



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA  
BAHIA**  
**FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA**  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO  
EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

---



**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E EPIDEMIOLÓGICAS DE  
CRIANÇAS ADMITIDAS COM FEBRE EM UM SERVIÇO DE  
EMERGÊNCIA COM E SEM SEPSE**

Mariana Costa de Santana

Dissertação de Mestrado

Salvador (Bahia), 2016

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)  
Processamento Técnico, Biblioteca Universitária de Saúde,  
**Sistema de Bibliotecas da UFBA**

---

S232 Santana, Mariana Costa de.

Caraterísticas clínicas e epidemiológicas de crianças atendidas com febre em um serviço de emergência com e sem sepse / Mariana Costa de Santana. - Salvador, 2016.

150 f. : il.

Orientadora: Profa. Dra. Cristiana M. Nascimento-Carvalho.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Medicina da Bahia. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Salvador, 2016.

Área de concentração: Ciências da Saúde.

Linha de pesquisa: Infectologia.

1. Sepse. 2. Febre. 3. Pediatria - Serviço hospitalar de emergência. 4. Desfecho. 5. Fatores de risco. I. Carvalho, Cristiana Maria Costa Nascimento de. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. III. Título.

CDU: 616.94-053.2

---



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**  
**FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA**  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO  
EM CIÊNCIAS DA SAÚDE



Caraterísticas clínicas e epidemiológicas de crianças atendidas  
com febre em um serviço de emergência com e sem sepse

Mariana Costa de Santana

Professora-Orientadora: Cristiana M. Nascimento- Carvalho.

Dissertação apresentada ao Colegiado do  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM  
CIÊNCIAS DA SAÚDE, da Faculdade de  
Medicina da Universidade Federal da Bahia,  
como pré-requisito obrigatório para a obtenção  
do grau de Mestre em Ciências da Saúde.

Salvador (Bahia), 2016

## COMISSÃO EXAMINADORA

### Membros Titulares:

- Marco Aurélio P. Safadi, Professor adjunto-doutor de Pediatria da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo.

- Teresa Cristina Vicente Robazzi, Professor adjunto-doutor de Pediatria da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

- Ceuci de Lima Xavier Nunes, Professor adjunto-doutor de Infectologia da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.

### Membro Suplente:

Cristiana M. Nascimento-Carvalho (Professora-Orientadora), Professor associado-doutor, Livre Docente em Infectologia Pediátrica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia.

*“A verdadeira viagem de descobrimento não consiste em procurar novas paisagens, mas em ter novos olhos”.*

*Marcel Proust*

## **DEDICATÓRIA**

A meu, pai Tertuliano Augusto de Santana, dedico este trabalho com saudades infinitas, certa do orgulho que sentiria se estivesse presente, grata por todo amor, segurança, educação e princípios os quais me dedicou. A meu filho, Felipe, fonte de luz e certeza de que a vida sempre continua.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha orientadora Cristiana M. Nascimento Carvalho por acreditar em meu potencial e me oferecer a oportunidade de trabalhar ao seu lado, ensinando-me dedicadamente os caminhos laboriosos de um bom trabalho científico, sempre com grande incentivo.

Agradeço às equipes dos Serviços de Arquivos Médicos do Centro Pediátrico Professor Hosannah Oliveira, Ambulatório Magalhães Neto, Hospital Couto Maia e Hospital Santo Antônio, pela boa vontade na busca dos prontuários, tornando a minha pesquisa possível.

Agradeço aos professores do Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde pelas críticas, comentários e sugestões, úteis para o aprimoramento do meu trabalho.

Agradeço aos meus colegas da turma de Pós Graduação, pela companhia prazerosa, pelos momentos de alegria, e por tornarem mais leves os momentos de maior tensão.

## ÍNDICE

<b>Índice de figuras, gráficos e tabelas</b>	3
<b>I. Resumo</b>	5
<b>II. Objetivos</b>	7
<b>III. Introdução</b>	8
<b>IV. Revisão da Literatura</b>	10
IV.1. Definição	10
IV.2. Epidemiologia	15
IV.3. Etiologia	18
IV.4. Fatores de risco	23
<b>V. Metodologia do Estudo</b>	28
V.1. Casuística	28
V.2. Material e Método	30
V.3. Análise e Estatística	34
V.4. Questões Éticas	36
<b>VI. Artigo</b>	37
<b>VII. Resultados</b>	63
VII.1. Constituição da amostra	64
VII.2. Diagnósticos	65
VII.3. Fatores de risco	67



	2
VII.4. Diagnóstico etiológico	69
VII.5. Desfecho	71
<b>VIII. Discussão</b>	
VIII.1. Frequência de sepse entre crianças atendidas com febre na Emergência Pediátrica	72
VIII.2. Principais diagnósticos entre crianças febris com e sem sepse	72
VIII.3. Fatores de risco associados a presença de sepse	73
VIII.4. Comparação de etiologia e topografia dos sítios iniciais de infecção entre pacientes com ou sem sepse	74
<b>IX. Perspectiva de Estudo</b>	76
<b>X. Conclusões</b>	77
<b>XI. Summary</b>	78
<b>XII. Referências Bibliográficas</b>	80
<b>XIII. Anexos</b>	96
Anexo 1. Critérios Diagnósticos de Sepse (Levy et al., 2003)	97
Anexo 2. Definições síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS), infecção, sepse, sepse grave e choque séptico (Goldstein et al., 2005)	98
Anexo 3. Sinais vitais idade-específicos e variações laboratoriais (Goldstein et al., 2005)	99
Anexo 4. Modelo de guia de elegibilidade	100
Anexo 5. Manual operacional de registro de pacientes elegíveis	102
Anexo 6. Formulário para coleta de dados	104
Anexo 7. Ofício do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HUPES, aprovando a investigação	107
Anexo 8. Normas de publicação	110

Anexo 9. Carta do editor do periódico	122
Anexo 10. Carta de envio ao editor do periódico	124

## ÍNDICE DE FIGURAS E TABELAS

### FIGURA

**FIGURA 1.** Fluxograma de pacientes arrolados no estudo. Pacientes com as comorbidades descritas foram excluídos para evitar variáveis de confusão: sinais vitais anormais e leucograma anormal, não relacionados à sepse. **65**

### TABELAS

**TABELA 1.** Diagnóstico dos 254 pacientes com febre detectada no exame físico. **66**

**TABELA 2.** Comparação da frequência dos diagnósticos entre crianças com e sem sepse. **67**

**TABELA 3.** Comparação dos potenciais fatores de risco entre crianças com febre durante o exame físico. **68**

**TABELA 4.** Comparação da frequência dos agentes etiológicos entre pacientes com febre durante exame físico. **70**

**TABELA 5.** Agentes etiológicos bacterianos identificados por cultura em pacientes com e sem sepse. **71**

## I. RESUMO

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E EPIDEMIOLÓGICAS DE CRIANÇAS ADMITIDAS COM FEBRE EM UM SERVIÇO DE EMERGÊNCIA COM E SEM SEPSE. Introdução: sepsé é definida como síndrome da resposta inflamatória sistêmica associada à infecção, sendo a maior causa de óbito na faixa etária pediátrica. Febre é o principal sintoma relacionado à infecção e a queixa mais comumente relatada em emergências pediátricas. Estudos epidemiológicos sobre sepsé pediátrica são escassos em países em desenvolvimento, embora importantes para a compreensão da realidade desta doença nessas regiões. Objetivo: descrever e comparar a frequência de agentes etiológicos e topografia dos focos iniciais de infecção em pacientes com e sem sepsé, identificar fatores de risco e avaliar desfechos. Metodologia: estudo de coorte retrospectiva. Prontuários médicos de pacientes admitidos com febre no Serviço de Emergência Pediátrica da Universidade Federal da Bahia foram analisados, usando uma base de dados informatizada. Dados clínicos e demográficos da admissão e evolução foram registrados em formulários padronizados, sem conhecimento da classificação de ter ou não sepsé, dada pelos médicos assistentes. Um projeto paralelo de investigação de pneumonias forneceu testes laboratoriais para investigação de etiologia de infecções respiratórias. Os critérios de Goldstein e cols. de 2005 foram usados para classificar os pacientes em “com” e “sem” sepsé. Resultados: no total, dos 254 pacientes elegíveis, 120 (47%) tinham e 134 (53%) não tinham sepsé. A mediana (IQR) de idade foi 1,7 anos (0,8-3,9 [mínimo 19 dias, máximo 12,6 anos]) e 153 (60%) eram meninos. Pacientes com sepsé eram mais velhos (2,8 [1,1-1,3] vs. 1,3 [0,6-2,9] anos;  $p < 0,0001$ ) e tiveram doença falciforme mais frequentemente (7,6% vs. 0,8%;  $p = 0,007$ ). Através de regressão logística múltipla, idade (OR[95%IC]: 1,2 [1,1-1,3]) e doença falciforme (OR[95%IC]: 8,8 [1,1-71,2]) foram independentemente associados a sepsé. Os focos

mais frequentes foram pneumonia (46%), diarreia (20%) e celulite/adenite (13%). A frequência desses focos não diferiu quando pacientes com e sem sepse foram comparados. Etiologia foi estabelecida em 57 (22,4%) pacientes, 32 (26,7%) e 25 (18,7%) com e sem sepse respectivamente ( $p=0.1$ ). Infecção por *Staphylococcus aureus* foi detectada em 4 (3,3%) dos pacientes com sepse, enquanto nenhum (0%) dos pacientes sem sepse teve essa infecção ( $p=0,049$ ). Quatro (3,4%) pacientes morreram no grupo com sepse, enquanto nenhum morreu no outro subgrupo ( $p=0,048$ ). Conclusão: crianças com sepse apresentaram diferenças em idade, comorbidade (doença falciforme) e frequência de infecção por *S. aureus* e tiveram maior probabilidade de morrer.

Palavras chaves: 1. Sepse; 2. Crianças; 3. Serviço de Emergência; 4. Desfecho; 5. Fator de Risco.

## **II. OBJETIVOS**

II.1. Descrever a frequência dos agentes etiológicos identificados e da topografia dos focos iniciais dos pacientes com e sem sepse;

II.2. Identificar os fatores de risco para sepse neste grupo de pacientes;

II.3. Avaliar os desfechos clínicos de pacientes com e sem sepse.

### III. INTRODUÇÃO

Febre é um dos sintomas mais comumente relatados em emergências pediátricas (Alpern et al., 2006; Goldman et al., 2009; Colvin et al., 2012; Ishimine, 2013), sendo caracterizada pela elevação da temperatura corporal retal acima de 38,0°C (100,4°F) (Wallenstein et al., 2012; Ishimine, 2013; de Bont et al., 2014). Entre crianças levadas a serviços de emergência, febre é, na maioria dos casos, ocasionada por infecções, frequentemente virais e autolimitadas (Finkelstein et al., 2000; Elhassanien et al., 2013; de Bont et al., 2014). Algumas crianças febris, porém, apresentam infecções bacterianas graves, como meningite, pneumonia, infecção do trato urinário, gastroenterite bacteriana, osteomielite e bacteremia, com possíveis desfechos desfavoráveis. (van Ierland et al., 2012; Ishimine, 2013)

A presença de sinais de toxemia, entre crianças portadoras de doença febril, alerta para a possibilidade de uma infecção bacteriana grave, e o desenvolvimento de sinais sistêmicos anormais anuncia o quadro associado à síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS), conhecido como sepse (Goldstein et al., 2005) (Carcillo et al., 2006). Trata-se de um processo de injúria inflamatória progressivo (Goldstein et al., 2005), cuja evolução leva ao choque e múltiplas disfunções orgânicas, como a falência cardíaca e a síndrome da angústia respiratória aguda (Kissoon et al., 2015).

