão contínua de vasopressão (vide rec. 32)</p> <p>O uso e efeitos dos inodilatadores (vide Rec. 33)</p>	-
Ventilação: quatro estudos patofisiológicos e cinco ECRs	<p>Modalidades não-invasivas para identificar a necessidade de ventilação mecânica precoce (vide Rec. 36)</p> <p>Ventilação mecânica não-invasiva precoce vs. ventilação mecânica invasiva em SDRAP induzida por sepse reduzem a necessidade de subsequente ventilação mecânica invasiva (vide Rec. 36)</p> <p>A abordagem ideal para definição de PEEP em ventilação mecânica para SDRAP induzida por sepse (vide Rec. 37)</p> <p>O uso de manobras de recrutamento em ventilação mecânica para SDRAP induzida por sepse (vide Rec. 38)</p>	<p>Intubação traqueal tardia vs. precoce para choque refratário sem insuficiência respiratória (vide Rec. 34)</p> <p>Durante a ventilação mecânica, a estratégia de PEEP baixa vs. moderada para SDRAP induzida por sepse (vide Rec. 37)</p> <p>Durante a ventilação mecânica, a posição prona em SDRAP grave induzida por sepse (ECR atual necessitará de análise secundária deste subgrupo) (vide Rec. 39)</p> <p>Ventilação oscilatória de alta frequência vs. ventilação mecânica convencional em SDRAP grave induzida por sepse (ECR atual necessitará de análise secundária deste subgrupo) (vide Rec. 42)</p> <p>O agente de bloqueio neuromuscular durante a ventilação mecânica para SDRAP grave induzida por sepse (ECR atual necessitará de análise secundária deste subgrupo) (vide Rec. 43)</p>
Corticosteroides: um ECR	-	Corticosteroides adjuvantes para choque séptico refratário (vide Rec. 45)
Terapias endócrina e metabólica: dois estudos patofisiológico e um ECR	<p>O alvo de glicose ideal (entre 140 a 180 mg/dL) necessitando controle com insulina em crianças com choque séptico ou outras disfunções orgânicas associadas à sepse (vide Rec. 47)</p> <p>Hipocalcemia e suplementos em crianças com choque séptico ou outras disfunções orgânicas associadas à sepse (vide Rec. 48)</p>	Tratamento de febre em crianças com choque séptico ou outras disfunções orgânicas associadas à sepse (vide Rec. 50)
Nutrição: três estudos patofisiológicos e sete ECRs	<p>Efeitos de solução lipídica na fisiologia inflamatória (vide Rec. 54)</p> <p>A função dos agentes procinéticos em crianças imunocomprometidas com choque séptico ou outras disfunções orgânicas associadas à sepse (vide Rec. 57)</p>	<p>A nutrição enteral precoce vs. tardia em crianças com choque séptico ou outras disfunções orgânicas associadas à sepse (vide Rec. 51, 52 e 53).</p> <p>A alimentação enteral contínua ou em bólus em crianças com choque séptico ou outras</p>



	A predominância de baixos níveis séricos de vitamina C em crianças com choque séptico ou outras disfunções orgânicas associadas à sepse (vide Rec. 62)	disfunções orgânicas associadas à sepse (vide Rec. 51, 52 e 53) Nutrição vs. nutrição parenteral nos primeiros 7 dias de tratamento de crianças com choque séptico ou outras disfunções orgânicas associadas à sepse (vide Rec. 53) Suplementos dietéticos (selênio, glutamina, arginina, zinco) em crianças com choque séptico ou outras disfunções orgânicas associadas à sepse (vide Rec. 58, 59, 60 e 61) Suplementação de Vitamina C em crianças com choque séptico ou outras disfunções orgânicas associadas à sepse (vide Rec. 62) A suplementação e a deficiência de tiamina em crianças com choque séptico ou outras disfunções orgânicas associadas à sepse (vide Rec. 63) A suplementação e a deficiência de vitamina D em crianças com choque séptico ou outras disfunções orgânicas associadas à sepse (vide Rec. 64)
Produtos sanguíneos: dois estudos patofisiológicos	O nível de hemoglobina ideal em crianças com choque séptico ou outras disfunções orgânicas associadas à sepse (vide Rec. 65 e 66) O limiar em que os benefícios de transfusão plaquetária pesam mais que os riscos em crianças com choque séptico ou outras disfunções orgânicas associadas à sepse (vide Rec. 67)	-
Troca do plasma, substituição renal e suporte extracorpóreo: dois estudos patofisiológicos e dois ECRs	Abordagem e tempo ideal para ECMO em choque refratário (vide Rec. 74) Para definir a candidatura pré-ECMO (vide Rec. 73 e 74)	A troca do plasma em crianças com choque séptico ou disfunções orgânicas associadas à sepse com insuficiência orgânica associada à trombocitopenia (vide Rec. 70) A terapia de substituição renal vs. diurética nas primeiras 48 horas em crianças com choque séptico ou outras disfunções orgânicas associadas à sepse (vide Rec. 71-72)
Imunoglobulinas	-	-
Profilaxia: um ECR	-	Profilaxia de úlcera por estresse em relação à alimentação em crianças com choque séptico ou outras disfunções orgânicas associadas à sepse (vide Rec. 76)

ECMO - oxigenação por membrana extracorpórea; SDRAP - síndrome do desconforto respiratório agudo pediátrica; PEEP - pressão positiva expiratória final; MQ - melhoria de qualidade; ECR - ensaio clínico randomizado, Rec. - número de recomendação.

Dr. Weiss e Peters atuaram como mediadores no gerenciamento e adjudicação de interesses em conflitos durante todo o processo de diretrizes, seguindo procedimentos operacionais padrões estabelecidos pela Sociedade de Medicina de Cuidados Críticos (SNCC) e aprovados pela Sociedade Europeia de Medicina de Cuidados Intensivos. O Dr. Weiss participa dos Pesquisadores de Lesão Pulmonar Aguda Pediátrica e Sepse (PALISI) e da Sociedade de Choques. O Dr. Peters participa do grupo de estudo PICS do Reino Unido (vice-presidente) e testemunhou como testemunha especialista em casos de

negligência clínica, causas de lesões. O Dr. Agus participa da Academia Americana de Pediatria (AAP), Sociedades Acadêmicas Pediátricas (PAS), Sociedade Americana de Pediatria, Sociedade de Pesquisa Pediátrica e Sociedade Americana de Investigação Clínica e testemunhou como testemunha especializada em casos relacionados a UTI e/ou endocrinologia em crianças. A Dra. Flori participa do Capítulo Estadual da Sociedade Torácica Americana (STA) (Membro do Conselho Executivo - Capítulos do Estado de Michigan e da Califórnia) e da Rede PALISI, concede financiamento da Gerber Foundation (membro do comitê de

direção para vários estudos que estão sendo implementados através da Rede de fundos internos, governamentais ou outro financiamento de Subsídio da Fundação). O Dr. Nadel recebeu o financiamento da La Jolla Pharmaceutical (consultoria) e participa da Sociedade Europeia de Terapia Intensiva Pediátrica e Neonatal (ESPNIC) (Presidente Médico). O Dr. Brierley participa da ESPNIC, e a Dr. Carrol participa do Instituto Nacional de Excelência em Saúde e Cuidados (NICE) (comitê do Conselho Consultivo para Diagnóstico) e Institutos Nacionais de Pesquisa em Saúde (dois comitês científicos, i4i e DTF). O Dr. Cheifetz participa da Associação Americana de Cuidados Respiratórios e ATS (atividades voluntárias) e testemunhou como testemunha especialista em casos de negligência médica, é consultor da Philips e colaborador do Up-to-Date. O Dr. Cies recebeu financiamento da Allergan, Merck, Thermo Fisher Scientific e Atlantic Diagnostic Laboratories (consultor) e participa do Grupo de Advocacia em Farmácia Pediátrica (múltiplos cargos), da Sociedade de Farmacêuticos de Doenças Infecciosas (Vice-Presidente do Comitê de Assessoria entre Organizações) e a Faculdade Americana de Farmacêuticos Clínicos (membro e colega). O Dr. Cruz testemunhou como testemunha especialista em casos de crianças com meningite relacionada à tuberculose e é editor associado da Pediatrics. O Dr. De Luca atua como Presidente Médico, eleito no Comitê Executivo da ESPNIC, atuou como consultor e conferencista no conselho consultivo externo e recebeu subsídios de pesquisa e educação da Chiesi Farmaceutici SpA e AbbVie, bem como subsídios de viagem da AbbVie, foi palestrante da Philips, Radiometer e Waire. O Dr. Faust atuou como presidente do Comitê de Diretrizes da NICE do Reino Unido para Sepsis em Crianças e Adultos publicado em 2016 e para a doença de Lyme, publicada em 2018, atua como representante regional do Grupo de Referência Clínica da Inglaterra e NHS do Reino Unido para representação de atendimento especializado em medicina pediátrica (imunologia e infecção). O Dr. Hall recebe financiamento da La Jolla Pharmaceuticals (consultor do comitê de monitoramento de segurança de dados para um ensaio clínico de uma terapêutica para sepsis) e participa do ATS (editor online do clube de periódicos) e do Conselho Americano de Pediatria (sub-conselho de Medicina de Cuidados Críticos). O Dr. Ishimine participa do SAEM (Co-Presidente da Conferência de Consenso), Conselho Americano de Pediatria/Conselho Americano de Medicina de Emergência (ex-presidente imediato do Subgrupo de Medicina Pediátrica de Emergência) e Faculdade Americana de Médicos de Emergência (Comitê de Medicina Pediátrica de Emergência). O Dr. Javouhey recebeu financiamento da CSL Behring (ensaio sobre imunoglobulinas intravenosas em síndrome do choque tóxico em crianças). O Dr. Karam participa do BloodNet, PALISI, ISBT, AABB e CCCTG. O Dr.

Kneyber participa da Sociedade Europeia de Cuidados Intensivos Pediátricos e Neonatais. O Dr. MacLaren participa da Organização do Suporte Extracorpóreo de Vida (Comitê Executivo). O Dr. Mehta participa da Sociedade Americana de Nutrição Parenteral e Enteral (presidente). O Dr. Møller participa do Science Systems and Applications, Inc. (membro do conselho). O Dr. Newth recebeu financiamento da Philips Research North America (consultoria sobre monitoramento em UTIP) e participa da ATS. O departamento institucional do Dr. Nishisaki recebe uma concessão irrestrita de Nihon Kohden (envolve uma atividade para desenvolver um dispositivo para medir o tempo de enchimento capilar) e participa da Sociedade para Simulação em Sociedade Internacional em Cuidados de Saúde e da Sociedade Internacional de Simulação Pediátrica. O Dr. Nunnally participa da Faculdade Americana de Medicina de Cuidados Críticos (Regent), Sociedade de Anestesiologistas de Cuidados Intensivos (diretor), Sociedade Americana de Anestesiologistas (comitê), Sociedade Internacional de Pesquisa em Anestesia e NYSA. A instituição do Dr. Randolph recebeu financiamento da Genentech (suporte à pesquisa de estudos de biomarcadores de influenza), recebeu financiamento da Bristol Myers Squibb (consultora em 2017) e da La Jolla Pharmaceuticals (projeto de ensaio de choque séptico pediátrico da angiotensina II) e participa do ATS e do Fórum Internacional de Sepsis. O Dr. Ranjit participa como Chanceler da Faculdade de Pediatria e Cuidados Críticos, na Índia. Dr. Tume participa da ESPNIC (Presidente de Enfermagem) e do Comitê Científico e Educacional do PICS no Reino Unido. O Dr. Verger participa da Associação Americana de Enfermeiros de Cuidados Críticos (Comitê de Governança da Cert. Corp.) e da Academia de Enfermagem (Grupo de Interesse Especial de Cuidados Agudos e Críticos). O Dr. Williams participa da Sociedade Pediátrica de Terapia Intensiva Cardíaca. O Dr. Wolf recebeu apoio financeiro para participação em pesquisas patrocinadas pelo setor da Merck & Co, Astellas e Cempra Pharmaceuticals, e recebeu outro apoio da Karius, Empatica e Bluespark Technologies. O Dr. Zimmerman (ex-presidente da SCCM) recebeu financiamento da Immunexpress, Seattle (pesquisa de biomarcadores de sepsis) e participa da AAP e da PAS. O Dr. Tissieres recebeu financiamento das terapias agudas da Baxter, Bristol-Myers Squibb Company, Chiesi Farmaceutici SpA, Faron Pharmaceuticals (consultoria, terapia renal substitutiva) e Biomerieux, financiamento da La Jolla Pharmaceuticals, Chiesi Farmaceutici SpA e é o presidente da ESPNIC (concessão de pesquisa, sepsis de biomarcadores) e participa da Sociedade de Cuidados Intensivos da Suíça, da Sociedade Pediátrica da Suíça e da Sociedade Francesa de Cuidados Intensivos. Os demais autores revelaram que não têm nenhum possível conflito de interesses.

## REFERÊNCIAS

1. Fleischmann-Struzek C, Goldfarb DM, Schlattmann P et al (2018) The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review. *Lancet Respir Med* 6:223–230
2. Balamuth F, Weiss SL, Neuman MI et al (2014) Pediatric severe sepsis in U.S. children's hospitals. *Pediatr Crit Care Med* 15:798–805
3. Odetola FO, Gebremariam A, Freed GL (2007) Patient and hospital correlates of clinical outcomes and resource utilization in severe pediatric sepsis. *Pediatrics* 119:487–494
4. Ruth A, McCracken CE, Fortenberry JD et al (2014) Pediatric severe sepsis: current trends and outcomes from the Pediatric Health Information Systems database. *Pediatr Crit Care Med* 15:828–838
5. Weiss SL, Fitzgerald JC, Pappachan J, Sepsis Prevalence, Outcomes, and Therapies (SPROUT) Study Investigators and Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators (PALISI) Network et al (2015) Global epidemiology of pediatric severe sepsis: The sepsis prevalence, outcomes, and therapies study. *Am J Respir Crit Care Med* 191:1147–1157
6. Schlapbach LJ, Straney L, Alexander J, ANZICS Paediatric Study Group et al (2015) 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* 15:46–54
7. Ames SG, Davis BS, Angus DC et al (2018) Hospital variation in risk adjusted pediatric sepsis mortality. *Pediatr Crit Care Med* 19:390–396
8. Evans IVR, Phillips GS, Alpern ER et al (2018) Association between the New York sepsis care mandate and in-hospital mortality for pediatric sepsis. *JAMA* 320:358–367
9. Prout AJ, Talisa VB, Carcillo JA et al (2018) Children with chronic disease bear the highest burden of pediatric sepsis. *J Pediatr* 199(194–199):e1
10. Morin L, Ray S, Wilson C, ESPNIC Refractory Septic Shock Definition Taskforce the Infection Systemic Inflammation Sepsis section of ESPNIC et al (2016) Refractory septic shock in children: a European Society of Paediatric and Neonatal Intensive Care definition. *Intensive Care Med* 42:1948–1957
11. Schlapbach LJ, MacLaren G, Festa M, Australian & New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Centre for Outcomes & Resource Evaluation (CORE) and Australian & New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Paediatric Study Group et al (2017) Prediction of pediatric sepsis mortality within 1 h of intensive care admission. *Intensive Care Med* 43:1085–1096
12. Weiss SL, Balamuth F, Hensley J et al (2017) The epidemiology of hospital death following pediatric severe sepsis: when, why, and how children with sepsis die. *Pediatr Crit Care Med* 18:823–830
13. Cvetkovic M, Lutman D, Ramnarayan P et al (2015) Timing of death in children referred for intensive care with severe sepsis: implications for interventional studies. *Pediatr Crit Care Med* 16:410–417
14. World Health Organization: Guideline (2016) Updates on paediatric emergency triage, assessment and treatment: care of critically-ill children. Geneva, Switzerland, World Health Organization. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK350523/>. Acessado em 18 Ago 2019
15. Davis AL, Carcillo JA, Aneja RK et al (2017) The American college of critical care medicine clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: executive summary. *Pediatr Crit Care Med* 18:884–890
16. NICE. National Institute for Health and Care Excellence (2016) Sepsis: recognition, diagnosis and early Management (NICE Guideline 51). <https://www.nice.org.uk/guidance/ng51>. Acessado em 18 Ago 2019
17. Goldstein B, Giroir B, Randolph A, International Consensus Conference on Pediatric Sepsis (2005) International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 6:2–8
18. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW et al (2016) The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA* 315:801–810
19. Matics TJ, Sanchez-Pinto LN (2017) Adaptation and validation of a pediatric sequential organ failure assessment score and evaluation of the sepsis-3 definitions in critically ill children. *JAMA Pediatr* 171:e172352
20. Schlapbach LJ, Straney L, Bellomo R et al (2018) Prognostic accuracy of age-adapted SOFA, SIRS, PELOD-2, and qSOFA for in-hospital mortality among children with suspected infection admitted to the intensive care unit. *Intensive Care Med* 44:179–188
21. Schlapbach LJ, Kisson N (2018) Defining pediatric sepsis. *JAMA Pediatr* 172:312–314
22. Leteurtre S, Duhamel A, Salleron J, Groupe Francophone de Réanimation et d'Urgences Pédiatriques (GFRUP) et al (2013) PELOD-2: an update of the PEdiatric logistic organ dysfunction score. *Crit Care Med* 41:1761–1773