A terminologia da sepse foi oficializada em 2003, pelo *American College of Chest Physicians* (ACCP) e a *Society of Critical Care Medicine* (SCCM) (Levy et al., 2003). Em 2005, Goldstein e cols. modificaram os critérios já utilizados para definição de SIRS e sepse em adultos, incorporando as variações fisiológicas da faixa etária pediátrica e suas subcategorias: neonatos, lactentes, crianças e adolescentes. Segundo esta definição, sepse é a síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS) na ocorrência de uma infecção documentada ou suspeita. A presença de febre ou

hipotermia, por sua vez, são os indicadores principais da existência de infecção, condições necessárias para caracterização do estado de sepse (Goldstein et al., 2005).

As definições de sepse de 2005 foram elaboradas para propósitos de pesquisa, porém são frequentemente utilizadas na prática clínica (Brilli et al., 2005) (Wiens et al., 2012). Além disso, elas formam a base para o desenvolvimento de diretrizes direcionadas para tratamento dos vários estágios da sepse (Wiens et al., 2012), apesar da ausência de estudos rigorosos que avaliem o impacto desses critérios nos desfechos clínicos (Randolph et al., 2014)

Estudos epidemiológicos locais sobre sepse pediátrica são mais frequentes em países desenvolvidos. Porém, estão claras as diferenças importantes entre as crianças desses países e aquelas dos países em desenvolvimento (Jaramillo-Bustamante et al., 2012). Este trabalho pretende contribuir para a descrição do panorama da sepse pediátrica dentro desta realidade, além de comparar os desfechos de pacientes nos quais os critérios de sepse de Goldstein foram aplicados.



## IV. REVISÃO DA LITERATURA

### IV.1. Definição:

Em 1991, durante uma “conferência consenso”, convocada pelo *American College of Chest Physicians* (ACCP) e a *Society of Critical Care Medicine* (SCCM), elaborou-se um quadro conceitual e prático, para definição da resposta inflamatória sistêmica à infecção: processo de injúria progressivo, que está por trás do termo “sepse” e da disfunção de órgãos a ela associada. Em 1992, o documento desta conferência introduziu na linguagem comum o termo “síndrome da resposta inflamatória sistêmica” (SRIS) (Bone et al, 1992).

O termo SRIS fez referência aos achados complexos que resultam da ativação sistêmica da resposta imune inata, independentemente da causa, podendo ser deflagrada por infecção localizada ou generalizada, trauma, injúria térmica, ou processos inflamatórios estéreis (exemplo: pancreatite aguda). Considerou-se SRIS presente em pacientes com mais de um dos seguintes achados clínicos: temperatura corporal acima de 38° C ou abaixo de 36° C; frequência cardíaca acima de 90 bpm/min; hiperventilação evidenciada por elevação da frequência respiratória acima de 20 ipm/min ou PaCO<sub>2</sub> abaixo de 32 mmHg. Contagem de leucócitos acima de 12.000 células/ µl ou abaixo de 4.000 células/ µl. “Sepse” foi definida como SRIS associada à infecção; “sepse grave”, como sepse associada à disfunção orgânica, hipoperfusão ou hipotensão; choque séptico foi definido como sepse associada à hipotensão refratária à “adequada” ressuscitação com fluidos (Bone et al., 1992).

Essas definições gerais passaram a ser amplamente utilizadas na prática e serviram de base para critérios de inclusão em numerosos ensaios clínicos. (Brilli et al., 2005)(Levy et al., 2003). Contudo, o surgimento de novos estudos, com a aplicação de

novas intervenções, criou a necessidade de revisar e modificar as definições de 1992, para melhor refletir o entendimento da fisiopatologia desta síndrome. (Marshall et al., 2000) ) (Levy et al., 2003) . Além disso, muitos médicos acreditaram que as definições do consenso de 1992 não forneciam uma definição clara de sepse. (Vincent et al., 1997) (Levy et al., 2003)

Esta lacuna na compreensão dos médicos e o aumento crescente de dados de ensaios clínicos sustentaram a necessidade de uma revisão das definições de sepse e condições correlatas. Com esse intuito, foi realizada em 2001, a Conferência Internacional para Definições de Sepse, pelas SCCM, *European Society of Intensive Care Medicine* (ESICM), ACCP, *American Thoracic Society* (ATS), e *Surgical Infection Society* (SIS). Na sua intenção, o critério deveria ser aplicável a adultos, crianças e neonatos, em ambientes clínicos e de pesquisa. Devido a limitações das definições outrora criadas, foi incluída uma lista de possíveis sinais de inflamação sistêmica em resposta a infecção (anexo 1). É importante enfatizar que nenhum desses achados foi considerado específico para diagnóstico de sepse, e que esta deveria ser considerada na ausência de outro quadro que justificasse a presença de tais achados. Além disso, o paciente que “aparentava-se séptico”, sem foco de infecção definido, deveria ter esse foco minuciosamente investigado. Este consenso enfatizou que a utilidade do critério para o diagnóstico de sepse “à beira do leito” deveria ter primazia em relação a sua aplicação em pesquisas. (Levy et al., 2003)

Em 2005, na Conferência Internacional para Consenso de Sepse Pediátrica, Goldstein e cols. estabeleceram os critérios que deveriam ser aplicados na população pediátrica (anexo 2). O objetivo maior dessa conferência foi desenvolver prospectivamente uma estrutura conceitual e um *guideline* prático para desenho, condução e análise de grandes ensaios terapêuticos internacionais, visando melhora de

desfechos de crianças com sepse. Os autores consideraram que as variáveis clínicas usadas para definir SRIS e disfunção orgânica são afetadas por mudanças fisiológicas dependentes da idade das crianças. Portanto, as definições do *continuum* da sepse dependem de parâmetros de sinais vitais e dados laboratoriais específicos para cada idade. Foram propostos seis grupos etários para sinais vitais idade-específicos e variáveis laboratoriais para o preenchimento dos critérios de SRIS: recém-nascidos, neonatos, lactentes, pré-escolares, escolares, adolescentes e adultos jovens (anexo 3). Estes grupos foram determinados pela combinação de risco idade-específico para infecções invasivas, recomendações de tratamento antibiótico idade-específicas e mudanças fisiológicas cardiorrespiratórias do desenvolvimento (Behrman RE et al., 2000; Johns Hopkins, 2002; Goldstein et al., 2005).

Goldstein e cols. estabeleceram uma importante diferença nas definições de SRIS entre adultos e crianças: o diagnóstico de SRIS em pediatria requer a presença de anormalidade na temperatura ou na contagem de leucócitos, ou seja, SRIS não deve ser diagnosticada apenas na presença de taquicardia e taquipnéia. Adicionalmente, bradicardia pode ser um sinal de SRIS no grupo de recém-nascidos e não entre crianças mais velhas. Os participantes da conferência aceitaram a definição original de Bone e cols. para sepse - SRIS associada à infecção documentada ou suspeita (Goldstein et al., 2005).

As definições de 2005 apresentaram, claramente, em sua introdução, o seu propósito de padronizar estudos observacionais e ensaios clínicos de intervenções terapêuticas (Goldstein et al., 2005), no entanto, muitos médicos passaram a aplicá-las na beira do leito (Brilli et al., 2005). Brilli e cols. alertaram que, quando isto ocorre, fica claro que a maioria dos pacientes não preenche necessariamente a categoria proposta. Os critérios seriam, portanto, sensíveis, porém não específicos, devendo-se levar em

consideração, na prática clínica, a natureza contínua e dinâmica do processo de doença da sepse, em contraste com a natureza estática e categórica dos mesmos. (Brilli et al., 2005). Observa-se, porém, que as definições de Goldstein e cols. são amplamente utilizadas em nações desenvolvidas, para a identificação de crianças que necessitam de intervenções urgentes. Além disso, formam a base para o desenvolvimento de diretrizes que visam o tratamento dos vários estágios do *continuum* da sepse (Wiens et al., 2012)

Outro problema, apontando pelo autor, seriam as definições de sepse grave e choque séptico: diferentemente dos adultos, crianças podem estar claramente em estado de choque, mesmo na ausência de hipotensão (Goldstein et al., 2005) (Brilli et al., 2005). Portanto, o delineamento entre sepse grave e choque séptico seria artificial em pediatria, podendo as duas definições descrever a mesma síndrome clínica nesta população (Brilli et al., 2005).

Além disso, os parâmetros clínicos utilizados para definir SIRS e disfunção orgânica são dependentes das variações fisiológicas relacionadas ao desenvolvimento infantil. Brilli e cols. enfatizaram que não existiriam dados, baseados em evidências, de que a combinação de informações fisiológicas e dados laboratoriais pudesse embasar esse agrupamento. Além do mais, a maioria desses dados normativos tomou como referência a diferença (para mais ou menos) de dois desvios padrões (2SD) da população estudada. O significado desses valores em crianças criticamente doentes com sepse, em relação a crianças saudáveis, não seria claro (Brilli et al., 2005).

Uma década após a segunda conferência de sepse, autores questionaram a necessidade de revisão e refinamento dessas definições (Wiens et al., 2012; Shankar-Hari et al., 2015). Shankar-Hari e cols. criticam que, apesar de sensíveis, esta coleção de variáveis não validadas carecem de especificidade. Segundo esses autores, os critérios de SRIS são tão inespecíficos que não retêm valor, pois identificam a maioria dos

pacientes com uma simples infecção como sépticos. Seria necessário um critério que discernisse claramente “uma simples infecção não complicada” de uma “resposta inflamatória do hospedeiro que leva a disfunção orgânica” (Shankar-Hari et al., 2015).

Além disso, expandiram-se novos conhecimentos sobre a fisiopatologia subjacente à doença e do papel fundamental do hospedeiro na produção de “autoagressão”. No simpósio de Merinoff em 2010, sepsé foi definida como “uma condição ameaçadora à vida, que surge quando a resposta inflamatória do corpo à infecção prejudica seus próprios tecidos e órgãos” (Czura, 2011). Contudo, o entendimento dos determinantes-chaves da complexa resposta do hospedeiro continua incipiente. Em particular, o reconhecimento de qual é o momento, imperativo para intervenções terapêuticas apropriadas, em que a resposta adaptativa e protetora torna-se mal adaptativa e deletéria (Xiao W et al., 2011; Hotchkiss RS., 2013).

Wiens e cols. criticaram as definições de sepsé de 2005, que “foram criadas para aplicação em países com altos recursos, não sendo nem práticas e nem viáveis na maioria dos países em desenvolvimento”. Os autores ressaltaram que as três categorias de sepsé definidas no consenso necessitam de testes laboratoriais (ex: leucograma). Além disso, sepsé grave e choque séptico requerem critérios complexos de disfunção, que só podem ser determinados em instituições com níveis elevados de recursos. Portanto, definições específicas de sepsé deveriam ser estabelecidas para regiões com poucos recursos (Wiens et al., 2012), da mesma forma que os *guidelines* de tratamento de sepsé são específicos para estes centros, em comparação com centros de altos recursos (Carcillo et al., 2002; Singhi et al., 2009).