23. Proulx F, Gauthier M, Nadeau D et al (1994) Timing and predictors of death in pediatric patients with multiple organ system failure. *Crit Care Med* 22:1025–1031
24. Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group (2015) Pediatric acute respiratory distress syndrome: consensus recommendations from the pediatric acute lung injury consensus conference. *Pediatr Crit Care Med* 16:428–439
25. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Cochrane Bias Methods Group; Cochrane Statistical Methods Group et al (2011) The cochrane collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 343:d5928
26. Wells G, Shea B, O'Connell D et al (2009) The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.htm](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.htm). Acessado em 18 Ago 2019
27. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, GRADE Working Group; GRADE et al (2008) An emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 336:924–926
28. Neumann I, Brignardello-Petersen R, Wiercioch W et al (2016) The GRADE evidence-to-decision framework: a report of its testing and application in 15 international guideline panels. *Implement Sci* 11:93
29. Alexander PE, Gionfriddo MR, Li SA et al (2016) A number of factors explain why WHO guideline developers make strong recommendations inconsistent with GRADE guidance. *J Clin Epidemiol* 70:111–122
30. Guyatt GH, Schünemann HJ, Djulbegovic B et al (2015) Guideline panels should not GRADE good practice statements. *J Clin Epidemiol* 68:597–600
31. Paul R, Melendez E, Stack A et al (2014) Improving adherence to PALS septic shock guidelines. *Pediatrics* 133:e1358–e1366
32. Paul R, Neuman MI, Monuteaux MC et al (2012) Adherence to PALS sepsis guidelines and hospital length of stay. *Pediatrics* 130:e273–e280
33. Lane RD, Funai T, Reeder R et al (2016) High reliability pediatric septic shock quality improvement initiative and decreasing mortality. *Pediatrics* 138:e20154153
34. Balamuth F, Weiss SL, Fitzgerald JC et al (2016) Protocolized treatment is associated with decreased organ dysfunction in pediatric severe sepsis. *Pediatr Crit Care Med* 17:817–822
35. Akcan Arikan A, Williams EA, Graf JM et al (2015) Resuscitation bundle in pediatric shock decreases acute kidney injury and improves outcomes. *J Pediatr* 167(1301–1305):e1
36. Cruz AT, Perry AM, Williams EA et al (2011) Implementation of goal-directed therapy for children with suspected sepsis in the emergency department. *Pediatrics* 127:e758–e766
37. Scott HF, Deakyne SJ, Woods JM et al (2015) The prevalence and diagnostic utility of systemic inflammatory response syndrome vital signs in a pediatric emergency department. *Acad Emerg Med* 22:381–389
38. Parshuram CS, Dryden-Palmer K, Farrell C, Canadian Critical Care Trials Group and the EPOCH Investigators et al (2018) Effect of a pediatric early warning system on all-cause mortality in hospitalized pediatric patients: The EPOCH randomized clinical trial. *JAMA* 319:1002–1012
39. Moore LJ, Jones SL, Kreiner LA et al (2009) Validation of a screening tool for the early identification of sepsis. *J Trauma* 66:1539–1546
40. Sepanski RJ, Godambe SA, Mangum CD et al (2014) Designing a pediatric severe sepsis screening tool. *Front Pediatr* 2:56
41. Balamuth F, Alpern ER, Abbadessa MK et al (2017) Improving recognition of pediatric severe sepsis in the emergency department: contributions of a vital sign-based electronic alert and bedside clinician identification. *Ann Emerg Med* 70(759–768):e2
42. Bradshaw C, Goodman I, Rosenberg R et al (2016) Implementation of an inpatient pediatric sepsis identification pathway. *Pediatrics* 137:e20144082
43. Balamuth F, Alpern ER, Grundmeier RW et al (2015) Comparison of two sepsis recognition methods in a pediatric emergency department. *Acad Emerg Med* 22:1298–1306
44. Schlapbach LJ, Weiss SL, Wolf J (2019) Reducing collateral damage from mandates for time to antibiotics in pediatric sepsis—*primum non nocere*. *JAMA Pediatr* 173:409–410
45. Leigh S, Grant A, Murray N et al (2019) The cost of diagnostic uncertainty: a prospective economic analysis of febrile children attending an NHS emergency department. *BMC Med* 17:48
46. Duncan H, Hutchison J, Parshuram CS (2006) The pediatric early warning system score: a severity of illness score to predict urgent medical need in hospitalized children. *J Crit Care* 21:271–278
47. Chapman SM, Wray J, Oulton K et al (2017) 'The Score Matters': wide variations in predictive performance of 18 paediatric track and trigger systems. *Arch Dis Child* 102:487–495

48. Lambert V, Matthews A, MacDonell R et al (2017) Paediatric early warning systems for detecting and responding to clinical deterioration in children: a systematic review. *BMJ Open* 7:e014497
49. Hernandez G, Bellomo R, Bakker J (2019) The ten pitfalls of lactate clearance in sepsis. *Intensive Care Med* 45:82–85
50. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W et al (2017) Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med* 43:304–377
51. Levy MM, Evans LE, Rhodes A (2018) The surviving sepsis campaign bundle: 2018 update. *Intensive Care Med* 44:925–928
52. Bai Z, Zhu X, Li M et al (2014) Effectiveness of predicting in-hospital mortality in critically ill children by assessing blood lactate levels at admission. *BMC Pediatr* 14:83
53. Chen M, Lu X, Hu L et al (2017) Development and validation of a mortality risk model for pediatric sepsis. *Medicine (Baltimore)* 96:e6923
54. Scott HF, Brou L, Deakyne SJ et al (2017) Association between early lactate levels and 30-day mortality in clinically suspected sepsis in children. *JAMA Pediatr* 171:249–255
55. Schlapbach LJ, MacLaren G, Straney L (2017) Venous vs arterial lactate and 30-day mortality in pediatric sepsis. *JAMA Pediatr* 171:813
56. Scott HF, Brou L, Deakyne SJ et al (2016) Lactate clearance and normalization and prolonged organ dysfunction in pediatric sepsis. *J Pediatr* 170(149–155):e1
57. Kortz TB, Axelrod DM, Chisti MJ et al (2017) 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* 12:e0181160
58. Long E, Babl FE, Angley E et al (2016) A prospective quality improvement study in the emergency department targeting paediatric sepsis. *Arch Dis Child* 101:945–950
59. Workman JK, Ames SG, Reeder RW et al (2016) Treatment of pediatric septic shock with the surviving sepsis campaign guidelines and PICU patient outcomes. *Pediatr Crit Care Med* 17:e451–e458
60. Larsen GY, Mecham N, Greenberg R (2011) An emergency department septic shock protocol and care guideline for children initiated at triage. *Pediatrics* 127:e1585–e1592
61. Tuuri RE, Gehrig MG, Busch CE et al (2016) “Beat the Shock Clock”: an interprofessional team improves pediatric septic shock care. *Clin Pediatr (Phila)* 55:626–638
62. McMullan BJ, Bowen A, Blyth CC et al (2016) Epidemiology and mortality of *Staphylococcus aureus* bacteremia in Australian and New Zealand children. *JAMA Pediatr* 170:979–986
63. Weiss SL, Fitzgerald JC, Balamuth F et al (2014) Delayed antimicrobial therapy increases mortality and organ dysfunction duration in pediatric sepsis. *Crit Care Med* 42:2409–2417
64. Martínón-Torres F, Salas A, Rivero-Calle I, EUCLIDS Consortium et al (2018) Life-threatening infections in children in Europe (the EUCLIDS project): a prospective cohort study. *Lancet Child Adolesc Health* 2:404–414
65. Agyeman PKA, Schlapbach LJ, Giannoni E, Swiss Pediatric Sepsis Study et al (2017) Epidemiology of blood culture-proven bacterial sepsis in children in Switzerland: A population-based cohort study. *Lancet Child Adolesc Health* 1:124–133
66. Lucignano B, Ranno S, Liesenfeld O et al (2011) Multiplex PCR allows rapid and accurate diagnosis of bloodstream infections in newborns and children with suspected sepsis. *J Clin Microbiol* 49:2252–2258
67. Rhee C, Filbin MR, Massaro AF, Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Prevention Epicenters Program et al (2018) Compliance with the national SEP-1 quality measure and association with sepsis outcomes: a multicenter retrospective cohort study. *Crit Care Med* 46:1585–1591
68. Kumar A, Roberts D, Wood KE et al (2006) Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 34:1589–1596
69. Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G et al (2014) Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. *Crit Care Med* 42:1749–1755
70. Barie PS, Hydo LJ, Shou J et al (2005) Influence of antibiotic therapy on mortality of critical surgical illness caused or complicated by infection. *Surg Infect (Larchmt)* 6:41–54
71. Barochia AV, Cui X, Vitberg D et al (2010) Bundled care for septic shock: an analysis of clinical trials. *Crit Care Med* 38:668–678
72. Gaijeski DF, Mikkelsen ME, Band RA et al (2010) Impact of time to antibiotics on survival in patients with severe sepsis or septic shock in whom early goal-directed therapy was initiated in the emergency department. *Crit Care Med* 38:1045–1053

73. Klompas M, Calandra T, Singer M (2018) Antibiotics for sepsis—finding the equilibrium. *JAMA* 320:1433–1434
74. Mi MY, Klompas M, Evans L (2019) Early administration of antibiotics for suspected sepsis. *N Engl J Med* 380:593–596
75. Kumar A, Ellis P, Arabi Y, Cooperative Antimicrobial Therapy of Septic Shock Database Research Group et al (2009) Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. *Chest* 136:1237–1248
76. Kimberlin D, Brady M, Jackson M et al (2018) American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases Red Book® 2018. <https://redbook.solutions.aap.org/Book.aspx?bookid=2205>. Acessado em 18 Ago 2019
77. Sharland M, Butler K, Cant A et al (2016) European Society for Paediatric Infectious Diseases Manual of Childhood Infections—The Blue Book. <https://global.oup.com/academic/product/manual-of-childhood-infections-9780198729228?cc=gb&lang=en&>. Acessado em 18 Ago 2019
78. Lehrnbecher T, Robinson P, Fisher B et al (2017) Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and hematopoietic stem-cell transplantation recipients: 2017 update. *J Clin Oncol* 35:2082–2094
79. Iroh Tam PY, Musicha P, Kawaza K et al (2019) Emerging resistance to empiric antimicrobial regimens for pediatric bloodstream infections in Malawi (1998–2017). *Clin Infect Dis* 69:61–68
80. Malosh RE, Martin ET, Heikkinen T et al (2018) Efficacy and safety of oseltamivir in children: systematic review and individual patient data meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Infect Dis* 66:1492–1500
81. Kumar A (2011) Early versus late oseltamivir treatment in severely ill patients with 2009 pandemic influenza A (H1N1): speed is life. *J Antimicrob Chemother* 66:959–963
82. Goodman KE, Lessler J, Cosgrove SE, Antibacterial Resistance Leadership Group et al (2016) a clinical decision tree to predict whether a bacteremic patient is infected with an extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing organism. *Clin Infect Dis* 63:896–903
83. Carapetis JR, Jacoby P, Carville K et al (2014) Effectiveness of clindamycin and intravenous immunoglobulin, and risk of disease in contacts, in invasive group a streptococcal infections. *Clin Infect Dis* 59:358–365
84. Guo Y, Gao W, Yang H et al (2016) De-escalation of empiric antibiotics in patients with severe sepsis or septic shock: a meta-analysis. *Heart Lung* 45:454–459
85. Hamdy RF, Zaoutis TE, Seo SK (2017) Antifungal stewardship considerations for adults and pediatrics. *Virulence* 8:658–672
86. Dierig A, Berger C, Agyeman PKA, Swiss Pediatric Sepsis Study et al (2018) Time-to-positivity of blood cultures in children with sepsis. *Front Pediatr* 6:222
87. Lin GL, McGinley JP, Drysdale SB et al (2018) Epidemiology and immune pathogenesis of viral sepsis. *Front Immunol* 9:2147
88. Paul M, Dickstein Y, Schlesinger A et al (2013) Beta-lactam versus betalactam-aminoglycoside combination therapy in cancer patients with neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev* 6:CD003038
89. Paul M, Lador A, Grozinsky-Glasberg S et al (2014) Beta lactam antibiotic monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis. *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD003344
90. Sjövall F, Perner A, Hylander Møller M (2017) Empirical mono- versus combination antibiotic therapy in adult intensive care patients with severe sepsis—a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *J Infect* 74:331–344
91. Baqui AH, Saha SK, Ahmed AS, Projahnmo Study Group in Bangladesh et al (2015) Safety and efficacy of alternative antibiotic regimens compared with 7 day injectable procaine benzylpenicillin and gentamicin for outpatient treatment of neonates and young infants with clinical signs of severe infection when referral is not possible: a randomised, open-label, equivalence trial. *Lancet Glob Health* 3:e279–e287
92. Metsvaht T, Ilmoja ML, Parm Ü et al (2010) Comparison of ampicillin plus gentamicin vs. penicillin plus gentamicin in empiric treatment of neonates at risk of early onset sepsis. *Acta Paediatr* 99:665–672
93. Pasha YZ, Ahmadpour-Kacho M, Behmadi R et al (2014) 3-day versus 5-day course of intravenous antibiotics for suspected early onset neonatal sepsis: a randomized controlled trial. *Iran J Pediatr* 24:673–678
94. Ramasamy S, Biswal N, Bethou A et al (2014) Comparison of two empiric antibiotic regimen in late onset neonatal sepsis—a randomized controlled trial. *J Trop Pediatr* 60:83–86
95. Taheri PA, Eslamieh H, Salamati P (2011) Is ceftizoxime an appropriate surrogate for amikacin in

- neonatal sepsis treatment? A randomized clinical trial. *Acta Med Iran* 49:499–503
96. Tewari VV, Jain N (2014) Monotherapy with amikacin or piperacillin-tazobactam empirically in neonates at risk for early-onset sepsis: a randomized controlled trial. *J Trop Pediatr* 60:297–302
  97. Tshetu A, Lokangaka A, Ngaima S, African Neonatal Sepsis Trial (AFRINEST) group et al (2015) Simplified antibiotic regimens compared with injectable procaine benzylpenicillin plus gentamicin for treatment of neonates and young infants with clinical signs of possible serious bacterial infection when referral is not possible: a randomised, open-label, equivalence trial. *Lancet* 385:1767–1776
  98. Zaidi AK, Tikmani SS, Warraich HJ et al (2012) Community-based treatment of serious bacterial infections in newborns and young infants: a randomized controlled trial assessing three antibiotic regimens. *Pediatr Infect Dis J* 31:667–672
  99. Ibrahim SL, Zhang L, Brady TM et al (2015) Low-dose gentamicin for uncomplicated enterococcus faecalis bacteremia may be nephrotoxic in children. *Clin Infect Dis* 61:1119–1124
  100. Tamma PD, Turnbull AE, Harris AD et al (2013) Less is more: combination antibiotic therapy for the treatment of gram-negative bacteremia in pediatric patients. *JAMA Pediatr* 167:903–910
  101. Falagas ME, Lourida P, Poulidakos P et al (2014) Antibiotic treatment of infections due to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: systematic evaluation of the available evidence. *Antimicrob Agents Chemother* 58:654–663
  102. Bass SN, Bauer SR, Neuner EA et al (2015) Impact of combination antimicrobial therapy on mortality risk for critically ill patients with carbapenem-resistant bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother* 59:3748–3753
  103. Chiotos K, Tamma PD, Flett KB et al (2018) Increased 30-day mortality associated with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in children. *Open Forum Infect Dis* 5:ofy222
  104. Baltimore RS, Gewitz M, Baddour LM, American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young and the Council on Cardiovascular and Stroke Nursing et al (2015) Infective endocarditis in childhood: 2015 update: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 132:1487–1515
  105. Hanretty AM, Kaur I, Evangelista AT et al (2018) Pharmacokinetics of the meropenem component of meropenem-vaborbactam in the treatment of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection in a pediatric patient. *Pharmacotherapy* 38:e87–e91
  106. Costa Pde O, Atta EH, Silva AR (2015) Infection with multidrug-resistant gram-negative bacteria in a pediatric oncology intensive care unit: risk factors and outcomes. *J Pediatr (Rio J)* 91:435–441
  107. Shankar K, Radhakrishnan V, Vijayakumar V et al (2018) Prevalence of multi-drug resistant organisms in stool of paediatric patients with acute leukaemia and correlation with blood culture positivity: a single institution experience. *Pediatr Blood Cancer* 65
  108. Pereira CA, Petrilli AS, Carlesse FA et al (2009) Cefepime monotherapy is as effective as ceftriaxone plus amikacin in pediatric patients with cancer and high-risk febrile neutropenia in a randomized comparison. *J Microbiol Immunol Infect* 42:141–147
  109. Petrilli AS, Cypriano M, Dantas LS et al (2003) Evaluation of ticarcillin/clavulanic acid versus ceftriaxone plus amikacin for fever and neutropenia in pediatric patients with leukemia and lymphoma. *Braz J Infect Dis* 7:111–120
  110. Daneman N, Low DE, McGeer A et al (2008) At the threshold: defining clinically meaningful resistance thresholds for antibiotic choice in community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 46:1131–1138
  111. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Infectious Diseases Society of America; American Thoracic Society et al (2007) Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 44(Suppl 2):S27–S72
  112. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Infectious Diseases Society of America et al (2011) Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis* 52:e18–e55
  113. Cies JJ, Moore WS 2nd, Enache A et al (2018)  $\beta$ -lactam therapeutic drug management in the PICU. *Crit Care Med* 46:272–279
  114. Nehus EJ, Mizuno T, Cox S et al (2016) Pharmacokinetics of meropenem in children receiving continuous renal replacement therapy: validation of clinical trial simulations. *J Clin Pharmacol* 56:291–297
  115. Guilhaumou R, Benaboud S, Bennis Y et al (2019) Optimization of the treatment with beta-lactam antibiotics in critically ill patients guidelines from the French Society of Pharmacology and Therapeutics (Société Française de Pharmacologie et

- Thérapeutique-SFPT) and the French Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine (Société Française d'Anesthésie et Réanimation-SFAR). *Crit Care* 23:104
116. Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Lipman J, International Society of Anti-Infective Pharmacology and the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Study Group of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases et al (2014) Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions. *Lancet Infect Dis* 14:498–509
  117. Udy AA, Varghese JM, Altukroni M et al (2012) Subtherapeutic initial  $\beta$ -lactam concentrations in select critically ill patients: association between augmented renal clearance and low trough drug concentrations. *Chest* 142:30–39
  118. Cotta MO, Roberts JA, Lipman J (2015) Antibiotic dose optimization in critically ill patients. *Med Intensiva* 39:563–572
  119. De Bleecker JL, Meire VI, Declercq W et al (1999) Immunolocalization of tumor necrosis factor- $\alpha$  and its receptors in inflammatory myopathies. *Neuromuscul Disord* 9:239–246
  120. Van Der Heggen T, Dhont E, Peperstraete H et al (2019) Augmented renal clearance: a common condition in critically ill children. *Pediatr Nephrol* 34:1099–1106
  121. Rizk NA, Kanafani ZA, Tabaja HZ et al (2017) Extended infusion of betalactam antibiotics: optimizing therapy in critically-ill patients in the era of antimicrobial resistance. *Expert Rev Anti Infect Ther* 15:645–652
  122. Demirjian A, Finkelstein Y, Nava-Ocampo A et al (2013) A randomized controlled trial of a vancomycin loading dose in children. *Pediatr Infect Dis J* 32:1217–1223
  123. Godbout EJ, Pakyz AL, Markley JD et al (2018) Pediatric antimicrobial stewardship: state of the art. *Curr Infect Dis Rep* 20:39
  124. Weiss CH, Persell SD, Wunderink RG et al (2012) Empiric antibiotic, mechanical ventilation, and central venous catheter duration as potential factors mediating the effect of a checklist prompting intervention on mortality: an exploratory analysis. *BMC Health Serv Res* 12:198
  125. Weiss CH, Moazed F, McEvoy CA et al (2011) Prompting physicians to address a daily checklist and process of care and clinical outcomes: a single-site study. *Am J Respir Crit Care Med* 184:680–686
  126. Schuetz P, Briel M, Christ-Crain M et al (2012) Procalcitonin to guide initiation and duration of antibiotic treatment in acute respiratory infections: an individual patient data meta-analysis. *Clin Infect Dis* 55:651–662
  127. Matthaiou DK, Ntani G, Kontogiorgi M et al (2012) An ESICM systematic review and meta-analysis of procalcitonin-guided antibiotic therapy algorithms in adult critically ill patients. *Intensive Care Med* 38:940–949
  128. Prkno A, Wacker C, Brunkhorst FM et al (2013) Procalcitonin-guided therapy in intensive care unit patients with severe sepsis and septic shock—a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 17:R291
  129. Westwood M, Ramaekers B, Whiting P et al (2015) Procalcitonin testing to guide antibiotic therapy for the treatment of sepsis in intensive care settings and for suspected bacterial infection in emergency department settings: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess* 19:v–xxv, 1–236
  130. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM et al (2013) Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 13:426–435
  131. de Jong E, van Oers JA, Beishuizen A et al (2016) Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis* 16:819–827
  132. Stocker M, van Herk W, El Helou S, NeoPInS Study Group et al (2017) Procalcitonin-guided decision making for duration of antibiotic therapy in neonates with suspected early-onset sepsis: a multicentre, randomised controlled trial (NeoPInS). *Lancet* 390:871–881
  133. Public Health England (2015) Start Smart—Then Focus. United Kingdom, Public Health England. <https://www.gov.uk/government/publications/antimicrobial-stewardship-start-smart-then-focus> #history. Acessado em 18 Ago 2019
  134. Bamberger DM (1996) Outcome of medical treatment of bacterial abscesses without therapeutic drainage: review of cases reported in the literature. *Clin Infect Dis* 23:592–603
  135. Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, Infectious Diseases Society of America et al (2013) Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 56:e1–e25
  136. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, American Heart Association Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on



- Cardiovascular Disease in the Young, Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and Stroke Council et al (2015) Infective endocarditis in adults: Diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 132:1435–1486
137. Yahav D, Franceschini E, Koppel F, Bacteremia Duration Study Group et al (2019) Seven versus 14 days of antibiotic therapy for uncomplicated gram-negative bacteremia: a noninferiority randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 69:1091–1098
  138. Chotiprasitsakul D, Han JH, Cosgrove SE, Antibacterial Resistance Leadership Group et al (2018) Comparing the outcomes of adults with Enterobacteriaceae bacteremia receiving short-course versus prolonged-course antibiotic therapy in a multicenter, propensity scorematched cohort. *Clin Infect Dis* 66:172–177
  139. Chong YP, Moon SM, Bang KM et al (2013) Treatment duration for uncomplicated *Staphylococcus aureus* bacteremia to prevent relapse: analysis of a prospective observational cohort study. *Antimicrob Agents Chemother* 57:1150–1156
  140. Chowdhary G, Dutta S, Narang A (2006) Randomized controlled trial of 7-day vs. 14-day antibiotics for neonatal sepsis. *J Trop Pediatr* 52:427–432
  141. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE et al (2011) Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children: executive summary. *Clin Infect Dis* 52:285–292
  142. Berrevoets MAH, Kouijzer IJE, Aarntzen EHJG et al (2017) 18F-FDG PET/ CT optimizes treatment in *Staphylococcus Aureus* bacteremia and is associated with reduced mortality. *J Nucl Med* 58:1504–1510
  143. McMullan BJ, Andresen D, Blyth CC, ANZPID-ASAP group et al (2016) Antibiotic duration and timing of the switch from intravenous to oral route for bacterial infections in children: systematic review and guidelines. *Lancet Infect Dis* 16:e139–e152
  144. Alexander VN, Northrup V, Bizzarro MJ (2011) Antibiotic exposure in the newborn intensive care unit and the risk of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 159:392–397
  145. Paganini H, Rodriguez Brieschcke T, Santos P et al (2002) Risk factors for nosocomial candidaemia: a case-control study in children. *J Hosp Infect* 50:304–308
  146. Zaoutis TE, Prasad PA, Localio AR et al (2010) Risk factors and predictors for candidemia in pediatric intensive care unit patients: implications for prevention. *Clin Infect Dis* 51:e38–e45
  147. Chatterjee A, Modarai M, Naylor NR et al (2018) Quantifying drivers of antibiotic resistance in humans: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 18:e368–e378
  148. Brown KA, Khanafer N, Daneman N et al (2013) Meta-analysis of antibiotics and the risk of community-associated *Clostridium difficile* infection. *Antimicrob Agents Chemother* 57:2326–2332
  149. Chuang YY, Huang YC, Lee CY et al (2004) Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia in neonatal intensive care units: an analysis of 90 episodes. *Acta Paediatr* 93:786–790
  150. Couto RC, Barbosa JA, Pedrosa TM et al (2007) C-reactive proteinguided approach may shorten length of antimicrobial treatment of culture-proven late-onset sepsis: an intervention study. *Braz J Infect Dis* 11:240–245
  151. Dimopoulos G, Matthaiou DK, Karageorgopoulos DE et al (2008) Short versus long-course antibacterial therapy for community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *Drugs* 68:1841–1854
  152. Havey TC, Fowler RA, Daneman N (2011) Duration of antibiotic therapy for bacteremia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 15:R267
  153. Hemels MA, van den Hoogen A, Verboon-Macielek MA et al (2012) Shortening the antibiotic course for the treatment of neonatal coagulase-negative staphylococcal sepsis: fine with three days? *Neonatology* 101:101–105
  154. Karageorgopoulos DE, Valkimadi PE, Kapaskelis A et al (2009) Short versus long duration of antibiotic therapy for bacterial meningitis: a meta-analysis of randomised controlled trials in children. *Arch Dis Child* 94:607–614
  155. Kavaliotis J, Manios SG, Kansouzidou A et al (1989) Treatment of childhood bacterial meningitis with ceftriaxone once daily: open, prospective, randomized, comparative study of short-course versus standardlength therapy. *Chemotherapy* 35:296–303
  156. Lassi ZS, Imdad A, Bhutta ZA (2017) Short-course versus long-course intravenous therapy with the same antibiotic for severe communityacquired pneumonia in children aged two months to 59 months. *Cochrane Database Syst Rev* 10:CD008032
  157. Lin TY, Chrane DF, Nelson JD et al (1985) Seven days of ceftriaxone therapy is as effective as ten days' treatment for bacterial meningitis. *JAMA* 253:3559–3563

158. Linder N, Lubin D, Hernandez A et al (2013) Duration of vancomycin treatment for coagulase-negative *Staphylococcus sepsis* in very low birth weight infants. *Br J Clin Pharmacol* 76:58–64
159. Martin E, Hohl P, Guggi T et al (1990) Short course single daily ceftriaxone monotherapy for acute bacterial meningitis in children: results of a Swiss multicenter study. Part I: Clinical results. *Infection* 18:70–77
160. Molyneux E, Nizami SQ, Saha S, CSF 5 Study Group et al (2011) 5 versus 10 days of treatment with ceftriaxone for bacterial meningitis in children: a double-blind randomised equivalence study. *Lancet* 377:1837–1845
161. Onakpoya IJ, Walker AS, Tan PS et al (2018) Overview of systematic reviews assessing the evidence for shorter versus longer duration antibiotic treatment for bacterial infections in secondary care. *PLoS One* 13:e0194858
162. Park SH, Milstone AM, Diener-West M et al (2014) Short versus prolonged courses of antibiotic therapy for children with uncomplicated Gram-negative bacteraemia. *J Antimicrob Chemother* 69:779–785
163. Rohatgi S, Dewan P, Faridi MMA et al (2017) Seven versus 10 days antibiotic therapy for culture-proven neonatal sepsis: a randomised controlled trial. *J Paediatr Child Health* 53:556–562
164. Roine I, Ledermann W, Foncea LM et al (2000) Randomized trial of four vs. seven days of ceftriaxone treatment for bacterial meningitis in children with rapid initial recovery. *Pediatr Infect Dis J* 19:219–222
165. Singhi P, Kaushal M, Singhi S et al (2002) Seven days vs. 10 days ceftriaxone therapy in bacterial meningitis. *J Trop Pediatr* 48:273–279
166. Tsai MH, Huang YC, Chiu CH et al (2007) Nontyphoidal *Salmonella bacteremia* in previously healthy children: analysis of 199 episodes. *Pediatr Infect Dis J* 26:909–913
167. Yen MH, Huang YC, Chiu CH et al (2002) Duration of antimicrobial therapy for non-typhoid *Salmonella bacteremia* in healthy children. *J Microbiol Immunol Infect* 35:94–98
168. Jernelius H, Zbornik J, Bauer CA (1988) One or three weeks' treatment of acute pyelonephritis? A double-blind comparison, using a fixed combination of pivampicillin plus pivmecillinam. *Acta Med Scand* 223:469–477
169. Pakistan Multicentre Amoxicillin Short Course Therapy (MASCOT) pneumonia study group (2002) Clinical efficacy of 3 days versus 5 days of oral amoxicillin for treatment of childhood pneumonia: a multicenter double-blind trial. *Lancet* 360:835–841
170. Agarwal G, Awasthi S, Kabra SK, ISCAP Study Group et al (2004) Three day versus five day treatment with amoxicillin for non-severe pneumonia in young children: a multicentre randomised controlled trial. *BMJ* 328:791
171. Lagunes L, Encina B, Ramirez-Estrada S (2016) Current understanding in source control management in septic shock patients: a review. *Ann Transl Med* 4:330
172. Martínez ML, Ferrer R, Torrents E, Edusepsis Study Group et al (2017) Impact of source control in patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 45:11–19
173. Fustes-Morales A, Gutierrez-Castrellon P, Duran-Mckinster C et al (2002) Necrotizing fasciitis: report of 39 pediatric cases. *Arch Dermatol* 138:893–899
174. Bingöl-Koloğlu M, Yildiz RV, Alper B et al (2007) Necrotizing fasciitis in children: diagnostic and therapeutic aspects. *J Pediatr Surg* 42:1892–1897
175. Endorf FW, Garrison MM, Klein MB et al (2012) Characteristics, therapies, and outcome of children with necrotizing soft tissue infections. *Pediatr Infect Dis J* 31:221–223
176. Nazemi KJ, Buescher ES, Kelly RE Jr et al (2003) Central venous catheter removal versus in situ treatment in neonates with enterobacteriaceae bacteremia. *Pediatrics* 111:e269–e274
177. Vasudevan C, Oddie SJ, McGuire W (2016) Early removal versus expectant management of central venous catheters in neonates with bloodstream infection. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD008436
178. Rodriguez D, Park BJ, Almirante B, Barcelona Candidemia Project Study Group et al (2007) Impact of early central venous catheter removal on outcome in patients with candidaemia. *Clin Microbiol Infect* 13:788–793
179. Smith PB, Benjamin DK Jr, Cotten CM et al (2008) Is an increased dwell time of a peripherally inserted catheter associated with an increased risk of bloodstream infection in infants? *Infect Control Hosp Epidemiol* 29:749–753
180. Santhanam I, Sangareddi S, Venkataraman S et al (2008) A prospective randomized controlled study of two fluid regimens in the initial management of septic shock in the emergency department. *Pediatr Emerg Care* 24:647–655
181. Sankar J, Ismail J, Sankar MJ et al (2017) Fluid bolus over 15–20 versus 5–10 minutes each in the first hour of resuscitation in children with septic shock: a randomized controlled trial. *Pediatr Crit Care Med* 18:e435–e445

182. Inwald DP, Canter R, Woolfall K, PERUKI (Paediatric Emergency Research in the UK and Ireland) and PICS SG (Paediatric Intensive Care Society Study Group) et al (2019) Restricted fluid bolus volume in early septic shock: Results of the fluids in shock pilot trial. *Arch Dis Child* 104:426–431
183. Maitland K, Kiguli S, Opoka RO, FEAST Trial Group et al (2011) Mortality after fluid bolus in African children with severe infection. *N Engl J Med* 364:2483–2495
184. Carcillo JA, Davis AL, Zaritsky A (1991) Role of early fluid resuscitation in pediatric septic shock. *JAMA* 266:1242–1245
185. Han YY, Carcillo JA, Dragotta MA et al (2003) Early reversal of pediatricneonatal septic shock by community physicians is associated with improved outcome. *Pediatrics* 112:793–799
186. Carcillo JA, Kuch BA, Han YY et al (2009) Mortality and functional morbidity after use of PALS/APLS by community physicians. *Pediatrics* 124:500–508
187. van Paridon BM, Sheppard C, Garcia GG et al (2015) Timing of antibiotics, volume, and vasoactive infusions in children with sepsis admitted to intensive care. *Crit Care* 19:293
188. Houston KA, George EC, Maitland K (2018) Implications for paediatric shock management in resource-limited settings: a perspective from the FEAST trial. *Crit Care* 22:119
189. Voigt J, Waltzman M, Lottenberg L (2012) Intraosseous vascular access for in-hospital emergency use: a systematic clinical review of the literature and analysis. *Pediatr Emerg Care* 28:185–199
190. de Oliveira CF, de Oliveira DS, Gottschald AF et al (2008) ACCM/PALS haemodynamic support guidelines for paediatric septic shock: an outcomes comparison with and without monitoring central venous oxygen saturation. *Intensive Care Med* 34:1065–1075
191. Arya B, Kerstein D, Leu CS et al (2016) Echocardiographic assessment of right atrial pressure in a pediatric and young adult population. *Pediatr Cardiol* 37:558–567
192. Semler MW, Self WH, Wanderer JP, SMART Investigators and the Pragmatic Critical Care Research Group et al (2018) Balanced crystalloids versus saline in critically ill adults. *N Engl J Med* 378:829–839
193. Weiss SL, Keele L, Balamuth F et al (2017) Crystalloid fluid choice and clinical outcomes in pediatric sepsis: a matched retrospective cohort study. *J Pediatr* 182(304–310):e10
194. Emrath ET, Fortenberry JD, Travers C et al (2017) Resuscitation with balanced fluids is associated with improved survival in pediatric severe sepsis. *Crit Care Med* 45:1177–1183
195. Self WH, Semler MW, Wanderer JP, SALT-ED Investigators et al (2018) balanced crystalloids versus saline in noncritically ill adults. *N Engl J Med* 378:819–828
196. Perner A, Haase N, Guttormsen AB et al, 6S Trial Group, Scandinavian Critical Care Trials Group (2012) Hydroxyethyl starch 130/042 versus ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med* 367:124–134
197. Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, CHEST Investigators; Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group et al (2012) Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med* 367:1901–1911
198. Zarychanski R, Abou-Setta AM, Turgeon AF et al (2013) Association of hydroxyethyl starch administration with mortality and acute kidney injury in critically ill patients requiring volume resuscitation: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 309:678–688
199. McIntyre L (2012) Hydroxyethyl starch for fluid resuscitation. [https://criticalcarecanada.com/presentations/2012/hydroxyethyl\\_starch\\_for\\_fluid\\_resus\\_citat\\_ion.pdf](https://criticalcarecanada.com/presentations/2012/hydroxyethyl_starch_for_fluid_resus_citat_ion.pdf). Acessado em 18 Ago 2019
200. European Medicines Agency (2018) Hydroxyethylstarch solutions for infusion to be suspended—CMDh endorses PRAC recommendation. <https://www.ema.europa.eu/en/news/hydroxyethylstarch-solutions-infusion-be-suspended-cmdh-endorsesprac-recommendation>. Acessado em 18 Ago 2019
201. Upadhyay M, Singhi S, Murlidharan J et al (2005) Randomized evaluation of fluid resuscitation with crystalloid (saline) and colloid (polymer from degraded gelatin in saline) in pediatric septic shock. *Indian Pediatr* 42:223–231
202. Lamontagne F, Day AG, Meade MO et al (2018) Pooled analysis of higher versus lower blood pressure targets for vasopressor therapy septic and vasodilatory shock. *Intensive Care Med* 44:12–21
203. Davis AL, Carcillo JA, Aneja RK et al (2017) American College of Critical Care Medicine clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock. *Crit Care Med* 45:1061–1093
204. Tibby SM, Hatherill M, Marsh MJ et al (1997) Clinicians' abilities to estimate cardiac index in ventilated children and infants. *Arch Dis Child* 77:516–518