Por outro lado, as proliferações de definições para *guidelines*, critérios de inclusão em ensaios clínicos e análises retrospectivas de bases de dados têm levado a uma ampla discrepância entre dados epidemiológicos (Rhee et al., 2014; Shankar-Hari

et al., 2015; Souza DC et al., 2015). O uso de definições uniformes, especialmente aquelas que possam ser atribuídas prospectivamente permitirá uma melhor avaliação dos desfechos, identificação de barreiras na aderência a protocolos e elucidação das controvérsias em sepse na literatura (Mendelez et al., 2015; Souza et al., 2015). Randolph e cols. defendem que, apesar de não existirem estudos rigorosos sobre o impacto das definições de Goldstein de 2005 nos desfechos clínicos, dados da literatura sugerem que seu uso, no reconhecimento precoce e tratamento da sepse, pode salvar vidas de crianças em países desenvolvidos e em desenvolvimento (Randolph et al., 2014).

#### **IV.2. Epidemiologia:**

Apesar de todos os esforços para aprimoramento do tratamento da sepse pediátrica, através dos *guidelines* “*Surviving Sepsis Campaign*”, “*Global Sepsis Alliance*”, “*Sepsis practice parameters*”, sepse continua sendo uma causa importante de morbidade e mortalidade nesta população (Brierley et al., 2009; Kisson et al., 2011). Estima-se que mais de um terço das crianças que morrem, em centros de cuidados terciários nos Estados Unidos, tiveram sepse grave (Ruth et al., 2014). Estudos recentes reportam um aumento crescente na prevalência de sepse grave pediátrica, devido principalmente ao aumento dos casos entre a população neonatal (Hartman et al., 2013; Balamuth et al., 2014; Ruth et al., 2014). Além disso, este dado pode refletir o aumento da população pediátrica portadora de doenças crônicas, taxas crescentes de microrganismos multirresistentes e infecções oportunistas (Kunz et al., 2010; Gudiol et al., 2013).

Rhee e cols. questionam, porém, a validade de alguns estudos recentes que relatam tendências na incidência e desfecho da sepse, pois a identificação de pacientes com base em códigos de diagnósticos de alta pode sofrer influência de campanhas de conscientização, formulários de ressarcimento, entre outras. Estes autores, utilizando uma ampla base de dados, detectaram um aumento de 170% de casos de sepse entre 2003 e 2011. No entanto, eles ressaltam que, durante o mesmo período, ocorreu redução de 22% no número de casos de pneumonia (Rhee et al., 2014). Um estudo que utilizou a base de dados de população hospitalar *Nationwide Inpatient Sample US*, realizando análise, por quatro métodos de extração de dados diferentes, revelou que a incidência anual de sepse grave diferiu 3,5 vezes (de 300 para 1031 por 100000 indivíduos) e esta discrepância estava associada a uma diferença de duas vezes na taxa de letalidade (de 14,7 para 29,9%) (Gaietski et al., 2014).

Em 2015, Weiss e cols. publicaram um amplo estudo epidemiológico de prevalência ponto de sepse grave, envolvendo 128 unidades de 26 países (incluindo países da América do Norte, América do Sul, Europa, Austrália, Nova Zelândia, Ásia e África). Neste trabalho, foram aplicados os critérios de Goldstein de 2005 para a identificação de pacientes com sepse grave em unidades de terapia intensiva (UTI), sendo encontrada prevalência de 8,2% e taxa mortalidade hospitalar de 25%, que não diferiu por idade ou entre países desenvolvidos e em desenvolvimento (Weiss et al., 2015).

Ruth e cols. descreveram características clínicas e desfechos de crianças com sepse grave e choque séptico admitidos em UTIs pediátricas, utilizando informações da base de dados de 43 hospitais nos Estados Unidos, entre os anos de 2004 e 2012. Neste trabalho, sepse grave foi definida de acordo com critérios da Classificação Internacional de Doenças, 9ª revisão, juntamente com os critérios de Angus modificados (códigos de

infecção, juntamente com disfunção orgânica, de acordo com a Classificação Internacional de Doenças – CID, 9ª revisão). Observou-se prevalência de 7,7% de sepse grave, com taxa de mortalidade de 14,4%. Além disso, ocorreu um aumento significativo na prevalência de sepse grave de 6,2% para 7,7%, entre os anos de 2004 e 2012, e um decréscimo significativo na mortalidade de 18,9 para 12,0%, no mesmo período (Ruth et al., 2014).

Em 2014, Wang e cols. realizaram um estudo na China, aplicando os critérios de sepse de Goldstein de 2005, em crianças admitidas em 11 hospitais. Foi relatada prevalência de 5,5% de sepse entre as 27.736 crianças arroladas no estudo, com taxas de mortalidade de 3,5% para pacientes com sepse e 34,6% para aqueles com sepse grave e choque séptico (Wang et al., 2014).

Mangia e cols. realizaram, no Brasil, em 2011, um estudo retrospectivo descritivo sobre sepse bacteriana, utilizando a base de dados do governo, envolvendo todos os hospitais afiliados ao sistema de saúde público brasileiro. Neste trabalho, o diagnóstico de sepse foi definido por critérios da CID, 10ª revisão. Baseado nos dados estudados de 1992 até 2006, a taxa de mortalidade hospitalar das 556.073 admissões, por sepse bacteriana, foi de 19,90%. Ocorreu redução de 67%, nos casos de sepse bacteriana, durante os anos de 1992 e 2006, porém mantendo a taxa de mortalidade inalterada (20,5% entre os anos de 1992 e 1996; 19,7% entre os anos de 2002-2006). Além disso, o estudo mostrou que as taxas de mortalidade variaram segundo as regiões do país: região norte, 21,7%; região nordeste, 27,1%; região centro-oeste, 23,5%; região sul 12,2% e região sudeste 14,8%, respectivamente (Mangia et al., 2011).

A falta de padronização dos códigos diagnósticos confunde as estimativas epidemiológicas, que são frequentemente baseadas na identificação retrospectiva de casos, por bases de dados administrativas (Weiss et al., 2012; Rhee et al., 2015). Além



disso, fatores como população, desenho do estudo, região geográfica e momento de coleta dos dados podem influenciar de sobremaneira as prevalências observadas (Gaietski et al., 2014). Por esta razão, dados epidemiológicos sobre sepse pediátrica continuam escassos e incompletos, com informações contrastantes derivadas, tanto de estudos conduzidos em países desenvolvidos, como em países em desenvolvimento. (Souza et al., 2015)

### **IV.3. Etiologia**

Sepse resulta de uma ampla variedade de patógenos infecciosos (Khilanani et al., 2014). Sua etiologia difere entre países desenvolvidos e países em desenvolvimento. Nos países desenvolvidos, ocorreu mudança de maior prevalência de patógenos gram-negativos e vírus, para bactérias gram-positivas e fungos, patógenos cuja virulência aumenta juntamente com as doenças crônicas (Martin et al., 2003; ). Esta mudança, nos países desenvolvidos, é provavelmente secundária ao aumento da expectativa de vida de crianças dependentes de aparelhos de suporte e daquelas com doenças de base, antes consideradas fatais (Kunz et al., 2010; Gudiol et al., 2013). Nos países em desenvolvimento, porém, a sepse é frequentemente resultado de infecções por patógenos comuns, causadores de pneumonia e diarreia, que são preveníveis e tratáveis, com a melhoria das condições de higiene, imunizações e intervenções precoces (Riley et al., 2012) Além disso, nestes últimos, são comuns coinfeções por vírus e parasitos (Khilanani et al., 2014).

Assim como entre os adultos, os patógenos comuns que causam sepse em crianças diferem não apenas pela região geográfica, mas também entre os diversos grupos etários e presença de comorbidades (Randolph et. al., 2014).

A sepse neonatal é dividida em sepse neonatal precoce e sepse neonatal tardia, baseando-se no momento da infecção e o seu modo presumido de transmissão. Sepse neonatal precoce é definida pelo início na primeira semana de vida, com alguns estudos limitando-a a infecções que ocorrem nas primeiras 72 horas, que são causadas pela transmissão materna intraparto de organismos invasivos. Sepse neonatal tardia é usualmente definida como infecção que ocorre após 1 semana e é atribuída a patógenos no período pós natal. Os fatores de risco para sepse neonatal incluem os fatores maternos, do hospedeiro, e virulência do agente infeccioso (Camacho-Gonzalez et al., 2013).

Apesar da ampla utilização da profilaxia intraparto para prevenção da transmissão vertical da doença invasiva causada pelo Estreptococo do grupo B (EGB), esta bactéria continua sendo o organismo mais comumente associado à sepse neonatal precoce nos Estados Unidos (Baker et. al., 2011). *Escherichia coli* e outros agentes bacterianos como *Listeria monocytogenes*, *Streptococcus pyogenes*, estreptococos do grupo viridans, *Streptococcus pneumoniae*, enterococos e *Haemophilus influenzae* são agentes bacterianos que também acometem a população neonatal (Camacho-Gonzalez, et al., 2013). Na sepse neonatal tardia, os patógenos bacterianos mais comuns incluem o estreptococo do grupo B e bastonetes entéricos gram-negativos (especialmente *E. coli*), além de *Bordetella pertussis*, que pode causar doença grave em lactentes jovens (Camacho-Gonzalez, et al., 2013).

A infecção por *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) foi, anteriormente, uma das causas mais comuns de sepse bacteriana em crianças menores de 5 anos, além de principal causa de mortalidade pediátrica prevenível (Watt et al., 2009). Nos dias de hoje, é uma infecção incomum, devido à ampla utilização da vacina conjugada em lactentes (Werger et al, 1998; Miranzi et al., 2007). Similarmente, apesar da infecção

por *Streptococcus pneumoniae* ainda ser causa líder de hospitalizações por pneumonia na infância, o uso das vacinas conjugadas 7-valente, 10-valente e 13 valente tem diminuído a incidência dessas infecções invasivas bacterianas em mais de 76% ( Shibl et al., 2102; Myint et al., 2013; Grando et al., 2015).

*Neisseria meningitidis* é outra bactéria frequentemente isolada, em lactentes e crianças pequenas com sepse grave, em países em desenvolvimento e desenvolvidos. O pico de meningococcemia tem uma distribuição bimodal entre as idades, primeiramente se manifestando em lactentes e crianças e, novamente, em adolescentes, quando surtos podem ocorrer em escolas, mais comumente entre crianças previamente híginas (Sabatini et al., 2012). No Brasil, Nunes e cols. estudaram o impacto da vacina meningocócica C, em um hospital especializado em doenças infecciosas, observando uma queda de 90% na frequência da doença entre crianças de 0 a 5 anos. Portanto, a vacinação contra o meningococo C, mesmo sendo restrita a algumas faixas etárias, constitui importante ferramenta para redução dos casos dessa grave doença ((Nunes et al, 2013).).

Patógenos bacterianos adicionais envolvidos na sepse pediátrica incluem *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pyogenes* (grupo A), que podem levar a pneumonias necrotizantes, acompanhadas de choque séptico, em crianças outrora híginas. O *S. aureus* é particularmente responsável por hospitalizações de crianças com doenças invasivas, com incidência crescente de cepas meticilino-resistentes (MRSA) na comunidade (Liu et al., 2011). Observa-se também resistência antibiótica crescente, entre bactérias entéricas gram-negativas e patógenos gram-negativos oportunistas (ex: *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Burkholderia* spp.) (Al Hasan et al, 2011). Tais organismos são mais comumente identificados em crianças hospitalizadas por períodos prolongados com dispositivos invasivos (Lee et al., 2009) e pacientes oncológicos

imunossupressos, que tiveram múltiplos cursos de antibioticoterapia de amplo espectro (Joram et al., 2012). Entre tais crianças, com múltiplas exposições em hospitais e outros locais de cuidados médicos, patógenos nosocomiais como estafilococos coagulase-negativo e MRSA, também devem ser considerados (Hocevar et al., 2012). Pacientes neutropênicos estão sob alto risco de sepse por bastonetes gram negativos (incluindo *Pseudomonas aeruginosa*) e estreptococos alfa hemolíticos, particularmente em casos de mucosites (Castagnola et al., 2007; Hocevar et al., 2012).

Sepse induzida por vírus pode resultar de uma variedade de agentes, que são influenciados pela idade e pelo *status* imunológico. Influenza é um dos mais comuns causadores de sepse viral em crianças, levando a altas taxas e hospitalização e óbito (Bhat et al., 2005).

Apesar de o vírus parainfluenza instalar-se mais comumente nas vias aéreas superiores, causando crupe em crianças saudáveis, este agente pode também causar pneumonia grave em crianças muito novas e com comprometimento imune, assim como o adenovírus (García et al., 2001).

Bronquiolite aguda viral é relacionada, na maioria dos casos, a infecção pelo vírus sincicial respiratório (VSR), estando raramente associada ao desenvolvimento de sepse (Randolph et al., 2014). Trata-se, porém, da principal responsável por admissões de lactentes em unidades de terapia intensiva pediátricas, devido a sua possível evolução para falência respiratória e necessidade de ventilação mecânica (A Lin et al., 2015). Outros agentes virais como o metapneumovírus humano e rinovírus estão cada vez mais identificados como causa de hospitalizações por bronquiolite em lactentes (American Academy of Pediatrics, 2006). Fatores de risco para bronquiolite grave e sepse viral incluem prematuridade, doença pulmonar crônica, anormalidades cardíacas, e imunodeficiência primária (Law et al., 2002).

Co-infecções por vírus e bactérias ocorrem em aproximadamente 23% de pneumonias graves, resultando em uma alta probabilidade de falência respiratória e choque séptico (Michelow et al., 2004). Aparentemente, a infecção viral precede e predispõe a criança à invasão bacteriana. A infecção por MRSA, por exemplo, é associada à mortalidade em crianças previamente hípidas infectadas por influenza, o que foi verificado na pandemia de 2009 (Randolph et al., 2011).

Neonatos são suscetíveis à sepse grave pelo vírus herpes simples (HSV), enterovírus, e paraecovírus (Kimberlin et al. 2005; Sharp et al., 2013). Crianças profundamente imunocomprometidas por câncer ou vírus da imunodeficiência humana (HIV) podem desenvolver sepse por HSV, citomegalovírus agudo, adenovírus, ou por vírus Epstein–Barr (Hatherill et al., 2005; Stamberry et al., 1994). Crianças mais velhas e adolescentes com sistema imune e cardiorrespiratório saudáveis raramente são hospitalizados, por sepse viral (Randolph et al. 2014).

Doenças diarreicas são também causas importantes de sepse pediátrica, especialmente em países em desenvolvimento. Intervenções sanitárias e água potável são essenciais e altamente efetivas na diminuição de mortalidade relacionada à sepse em crianças mundialmente (Scheier et al., 2013). A infecção por rotavírus é a causa mais comum de diarreia grave em crianças pequenas, em todo o mundo, causando mais de 450000 mortes a cada ano, em menores de 5 anos, além de ser responsável por milhões de hospitalizações e visitas médicas. Os países com maiores números de óbitos na infância por rotavírus encontram-se na África Subsaariana. Observa-se diminuição importante óbitos nas nações em que as crianças têm acesso a vacinação, através de programas nacionais de imunizações (Tate et al., 2012; Linhares et al., 2011; Scheier et al., 2013; Masukawa et al., 2015).

Muitos outros patógenos podem causar sepse primária em países em desenvolvimento. O vírus da dengue, por exemplo, causa síndrome semelhante à sepse, caracterizada por extravasamento capilar e coagulação intravascular disseminada (CIVD) (Singhi et al., 2007).

Outros agentes menos comumente associados à sepse devem ser considerados, dependendo dos fatores de risco. Fungos, particularmente *Candida ssp.*, são causadores de mais de 10% dos choques sépticos graves em crianças (Watson et al., 2003). *Salmonella ssp.* deve ser consideradas em crianças com asplenia funcional, e naquelas com desnutrição. Finalmente, é importante observar que, a despeito dos avanços nos métodos de detecção microbiológicos, a causa subjacente de sepse permanece desconhecida em 75% dos casos pediátricos (Gaines et al., 2012).

#### **IV.4. Fatores de risco**

Idade é o fator de risco que exerce a maior influência na ocorrência de sepse pediátrica grave nos Estados Unidos. Diferenças são observadas entre crianças de diferentes idades, e entre adultos e crianças. Entre lactentes, os fatores de risco dominantes são relacionados aos eventos perinatais. Além disso, adultos e crianças diferem na fisiologia, doenças predisponentes e nas estratégias de manejo da sepse. Lactentes são o principal grupo de risco, com uma taxa 10 vezes mais elevada do que crianças mais velhas (Goldstein et. al.). Bebês prematuros, com baixo peso e extremo baixo peso constituem aproximadamente um quarto dessa população. Meninos menores do que 10 anos de idade têm taxas significativamente mais altas de sepse do que meninas, particularmente entre lactentes.

Com o avançar da faixa etária, as fronteiras entre as populações são menos distintas, porém as diferenças relacionadas à idade continuam a ocorrer, especialmente em relação a patologias de base. Em lactentes, a doença pulmonar crônica e as doenças cardíacas congênitas são mais comuns, enquanto que as doenças neuromusculares predominam entre crianças de 1-9 anos, sendo o câncer, a mais comum entre elas. Os sítios de infecção também variam com a idade. Lactentes tendem a bacteremia primária, enquanto quase metade das crianças mais velhas apresentam infecções do trato respiratório.

Uma revisão retrospectiva de informações coletadas prospectivamente da base de dados de 43 hospitais pediátricos nos Estados Unidos, entre os anos de 2004 e 2012, evidenciou que, em uma coorte de 49.153 pacientes portadores de sepse grave, o grupo etário de maior incidência foram crianças menores de 1 ano, seguido do grupo etário entre 1 e 4 anos. Observou-se que 74% dos pacientes apresentavam uma ou mais comorbidades, das quais doença cardiovascular foi a mais comum, seguida respectivamente, por doenças neurológicas, malignidades, doenças metabólicas, hematológicas e imunológicas, doenças respiratórias, gastroenterológicas, renais, além de outras condições não discriminadas (Ruth et al., 2014).

Observa-se que, nos países desenvolvidos, as crianças apresentam como fatores de risco as mesmas principais comorbidades (prematuridade, cardiopatia congênita, imunodeficiências e malignidades). De forma similar aos adultos, é esperado um aumento na incidência de sepse entre crianças com doenças graves que antes eram consideradas uniformemente fatais (Watson et al., 2003).

Nos países em desenvolvimento, observam-se grandes populações de crianças que respondem pelas principais perdas por sepse pediátrica no mundo. A combinação de água contaminada, ausência de rede sanitária, poluição do ar, aglomeração, baixo peso

ao nascer, imunizações insuficientes e má nutrição permite a invasão e proliferação de patógenos no corpo, sem dificuldades. Os cuidados com a sepse são prejudicados, através de falhas no seu reconhecimento e, em muitos casos, pelo não seguimento de procedimentos básicos. Eles incluem questões de comportamento em saúde, devido às faltas de educação e dinheiro, além de crenças em causas sobrenaturais e tratamentos caseiros. Outras barreiras incluem longas distâncias e dificuldades de transportes. Adicionalmente, a ausência de poder das mulheres, em muitos lugares do mundo, resulta em um comportamento de pouca busca por cuidados da saúde dos filhos (Kisson et al., 2011).

Em um estudo prospectivo, realizado em unidades de terapia intensiva pediátrica na Colômbia, Jaramillo-Bustamante e cols. encontraram 1.051 pacientes com diagnóstico de sepse. A maior parte desses pacientes eram meninos, menores de 2 anos (principalmente menores de 1 ano). Pouco mais da metade dos pacientes apresentava antecedentes patológicos, sendo os mais comuns: pneumopatias, doenças neurológicas, doenças onco-hematológicas, prematuridade, cirurgia recente, doenças gastrointestinais, cardiopatias, malformações congênitas e síndrome de Down. Nesse estudo, mostrou-se a importância dos fatores sócio-econômicos envolvidos, uma vez que 76% dos pacientes pertenciam aos estratos mais pobres da população (Jaramillo-Bustamante et al., 2012).

Em El Salvador, Gravídia e cols. descreveram, em crianças portadoras de leucemia, a correlação entre pobreza, analfabetismo, longas distâncias dos hospitais e baixa renda, e a ocorrência de sepse e mortalidade por doenças infecciosas, entre pacientes com doenças oncológicas. (Gravídia et al., 2012)

Ressalta-se ainda a importância do status vacinal, como fator de risco para sepse pediátrica (Riley et al., 2012). Um exemplo disso são as doenças invasivas



causadas pelo Hib, cujas principais manifestações, além de pneumonia e meningite, incluem também celulite, epiglote e infecções osteoarticulares, principalmente em menores de 5 anos (Adam et al., 2010, Bender et al., 2010) . Esta grave infecção ocorre em todo o mundo, sendo a maioria das mortes em países em desenvolvimento (World Health Organization Immunization, 2013). Pesquisas têm mostrado que a imunização reduz substancialmente a incidência de infecções por Hib, tanto em pessoas imunizadas, quanto em crianças muito novas, que ainda não receberam a vacina (Miranzi et al., 2007; Adam et al., 2010). Atualmente, quase dois terços das mortes entre crianças com Hib ocorrem em apenas dez nações da África e da Ásia (Watt et al., 2009).

Além disso, as doenças invasivas causadas pelo *S. pneumoniae*, são causas primárias de sepse, em crianças pequenas, em todo mundo. A imunização com a vacina pneumocócica conjugada (VPC) previne infecções pneumocócicas invasivas. Como resultado, a VPC é recomendada para uso de rotina em programas de imunizações (Lucero et al., 2009; Grando et al., 2015).

Programas nacionais de imunização na infância também devem incluir a vacina conjugada contra *Neisseria meningitidis*, por ser um agente de alta letalidade (Conterno et al., 2006). Nos Estados Unidos, o *Central of Diseases Control* (CDC) recomenda imunizações com a vacina meningocócica conjugada tetravalente (Riley et al., 2012). Na África Subsaariana, epidemias de doença meningocócica do sorogupo A foram um problema de saúde pública recorrente. Campanhas de administração em massa da vacina monovalente meningocócica conjugada passaram a prevenir epidemias de meningite causadas por esta bactéria (Kristiansen et al., 2015).