205. Brierley J, Peters MJ (2008) Distinct hemodynamic patterns of septic shock at presentation to pediatric intensive care. *Pediatrics* 122:752–759
206. Egan JR, Festa M, Cole AD et al (2005) Clinical assessment of cardiac performance in infants and children following cardiac surgery. *Intensive Care Med* 31:568–573
207. Ranjit S, Kissoon N (2013) Bedside echocardiography is useful in assessing children with fluid and inotrope resistant septic shock. *Indian J Crit Care Med* 17:224–230
208. Ranjit S, Aram G, Kissoon N et al (2014) Multimodal monitoring for hemodynamic categorization and management of pediatric septic shock: a pilot observational study. *Pediatr Crit Care Med* 15:e17–e26
209. Razavi A, Newth CJL, Khemani RG et al (2017) Cardiac output and systemic vascular resistance: clinical assessment compared with a noninvasive objective measurement in children with shock. *J Crit Care* 39:6–10
210. El-Nawawy AA, Abdelmohsen AM, Hassouna HM (2018) Role of echocardiography in reducing shock reversal time in pediatric septic shock: a randomized controlled trial. *J Pediatr (Rio J)* 94:31–39
211. Gan H, Cannesson M, Chandler JR et al (2013) Predicting fluid responsiveness in children: a systematic review. *Anesth Analg* 117:1380–1392
212. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group et al (2001) Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 345:1368–1377
213. Peake SL, Delaney A, Bailey M, ARISE Investigators, ANZICS Clinical Trials Group et al (2014) Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med* 371:1496–1506
214. Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, ProCESS Investigators et al (2014) A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med* 370:1683–1693
215. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, ProMISe Trial Investigators et al (2015) Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *N Engl J Med* 372:1301–1311
216. Jansen TC, van Bommel J, Schoonderbeek FJ, LACTATE study group et al (2010) Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: a multicenter, open-label, randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 182:752–761
217. Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S, Emergency Medicine Shock Research Network (EMShockNet) Investigators et al (2010) Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial. *JAMA* 303:739–746
218. Tian HH, Han SS, Lv CJ, et al (2012) The effect of early goal lactate clearance rate on the outcome of septic shock patients with severe pneumonia. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 24:42–45
219. Yu B, Tian HY, Hu ZJ, et al (2013) Comparison of the effect of fluid resuscitation as guided either by lactate clearance rate or by central venous oxygen saturation in patients with sepsis. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 25:578–583
220. Lyu X, Xu Q, Cai G et al (2015) Efficacies of fluid resuscitation as guided by lactate clearance rate and central venous oxygen saturation in patients with septic shock. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 95:496–500
221. Zhou X, Liu D, Su L et al (2017) Use of stepwise lactate kinetics-oriented hemodynamic therapy could improve the clinical outcomes of patients with sepsis-associated hyperlactatemia. *Crit Care* 21:33
222. Ventura AM, Shieh HH, Bousso A et al (2015) Double-blind prospective randomized controlled trial of dopamine versus epinephrine as first-line vasoactive drugs in pediatric septic shock. *Crit Care Med* 43:2292–2302
223. Ramaswamy KN, Singhi S, Jayashree M et al (2016) Double-blind randomized clinical trial comparing dopamine and epinephrine in pediatric fluid-refractory hypotensive septic shock. *Pediatr Crit Care Med* 17:e502–e512
224. Piva J, Alquati T, Garcia PC et al (1992) Norepinephrine infusion increases urine output in children under sedative and analgesic infusion. *Rev Assoc Med Bras* 2014(60):208–215
225. Avni T, Lador A, Lev S et al (2015) Vasopressors for the treatment of septic shock: systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 10:e0129305
226. Arikian AA, Zappitelli M, Goldstein SL et al (2012) Fluid overload is associated with impaired oxygenation and morbidity in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med* 13:253–258
227. Lampin ME, Rousseaux J, Botte A et al (2012) Noradrenaline use for septic shock in children: doses, routes of administration and complications. *Acta Paediatr* 101:e426–e430
228. Patregnani JT, Sochet AA, Klugman D (2017) Short-term peripheral vasoactive infusions in pediatrics: where is the harm? *Pediatr Crit Care Med* 18:e378–e381
229. Choong K, Bohn D, Fraser DD, Canadian Critical Care Trials Group et al (2009) Vasopressin in pediatric vasodilatory shock: a multicenter randomized

- controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 180:632–639
230. Baldasso E, Ramos Garcia PC, Piva JP et al (2007) Hemodynamic and metabolic effects of vasopressin infusion in children with shock. *J Pediatr (Rio J)* 83:S137–S145
  231. Yildizdas D, Yapicioglu H, Celik U et al (2008) Terlipressin as a rescue therapy for catecholamine-resistant septic shock in children. *Intensive Care Med* 34:511–517
  232. McIntyre WF, Um KJ, Alhazzani W et al (2018) Association of vasopressin plus catecholamine vasopressors vs catecholamines alone with atrial fibrillation in patients with distributive shock: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 319:1889–1900
  233. Papoff P, Caresta E, Versacci P et al (2012) Beneficial effects of levosimendan in infants with sepsis-associated cardiac dysfunction: report of 2 cases. *Pediatr Emerg Care* 28:1062–1065
  234. Rich N, West N, McMaster P et al (2003) Milrinone in meningococcal sepsis. *Pediatr Crit Care Med* 4:394–395
  235. Pham T, Brochard LJ, Slutsky AS (2017) Mechanical ventilation: state of the art. *Mayo Clin Proc* 92:1382–1400
  236. Aubier M, Viires N, Syllie G et al (1982) Respiratory muscle contribution to lactic acidosis in low cardiac output. *Am Rev Respir Dis* 126:648–652
  237. Cheifetz IM (2003) Invasive and noninvasive pediatric mechanical ventilation. *Respir Care* 48:442–453
  238. Ghuman AK, Newth CJ, Khemani RG (2012) The association between the end tidal alveolar dead space fraction and mortality in pediatric acute hypoxemic respiratory failure. *Pediatr Crit Care Med* 13:11–15
  239. Khemani RG, Smith L, Lopez-Fernandez YM, Pediatric Acute Respiratory Distress syndrome Incidence and Epidemiology (PARDIE) Investigators; Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators (PALISI) Network et al (2019) Paediatric acute respiratory distress syndrome incidence and epidemiology (PARDIE): an international, observational study. *Lancet Respir Med* 7:115–128
  240. Volpicelli G, Elbarbary M, Blaivas M, International Liaison Committee on Lung Ultrasound (ILC-LUS) for International Consensus Conference on Lung Ultrasound (ICC-LUS) et al (2012) International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound. *Intensive Care Med* 38:577–591
  241. Riviello ED, Kiviri W, Twagirumugabe T et al (2016) Hospital incidence and outcomes of the acute respiratory distress syndrome using the Kigali modification of the berlin definition. *Am J Respir Crit Care Med* 193:52–59
  242. De Luca D, van Kaam AH, Tingay DG et al (2017) The montreux definition of neonatal ARDS: biological and clinical background behind the description of a new entity. *Lancet Respir Med* 5:657–666
  243. See KC, Ong V, Tan YL et al (2018) Chest radiography versus lung ultrasound for identification of acute respiratory distress syndrome: a retrospective observational study. *Crit Care* 22:203
  244. Watt I, Ledingham IM (1984) Mortality amongst multiple trauma patients admitted to an intensive therapy unit. *Anaesthesia* 39:973–981
  245. den Brinker M, Joosten KF, Liem O et al (2005) Adrenal insufficiency in meningococcal sepsis: bioavailable cortisol levels and impact of interleukin-6 levels and intubation with etomidate on adrenal function and mortality. *J Clin Endocrinol Metab* 90:5110–5117
  246. Absalom A, Pledger D, Kong A (1999) Adrenocortical function in critically ill patients 24 h after a single dose of etomidate. *Anaesthesia* 54:861–867
  247. Schenarts CL, Burton JH, Riker RR (2001) Adrenocortical dysfunction following etomidate induction in emergency department patients. *Acad Emerg Med* 8:1–7
  248. Hildreth AN, Mejia VA, Maxwell RA et al (2008) Adrenal suppression following a single dose of etomidate for rapid sequence induction: a prospective randomized study. *J Trauma* 65:573–579
  249. Jabre P, Combes X, Lapostolle F, KETASED Collaborative Study Group et al (2009) Etomidate versus ketamine for rapid sequence intubation in acutely ill patients: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 374:293–300
  250. Muñoz-Bonet JI, Flor-Macián EM, Brines J et al (2010) Predictive factors for the outcome of noninvasive ventilation in pediatric acute respiratory failure. *Pediatr Crit Care Med* 11:675–680
  251. James CS, Hallewell CP, James DP et al (2011) Predicting the success of non-invasive ventilation in preventing intubation and re-intubation in the paediatric intensive care unit. *Intensive Care Med* 37:1994–2001
  252. Wolfler A, Calderini E, Iannella E, Network of Pediatric Intensive Care Unit Study Group et al (2015) Evolution of noninvasive mechanical ventilation use: A cohort study among Italian PICUs. *Pediatr Crit Care Med* 16:418–427
  253. Abadesso C, Nunes P, Silvestre C et al (2012) Non-invasive ventilation in acute respiratory failure in children. *Pediatr Rep* 4:e16

254. Dohna-Schwake C, Stehling F, Tschiedel E et al (2011) Non-invasive ventilation on a pediatric intensive care unit: feasibility, efficacy, and predictors of success. *Pediatr Pulmonol* 46:1114–1120 255.
255. Piastra M, De Luca D, Marzano L et al (2011) The number of failing organs predicts non-invasive ventilation failure in children with ALI/ARDS. *Intensive Care Med* 37:1510–1516
256. Yaman A, Kendirli T, Ödek Ç et al (2016) Efficacy of noninvasive mechanical ventilation in prevention of intubation and reintubation in the pediatric intensive care unit. *J Crit Care* 32:175–181
257. Pancera CF, Hayashi M, Fregnani JH et al (2008) Noninvasive ventilation in immunocompromised pediatric patients: eight years of experience in a pediatric oncology intensive care unit. *J Pediatr Hematol Oncol* 30:533–538
258. Peters MJ, Agbeko R, Davis P, SCARF Study Investigators and the Pediatric Intensive Care Society Study Group (PICS-SG) et al (2018) Randomized study of early continuous positive airways pressure in acute respiratory failure in children with impaired immunity (SCARF) ISRCTN82853500. *Pediatr Crit Care Med* 19:939–948
259. Piastra M, De Luca D, Pietrini D et al (2009) Noninvasive pressuresupport ventilation in immunocompromised children with ARDS: a feasibility study. *Intensive Care Med* 35:1420–1427
260. Essouri S, Carroll C, Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group (2015) Noninvasive support and ventilation for pediatric acute respiratory distress syndrome: proceedings from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med* 16:S102–S110
261. Kneyber MCJ, de Luca D, Calderini E, Section Respiratory Failure of the European Society for Paediatric and Neonatal Intensive Care et al (2017) Recommendations for mechanical ventilation of critically ill children from the Paediatric Mechanical Ventilation Consensus Conference (PEMVECC). *Intensive Care Med* 43:1764–1780
262. Brower RG, Matthay MA, Morris A, Acute Respiratory Distress Syndrome Network et al (2000) Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 342:1301–1308
263. Curley MA, Hibberd PL, Fineman LD et al (2005) Effect of prone positioning on clinical outcomes in children with acute lung injury: a randomized controlled trial. *JAMA* 294:229–237
264. Newth CJL, Sward KA, Khemani RG, Eunice Kennedy Shriver National Institute for Child Health and Human Development Collaborative Pediatric Critical Care Research Network (CPCCRN) et al (2017) Variability in usual care mechanical ventilation for pediatric acute respiratory distress syndrome: time for a decision support protocol? *Pediatr Crit Care Med* 18:e521–e529
265. Erickson S, Schibler A, Numa A, Paediatric Study Group; Australian and New Zealand Intensive Care Society et al (2007) Acute lung injury in pediatric intensive care in Australia and New Zealand: a prospective, multicenter, observational study. *Pediatr Crit Care Med* 8:317–323
266. Flori HR, Glidden DV, Rutherford GW et al (2005) Pediatric acute lung injury: prospective evaluation of risk factors associated with mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 171:995–1001
267. Parvathaneni K, Belani S, Leung D et al (2017) Evaluating the performance of the pediatric acute lung injury consensus conference definition of acute respiratory distress syndrome. *Pediatr Crit Care Med* 18:17–25
268. Miller MP, Sagy M (2008) Pressure characteristics of mechanical ventilation and incidence of pneumothorax before and after the implementation of protective lung strategies in the management of pediatric patients with severe ARDS. *Chest* 134:969–973
269. Santschi M, Jouvet P, Leclerc F, PALIVE Investigators; Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators Network (PALISI); European Society of Pediatric and Neonatal Intensive Care (ESPNIC) et al (2010) Acute lung injury in children: Therapeutic practice and feasibility of international clinical trials. *Pediatr Crit Care Med* 11:681–689
270. Khemani RG, Markovitz BP, Curley MAQ (2009) Characteristics of children intubated and mechanically ventilated in 16 PICUs. *Chest* 136:765–771
271. López-Fernández Y, Azagra AM, de la Oliva P, Pediatric Acute Lung Injury Epidemiology and Natural History (PED-ALIEN) Network et al (2012) Pediatric Acute Lung Injury Epidemiology and Natural History study: Incidence and outcome of the acute respiratory distress syndrome in children. *Crit Care Med* 40:3238–3245
272. Ingaramo OA, Ngo T, Khemani RG et al (2014) Impact of positive endexpiratory pressure on cardiac index measured by ultrasound cardiac output monitor. *Pediatr Crit Care Med* 15:15–20