As infecções por germes encapsulados exercem impacto particular nas crianças portadoras da condição hematológica conhecida como anemia falciforme. Abaixo dos 5 anos, mais de 15% dos portadores dessa doença desenvolvem sepse ou meningite, com

30% de mortalidade. As crianças desse grupo desenvolvem sepse por pneumococo com uma frequência 400 vezes maior do que a população geral, e infecções por *H. influenzae* com uma frequência 2 a 4 vezes maior do que a outra (Bestak et al., 1994).

## **V. METODOLOGIA DO ESTUDO**

### **V.1. CASUÍSTICA**

#### **V.1.1. População de referência**

Pacientes da faixa etária pediátrica, admitidos no pronto atendimento de pediatria geral do Centro Pediátrico Professor Hosannah de Oliveira, do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos (HUPES) da Universidade Federal da Bahia (UFBA), em Salvador-Bahia, no período de 01 setembro de 2004 a 28 agosto de 2005.

#### **V.1.2. Características da população de estudo**

Pacientes da faixa etária pediátrica menores do que 13 anos incompletos, admitidos com queixa referida de febre, atendidos no pronto atendimento de pediatria geral do Centro Pediátrico Professor Hosannah de Oliveira, do Complexo HUPES da UFBA, em Salvador-Bahia.

#### **V.1.3. Critérios de inclusão**

Febre documentada, através de exame físico, mais registro de contagem de leucócitos, coletado desde a admissão, mais registro de frequência cardíaca e registro de frequência respiratória, medidas em pelo menos 3 momentos distintos, na ausência de febre.

#### **V.1.4. Critérios de exclusão**

Presença de malformações e disfunções orgânicas prévias à admissão.

#### **V.1.5. Período de inclusão**

O período de inclusão dos pacientes no estudo foi de 01 de setembro de 2004 a 25 de setembro de 2005.

#### **V.1.6 Técnica de amostragem**

Coleta de dados realizada por meio de ficha padronizada (anexos 4,5 e 6), após consulta dos prontuários de todos os pacientes admitidos no pronto atendimento pediátrico do Centro Pediátrico Professor Hosannah de Oliveira, com base no sistema informatizado do referido hospital. Em caso de ausência de dados no prontuário, foi feito contato com o responsável pelo paciente por telefone, para obtenção dos dados,

após solicitação do consentimento verbal. A partir da revisão, a amostra foi constituída de forma não aleatória, ao serem selecionados os casos que apresentavam os critérios de inclusão e não apresentavam os critérios de exclusão.

## **V.2. MATERIAL E MÉTODO**

### **V.2.1. Desenho do estudo**

Estudo de coorte retrospectiva.

### **V.2.2 Classificação das variáveis**

2.2.1. Para o objetivo II.1 foi realizada a análise exploratória de dados, não havendo uma variável-dependente definidora de um evento resposta.

2.2.2. Variável-dependente para o objetivo II.2: presença de sepse

2.2.3. Principais variáveis de predição para o objetivo II.2: as variáveis preditoras são os fatores de risco para o quadro séptico- idade, sexo, desnutrição e desnutrição grave, anemia falciforme, desconforto respiratório pós natal, asma.

2.2.4. Variável-dependente para o objetivo II.3: tempo de internação no hospital óbito.

2.2.5. Variável de predição para o objetivo II.3: presença de sepse.

### **V.2.3. Variáveis de confusão**

A presença de broncodisplasia, malformações congênitas, insuficiência cardíaca congestiva e insuficiência renal pode alterar as frequências cardíaca e respiratória basais da criança, levando ao preenchimento dos critérios de sepse de Goldstein (2005), mesmo na ausência desta condição. A presença de aplasia de medula pode alterar a contagem de leucócitos, o que poderia acarretar a mesma situação descrita com os demais fatores de confusão.

### **V.2.4. Coleta de dados**

Os dados foram coletados a partir da revisão dos prontuários de todos os pacientes admitidos no pronto atendimento pediátrico do Centro Pediátrico Professor Hosannah de Oliveira, no período do estudo, com base no sistema informatizado do referido hospital. Em caso de ausência de dados no prontuário, tentou-se contato com o responsável pelo paciente por telefone para obtenção dos dados, após solicitação do consentimento verbal. O formulário padronizado conteve as seguintes variáveis independentes (anexo 6):

- a) Dados demográficos: idade e sexo.
- b) Dados antropométricos: peso e altura.
- c) Dados clínicos da admissão: sinais vitais - frequência respiratória, frequência cardíaca, temperatura, enchimento capilar, alteração do nível de consciência, escala de Glasgow,

- d) Dados sobre antecedentes patológicos: peso ao nascer, idade gestacional, desconforto respiratório pós-natal, rotura prematura de membranas, hospitalização 72h anteriores, imunodeficiência, uso prévio antibiótico, uso prévio corticoide, portador de asma, presença de doença falciforme.
- e) Dados clínicos sobre o curso da hospitalização: duração da internação, transferência para UTI, data da alta hospitalar e óbito.

#### **2.4.1. DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO**

Infecções bacterianas foram pesquisadas, através da cultura de sangue, fezes e urina. Adicionalmente, onze agentes virais causadores de pneumonia foram investigados, em aspirados de nasofaringe (ANF) coletados nestes pacientes. Rinovírus, enterovirus e metapneumovírus humano foram pesquisados por PCR (Hyypia et al., 1998). Vírus parainfluenza 1, 2, e 3, vírus sincicial respiratório, vírus influenza A e B e adenovírus foram investigados, por pesquisa de antígeno viral em ANF, com anticorpos monoclonais. Infecções por estes vírus respiratórios também foram investigadas, pela determinação do aumento de IgG específica, em amostras pareadas por ELISA. (Makella et al., 1998). Bocavírus humano foi investigado por PCR quantitativo de ANF e soro, pela determinação do aumento de IgG, em soro de amostras pareadas, e pela pesquisa de avidéz de IgG e IgM por ELISA (Soderlund-Venermo et al., 2009) . Infecções por *S. pneumoniae*, *H. influenzae* e *Moraxella catarrhalis* foram investigadas por determinação IgG específica por ELISA em amostras pareadas (Nohynek et al., 1995) . PCR do creme leucocitário foi realizado para detecção de DNA do pneumococo (Saukkoripi et al., 2002). Infecção por *Mycoplasma pneumoniae* foi investigada, por pesquisa de IgM específica na primeira ou segunda amostra de soro, por ELISA (Morré

et al., 2002). Infecção por *Chlamydia trachomatis* foi investigada, por determinação da elevação dos níveis de IgG por ELISA. O aumento de IgG, em amostras de soro pareadas, ou a detecção de IgA e IgM específicas, todos através de microimunofluorescência, foram usados para investigar infecções por *Chlamydia pneumoniae* e *Simkania negevensis* (Yamaguchi Y, et al., 2005).

Marcadores sorológicos do vírus da hepatite A foram investigados por determinação de IgM específica por ELISA (Bradley et al., 1979).

Antígeno do Rotavírus (RV) foi pesquisado, em amostras de fezes por ensaio rápido de látex (ROTA Rich, Richmond Diagnostics, Spain). Infecção por *Giardia lamblia* foi investigada, pelo exame de fezes em amostras frescas ou após a preservação em álcool polivinil ou fomalina a 10%. (Heyworth et al., 2014).

### **V.2.5. Operacionalização das variáveis**

Os dados coletados e sistematizados no formulário foram organizados em um banco de dados construído no programa de computador SPSS para “Windows” versão 9.0 para realização de análises epidemiológicas e estatísticas. As variáveis contínuas foram transformadas em dicotômicas de acordo com os parâmetros que seguem:

A avaliação nutricional dos pacientes foi realizada, utilizando-se o programa de computador Anthro, versão 3, e AnthroPlus, de acordo com as indicações da OMS (WHO, 2009). Para os pacientes com idade menor de 10 anos, desnutrição grave foi definida como índice z-escore menor do que -3, para o parâmetro peso-para-idade. Para os pacientes com idade maior ou igual a 10 anos, desnutrição grave foi definida como índice z-escore menor do que -3, para o índice de massa corpórea.



Para diagnóstico de SIRS, foram feitas as definições dos valores de referência, por faixa etária, para os dados do exame físico: febre, como temperatura axilar  $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ ; taquicardia, como frequência cardíaca  $>180$  bpm, em crianças menores de 1 ano,  $>140$  bpm em crianças entre 2-5 anos,  $>130$  bpm em crianças entre 6-12 anos; taquipnéia foi definida como frequência respiratória  $>40$  ipm em crianças entre 1 semana e 1 mês,  $>34$  ipm em crianças entre 1 mês e 1 ano,  $>22$  ipm em crianças entre 2-5 anos,  $>18$  em crianças entre 6-12 anos (Goldstein, 2005).

Definição de valores de referência, por faixa etária, para os dados laboratoriais: alteração na contagem de leucócitos, definida como contagem de leucócitos  $>34 \times 10^3/\text{mm}$  em crianças menores de 1 semana,  $> 19,5 \times 10^3/\text{mm}$  ou  $< 5 \times 10^3/\text{mm}$  em crianças entre 1 semana e 1 mês,  $>17,5 \times 10^3/\text{mm}$  ou  $< 5 \times 10^3/\text{mm}$  em crianças entre 1 mês e 1 ano,  $> 15,5 \times 10^3/\text{mm}$  ou  $< 6 \times 10^3/\text{mm}$  em crianças entre 2-5 anos;  $13,5 \times 10^3/\text{mm}$  ou  $< 4,5 \times 10^3/\text{mm}$  em crianças entre 6-12 anos (Goldstein, 2005).

### **V.3. ANÁLISE ESTATÍSTICA**

#### **V.3.1. Análise exploratória dos dados**

O procedimento estatístico utilizado para descrição da amostra foi a Estatística descritiva, com as técnicas de cálculos de frequência, de medidas de tendência central e dispersão.

#### **V.3.2. Estatística Inferencial**

As variáveis categóricas foram comparadas utilizando-se os testes qui-quadrado ou teste exato de Fisher, quando adequados. As variáveis contínuas foram avaliadas, utilizando-se o teste t de Student ou Mann-Whitney U, levando-se em consideração a distribuição das variáveis. Análise de regressão logística foi utilizada, para avaliar a relação independente entre sepse e fatores de risco, que foram significativamente diferenciados na análise bivariada. A análise multivariada foi realizada em um modelo ajustado para a idade. Os testes estatísticos foram bicaudais, com nível de significância de 5%.

### **V.3.3. Cálculo do tamanho amostral**

Análise exploratória dos dados

### **V.3.4. Possibilidade de perda de seguimento**

Em estudos de caráter retrospectivo, com revisão de prontuários, há possibilidade de perdas por não localização dos mesmos. A explicação para tais perdas seria que, após a alta hospitalar, o prontuário pode permanecer por um período de, no máximo, quatro meses, no setor de contas médicas do hospital, antes de ser alocado para o arquivo médico; o prontuário pode ainda ser solicitado por médicos e estudantes do serviço, para assistência ou pesquisa.

### **V.3.5. Controle para variáveis de confusão**

Análise estratificada, considerando-se a idade, associada aos critérios de exclusão.

#### **V.4. QUESTÕES ÉTICAS**

O projeto foi aprovado pelo comitê de ética do Hospital Universitário Professor Edgard Santos da Universidade Federal da Bahia N° 49/2005.

## VI. ARTIGO

“Clinical and Epidemiological Characteristics of Children Admitted with Fever with or without Sepsis”. *Brazilian Journal of Infectious Diseases* [submetido, *vide* Normas de Publicação no ANEXO 8 e comprovante de envio no ANEXO 9 ], Fator de Impacto (2016) 1,299.

Manuscript Number: BJID-D-16-00318

Title: Clinical and epidemiological characteristics of children admitted with fever in an Emergency Department with or without sepsis

Article Type: Original

Keywords: pediatric; sepsis; infection; etiology; outcome; mortality.

Corresponding Author: Dr. Mariana Costa de Santana, M.D

Corresponding Author's Institution: Universidade Federal da Bahia

First Author: Mariana Costa de Santana, M.D

Order of Authors: Mariana Costa de Santana, M.D; Caroline M Amoedo, M.D; Cristiana M Nascimento-Carvalho, Ph.D

Abstract: Sepsis is a major cause of childhood death worldwide. However, in developing countries, epidemiological data about sepsis among children is scarce. We aimed to describe and compare the frequency of etiological agents and initial sites of infection in children with or without sepsis, to identify risk factors and to assess outcomes. Clinical and demographic data on admission and evolution from patients aged <13 years with reported fever, in a Pediatric Emergency Department, in Salvador, Brazil, were collected from their medical charts and registered in pre-defined forms. Patients were classified as "with" or "without" sepsis according to Goldstein et al (2005)'s criteria. Of 254 patients, 120 (47%) did and 134 (53%) did not meet the 2005 international consensus definition of sepsis. Overall, the median age (IQR) was 1.7 (0.8-3.9) years and 153 (60%) were boys. Patients with sepsis were older (2.8[1.1-5.3] vs. 1.3[0.6-2.9] years;  $p < 0.001$ ) and had sickle cell disease more frequently (7.6% vs. 0.8%;  $p = 0.007$ ). By multiple logistic regression, age (adjOR [95%CI]: 1.2 [1.1-1.3]) and sickle cell disease (adjOR [95%CI]: 8.8 [1.1-71.2]) were independently associated with sepsis. The most frequent initial sites of infection were pneumonia (43.7%), diarrhea (17.3%) and cellulitis/adenitis (13.0%). The frequency of them did not differ when patients "with" or "without" sepsis were compared. Etiology was established in 57 (22.4%) patients, 32 (26.7%) and 25 (18.7%) with or without sepsis, respectively ( $p = 0.1$ ). Four (3.3%) patients died in the sepsis subgroup whereas none died in the other subgroup ( $p = 0.048$ ). Children who met the 2005 international consensus definition of sepsis showed differences in age and comorbid (sickle cell disease) upon admission and were more likely to die.

Suggested Reviewers: Edgard M Carvalho PhD  
edgar@ufba.br  
NONE

Edson Duarte Moreira Jr.  
edson@bahia.fiocruz.br  
None

Eduardo Martins Netto  
enetto@ufba.br  
None

Carlos Graeff-Teixeira  
graeteix@pucrs.br

Salvador, May 3<sup>rd</sup>, 2016.

Dr. Carlos Brites, MD, PhD  
Editor-in-Chief  
Brazilian Journal of Infectious Diseases

Dear Dr. Brites,

I am submitting the manuscript entitled “Clinical and epidemiological characteristics of children admitted with fever with or without sepsis”, for consideration for publication in The Brazilian Journal of Infectious Diseases. The authors belong to a research group of infectious disease of the Federal University of Bahia School of Medicine, Brazil, and are: Mariana C. Santana, MD; Caroline D Melo Amoedo MD and Cristiana M. Nascimento-Carvalho, MD, PhD. Because our findings can be used in the clinical practice right away, they are likely to be of great interest to scientists, researchers, clinicians, and trainees who read your journal. This manuscript describes original work and is not under consideration by any other journal. Its publication has been approved by all authors as well as by the responsible authorities where the work was carried out. If accepted, it will not be published elsewhere including electronically in the same form, in English or in any other language, without the written consent of the copyright-holder. There are no conflicts of interest and source of funding, and all procedures were approved by the Ethics Committee of the Federal University of Bahia. Thank you for receiving our manuscript and considering it for review. We appreciate your time and look forward to your response.

Sincerely,

Mariana C Santana, MD

Clinical and epidemiological characteristics of children admitted with fever in an  
Emergency Department with or without sepsis

Mariana Costa Santana<sup>a,\*</sup>, Caroline Mello Amoedo<sup>b</sup>, Cristiana Maria Nascimento-  
Carvalho<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>Post-graduate Program in Health Sciences, Federal University of Bahia School of  
Medicine. Largo do Terreiro de Jesus, s/n, Centro Histórico, CEP 40025-010, Salvador,  
Brazil.

<sup>b</sup>Department of Pediatrics, Federal University of Bahia School of Medicine. Largo do  
Terreiro de Jesus, s/n, Centro Histórico, CEP 40025-010, Salvador, Brazil. E-mails:  
[carolineamoedo@hotmail.com](mailto:carolineamoedo@hotmail.com) (Caroline Mello Amoedo),  
[nascimentocarvalho@hotmail.com](mailto:nascimentocarvalho@hotmail.com) (Cristiana Maria Nascimento-Carvalho).

\*Corresponding Author: Mariana Costa Santana, Post-graduate Program in Health  
Sciences, Federal University of Bahia School of Medicine, Largo do Terreiro de Jesus,  
s/n, Centro Histórico, CEP 40025-010, Salvador, Brazil.

E-mail address: [maricsantana14@gmail.com](mailto:maricsantana14@gmail.com),

Phone: 55 71 996941238

Fax: 55 71 32835582



**ABSTRACT**

1  
2 Sepsis is a major cause of childhood death worldwide. However, in developing  
3  
4 countries, epidemiological data about sepsis among children is scarce. We aimed to  
5  
6 describe and compare the frequency of etiological agents and initial sites of infection in  
7  
8 children with or without sepsis, to identify risk factors and to assess outcomes. Clinical  
9  
10 and demographic data on admission and evolution from patients aged <13 years with  
11  
12 reported fever, in a Pediatric Emergency Department, in Salvador, Brazil, were  
13  
14 collected from their medical charts and registered in pre-defined forms. Patients were  
15  
16 classified as “with” or “without” sepsis according to Goldstein et al (2005)´s criteria. Of  
17  
18 254 patients, 120 (47%) did and 134(53%) did not meet the 2005 international  
19  
20 consensus definition of sepsis. Overall, the median age (IQR) was 1.7 (0.8-3.9) years  
21  
22 and 153 (60%) were boys. Patients with sepsis were older (2.8[1.1-5.3] vs. 1.3[0.6-2.9]  
23  
24 years;  $p<0.001$ ) and had sickle cell disease more frequently (7.6% vs. 0.8%;  $p=0.007$ ).  
25  
26 By multiple logistic regression, age (adjOR [95%CI]: 1.2 [1.1–1.3]) and sickle cell  
27  
28 disease (adjOR [95%CI]: 8.8 [1.1-71.2) were independently associated with sepsis. The  
29  
30 most frequent initial sites of infection were pneumonia (43.7%), diarrhea (17.3%) and  
31  
32 cellulitis/adenitis (13.0%). The frequency of them did not differ when patients “with” or  
33  
34 “without” sepsis were compared. Etiology was established in 57 (22.4%) patients, 32  
35  
36 (26.7%) and 25 (18.7%) with or without sepsis, respectively ( $p=0.1$ ). Four (3.3%)  
37  
38 patients died in the sepsis subgroup whereas none died in the other subgroup ( $p=0.048$ ).  
39  
40 Children who met the 2005 international consensus definition of sepsis showed  
41  
42 differences in age and comorbid (sickle cell disease) upon admission and were more  
43  
44 likely to die.  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55

56 **Keywords:** pediatric; sepsis; infection; etiology; outcome; mortality.  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

## Introduction

1  
2 According to data published by the World Health Organization (WHO), of the 6.3  
3  
4 million children who died in their first 5 years of life in 2013, 51.8% (3.257 million)  
5  
6 died of infectious diseases. Pneumonia, diarrhea, and malaria were the leading  
7  
8 infectious causes.<sup>1</sup> Sepsis represents the progressive underlying inflammatory pathway  
9  
10 secondary to any infectious illness, and ultimately is responsible for most infectious  
11  
12 disease-related deaths.<sup>2</sup>  
13  
14  
15  
16

17  
18 In immunocompetent children, fever is the earliest clinical sign of infection,<sup>3</sup> and,  
19  
20 at the same time, it is one of the most common symptoms reported in pediatric  
21  
22 emergency departments (ED).<sup>4</sup> As such, the early identification of potential septic  
23  
24 children by health-care providers who assist patients with acute febrile illness has  
25  
26 decisive importance.<sup>5</sup>  
27  
28  
29

30  
31 In 2005, Goldstein et al. established specific sepsis' criteria for pediatric patients,  
32  
33 based on age specific norms of vital signs and laboratory data.<sup>6</sup> Despite the fact that  
34  
35 Goldstein's definitions were designed for research purposes, they are often used  
36  
37 clinically in developed nations for identification of children who have life threatening  
38  
39 infections requiring urgent intervention. More importantly, they form the basis for the  
40  
41 development of guidelines aimed at treating the various stages of the sepsis continuum.<sup>2</sup>  
42  
43  
44  
45

46  
47 The Surviving Sepsis Campaign established some essential guidelines for  
48  
49 reducing the high mortality rates resulting from sepsis in the world. Among these, it  
50  
51 emphasized the need to get to know the particular characteristics of each region.<sup>7</sup> Local  
52  
53 epidemiologic studies about pediatric sepsis have been underway, most of them in  
54  
55 developed countries. However, it is clear the important differences between children in  
56  
57 these countries and those in developing ones.<sup>8</sup>  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

In the purpose to picture a developing site reality, this study aimed to describe and compare the frequency of etiologic agents and initial sites of infection, identifying risk factors and assessing outcomes, in pediatric patients admitted with fever, with or without sepsis, by applying Goldstein et al. 2005's criteria, in an ED in a developing country.

### **Material and methods**

This was a retrospective cohort study. Every patient admitted at the Pediatric ED of the Federal University of Bahia Hospital between 01 September 2004 and 28 August 2005 had the medical chart reviewed by one member of this research team. At this ED, children come from the community of their own accord and those aged under 13 years are seen. Patients who reported fever and had suspected or detected infection were identified among whom patients with documented fever at physical examination were selected. The inclusion criteria comprised documented fever plus white blood cell count (WBC) collected upon admission plus respiratory rate plus heart rate measured at 3 or more distinct moments in the absence of fever. Patients with malformations, bronchopulmonary dysplasia, cardiac insufficiency, renal insufficiency, hepatic insufficiency, or medullary aplasia, prior to hospital admission, were excluded, in order to assure that vital signs were not abnormal due to underlying ongoing diseases. Demographic and clinical data upon admission and during evolution were registered in standardized forms.