273. Guo F, Hao L, Zhen Q et al (2016) Multicenter study on the prognosis associated with respiratory support for children with acute hypoxic respiratory failure. *Exp Ther Med* 12:3227–3232
274. Yehya N, Thomas NJ (2017) Disassociating lung mechanics and oxygenation in pediatric acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 45:1232–1239
275. Yehya N, Thomas NJ, Khemani RG (2018) Risk stratification using oxygenation in the first 24 hours of pediatric acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 46:619–624
276. Khemani RG, Parvathaneni K, Yehya N et al (2018) Positive end-expiratory pressure lower than the ARDS network protocol is associated with higher pediatric acute respiratory distress syndrome mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 198:77–89
277. Halbertsma FJ, Vaneker M, Pickkers P et al (2010) A single recruitment maneuver in ventilated critically ill children can translocate pulmonary cytokines into the circulation. *J Crit Care* 25:10–15
278. Wolf GK, Gómez-Laberge C, Kheir JN et al (2012) Reversal of dependent lung collapse predicts response to lung recruitment in children with early acute lung injury. *Pediatr Crit Care Med* 13:509–515
279. Goligher EC, Hodgson CL, Adhikari NKJ et al (2017) Lung recruitment maneuvers for adult patients with acute respiratory distress syndrome. A systematic review and meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc* 14:S304–S311
280. Boriosi JP, Sapru A, Hanson JH et al (2011) Efficacy and safety of lung recruitment in pediatric patients with acute lung injury. *Pediatr Crit Care Med* 12:431–436
281. Duff JP, Rosychuk RJ, Joffe AR (2007) The safety and efficacy of sustained inflations as a lung recruitment maneuver in pediatric intensive care unit patients. *Intensive Care Med* 33:1778–1786
282. Cavalcanti AB, Suzumura EA, Laranjeira LN, Writing Group for the Alveolar Recruitment for Acute Respiratory Distress Syndrome Trial (ART) Investigators et al (2017) Effect of lung recruitment and titrated positive end-expiratory pressure (PEEP) vs low PEEP on mortality in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized clinical trial. *JAMA* 318:1335–1345
283. Kang H, Yang H, Tong Z (2019) Recruitment manoeuvres for adults with acute respiratory distress syndrome receiving mechanical ventilation: a systematic review and meta-analysis. *J Crit Care* 50:1–10
284. Santini A, Protti A, Langer T et al (2015) Prone position ameliorates lung elastance and increases functional residual capacity independently from lung recruitment. *Intensive Care Med Exp* 3:55
285. Sud S, Friedrich JO, Adhikari NK et al (2014) Effect of prone positioning during mechanical ventilation on mortality among patients with acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 186:E381–E390
286. Sud S, Friedrich JO, Taccone P et al (2010) Prone ventilation reduces mortality in patients with acute respiratory failure and severe hypoxemia: systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 36:585–599
287. Kornecki A, Frndova H, Coates AL et al (2001) 4A randomized trial of prolonged prone positioning in children with acute respiratory failure. *Chest* 119:211–218
288. Macrae DJ, Field D, Mercier JC et al (2004) Inhaled nitric oxide therapy in neonates and children: reaching a European consensus. *Intensive Care Med* 30:372–380
289. Day RW, Lynch JM, White KS et al (1996) Acute response to inhaled nitric oxide in newborns with respiratory failure and pulmonary hypertension. *Pediatrics* 98:698–705
290. Dobyens EL, Cornfield DN, Anas NG et al (1999) Multicenter randomized controlled trial of the effects of inhaled nitric oxide therapy on gas exchange in children with acute hypoxemic respiratory failure. *J Pediatr* 134:406–412
291. Bronicki RA, Fortenberry J, Schreiber M et al (2015) Multicenter randomized controlled trial of inhaled nitric oxide for pediatric acute respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 166(365–369):e1
292. Karam O, Gebistorf F, Wetterslev J et al (2017) The effect of inhaled nitric oxide in acute respiratory distress syndrome in children and adults: a cochrane systematic review with trial sequential analysis. *Anaesthesia* 72:106–117
293. Fioretto JR, de Moraes MA, Bonatto RC et al (2004) Acute and sustained effects of early administration of inhaled nitric oxide to children with acute respiratory distress syndrome. *Pediatr Crit Care Med* 5:469–474
294. Tadphale SD, Rettiganti M, Gossett JM et al (2016) Is administration of nitric oxide during extracorporeal membrane oxygenation associated with improved patient survival? *Pediatr Crit Care Med* 17:1080–1087
295. Dowell JC, Thomas NJ, Yehya N (2017) Association of response to inhaled nitric oxide and duration of mechanical ventilation in pediatric acute respiratory

- distress syndrome. *Pediatr Crit Care Med* 18:1019–1026
296. Bhalla AK, Yehya N, Mack WJ et al (2018) The association between inhaled nitric oxide treatment and ICU mortality and 28-day ventilator-free days in pediatric acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 46:1803–1810
  297. Gebistorf F, Karam O, Wetterslev J et al (2016) Inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome (ARDS) in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 66:CD002787
  298. Ferguson ND, Cook DJ, Guyatt GH, OSCILLATE Trial Investigators; Canadian Critical Care Trials Group et al (2013) High-frequency oscillation in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 368:795–805
  299. Young D, Lamb SE, Shah S et al (2013) OSCAR Study Group: high-frequency oscillation for acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 368:806–813
  300. Guo YX, Wang ZN, Li YT et al (2016) High-frequency oscillatory ventilation is an effective treatment for severe pediatric acute respiratory distress syndrome with refractory hypoxemia. *Ther Clin Risk Manag* 12:1563–1571
  301. Bateman ST, Borasino S, Asaro LA, RESTORE Study Investigators et al (2016) Early high-frequency oscillatory ventilation in pediatric acute respiratory failure. A propensity score analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 193:495–503
  302. Arnold JH, Hanson JH, Toro-Figuero LO et al (1994) Prospective, randomized comparison of high-frequency oscillatory ventilation and conventional mechanical ventilation in pediatric respiratory failure. *Crit Care Med* 22:1530–1539
  303. Samransamruajkit R, Prapphal N, Deelodegenavong J et al (2005) Plasma soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) in pediatric ARDS during high frequency oscillatory ventilation: a predictor of mortality. *Asian Pac J Allergy Immunol* 23:181–188
  304. Samransamruajkit R, Rassameehirun C, Pongsanon K et al (2016) A comparison of clinical efficacy between high frequency oscillatory ventilation and conventional ventilation with lung volume recruitment in pediatric acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *Indian J Crit Care Med* 20:72–77
  305. Gannier M, Roch A, Forel JM et al (2004) Effect of neuromuscular blocking agents on gas exchange in patients presenting with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 32:113–119
  306. Forel JM, Roch A, Marin V et al (2006) Neuromuscular blocking agents decrease inflammatory response in patients presenting with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 34:2749–2757
  307. Papazian L, Forel JM, Gacouin A, ACURASYS Study Investigators et al (2010) Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 363:1107–1116
  308. Wilsterman MEF, de Jager P, Blokpoel R et al (2016) Short-term effects of neuromuscular blockade on global and regional lung mechanics, oxygenation and ventilation in pediatric acute hypoxemic respiratory failure. *Ann Intensive Care* 6:103
  309. Da Silva PS, Neto HM, de Aguiar VE et al (2010) Impact of sustained neuromuscular blockade on outcome of mechanically ventilated children. *Pediatr Int* 52:438–443
  310. Wehling M (1997) Specific, nongenomic actions of steroid hormones. *Annu Rev Physiol* 59:365–393
  311. Seri I, Evans J (2001) Controversies in the diagnosis and management of hypotension in the newborn infant. *Curr Opin Pediatr* 13:116–123
  312. Munck A, Mendel DB, Smith LI et al (1990) Glucocorticoid receptors and actions. *Am Rev Respir Dis* 141:S2–10
  313. Sasidharan P (1998) Role of corticosteroids in neonatal blood pressure homeostasis. *Clin Perinatol* 25(723–740):xi
  314. Yung M, Wilkins B, Norton L, Paediatric Study Group; Australian and New Zealand Intensive Care Society et al (2008) Glucose control, organ failure, and mortality in pediatric intensive care. *Pediatr Crit Care Med* 9:147–152
  315. Kwon S, Hermayer KL, Hermayer K (2013) Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *Am J Med Sci* 345:274–277
  316. Milan G, Romanello V, Pescatore F et al (2015) Regulation of autophagy and the ubiquitin-proteasome system by the FoxO transcriptional network during muscle atrophy. *Nat Commun* 6:6670
  317. Steiner SJ, Noe JD, Denne SC (2011) Corticosteroids increase protein breakdown and loss in newly diagnosed pediatric crohn disease. *Pediatr Res* 70:484–488
  318. Costello JM, Graham DA, Morrow DF et al (2009) Risk factors for central line-associated bloodstream infection in a pediatric cardiac intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med* 10:453–459
  319. Waljee AK, Rogers MA, Lin P et al (2017) Short term use of oral corticosteroids and related harms among adults in the United States: population based cohort study. *BMJ* 357:j1415



320. El-Nawawy A, Khater D, Omar H et al (2017) Evaluation of early corticosteroid therapy in management of pediatric septic shock in pediatric intensive care patients: a randomized clinical study. *Pediatr Infect Dis J* 36:155–159
321. Rygård SL, Butler E, Granholm A et al (2018) Low-dose corticosteroids for adult patients with septic shock: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med* 44:1003–1016
322. Annane D, Sèbille V, Charpentier C et al (2002) Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 288:862–871
323. Sprung CL, Annane D, Keh D, CORTICUS Study Group et al (2008) Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med* 358:111–124
324. Annane D, Renault A, Brun-Buisson C, CRICS-TRIGGERSEP Network et al (2018) Hydrocortisone plus fludrocortisone for adults with septic shock. *N Engl J Med* 378:809–818
325. Venkatesh B, Finfer S, Cohen J, ADRENAL Trial Investigators and the Australian-New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group et al (2018) Adjunctive glucocorticoid therapy in patients with septic shock. *N Engl J Med* 378:797–808
326. Yehya N, Vogiatzi MG, Thomas NJ et al (2016) Cortisol correlates with severity of illness and poorly reflects adrenal function in pediatric acute respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 177(212–218):e1
327. Rochweg B, Oczkowski SJ, Siemieniuk RAC et al (2018) Corticosteroids in sepsis: an updated systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 46:1411–1420
328. Lamontagne F, Rochweg B, Lytvyn L et al (2018) Corticosteroid therapy for sepsis: a clinical practice guideline. *BMJ* 362:k3284 329.
329. Slusher T, Gbadero D, Howard C et al (1996) Randomized, placebocontrolled, double blinded trial of dexamethasone in African children with sepsis. *Pediatr Infect Dis J* 15:579–583
330. Valoor HT, Singhi S, Jayashree M (2009) Low-dose hydrocortisone in pediatric septic shock: an exploratory study in a third world setting. *Pediatr Crit Care Med* 10:121–125
331. Menon K, McNally D, O’Hearn K, Canadian Critical Care Trials Group et al (2017) A randomized controlled trial of corticosteroids in pediatric septic shock: A pilot feasibility study. *Pediatr Crit Care Med* 18:505–512
332. Markovitz BP, Goodman DM, Watson RS et al (2005) A retrospective cohort study of prognostic factors associated with outcome in pediatric severe sepsis: what is the role of steroids? *Pediatr Crit Care Med* 6:270–274
333. Zimmerman JJ, Williams MD (2011) Adjunctive corticosteroid therapy in pediatric severe sepsis: observations from the RESOLVE study. *Pediatr Crit Care Med* 12:2–8
334. Atkinson SJ, Cvijanovich NZ, Thomas NJ et al (2014) Corticosteroids and pediatric septic shock outcomes: a risk stratified analysis. *PLoS One* 9:e112702
335. Wong HR, Cvijanovich NZ, Anas N et al (2015) Developing a clinically feasible personalized medicine approach to pediatric septic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 191:309–315
336. Menon K, McNally JD, Choong K, Canadian Critical Care Trials Group STRIPES Investigators et al (2015) A cohort study of pediatric shock: Frequency of corticosteroid use and association with clinical outcomes. *Shock* 44:402–409 337.
337. Bornstein SR, Alolio B, Arlt W et al (2016) Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 101:364–389
338. Broersen LH, Pereira AM, Jørgensen JO et al (2015) Adrenal insufficiency in corticosteroids use: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 100:2171–2180
339. Agus MS, Steil GM, Wypij D, SPECS Study Investigators et al (2012) Tight glycemic control versus standard care after pediatric cardiac surgery. *N Engl J Med* 367:1208–1219
340. Agus MSD, Wypij D, Nadkarni VM (2017) Tight glycemic control in critically ill children. *N Engl J Med* 376:e48
341. Macrae D, Grieve R, Allen E, CHiP Investigators et al (2014) A randomized trial of hyperglycemic control in pediatric intensive care. *N Engl J Med* 370:107–118
342. Vlasselaers D, Milants I, Desmet L et al (2009) Intensive insulin therapy for patients in paediatric intensive care: a prospective, randomized controlled study. *Lancet* 373:547–556
343. Jeschke MG, Kulp GA, Kraft R et al (2010) Intensive insulin therapy in severely burned pediatric patients: a prospective randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 182:351–359
344. Chen L, Li T, Fang F et al (2018) Tight glycemic control in critically ill pediatric patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 22:57
345. Zhao Y, Wu Y, Xiang B (2018) Tight glycemic control in critically ill pediatric patients: a meta-analysis and

- systematic review of randomized controlled trials. *Pediatr Res* 84:22–27
346. McKinlay CJD, Alsweiler JM, Anstice NS, Children With Hypoglycemia and Their Later Development (CHYLD) Study Team et al (2017) Association of neonatal glycemia with neurodevelopmental outcomes at 4.5 years. *JAMA Pediatr* 171:972–983
  347. Mesotten D, Gielen M, Sterken C et al (2012) Neurocognitive development of children 4 years after critical illness and treatment with tight glucose control: a randomized controlled trial. *JAMA* 308:1641–1650
  348. Sadhwani A, Asaro LA, Goldberg C et al (2016) Impact of tight glycemic control on neurodevelopmental outcomes at 1 year of age for children with congenital heart disease: a randomized controlled trial. *J Pediatr* 174(193–198):e2
  349. Faustino EVS, Hirshberg EL, Asaro LA, Heart and lung failure-pediatric insulin titration (HALF-PINT) study investigators et al (2019) Shortterm adverse outcomes associated with hypoglycemia in critically ill children. *Crit Care Med* 47:706–714
  350. Forsythe RM, Wessel CB, Billiar TR et al (2008) Parenteral calcium for intensive care unit patients. *Cochrane Database Syst Rev* CD006163
  351. Dotson B, Larabell P, Patel JU et al (2016) Calcium administration is associated with adverse outcomes in critically ill patients receiving parenteral nutrition: results from a natural experiment created by a calcium gluconate shortage. *Pharmacotherapy* 36:1185–1190
  352. Dias CR, Leite HP, Nogueira PC et al (2013) Ionized hypocalcemia is an early event and is associated with organ dysfunction in children admitted to the intensive care unit. *J Crit Care* 28:810–815
  353. Hebbar K, Rigby MR, Felner EI et al (2009) Neuroendocrine dysfunction in pediatric critical illness. *Pediatr Crit Care Med* 10:35–40
  354. Shih JL, Agus MS (2009) Thyroid function in the critically ill newborn and child. *Curr Opin Pediatr* 21:536–540
  355. Marwali EM, Boom CE, Sakidjan I et al (2013) Oral triiodothyronine normalizes triiodothyronine levels after surgery for pediatric congenital heart disease\*. *Pediatr Crit Care Med* 14:701–708
  356. Marwali EM, Boom CE, Budiwardhana N et al (2017) Oral triiodothyronine for infants and children undergoing cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 104:688–695
  357. Smith LM, Leake RD, Berman N et al (2000) Postnatal thyroxine supplementation in infants less than 32 weeks' gestation: effects on pulmonary morbidity. *J Perinatol* 20:427–431
  358. Lee BH, Inui D, Suh GY, Fever and Antipyretic in Critically ill patients Evaluation (FACE) Study Group et al (2012) Association of body temperature and antipyretic treatments with mortality of critically ill patients with and without sepsis: Multi-centered prospective observational study. *Crit Care* 16:R33
  359. Walter EJ, Hanna-Jumma S, Carraretto M et al (2016) The pathophysiological basis and consequences of fever. *Crit Care* 20:200
  360. Sullivan JE, Farrar HC, Section on clinical pharmacology and therapeutics, committee on drugs (2011) Fever and antipyretic use in children. *Pediatrics* 127:580–587
  361. Drewry AM, Ablordeppey EA, Murray ET et al (2017) Antipyretic therapy in critically ill septic patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 45:806–813
  362. Prakash V, Parameswaran N, Biswal N (2016) Early versus late enteral feeding in critically ill children: a randomized controlled trial. *Intensive Care Med* 42:481–482
  363. Rice TW, Mogan S, Hays MA et al (2011) Randomized trial of initial trophic versus full-energy enteral nutrition in mechanically ventilated patients with acute respiratory failure. *Crit Care Med* 39:967–974
  364. Meyer R, Harrison S, Sargent S et al (2009) The impact of enteral feeding protocols on nutritional support in critically ill children. *J Hum Nutr Diet* 22:428–436
  365. Petrillo-Albarano T, Pettignano R, Asfaw M et al (2006) Use of a feeding protocol to improve nutritional support through early, aggressive, enteral nutrition in the pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med* 7:340–344
  366. Yoshimura S, Miyazu M, Yoshizawa S et al (2015) Efficacy of an enteral feeding protocol for providing nutritional support after paediatric cardiac surgery. *Anaesth Intensive Care* 43:587–593
  367. Hamilton S, McAleer DM, Ariagno K et al (2014) A stepwise enteral nutrition algorithm for critically ill children helps achieve nutrient delivery goals\*. *Pediatr Crit Care Med* 15:583–589
  368. Panchal AK, Manzi J, Connolly S et al (2016) Safety of enteral feedings in critically ill children receiving vasoactive agents. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 40:236–241
  369. King W, Petrillo T, Pettignano R (2004) Enteral nutrition and cardiovascular medications in the pediatric intensive care unit. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 28:334–338