Bacterial infections were searched for by performing blood, urine and feces culture. Eleven viral causative agents of pneumonia were investigated in nasopharyngeal aspirates (NPA) collected from these patients. Rhinovirus, enterovirus and human metapneumovirus were searched for by reverse transcriptase polymerase

1 chain reaction (PCR).<sup>9</sup> Parainfluenza viruses 1, 2, and 3, respiratory syncytial virus,  
2 influenza viruses A and B and adenovirus were investigated by searching for viral  
3 antigen in the NPA by performing time-resolved fluoroimmunoassay with monoclonal  
4 antibodies. Infection by these respiratory viruses was also investigated by determining  
5 specific IgG increase in paired serum samples by enzyme-linked immunosorbent assay  
6 (ELISA).<sup>10</sup> Human bocavirus infection was investigated by quantitative PCR of NPA  
7 and serum, by determining IgG increase in paired serum samples and by searching for  
8 IgM and IgG avidity by ELISA.<sup>11</sup> *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*,  
9 and *Moraxella catarrhalis* infections were investigated by determining specific IgG  
10 increase tested by ELISA in paired serum samples.<sup>12</sup> PCR in the acute buffy coat was  
11 performed for the detection of pneumococcal DNA.<sup>13</sup> *Mycoplasma pneumoniae*  
12 infection was investigated by testing either the first or second serum sample for specific  
13 IgM by ELISA.<sup>14</sup> *Chlamydia trachomatis* infection was investigated by high IgG level  
14 determined by ELISA. IgG increase in paired serum samples or detection of specific  
15 IgA and IgM, all by microimmunofluorescence, were used to investigate  
16 *Chlamydia pneumoniae* infection.<sup>15</sup>

17 Serological markers of hepatitis A virus were investigated by determining specific  
18 IgM by ELISA.<sup>16</sup> Rotavirus (RV) antigen was searched for in stool specimens by a  
19 rapid latex assay (ROTA Rich, Richmond Diagnostics, Spain). *Giardia lamblia* infection  
20 was investigated by stool examination on fresh specimens or after preservation with  
21 polyvinyl alcohol or 10% formalin.<sup>17</sup>

22 Children were classified as “with” or “without” sepsis, by applying Goldstein et al  
23 2005’s sepsis criteria.<sup>6</sup> For this purpose, axillary temperature  $>38.5^{\circ}\text{C}$  was defined as  
24 fever and  $<36.0^{\circ}\text{C}$  was defined as hypothermia. Tachypnea was defined as Respiratory  
25 Rate  $>50$  breaths/min among children  $<1$ -week-old, or  $>40$  breaths/min among children  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

1 aged from 1 week to 1 month, or >34 breaths/min in children aged from 1 month to 1  
2 year, or >22 breaths/min in children between 2 and 5 years of age, or >18 breaths/min in  
3 children between 6 and 12-years-old. Tachycardia was defined as Heart Rate > 180  
4 beats/min among children <1-year-old, or >140 beats/min in children between 2 and 6-  
5 years-old, or >130 beats/min in children 6 to 12 of age. Bradycardia was defined as  
6 Heart Rate <100 beats/min among children aged from 1 week to 1 month, or <90  
7 beats/min in children between 1 month and 1 year of age. Abnormal WBC was defined  
8 as >10% of immature neutrophils, or WBC count  $>34 \times 10^3 / \text{mm}^3$  among children <1-  
9 week-old, or  $>19.5$  or  $<5 \times 10^3 / \text{mm}^3$  in children between 1 week and 1 month of age, or  
10  $>17.5$  or  $<5 \times 10^3 / \text{mm}^3$  in children aged from 1 month to 1 year, or  $>15.5$  or  $<6 \times 10^3 \text{mm}^3$   
11 in children between 2 and 5 years, or  $>13.5$  or  $4.5 \times 10^3 / \text{mm}^3$  in children 6 to 12-years-  
12 old.  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29

30 The risk factors studied comprised age, gender, malnutrition and severe  
31 malnutrition, sickle cell disease, low birth weight, post-natal respiratory distress and  
32 asthma. As part of the analysis, the software Anthro, versions 1.02 and 3.22 (CDC and  
33 WHO), was used to perform the nutritional evaluation in accordance with the National  
34 Centre for Health Statistics, United States standard. A z score under -3.00 or -2.00 for  
35 the weight-for-age index defined malnutrition and severe malnutrition, respectively.<sup>18</sup>  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44

45 The primary outcome was death. Categorical variables were compared by using  
46 chi-square or Fisher's exact test as appropriate; continuous variables were assessed by  
47 using the Student *t* test or Mann-Whitney *U* test, taking into account the variable  
48 distribution. Multi-variable logistic regression analysis by enter method was used to  
49 assess independent association between sepsis and risk factors which significantly  
50 differed in the bivariate analysis. The multi-variable analysis was performed in a model  
51 adjusted for age. The statistical tests were two tailed, with a significance level of 0.05.  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

The software SPSS (version 9.0, IBM, Armonk, New York) was used for the analysis.

The study was approved by the Ethics Committee of the Federal University of Bahia.

## Results

Overall, 681 patients reported fever, out of which 290 (43%) had fever detected on physical examination; 3 (1%) did not have either respiratory rate or heart rate or WBC registered in the medical chart; additionally, 33 (11%) met the exclusion criteria.

Therefore, this study group comprised 254 patients (figure 1). The median age (IQR) was 1.7 (0.8-3.9) years (minimum 19 days, maximum 12.6 years), 137 (54%) cases were younger than 1 year, and 153 (60%) were boys.

By applying Goldstein et al 2005's criteria, 120 (47%) and 134 (53%) patients did or did not have sepsis, respectively. Among children with sepsis, 119 (99.2%) had abnormal WBC: 93 (78.2%) had leukocytosis, 38 (31.9%) had more than 10% of immature neutrophils in the peripheral blood smear, and 12 (10.1%) had leukopenia. One (0.8%) patient had persistent tachypnea in the absence of fever or respiratory disease.

The most frequent diagnoses were pneumonia (43.7%), diarrhea (17.3%) and cellulitis/adenitis (13.0%). All diagnoses are shown in the table 1. Table 2 demonstrates the comparison of each diagnosis frequency between cases with or without sepsis. No significant difference was found. Table 3 compares the frequency of potential risk factors between patients with or without sepsis. Notably, children with sepsis were older and had sickle cell disease more frequently.

By multiple logistic regression, age was an independent risk factor for sepsis (adjusted OR [95% CI]: 1.2 [1.1–1.3], P= 0.0006). Likewise, independent association

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

between sickle cell disease and sepsis was found (adjusted OR [95% CI]: 8.8 [1.1–71.2], P=0.0414).

Overall, etiology was found in 57 (22.4%) cases, 32 (26.7%) and 25 (18.7%) with or without sepsis, respectively (p=0.1). The most frequent causative agents were *S. pneumoniae* (n=9; 3.5%), parainfluenza virus (n=9; 3.5%) and respiratory syncytial virus (n=8; 3.1%). None of the cases with pneumococcal infection had sickle cell disease. Table 4 depicts the comparison of the detected etiologies between children with or without sepsis. *S. aureus* infection was significantly more common among children with sepsis. Table 5 depicts the frequency of bacterial agents found by culture, in each subgroup, and per diagnosis.

Patients with sepsis stayed longer (days) in the hospital in comparison with patients without sepsis (median [IQR]: 7 [5 - 11] versus 5 [3 - 8], p <0.001). Four patients died, all of them had sepsis (3.3%); conversely, none died among patients without sepsis (p= 0.048). There were no deaths among septic children with staphylococcal infection.

## Discussion

This study demonstrated the high frequency of sepsis (47%) among feverish patients admitted in the Pediatric ED during the enrollment period. This finding is in accordance with Ganjoo and colleagues' prospective study, which detected a frequency around 46% of sepsis among feverish children hospitalized in a tertiary hospital in India, by applying the same Goldstein et al. 2005's definitions.<sup>19</sup> This high frequency was expected because of the high sensitivity of these sepsis' criteria.<sup>20</sup> However, taking into account that EDs are often the first point of contact for children with sepsis,<sup>21</sup> it is important to use an objective criteria to identify children at risk. In addition, our study demonstrated

1 that children admitted with fever, which met the early Goldstein et al 2005's sepsis  
2 criteria, were more prone to die. It is in agreement with Ganjoo and colleagues' data,  
3  
4 which showed a statistically significant higher fatality rate among patients with sepsis.<sup>19</sup>  
5  
6

7 Acute respiratory infections and diarrhea are the most frequent childhood illnesses  
8 and causes of attendance at health services in low-income and middle-income  
9 countries.<sup>22</sup> Pneumonia was the most frequent diagnosis among feverish children in this  
10 study. The high frequency of this disease (43.7%) could be explained because the  
11 majority of patients seen were younger than 1-year-old (54%) and pneumonia is highly  
12 incident in this age group.<sup>1</sup> Furthermore, it is important to recognize that we analyzed  
13 the initial diagnoses performed by assistant pediatricians. In this way, our finding is in  
14 accordance with Murphy and colleagues data, which detected sings suggestive of  
15 pneumonia in 49% of 2128 children admitted with fever in an ED.<sup>23</sup>  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29

30 In contrast with literature data,<sup>24</sup> herein, older age was a significant and  
31 independent risk factor for sepsis, when risk factors were assessed. It is important to  
32 note that the majority of the sepsis' studies have been conducted at intensive care units,  
33 when patients with severe sepsis and septic shock, late stages of sepsis continuum, are  
34 included. Our finding highlights an important difference between these two populations,  
35 due to the fact that in ED the vast majority of children present with benign and self-  
36 limited viral infections.<sup>25</sup> In addition, in our study, the majority of the patients were  
37 younger than 1-year-old. According to Bertille and colleagues, parents show different  
38 attitudes, facing children's fever. These authors noted that younger children visit  
39 pediatricians more frequently than older ones, even if with self-limited viral infections,  
40 overusing emergency care providers.<sup>26</sup> It is possible that, in our study, older children had been  
41 taken to the ED, presenting more severe diseases.  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65



1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

Sickle cell disease was another significant and independent risk factor for sepsis among patients with documented fever. This finding is due to the lack or reduction of spleen function, particularly during the first 6 years of life.<sup>27</sup> We should remember that sepsis may be the initial event in the presentation of as-yet-undiagnosed sickle-cell disease (since the majority of such events occur before 3 years of age).<sup>28,29</sup> It is possible that the high prevalence of this condition in Brazil<sup>30</sup> highlights this disease as a risk factor for sepsis regionally.

The two groups presented difference about infection's etiology: *S. aureus* infection was significantly more frequent in septic patients (3.3% vs. 0%; p= 0.049). It is known that *S. aureus* bacteremia (SAB) is a common and important infection in pediatric patients. The exact incidence of SAB is difficult to ascertain, as prospective population-based surveillance studies are infrequently performed. Age remains one of the most consistent predictors of mortality, with children generally having lower SAB mortality rates than adults.<sup>31</sup> The place of SAB onset influences outcomes, with community onset episodes having lower mortality rate, probably secondary to the predominance of skin and soft tissue infections.<sup>32</sup> There were no deaths among septic children with staphylococcal infection in this study. Interestingly, when the two groups were compared, no difference in the initial site of infection was found.