370. López-Herce J, Santiago MJ, Sánchez C et al (2008) Risk factors for gastrointestinal complications in critically ill children with transpyloric enteral nutrition. *Eur J Clin Nutr* 62:395–400
371. Arabi YM, Aldawood AS, Haddad SH, PermiT Trial Group et al (2015) Permissive underfeeding or standard enteral feeding in critically ill adults. *N Engl J Med* 372:2398–2408
372. Fizez T, Kerklaan D, Mesotten D et al (2016) Early versus late parenteral nutrition in critically ill children. *N Engl J Med* 374:1111–1122
373. van Puffelen E, Vanhorebeek I, Joosten KFM et al (2018) Early versus late parenteral nutrition in critically ill, term neonates: a preplanned secondary subgroup analysis of the PEPaNIC multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Child Adolesc Health* 2:505–515
374. van Puffelen E, Hulst JM, Vanhorebeek I et al (2018) Outcomes of delaying parenteral nutrition for 1 week vs initiation within 24 hours among undernourished children in pediatric intensive care: a subanalysis of the PEPaNIC randomized clinical trial. *JAMA Netw Open* 1:e182668
375. Verstraete S, Verbruggen SC, Hordijk JA et al (2019) Long-term developmental effects of withholding parenteral nutrition for 1 week in the paediatric intensive care unit: a 2-year follow-up of the PEPaNIC international, randomised, controlled trial. *Lancet Respir Med* 7:141–153
376. Doig GS, Simpson F, Sweetman EA, Early PN Investigators of the ANZICS Clinical Trials Group et al (2013) Early parenteral nutrition in critically ill patients with short-term relative contraindications to early enteral nutrition: a randomized controlled trial. *JAMA* 309:2130–2138
377. Casaer MP, Mesotten D, Hermans G et al (2011) Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults. *N Engl J Med* 365:506–517
378. Singer P, Anbar R, Cohen J et al (2011) The tight calorie control study (TICACOS): a prospective, randomized, controlled pilot study of nutritional support in critically ill patients. *Intensive Care Med* 37:601–609
379. Briassoulis G, Filippou O, Hatzi E et al (2005) Early enteral administration of immunonutrition in critically ill children: results of a blinded randomized controlled clinical trial. *Nutrition* 21:799–807
380. Carcillo JA, Dean JM, Holubkov R, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Collaborative Pediatric Critical Care Research Network (CPCCRN) et al (2012) The randomized comparative pediatric critical illness stress-induced immune suppression (CRISIS) prevention trial. *Pediatr Crit Care Med* 13:165–173
381. Al-Biltagi MA, Abo-Elezz AA, Abd-Elhafez MA et al (2017) Beneficial effects of omega-3 supplement to the enteral feeding in children with mild to moderate sepsis. *J Intensive Care Med* 32:212–217
382. Tume LN, Bickerdike A, Latten L et al (2017) Routine gastric residual volume measurement and energy target achievement in the PICU: a comparison study. *Eur J Pediatr* 176:1637–1644
383. Meert KL, Daphtary KM, Metheny NA (2004) Gastric vs small-bowel feeding in critically ill children receiving mechanical ventilation: a randomized controlled trial. *Chest* 126:872–878
384. Kamat P, Favalaro-Sabatier J, Rogers K et al (2008) Use of methylene blue spectrophotometry to detect subclinical aspiration in enterally fed intubated pediatric patients. *Pediatr Crit Care Med* 9:299–303
385. Sönmez Düzkaya D, Yildiz S (2016) Effect of two different feeding methods on preventing ventilator associated pneumonia in the paediatric intensive care unit (PICU): a randomised controlled study. *Aust Crit Care* 29:139–145
386. Lewis K, Alqahtani Z, Mcintyre L et al (2016) The efficacy and safety of prokinetic agents in critically ill patients receiving enteral nutrition: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care* 20:259
387. Yap YG, Camm AJ (2003) Drug induced QT prolongation and torsades de pointes. *Heart* 89:1363–1372
388. Freeman BD, Dixon DJ, Coopersmith CM et al (2008) Pharmacoeconomics of QT-interval prolonging drug administration in critically ill patients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 17:971–981
389. Ray WA, Murray KT, Meredith S et al (2004) Oral erythromycin and the risk of sudden death from cardiac causes. *N Engl J Med* 351:1089–1096
390. Stadtman TC (1996) Selenocysteine. *Annu Rev Biochem* 65:83–100
391. Iglesias SB, Leite HP, Paes AT et al (2014) Low plasma selenium concentrations in critically ill children: the interaction effect between inflammation and selenium deficiency. *Crit Care* 18:R101
392. Loui A, Raab A, Braetter P et al (2008) Selenium status in term and preterm infants during the first months of life. *Eur J Clin Nutr* 62:349–355
393. Sammalkorpi K, Valtonen V, Alfthan G et al (1988) Serum selenium in acute infections. *Infection* 16:222–224
394. Asci A, Sürmeli-Onay O, Erkekoglu P et al (2015) Oxidant and antioxidant status in neonatal proven and

- clinical sepsis according to selenium status. *Pediatr Int* 57:1131–1137
395. Mertens K, Lowes DA, Webster NR et al (2015) Low zinc and selenium concentrations in sepsis are associated with oxidative damage and inflammation. *Br J Anaesth* 114:990–999
  396. Darlow BA, Austin NC (2003) Selenium supplementation to prevent short-term morbidity in preterm neonates. *Cochrane Database Syst Rev* CD003312
  397. Alhazzani W, Almasoud A, Jaeschke R et al (2013) Small bowel feeding and risk of pneumonia in adult critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care* 17:R127
  398. Barbosa E, Moreira EA, Goes JE et al (1999) Pilot study with a glutamine-supplemented enteral formula in critically ill infants. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 54:21–24
  399. Briassoulis G, Filippou O, Kanariou M et al (2005) Comparative effects of early randomized immune or non-immune-enhancing enteral nutrition on cytokine production in children with septic shock. *Intensive Care Med* 31:851–858
  400. Heyland D, Muscedere J, Wischmeyer PE, Canadian Critical Care Trials Group et al (2013) A randomized trial of glutamine and antioxidants in critically ill patients. *N Engl J Med* 368:1489–1497
  401. Jordan I, Balaguer M, Esteban ME et al (2016) Glutamine effects on heat shock protein 70 and interleukines 6 and 10: randomized trial of glutamine supplementation versus standard parenteral nutrition in critically ill children. *Clin Nutr* 35:34–40
  402. Novak F, Heyland DK, Avenell A et al (2002) Glutamine supplementation in serious illness: a systematic review of the evidence. *Crit Care Med* 30:2022–2029
  403. van Zanten AR, Sztark F, Kaisers UX et al (2014) High-protein enteral nutrition enriched with immune-modulating nutrients vs standard high-protein enteral nutrition and nosocomial infections in the ICU: a randomized clinical trial. *JAMA* 312:514–524
  404. Wernerman J, Kirketeig T, Andersson B, Scandinavian Critical Care Trials Group et al (2011) Scandinavian glutamine trial: a pragmatic multicenter randomised clinical trial of intensive care unit patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 55:812–818
  405. Beale RJ, Sherry T, Lei K et al (2008) Early enteral supplementation with key pharmac nutrients improves sequential organ failure assessment score in critically ill patients with sepsis: outcome of a randomized, controlled, double-blind trial. *Crit Care Med* 36:131–144
  406. Fuentes-Orozco C, Anaya-Prado R, González-Ojeda A et al (2004) L-alanyl-L-glutamine-supplemented parenteral nutrition improves infectious morbidity in secondary peritonitis. *Clin Nutr* 23:13–21
  407. Koksai GM, Erbabacan E, Tunalı Y et al (2014) The effects of intravenous, enteral and combined administration of glutamine on malnutrition in sepsis: a randomized clinical trial. *Asia Pac J Clin Nutr* 23:34–40
  408. Bollhalder L, Pfeil AM, Tomonaga Y et al (2013) A systematic literature review and meta-analysis of randomized clinical trials of parenteral glutamine supplementation. *Clin Nutr* 32:213–223
  409. Tao KM, Li XQ, Yang LQ et al (2014) Glutamine supplementation for critically ill adults. *Cochrane Database Syst Rev* 9:CD010050
  410. Tubman TR, Thompson SW, McGuire W (2008) Glutamine supplementation to prevent morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD001457.
  411. Carcillo JA, Dean JM, Holubkov R, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Collaborative Pediatric Critical Care Research Network (CPCCRN) et al (2017) Interaction between 2 nutraceutical treatments and host immune status in the pediatric critical illness stress-induced immune suppression comparative effectiveness trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 41:1325–1335
  412. Barbul A, Uliyargoli A (2007) Use of exogenous arginine in multiple organ dysfunction syndrome and sepsis. *Crit Care Med* 35:S564–S567
  413. Bertolini G, Iapichino G, Radrizzani D et al (2003) Early enteral immunonutrition in patients with severe sepsis: results of an interim analysis of a randomized multicentre clinical trial. *Intensive Care Med* 29:834–840
  414. Suchner U, Kuhn KS, Fürst P (2000) The scientific basis of immunonutrition. *Proc Nutr Soc* 59:553–563
  415. Argaman Z, Young VR, Noviski N et al (2003) Arginine and nitric oxide metabolism in critically ill septic pediatric patients. *Crit Care Med* 31:591–597
  416. Bower RH, Cerra FB, Bershadsky B et al (1995) Early enteral administration of a formula (impact) supplemented with arginine, nucleotides, and fish oil in intensive care unit patients: results of a multicenter, prospective, randomized, clinical trial. *Crit Care Med* 23:436–449
  417. Caparrós T, Lopez J, Grau T (2001) Early enteral nutrition in critically ill patients with a high-protein diet enriched with arginine, fiber, and antioxidants compared with a standard high-protein diet. *The*

- effect on nosocomial infections and outcome. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 25:299–308
418. Galbán C, Montejo JC, Mesejo A et al (2000) An immune-enhancing enteral diet reduces mortality rate and episodes of bacteremia in septic intensive care unit patients. *Crit Care Med* 28:643–648
  419. Santora R, Kozar RA (2010) Molecular mechanisms of pharmaconutrients. *J Surg Res* 161:288–294
  420. Kieft H, Roos AN, van Drunen JD et al (2005) Clinical outcome of immunonutrition in a heterogeneous intensive care population. *Intensive Care Med* 31:524–532
  421. Taylor BE, McClave SA, Martindale RG et al, Society of Critical Care Medicine, American Society of Parenteral and Enteral Nutrition (2016) Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *Crit Care Med* 4:390–438
  422. Langlois P, Lamontagne F (2019) Vitamin C for the critically ill: Is the evidence strong enough? *Nutrition* 60:185–190
  423. Marik PE (2018) Vitamin C for the treatment of sepsis: the scientific rationale. *Pharmacol Ther* 189:63–70
  424. Teng J, Pourmand A, Mazer-Amirshahi M (2018) Vitamin C: the next step in sepsis management? *J Crit Care* 43:230–234
  425. Carr AC, Rosengrave PC, Bayer S et al (2017) Hypovitaminosis C and vitamin C deficiency in critically ill patients despite recommended enteral and parenteral intakes. *Crit Care* 21:300
  426. Fowler AA 3rd, Syed AA, Knowlson S, Medical Respiratory Intensive Care Unit Nursing et al (2014) Phase I safety trial of intravenous ascorbic acid in patients with severe sepsis. *J Transl Med* 12:32
  427. Zabet MH, Mohammadi M, Ramezani M et al (2016) Effect of high-dose ascorbic acid on vasopressor's requirement in septic shock. *J Res Pharm Pract* 5:94–100
  428. Moskowitz A, Andersen LW, Huang DT et al (2018) Ascorbic acid, corticosteroids, and thiamine in sepsis: a review of the biologic rationale and the present state of clinical evaluation. *Crit Care* 22:283
  429. Marik PE, Khangoora V, Rivera R et al (2017) Hydrocortisone, vitamin C, and thiamine for the treatment of severe sepsis and septic shock: a retrospective before–after study. *Chest* 151:1229–1238
  430. Donnino MW, Andersen LW, Chase M, Center for Resuscitation Science Research Group et al (2016) Randomized, double-blind, placebocontrolled trial of thiamine as a metabolic resuscitator in septic shock: a pilot study. *Crit Care Med* 44:360–367
  431. Lima LF, Leite HP, Taddei JA (2011) Low blood thiamine concentrations in children upon admission to the intensive care unit: risk factors and prognostic significance. *Am J Clin Nutr* 93:57–61
  432. Costa NA, Gut AL, de Souza Dorna M et al (2014) Serum thiamine concentration and oxidative stress as predictors of mortality in patients with septic shock. *J Crit Care* 29:249–252
  433. McNally JD, Menon K, Chakraborty P, Canadian Critical Care Trials Group et al (2012) The association of vitamin D status with pediatric critical illness. *Pediatrics* 130:429–436
  434. Madden K, Feldman HA, Smith EM et al (2012) Vitamin D deficiency in critically ill children. *Pediatrics* 130:421–428
  435. Sankar J, Lotha W, Ismail J et al (2016) Vitamin D deficiency and length of pediatric intensive care unit stay: a prospective observational study. *Ann Intensive Care* 6:3
  436. Ponnarmani S, Kumar Angurana S, Singhi S et al (2016) Vitamin D deficiency in critically ill children with sepsis. *Paediatr Int Child Health* 36:15–21
  437. Onwuneme C, Carroll A, Doherty D et al (2015) Inadequate vitamin D levels are associated with culture positive sepsis and poor outcomes in paediatric intensive care. *Acta Paediatr* 104:e433–e438
  438. Madden K, Feldman HA, Chun RF et al (2015) Critically ill children have low vitamin D-binding protein, influencing bioavailability of vitamin D. *Ann Am Thorac Soc* 12:1654–1661
  439. McNally JD, Iliriani K, Pojsupap S et al (2015) Rapid normalization of vitamin D levels: a meta-analysis. *Pediatrics* 135:e152–e166
  440. McNally D, Amrein K, O'Hearn K, Canadian Critical Care Trials Group et al (2017) Study protocol for a phase II dose evaluation randomized controlled trial of cholecalciferol in critically ill children with vitamin D deficiency (VITdAL-PICU study). *Pilot Feasibility Stud* 3:70
  441. McNally JD (2016) Vitamin D deficiency in pediatric critical illness: time to move on from observational studies? *Rev Chil Pediatr* 87:439–441
  442. Marcinowska-Suchowierska E, Kupisz-Urbańska M, Łukaszewicz J et al (2018) Vitamin D toxicity—a clinical perspective. *Front Endocrinol (Lausanne)* 9:550
  443. Narsaria P, Sankar J, Lodha R (2016) Fatal outcome of accidental vitamin D overdose. *Indian J Pediatr* 83:1040

444. Misra M, Pacaud D, Petryk A, Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society et al (2008) Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics* 122:398–417
445. Karam O, Tucci M, Ducruet T, Canadian Critical Care Trials Group; PALISI Network et al (2011) Red blood cell transfusion thresholds in pediatric patients with sepsis. *Pediatr Crit Care Med* 12:512–518
446. Lacroix J, Hébert PC, Hutchison JS, TRIPICU Investigators; Canadian Critical Care Trials Group; Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators Network et al (2007) Transfusion strategies for patients in pediatric intensive care units. *N Engl J Med* 356:1609–1619
447. Hébert PC, Wells G, Blajchman MA et al (1999) A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 340:409–417
448. Muszynski JA, Guzzetta NA, Hall MW, Pediatric Critical Care Transfusion and Anemia Expertise Initiative (TAXI); Pediatric Critical Care Blood Research Network (Blood Net), and the Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators (PALISI) Network et al (2018) Recommendations on RBC transfusions for critically ill children with nonhemorrhagic shock from the pediatric critical care transfusion and anemia expertise initiative. *Pediatr Crit Care Med* 19:S121–S126
449. Sankar J, Sankar MJ, Suresh CP et al (2014) Early goal-directed therapy in pediatric septic shock: comparison of outcomes “with” and “without” intermittent superior venacaval oxygen saturation monitoring: a prospective cohort study. *Pediatr Crit Care Med* 15:e157–e167
450. Holst LB, Haase N, Wetterslev J, TRISS Trial Group; Scandinavian Critical Care Trials Group et al (2014) Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock. *N Engl J Med* 371:1381–1391
451. Du Pont-Thibodeau G, Tucci M, Robitaille N et al (2016) Platelet transfusions in pediatric intensive care. *Pediatr Crit Care Med* 17:e420–e429
452. Curley A, Stanworth SJ, Willoughby K, PlaNet2 MATISSE Collaborators et al (2019) Randomized trial of platelet-transfusion thresholds in neonates. *N Engl J Med* 380:242–251
453. Pieters BJ, Conley L, Weiford J et al (2015) Prophylactic versus reactive transfusion of thawed plasma in patients undergoing surgical repair of craniosynostosis: a randomized clinical trial. *Paediatr Anaesth* 25:279–287
454. Yang L, Stanworth S, Hopewell S et al (2012) Is fresh-frozen plasma clinically effective? An update of a systematic review of randomized controlled trials. *Transfusion* 52:1673–1686
455. Church GD, Matthay MA, Liu K et al (2009) Blood product transfusions and clinical outcomes in pediatric patients with acute lung injury. *Pediatr Crit Care Med* 10:297–302
456. Karam O, Lacroix J, Robitaille N et al (2013) Association between plasma transfusions and clinical outcome in critically ill children: a prospective observational study. *Vox Sang* 104:342–349
457. Abdel-Wahab OI, Healy B, Dzik WH (2006) Effect of fresh-frozen plasma transfusion on prothrombin time and bleeding in patients with mild coagulation abnormalities. *Transfusion* 46:1279–1285
458. Rimmer E, Houston BL, Kumar A et al (2014) The efficacy and safety of plasma exchange in patients with sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 18:699
459. Schwartz J, Padmanabhan A, Aqui N et al (2016) Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice—evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: the seventh special issue. *J Clin Apher* 31:149–162
460. Nguyen TC, Han YY, Kiss JE et al (2008) Intensive plasma exchange increases a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin motifs-13 activity and reverses organ dysfunction in children with thrombocytopenia-associated multiple organ failure. *Crit Care Med* 36:2878–2887
461. Carcillo JA, Berg RA, Wessel D, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Collaborative Pediatric Critical Care Research Network et al (2019) A multicenter network assessment of three inflammation phenotypes in pediatric sepsis-induced multiple organ failure. *Pediatr Crit Care Med* 20:1137–1146
462. Nguyen TC, Liu A, Liu L et al (2007) Acquired ADAMTS-13 deficiency in pediatric patients with severe sepsis. *Haematologica* 92:121–124
463. Bernardo A, Ball C, Nolasco L et al (2004) Effects of inflammatory cytokines on the release and cleavage of the endothelial cell-derived ultralarge von Willebrand factor multimers under flow. *Blood* 104:100–106
464. Ono T, Mimuro J, Madoiwa S et al (2006) Severe secondary deficiency of von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13) in patients with

- sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: its correlation with development of renal failure. *Blood* 107:528–534
465. Crawley JT, Lam JK, Rance JB et al (2005) Proteolytic inactivation of ADAMTS13 by thrombin and plasmin. *Blood* 105:1085–1093
466. Studt JD, Kremer Hovinga JA, Antoine G et al (2005) Fatal congenital thrombotic thrombocytopenic purpura with apparent ADAMTS13 inhibitor: in vitro inhibition of ADAMTS13 activity by hemoglobin. *Blood* 105:542–544
467. Nolasco LH, Turner NA, Bernardo A et al (2005) Hemolytic uremic syndrome-associated Shiga toxins promote endothelial-cell secretion and impair ADAMTS13 cleavage of unusually large von Willebrand factor multimers. *Blood* 106:4199–4209
468. Tsai HM, Lian EC (1998) Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 339:1585–1594
469. Fortenberry JD, Nguyen T, Grunwell JR, Thrombocytopenia-Associated Multiple Organ Failure (TAMOF) Network Study Group et al (2019) Therapeutic plasma exchange in children with thrombocytopenia-associated multiple organ failure: The Thrombocytopenia-Associated Multiple Organ Failure Network prospective experience. *Crit Care Med* 47:e173–e181
470. Sevetoglu E, Yildizdas D, Horoz OO et al (2014) Use of therapeutic plasma exchange in children with thrombocytopenia-associated multiple organ failure in the Turkish thrombocytopenia-associated multiple organ failure network. *Pediatr Crit Care Med* 15:e354–e359
471. Rock GA, Shumak KH, Buskard NA et al (1991) Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group. *N Engl J Med* 325:393–397
472. Guo XH, Sun YF, Han SZ et al (2017) Continuous blood purification in children with severe sepsis. *J Biol Regul Homeost Agents* 31:389–394
473. Sutherland SM, Zappitelli M, Alexander SR et al (2010) Fluid overload and mortality in children receiving continuous renal replacement therapy: the prospective pediatric continuous renal replacement therapy registry. *Am J Kidney Dis* 55:316–325
474. Gulla KM, Sachdev A, Gupta D et al (2015) Continuous renal replacement therapy in children with severe sepsis and multiorgan dysfunction—a pilot study on timing of initiation. *Indian J Crit Care Med* 19:613–617
475. Borthwick EM, Hill CJ, Rabindranath KS et al (2017) High-volume haemofiltration for sepsis in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD008075
476. Miao H, Wang F, Xiong X et al (2018) Clinical benefits of high-volume hemofiltration in critically ill pediatric patients with severe sepsis: a Retrospective Cohort Study. *Blood Purif* 45:18–27
477. Nasr VG, Raman L, Barbaro RP et al (2019) Highlights from the extracorporeal life support organization registry: 2006–2017. *ASAIO J* 65:537–544
478. Maclaren G, Butt W, Best D et al (2007) Extracorporeal membrane oxygenation for refractory septic shock in children: one institution's experience. *Pediatr Crit Care Med* 8:447–451
479. Ruth A, McCracken CE, Fortenberry JD et al (2015) Extracorporeal therapies in pediatric severe sepsis: findings from the pediatric health-care information system. *Crit Care* 19:397
480. Skinner SC, Iocono JA, Ballard HO et al (2012) Improved survival in venovenous vs venoarterial extracorporeal membrane oxygenation for pediatric noncardiac sepsis patients: a study of the Extracorporeal Life Support Organization registry. *J Pediatr Surg* 47:63–67
481. Barbaro RP, Xu Y, Borasino S, RESTORE Study Investigators et al (2018) Does extracorporeal membrane oxygenation improve survival in pediatric acute respiratory failure? *Am J Respir Crit Care Med* 197:1177–1186
482. Curley MA, Wypij D, Watson RS, RESTORE Study Investigators and the Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators Network et al (2015) Protocolized sedation vs usual care in pediatric patients mechanically ventilated for acute respiratory failure: a randomized clinical trial. *JAMA* 313:379–389
483. Bailly DK, Reeder RW, Winder M, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Collaborative Pediatric Critical Care Research Network (CPCCRN) et al (2019) Development of the pediatric extracorporeal membrane oxygenation prediction model for risk-adjusting mortality. *Pediatr Crit Care Med* 20:426–434
484. Jen HC, Shew SB (2010) Hospital readmissions and survival after nonneonatal pediatric ECMO. *Pediatrics* 125:1217–1223
485. Barbaro RP, Odetola FO, Kidwell KM et al (2015) Association of hospital-level volume of extracorporeal membrane oxygenation cases and mortality. Analysis of the extracorporeal life support organization registry. *Am J Respir Crit Care Med* 191:894–901

486. MacLaren G, Butt W, Best D et al (2011) Central extracorporeal membrane oxygenation for refractory pediatric septic shock. *Pediatr Crit Care Med* 12:133–136
487. Bréchet N, Luyt CE, Schmidt M et al (2013) Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation support for refractory cardiovascular dysfunction during severe bacterial septic shock. *Crit Care Med* 41:1616–1626
488. Oberender F, Ganeshalingham A, Fortenberry JD et al (2018) Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation versus conventional therapy in severe pediatric septic shock. *Pediatr Crit Care Med* 19:965–972
489. Ohlsson A, Lacy JB (2013) Intravenous immunoglobulin for suspected or proven infection in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* CD001239
490. El-Nawawy A, El-Kinany H, Hamdy El-Sayed M et al (2005) Intravenous polyclonal immunoglobulin administration to sepsis syndrome patients: a prospective study in a pediatric intensive care unit. *J Trop Pediatr* 51:271–278
491. Brocklehurst P, Farrell B, King A et al (2011) INIS Collaborative Group: treatment of neonatal sepsis with intravenous immune globulin. *N Engl J Med* 365:1201–1211
492. Alejandria MM, Lansang MA, Dans LF et al (2013) Intravenous immunoglobulin for treating sepsis, severe sepsis and septic shock. *Cochrane Database Syst Rev* CD001090
493. Berlot G, Vassallo MC, Busetto N et al (2018) Effects of the timing of administration of IgM- and IgA-enriched intravenous polyclonal immunoglobulins on the outcome of septic shock patients. *Ann Intensive Care* 8:122
494. Parks T, Wilson C, Curtis N et al (2018) Polyspecific intravenous immunoglobulin in clindamycin-treated patients with streptococcal toxic shock syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 67:1434–1436
495. Kadri SS, Swihart BJ, Bonne SL et al (2017) Impact of intravenous immunoglobulin on survival in necrotizing fasciitis with vasopressor-dependent shock: a propensity score-matched analysis from 130 US hospitals. *Clin Infect Dis* 64:877–885
496. Madsen MB, Lange T, Hjortrup PB et al (2016) Immunoglobulin for necrotising soft tissue infections (INSTINCT): protocol for a randomized trial. *Dan Med J* 63:A5250
497. Reveiz L, Guerrero-Lozano R, Camacho A et al (2010) Stress ulcer, gastritis, and gastrointestinal bleeding prophylaxis in critically ill pediatric patients: a systematic review. *Pediatr Crit Care Med* 11:124–132
498. Jimenez J, Drees M, Loveridge-Lenza B et al (2015) Exposure to gastric acid-suppression therapy is associated with health care- and community-associated *Clostridium difficile* infection in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 61:208–211
499. Cook D, Heyland D, Griffith L et al (1999) Risk factors for clinically important upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation. Canadian Critical Care Trials Group. *Crit Care Med* 27:2812–2817
500. Duerksen DR (2003) Stress-related mucosal disease in critically ill patients. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 17:327–344
501. Marik PE, Vasu T, Hirani A et al (2010) Stress ulcer prophylaxis in the new millennium: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 38:2222–2228
502. Massicotte P, Julian JA, Gent M, PROTEKT Study Group et al (2003) An open-label randomized controlled trial of low molecular weight heparin for the prevention of central venous line-related thrombotic complications in children: The PROTEKT trial. *Thromb Res* 109:101–108
503. Brandao LR, Shah N, Shah PS (2014) Low molecular weight heparin for prevention of central venous catheterization-related thrombosis in children. *Cochrane Database Syst Rev* CD005982
504. van Ommen CH, Heijboer H, Büller HR et al (2001) Venous thromboembolism in childhood: a prospective two-year registry in The Netherlands. *J Pediatr* 139:676–681
505. Raffini L, Huang YS, Witmer C et al (2009) Dramatic increase in venous thromboembolism in children's hospitals in the United States from 2001 to 2007. *Pediatrics* 124:1001–1008
506. Takemoto CM, Sohi S, Desai K et al (2014) Hospital-associated venous thromboembolism in children: incidence and clinical characteristics. *J Pediatr* 164:332–338



## Anexo 1 - Sumário das diretrizes

### TRIAGEM, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO SISTEMÁTICO DA SEPSE

1. Em crianças que se apresentam como enfermas de forma aguda, *sugerimos* a implementação de triagem sistemática para reconhecimento oportuno de choque séptico e outras disfunções orgânicas associadas à sepse (recomendação fraca, qualidade de evidências muito baixa). PICO 1.

Observações: As necessidades de triagem sistemática devem ser personalizadas de acordo com o tipo de pacientes, recursos e procedimentos dentro de cada instituição. A análise de eficiência e sustentabilidade da triagem deve ser incorporada como parte deste processo.

2. Não foi possível elaborar uma recomendação referente ao uso dos níveis séricos de lactato para estratificar crianças com suspeita de choque séptico ou outras disfunções orgânicas associadas à sepse com risco baixo ou alto de ter choque séptico ou sepse. No entanto, em nossa prática, se os níveis de lactato puderem ser rapidamente obtidos, medimos frequentemente o lactato sanguíneo em crianças durante a análise de choque séptico e outras disfunções orgânicas associadas a sepse. PICO 2
3. *Recomendamos* a implementação de um protocolo/diretriz para tratamento de crianças com choque séptico ou outras disfunções orgânicas associadas à sepse (DMP). PICO 3
4. *Recomendamos* a obtenção de hemoculturas antes de iniciar a terapia antimicrobiana em situações em que esta não atrase substancialmente a administração antimicrobiana (DMP). PICO 4

### TERAPIA ANTIMICROBIANA

5. Em crianças com choque séptico, *recomendamos* o início da terapia antimicrobiana tão logo seja possível, até 1 hora após o reconhecimento (recomendação forte, qualidade de evidências muito baixa). PICO 6
6. Em crianças com disfunção orgânica associada à sepse, mas sem choque, sugerimos o início da terapia antimicrobiana tão logo seja possível, após análise adequada, até 3 horas após o reconhecimento (recomendação fraca, qualidade de evidências muito baixa). PICO 6
7. *Recomendamos* terapia empírica de amplo espectro com um ou mais antimicrobianos para abranger todos os prováveis patógenos (DMP). PICO 5
8. Uma vez que o(s) patógeno(s) e as sensibilidades forem conhecidos, *recomendamos* a redução da cobertura de terapia empírica antimicrobiana (DMP). PICO 5
9. Se nenhum patógeno for identificado, *recomendamos* a redução ou a interrupção da terapia empírica antimicrobiana de acordo com a apresentação clínica, local de infecção, fatores de risco do hospedeiro e adequação de melhoria clínica em discussão com infectologista e/ou orientação de especialista microbiológico (DMP). PICO 5
10. Em crianças sem comprometimento imunológico e sem alto risco de patógenos multirresistentes, não *sugerimos* o uso rotineiro de múltiplos antimicrobianos empíricos direcionados contra o mesmo patógeno com a finalidade de sinergia (recomendação fraca, qualidade de evidências muito baixa). PICO 8/9

Observações: em determinadas situações, como a confirmação ou a forte suspeita de sepse por estreptococo do grupo B, o uso de múltiplos antimicrobianos empíricos direcionados ao mesmo patógeno com a finalidade de sinergia poderá ser indicado.

11. Em crianças com comprometimento imunológico e/ou com alto risco de patógenos multirresistentes, *sugerimos* o uso de terapia empírica com múltiplos medicamentos quando há a presença/suspeita de choque séptico ou outras disfunções orgânicas associadas à sepse (recomendação fraca, qualidade de evidências muito baixa). PICO 8/9
12. *Recomendamos* o uso de estratégias de dosagem de antimicrobianos que foram otimizadas com base nos princípios farmacocinéticos/farmacodinâmicos publicados, e com consideração de propriedades específicas do fármaco (DMP). PICO 7

13. Em crianças com choque séptico ou disfunção orgânica associada à sepse que estiverem recebendo antimicrobianos, *recomendamos* avaliação diária (por exemplo, avaliação clínica e laboratorial) para descalonamento de terapia antimicrobiana (DMP). PICO 11

Observações: Esta avaliação deve incluir uma análise da indicação escolhida para terapia empírica antimicrobiana após as primeiras 48 horas, direcionada por resultados microbiológicos e em resposta à melhoria clínica e/ou evidências de resolução de infecção. Esta recomendação é aplicada aos pacientes que estão sendo tratados com terapia empírica, direcionada e combinada.

14. *Recomendamos* determinar a duração da terapia antimicrobiana de acordo com o local de infecção, etiologia microbiana, resposta ao tratamento e capacidade de atingir o controle do foco infeccioso (DMP). PICO 10

## CONTROLE DO FOCO INFECCIOSO

15. *Recomendamos* que seja implementada intervenção para controle do foco infeccioso tão logo seja possível após o diagnóstico de uma infecção passível de ser submetido a um procedimento de controle do foco (DMP). PICO 12

Observações: o exame diagnóstico adequado para identificar o local de infecção e a etiologia microbiana deverá ser realizado e, para priorizar intervenções necessárias no alcance do controle do foco infeccioso, deve ser procurada orientação das equipes de especialistas (por exemplo, de doenças infecciosas, cirurgia), conforme apropriado.

16. *Recomendamos* a remoção de dispositivos de acesso intravascular que forem confirmados como sendo a origem da sepse ou do choque séptico após outro acesso vascular ter sido estabelecido e dependendo do patógeno e dos riscos/benefícios de um procedimento cirúrgico (recomendação forte, qualidade de evidências baixa). PICO 13

## FLUIDOTERAPIA

17. Em sistemas de saúde com disponibilidade de cuidados intensivos, *sugerimos* a administração de até 40-60 mL/kg de fluidos em bolus (10-20 mL/kg em bolus) durante a primeira hora, titulado para marcadores clínicos de débito cardíaco e descontinuado se houver desenvolvimento de sinais de sobrecarga de fluidos para ressuscitação inicial de crianças com choque séptico ou outras disfunções orgânicas associadas à sepse (recomendação fraca, qualidade de evidências baixa). PICO 17

18. Em sistemas de saúde sem disponibilidade de cuidados intensivos e na ausência de hipotensão, *recomendamos* a não administração de fluidos em bolus e iniciar fluidos de manutenção (recomendação forte, qualidade de evidências alta). PICO 17

19. Em sistemas de saúde sem disponibilidade de cuidados intensivos, em caso de presença de hipotensão, *sugerimos* a administração de até 40 mL/kg de fluido em bolus (10-20 mL/kg em bolus) durante a primeira hora com titulação para marcadores clínicos de débito cardíaco e descontinuado se houver desenvolvimento de sinais de sobrecarga de fluidos (recomendação fraca, qualidade de evidências baixa). PICO 17

Observações: Os marcadores clínicos de débito cardíaco podem incluir frequência cardíaca, pressão arterial, tempo de enchimento capilar, nível de consciência e débito urinário. Em todos os cenários, a necessidade de administração de fluidos deve ser orientada por reavaliação frequente de marcadores clínicos de débito cardíaco, medição de nível sérico do lactato e monitorização avançada, quando disponível. Os sinais de sobrecarga de fluidos que devem limitar posterior fluidoterapia em bolus podem incluir sinais clínicos de edema pulmonar ou hepatomegalia nova ou agravada.

20. *Sugerimos* o uso de cristaloides, em vez de albumina, para a ressuscitação inicial de crianças com choque séptico ou outras disfunções orgânicas associadas à sepse (recomendação fraca, qualidade de evidências moderada). PICO 15

Observações: Embora não haja diferenças nos resultados, esta recomendação leva em consideração o custo e outros impedimentos para administração de albumina em comparação aos cristaloides.

21. *Sugerimos* o uso de cristaloides balanceados/tamponados, em vez de solução salina a 0,9%, para a ressuscitação inicial de crianças com choque séptico e outras disfunções orgânicas associadas à sepse (recomendação fraca, qualidade de evidências muito baixa). PICO 14

22. *Não recomendamos* o uso de amidos na ressuscitação aguda de crianças com choque séptico ou outras disfunções orgânicas associadas à sepse (recomendação forte, qualidade de evidência moderada). PICO 16

23. Não *sugerimos* o uso de gelatina na ressuscitação de crianças com choque séptico ou outras disfunções orgânicas associadas à sepse (recomendação fraca, qualidade de evidências baixa). PICO 16

### MONITORIZAÇÃO HEMODINÂMICA

24. Não foi possível fornecer uma recomendação sobre o alvo da pressão arterial média (PAM) no percentil 5 ou 50 para idade em crianças com choque séptico e outras disfunções orgânicas associadas à sepse. PICO 21
25. *Sugerimos* não utilizar sinais clínicos à beira do leito isoladamente para categorizar o choque séptico em crianças como “quente” ou “frio” (recomendação fraca, qualidade de evidências muito baixa). PICO 20
26. *Sugerimos* o uso de variáveis hemodinâmicas avançadas, quando disponíveis, além de variáveis clínicas à beira do leito para guiar a ressuscitação de crianças com choque séptico ou outras disfunções orgânicas associadas à sepse (recomendação fraca, qualidade de evidências baixa). PICO 18

Observações: A monitorização hemodinâmica avançada pode incluir débito cardíaco/índice cardíaco, resistência vascular sistêmica ou saturação venosa central de oxigênio (Scvo2).

27. *Sugerimos* o uso da tendência dos níveis séricos de lactato, além de avaliações clínicas, para guiar a ressuscitação de crianças com choque séptico e outras disfunções orgânicas associadas à sepse (recomendação fraca, qualidade de evidências muito baixa). PICO 19

Observações: Em crianças com lactato sanguíneo elevado, a repetição de exames que revela elevação persistente do lactato sanguíneo pode significar ressuscitação hemodinâmica incompleta e deve indicar a necessidade de intervenções adicionais para promover estabilidade hemodinâmica complementar.

### DROGAS VASOATIVAS

28. *Sugerimos* o uso de epinefrina, em vez de dopamina, em crianças com choque séptico (recomendação fraca, qualidade de evidências baixa). PICO 22
29. *Sugerimos* o uso de norepinefrina, em vez de dopamina, em crianças com choque séptico (recomendação fraca, qualidade de evidências baixa). PICO 23
30. Não foi possível fornecer uma recomendação para a droga vasoativa específica de primeira escolha em crianças com choque séptico. PICO 22/23
31. Não foi possível fornecer uma recomendação sobre iniciar administração de drogas vasoativas através de acesso periférico em crianças com choque séptico. PICO 26

Observações: É razoável iniciar as infusões de drogas vasoativas após 40-60 mL/kg de ressuscitação com fluidos, se o paciente continuar manifestando evidências de perfusão anormal ou tão logo desenvolver sobrecarga de fluidos ou apresentar outras limitações para administração de fluidos. A epinefrina ou a norepinefrina podem ser administradas por uma veia periférica (ou intraóssea, se houver), se o acesso venoso central não estiver prontamente disponível. A dopamina pode ser substituída como a droga vasoativa de primeira escolha, administrada periférica ou centralmente, se a epinefrina ou a norepinefrina não estiverem prontamente disponíveis.

32. *Sugerimos* acrescentar vasopressina ou continuar titulando catecolaminas em crianças com choque séptico que exigem altas doses de catecolaminas (recomendação fraca, qualidade de evidências baixa). PICO 25

Observações: Não houve consenso sobre o limiar ideal para iniciar a vasopressina. Portanto, essa decisão deve ser tomada de acordo com a preferência clínica individual.

33. Não foi possível fornecer uma recomendação sobre a adição de um inodilatador em crianças com choque séptico e disfunção cardíaca em uso de outros agentes vasoativos. No entanto, em nossa prática, utilizamos ocasionalmente inodilatadores em crianças com choque séptico e evidências de hipoperfusão persistente e disfunção cardíaca, apesar de outros agentes vasoativos. PICO 24

### VENTILAÇÃO

34. Não foi possível fornecer uma recomendação sobre a intubação de crianças com choque séptico refratário a fluidos e resistente a catecolamina. No entanto, em nossa prática, normalmente intubamos crianças com choque séptico refratário a fluidos e resistente a catecolamina sem insuficiência respiratória. PICO 27

35. *Sugerimos* não utilizar etomidato ao intubar crianças com choque séptico ou outras disfunções orgânicas associadas à sepse (recomendação fraca, qualidade de evidências baixa). PICO 28

36. *Sugerimos* uma tentativa de ventilação mecânica não-invasiva (no lugar de ventilação mecânica invasiva) em crianças com SDRA pediátrica (SDRAP) induzida pela sepse sem uma indicação evidente para intubação e que estejam respondendo à ressuscitação inicial (recomendação fraca, qualidade de evidências muito baixa). PICO 29

Observações: Quando a ventilação mecânica não-invasiva for instalada, os médicos devem reavaliar cuidadosa e frequentemente o quadro clínico do paciente.

37. *Sugerimos* o uso de pressão expiratória final positiva (PEEP) elevada em crianças com SDRAP induzida pela sepse (recomendação fraca, qualidade de evidências muito baixa). PICO 30

Observações: O nível exato da PEEP elevada não foi testado ou determinado em pacientes com SDRAP. Alguns ECRs e estudos observacionais em SDRAP utilizaram e defenderam o uso da tabela FiO<sub>2</sub> versus PEEP da ARDS-*network*, embora os efeitos adversos hemodinâmicos da PEEP elevada possam ser mais predominantes em crianças com choque séptico.

38. Não foi possível sugerir o uso favorável ou desfavorável de manobras de recrutamento em crianças com SDRAP induzida pela sepse e hipoxemia refratária. PICO 31

Observações: Se uma manobra de recrutamento for considerada, o uso de uma manobra de titulação de PEEP gradual, com aumentos e reduções da PEEP, é preferível às técnicas de insuflação sustentada que não foram otimizadas por testes diretos em pacientes com SDRAP. Todos os pacientes com SDRAP devem ser cuidadosamente monitorados em relação à tolerância da manobra.

39. *Sugerimos* uma tentativa de posição prona em crianças com sepse e SDRAP grave (recomendação fraca, qualidade de evidências baixa). PICO 32

Observações: Ensaios de pesquisas em adultos com SDRA e crianças com SDRAP enfatizaram o uso da posição prona por, no mínimo, 12 horas por dia, conforme tolerado.

40. *Recomendamos* contra o uso rotineiro de óxido nítrico inalatório (NO) em todas as crianças com SDRAP induzida por sepse (recomendação forte, qualidade de evidências baixa). PICO 33

41. *Sugerimos* o uso de NO como terapia de resgate em crianças com SDRAP induzida por sepse e hipoxemia refratária após outras estratégias de oxigenação terem sido otimizadas (recomendação fraca, qualidade de evidências moderada). PICO 33

42. Não foi possível fornecer uma recomendação para utilizar a ventilação de alta frequência oscilatória (VAFO) em substituição à ventilação convencional em crianças com SDRAP induzida por sepse. PICO 34

43. *Sugerimos* o uso de bloqueio neuromuscular em crianças com sepse e SDRAP grave (recomendação fraca, qualidade de evidências muito baixa). PICO 35

Observações: A duração exata do bloqueio muscular para uso em pacientes com SDRAP grave não foi determinada até o momento. A maioria de dados observacionais pediátricos e dados de ECR em adultos respaldam tratamento por 24-48 horas após início da SDRA.

## CORTICOSTERÓIDES

44. *Sugerimos* não utilizar hidrocortisona intravenosa para tratar crianças com choque séptico se a ressuscitação com fluidos e a terapia vasopressora forem capazes de restaurar a estabilidade hemodinâmica (recomendação fraca, qualidade de evidências baixa). PICO 47

45. *Sugerimos* que a hidrocortisona intravenosa pode ser utilizada ou não utilizada se a adequada ressuscitação com fluidos e a terapia vasopressora não forem capazes de restaurar a estabilidade hemodinâmica (recomendação fraca, qualidade de evidências baixa). PICO 47

## ENDÓCRINO E METABÓLICO

46. *Recomendamos* contra o uso da terapia insulínica para manter um alvo de glicose no sangue igual ou inferior a 140 mg/dL (7,8 mmol/L) (recomendação forte, qualidade de evidência moderada). PICO 52/60

47. Não foi possível fornecer uma recomendação referente à faixa de glicose no sangue como objetivo em crianças com choque séptico ou outras disfunções orgânicas associadas à sepse. PICO 52/60
48. Não foi possível recomendar um nível sérico de cálcio em crianças com choque séptico ou disfunção orgânica associada à sepse. PICO 62
49. *Sugerimos* contra o uso habitual de levotiroxina em crianças com choque séptico e outras disfunções orgânicas associadas à sepse em um estado eutireoideo do paciente (recomendação fraca, qualidade de evidência baixa). PICO 63
50. *Sugerimos* a terapia antipirética ou abordagem permissiva para febre em crianças com choque séptico ou outras disfunções orgânicas associadas à sepse (recomendação fraca, qualidade de evidência moderada). PICO 64

## NUTRIÇÃO

51. Não foi possível fornecer recomendação referente a alimentação enteral trófica/hipercalórica, seguida pelo aumento lento da alimentação enteral completa em contraste com a alimentação enteral completa precoce em crianças com choque séptico ou disfunção orgânica associada à sepse, quando não há contraindicações para alimentação enteral. PICO 51
52. *Sugerimos* não suspender a alimentação enteral exclusivamente com base na administração de agentes vasoativos-inotrópicos (recomendação fraca, qualidade de evidência baixa). PICO 48  

Observações: A alimentação enteral não é contraindicada em crianças com choque séptico após ressuscitação hemodinâmica adequada que não mais exija doses progressivas de agentes vasoativos ou na quais o desmame dos agentes vasoativos tenha sido iniciado.
53. *Sugerimos* a nutrição enteral como o método de alimentação preferencial e que a nutrição parenteral possa ser suspensa nos primeiros 7 dias de admissão na UTIP em crianças com choque séptico ou outras disfunções orgânicas associadas à sepse (recomendação fraca, qualidade de evidências moderada). PICO 49/50
54. *Sugerimos* contra a suplementação com emulsões lipídicas específicas em crianças com choque séptico ou outras disfunções orgânicas associadas à sepse (recomendação fraca, qualidade de evidência muito baixa). PICO 53
55. *Sugerimos* contra as medições de rotina de volumes residuais gástricos (VRGs) em crianças com choque séptico ou outras disfunções orgânicas associadas à sepse (recomendação fraca, qualidade de evidência baixa). PICO 54
56. *Sugerimos* a administração de alimentação enteral por um tubo gástrico, em vez de tubo de alimentação pós-pilórica, em crianças com choque séptico ou outras disfunções orgânicas associadas à sepse que não têm contraindicações para alimentação enteral (recomendação fraca, qualidade de evidência baixa). PICO 55
57. *Sugerimos* contra o uso de rotina de agentes procinéticos no tratamento de intolerância alimentar em crianças com choque séptico ou outras disfunções orgânicas associadas à sepse (recomendação fraca, qualidade de evidência baixa). PICO 56
58. *Sugerimos* contra o uso do selênio em crianças com choque séptico ou outras disfunções orgânicas associadas à sepse (recomendação fraca, qualidade de evidência baixa). PICO 57
59. *Sugerimos* contra o uso de suplementação de glutamina em crianças com choque séptico ou outras disfunções orgânicas associadas à sepse (recomendação fraca, qualidade de evidências baixa). PICO 58
60. *Sugerimos* contra o uso de arginina no tratamento de crianças com choque séptico ou outras disfunções orgânicas associadas à sepse (recomendação fraca, qualidade de evidência muito baixa). PICO 59
61. *Sugerimos* contra o uso de suplementação de zinco em crianças com choque séptico ou outras disfunções associadas à sepse (recomendação fraca, qualidade de evidência muito baixa). PICO 61
62. *Sugerimos* contra o uso de ácido ascórbico (vitamina C) no tratamento de crianças com choque séptico ou outras disfunções orgânicas associadas à sepse (recomendação fraca, qualidade de evidência muito baixa). PICO 65
63. *Sugerimos* contra o uso de tiamina para tratar crianças com disfunção orgânica associada à sepse (recomendação fraca, qualidade de evidências baixa). PICO 66

64. *Sugerimos* contra a reposição aguda da deficiência de vitamina D (DVD) para tratamento de choque séptico ou outras disfunções orgânicas associadas à sepse (recomendação fraca, qualidade de evidência muito baixa). PICO 67

## PRODUTOS SANGUÍNEOS

65. *Sugerimos* contra a transfusão de glóbulos vermelhos (TGV), se a concentração de hemoglobina no sangue for maior ou igual a 7 g/dL em crianças hemodinamicamente estabilizadas com choque séptico ou outras disfunções orgânicas associadas à sepse (recomendação fraca, qualidade de evidência baixa). PICO 38

Observações: De acordo com as diretrizes da Iniciativa de Especialização em Anemia e Transfusão (TAXI) de 2018, com a finalidade de TGV, "hemodinamicamente estabilizado" é definido como PAM maior que 2 desvios padrão abaixo do normal para idade e sem aumento nas medicações vasoativas por, no mínimo, 2 horas.

66. Não foi possível fornecer recomendação referente aos limiares de transfusão de hemoglobina para crianças gravemente enfermas com choque séptico instável. PICO 38
67. *Sugerimos* contra a transfusão profilática de plaquetas com base exclusivamente nos níveis de plaquetas em crianças sem sangramento com choque séptico ou outras disfunções orgânicas associadas à sepse e trombocitopenia (recomendação fraca, qualidade de evidência muito baixa). PICO 40
68. *Sugerimos* contra a transfusão profilática de plasma em crianças sem sangramento com choque séptico ou outras disfunções orgânicas associadas à sepse e anormalidades de coagulação (recomendação fraca, qualidade de evidências muito baixa). PICO 39

Observações: A transfusão profilática de plasma refere-se a situações em que há anormalidade nos testes laboratoriais de coagulação, mas sem sangramento ativo.

## TROCA DO PLASMA, SUBSTITUIÇÃO RENAL E SUPORTE EXTRACORPÓREO

69. *Sugerimos* contra o uso de troca do plasma (PLEX) em crianças com choque séptico ou outras disfunções orgânicas associadas à sepse sem falência múltipla dos órgãos associada à trombocitopenia (TAMOF) (recomendação fraca, qualidade de evidência muito baixa). PICO 37
70. Não foi possível sugerir como favorável ou desfavorável ao uso de PLEX em crianças com choque séptico ou outras disfunções orgânicas associadas à sepse com TAMOF. PICO 37
71. *Sugerimos* o uso da terapia de substituição renal (TSR) para evitar ou tratar a sobrecarga de fluidos em crianças com choque séptico ou outras disfunções orgânicas associadas à sepse que não respondem à restrição de fluidos e terapia diurética (recomendação fraca, qualidade de evidência muito baixa). PICO 43
72. *Sugerimos* contra a hemofiltração de alto volume (HVHF) em relação a hemofiltração padrão em crianças com choque séptico ou outras disfunções orgânicas associadas à sepse que forem tratadas com terapia de substituição renal (recomendação fraca, qualidade de evidência baixa). PICO 44
73. *Sugerimos* o uso de ECMO venoso em crianças com SDRAP e hipóxia refratária (recomendação fraca, qualidade de evidência muito baixa). PICO 36
74. *Sugerimos* o uso da ECMO venoarterial como terapia de resgate em crianças com choque séptico somente se este for refratário a todos os outros tratamentos (recomendação fraca, qualidade de evidência muito baixa). PICO 45

## IMUNOGLOBULINAS

75. *Sugerimos* contra o uso habitual de imunoglobulina intravenosa (IgIV) em crianças com choque séptico ou outras disfunções orgânicas associadas à sepse (recomendação fraca, qualidade de evidência baixa). PICO 46

Observações: Ainda que o uso habitual de IgIV não seja recomendado, os pacientes selecionados podem se beneficiar desse tratamento.

## PROFILAXIA

76. *Sugerimos* contra o uso habitual da profilaxia de úlcera por estresse em crianças gravemente enfermas com choque séptico ou outras disfunções orgânicas associadas à sepse, exceto por pacientes de alto risco (recomendação fraca, qualidade de evidência muito baixa). PICO 41

Observações: Embora a profilaxia habitual para úlcera por estresse não seja recomendada, alguns pacientes de alto risco podem se beneficiar da profilaxia. Estudos corroboraram o benefício da profilaxia para úlcera por estresse quando a taxa basal de sangramento, clinicamente importante, é de aproximadamente 13%.

77. *Sugerimos* contra a profilaxia habitual para trombose venosa profunda (TVP) (mecânica ou farmacológica) em crianças gravemente enfermas com choque séptico ou outras disfunções orgânicas associadas à sepse, mas os possíveis benefícios podem superar os riscos e custos em populações específicas (recomendação fraca, qualidade de evidência baixa). PICO 42
-