Methodological constraints should be emphasized in this investigation. This is a single center study, only reporting data from a subset of the pediatric age group. The data were collected retrospectively, patients were evaluated by different observers and standardization of evaluations could not be guaranteed. However, strict criteria for enrolling and grouping the cases were used, and those with potential confounding variables were excluded. Moreover, the study was performed in a teaching hospital

1 where the same standardized procedures for assistance have been used over the period  
2 of the study.  
3

4  
5 In conclusion, this study provided evidence that the fulfilment of the formal  
6 sepsis' criteria is frequent among pediatric patients seen with documented fever in an  
7 ED. Furthermore, children with sepsis showed differences in the clinical profile, being  
8 older, in contrast to the literature data. Sickle cell disease was a significant risk factor  
9 independently associated with sepsis. Importantly, patients who fulfill Goldstein's  
10 sepsis criteria were more prone to die. Further studies are necessary to depict sepsis'  
11 developing countries realities.  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21

### 22 **Conflicts of interest**

23 The authors declare no conflicts of interest.  
24

### 25 **Acknowledgement**

26 We are grateful to members of the Medical Chart Unit of the Federal University of  
27 Bahia Hospital, Salvador, Bahia, Brazil, for their cooperation in getting the medical  
28 charts that were reviewed.  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

## REFERENCES

- 1- Liu L, Oza S, Hogan D, et al: Global, regional, and national causes of child mortality in 2000–13, with projections to inform post-2015 priorities: an updated systematic analysis. *Lancet*. 2015; 385:430-40.
- 2- Wiens MO, Kumbakumba E, Kissoon N, et al. Pediatric sepsis in the developing world: challenges in defining sepsis and issues in post-discharge mortality. *Clinic Epidemiology*. 2012; 4: 319-32.
- 3- Carcillo JA, Planquois JM, Goldstein B. Early markers of infection and sepsis in newborns and children. *Adv Sepsis*. 2006; 5: 118-24.
- 4- Alpern ER, Stanley RM, Gorelick MH, et al. Epidemiology of a Pediatric Emergency Medicine Research Network: The PECARN Core Data Project. *Pediatr Emergency Care*. 2006; 22: 689-97.
- 5- Cruz AT, Perry AM, Williams EA, et al. Implementation of Goal-Directed Therapy for Children with Suspected Sepsis in the Emergency Department. *Pediatrics* 2011; 127: e758-66.
- 6- Goldstein B, Girior B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: Definition for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med*. 2005; 6: 2-8.
- 7- Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med*. 2008; 34: 17–60.
- 8- Jaramillo-Bustamante JC, Marin-Agudelo A, Fernández-Laverde M, et al. Epidemiology of sepsis in pediatric intensive care units: First Colobian Multicenter Study. *Pediatr Crit Care Med* 2012; 13: 501-8.

- 1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65
- 9- Hyypiä T, Puhakka T, Ruuskanen O, et al. Molecular diagnosis of human rhinovirus infection: comparison with virus isolation. *J Clin Microbiol.* 1998; 36: 2081–83.
- 10- Mäkelä MJ, Puhakka T, Ruuskanen O, et al. Viruses and bacteria in the etiology of the common cold. *J Clin Microbiol.* 1998; 36: 539 – 42.
- 11- Soderlund-Venermo M, Lahtinen A, Jartti T, et al. Clinical assessment and improved diagnosis of bocavirus-induced wheezing in children, Finland. *Emerg Infect Dis.* 2009; 15: 1423–30.
- 12- Nohynek H, Eskola J, Kleemola M, et al: Bacterial antibody assays in the diagnosis of acute lower respiratory tract infection in children. *Pediatr Infect Dis J.* 1995; 14: 478–484.
- 13- Saukkoriipi A, Palmu A, Kilpi T, et al: Real-time quantitative PCR for the detection of *Streptococcus pneumoniae* in the middle ear fluid of children with acute otitis media. *Mol Cell Probes.* 2002; 16: 385–90.
- 14- Morré SA, Munk C, Persson K, et al: Comparison of three commercially available peptide-based immunoglobulin G (IgG) and IgA assays to microimmunofluorescence assay for detection of *Chlamydia trachomatis* antibodies. *J Clin Microbiol.* 2002; 40: 584–87.
- 15- Yamaguchi Y, Yamazaki T, Inoue M, et al: Prevalence of antibodies against *Simkania negevensis* in a healthy japanese population determined by the microimmunofluorescence test. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2005; 43: 21-27.
- 16- Bradley DH, Fields HA, MacCustland KA, et al: Serodiagnosis of viral hepatitis A by a modified competitive binding radioimmunoassay for immunoglobulin M anti-hepatitis A virus. *J Clin Microbiol.* 1979; 9: 120-27.

- 1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65
- 17- Heyworth MF: Diagnostic testing for Giardia infections. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2014; 108: 123-5.
- 18- World Health Organization. *Training Course on Child Growth Assessment.* Geneva, WHO, 2008.  
[http://www.who.int/publications/2008/9789241595070\\_A\\_eng.pdf](http://www.who.int/publications/2008/9789241595070_A_eng.pdf).  
Accessed 13 July 2009.
- 19- Ganjoo S, Ahmad K, Qureshi UA, et al: Clinical epidemiology of SIRS and sepsis in newly admitted children. *Indian J Pediatr.* 2015; 82: 698–702.
- 20- Thompson GC, Macias CG. Recognition and management of sepsis in children: practice patterns in the emergency department. *J Emerg Med* 2015; 49: 391-9.
- 21- Singhal S, Allen MW, McAnnally J-R, et al. National estimates of emergency department visits for pediatric severe sepsis in the United States. *Peer J.* 2013; 1(Suppl. 1): 1-12.
- 22- Walker CL, Rudan I, Liu L, et al. Global burden of childhood pneumonia and diarrhea. *Lancet.* 2013; 381: 1405-16.
- 23- Murphy CG, van de Pol AC, Harper MB. Clinical predictors of occult pneumonia in the febrile child. *Acad Emerg Med.* 2007; 14: 243-9.
- 24- Watson RS, Carcillo JA: Scope and epidemiology of pediatric sepsis. *Pediatr Crit Care Med.* 2005; 6: S3-S5.
- 25- Elhassanien AF, Alghaiaty HAA, Alrefaee F. Fever without source in infants and young children: dilemma in diagnosis and management. *Risk Management and Healthcare Policy.* 2013; 6: 7-12.
- 26- Bertille N, Fournier-Charrière E, Pons G, et al. Managing fever in children: a national survey of parents' knowledge and practices in France. *PLoS One.* 2013; 8:1-7.

- 1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65
- 27- Castro O. Management of sickle cell disease (colon) recent advances and controversies. *Brit J Haemat* 1999; 107: 2-11.
- 28- Knight-Madden J, Serjeant GR. Invasive pneumococcal disease in homozygous sickle cell disease: Jamaican experience 1973-1997. *J Pediatr*. 2001; 138: 65-70.
- 29- Schutze GE, Mason EO, Barson WJ, et al. Invasive pneumococcal infections in children with asplenia. *Pediatr Infect Dis J*. 2002; 21: 278-82.
- 30- Felix AA, Souza HM, Ribeiro SB. Epidemiologic and social aspects of sickle cell disease. *Rev Bras Hemato Hemoter*. 2010; 32: 203-8.
- 31- Van Hal SJ, Jensen SO, Vaska VL, et al. Predictors of mortality in *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Microbiol Rev* 2012; 25: 362-86.
- 32- Frederiksen MS, Espersen F, Frimodt-Moller N, et al. Changing epidemiology of pediatric *Staphylococcus aureus* bacteremia in Denmark from 1971 through 2000. *Pediatr Infect Dis J*. 2007; 26:398–405.

**Figure Legend:**

1  
2 Figure 1. Flow-chart of patients enrolled in this study. Patients who had the described  
3  
4 comorbidities were excluded to avoid confounding variables: abnormal vital signs and abnormal  
5  
6 white blood cell count (WBC) not related to sepsis.  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

**Table1 - Diagnoses of the 254 patients with fever detected upon physical examination**

Diagnoses	Frequency (%)
Pneumonia	111 (43.7)
Diarrhea	44 (17.3)
Cellulitis-adenitis	33 (13.0)
Urinary tract infection	18 (7.1)
Pyodermitis	14 (5.5)
Upper respiratory tract infection	13 (5.1)
Fever without localizing sings	5 (2.0)
Osteoarticular infection	5 (2.0)
Hepatitis	2 (0.8)
Endocarditis	1 (0.4)
Peritonitis	1 (0.4)
Pneumonia + diarrhea	5 (2.0)
Pneumonia + pyodermitis	1 (0.4)
Diarrhea + urinary tract infection	1 (4.0)



**Table 2 - Comparison of diagnoses frequency between children with or without sepsis**

Diagnoses	Presence of sepsis		p
	Yes (n=120)	No (n=134)	
Pneumonia	61 (50.8)	56 (41.8)	0.1
Diarrhea	19 (15.8)	31 (23.1)	0.1
Cellulitis/ adenitis	16 (13.3)	17 (12.7)	0.9
Urinary tract infection	11 (9.2)	8 (6.0)	0.3
Pyodermitis	5 (4.2)	10 (7.6)	0.3
Upper respiratory tract infection	4 (3.3)	9 (6.7)	0.2
Fever without localizing signs	2 (1.7)	3 (2.2)	1.0
Osteoarticular infection	3 (2.5)	2 (1.5)	0.7
Hepatitis	2 (1.7)	0	0.2
Endocarditis	1 (0.8)	0	0.5
Peritonitis	0	1 (0.7)	1

Result in n (%)

**Table 3 - Comparison of potential risk factors between children with fever upon physical examination with or without sepsis**

Risk Factor	Overall n= 245	Sepsis		p
		Yes n=120	No n= 134	
Malnutrition <sup>a</sup>	35 (14)	19 (15.8)	16 (11.9)	0.4
Severe malnutrition <sup>a</sup>	14 (5.5)	7 (5.8)	7 (5.2)	0.8
Respiratory distress in neonatal period <sup>a</sup>	15/201 (7.5)	9/107 (8.4)	6/94 (6.4)	0.6
Low birth weight <sup>a</sup>	19/162	9/82 (11)	10/80 (12.5)	0.8
Sickle cell disease <sup>a</sup>	10/250 (4)	9/118 (7.6)	1/132 (0.8)	0.007
Age <sup>b</sup>		2.8 (1.1 – 5.3)	1.3 (0.6 – 2.9)	0.0001
Asthma <sup>a</sup>	5/250 (2)	9/118 (1.7)	3/132 (2.3)	1

<sup>a</sup>Results as proportions n (%)

<sup>b</sup>Results as median (interquartile range)

**Table 4 - Comparison of the etiological agents' frequency among patients with fever upon physical examination with or without sepsis**

Etiological agents	Presence of sepsis		p
	Yes n=120	No n=134	
<b>Bacteria</b>			
<i>S. aureus</i>	4 (3.3)	-	0.049
<i>S. pneumoniae</i>	7 (5.8)	2 (1.5)	0.09
<i>E. coli</i>	2 (1.7)	1 (0.7)	0.6
Shigella	1 (0.8)	-	0.5
<i>M. pneumoniae</i>	1 (0.8)	1 (0.7)	1
<i>Streptococcus viridans</i>	1 (0.8)	-	0.5
Salmonella	1 (0.8)	1 (0.7)	1
<i>H. influenzae</i>	-	4 (3.0)	0.1
<i>K. pneumoniae</i>	-	2 (1.5)	0.5
<i>M. catarrhalis</i>	-	1 (0.7)	1
<i>C. trachomatis</i>	-	1 (0.7)	1
<b>Viruses</b>			
Rotavirus	5 (4.2)	2 (1.5)	0.3
Parainfluenza virus	5 (4.2)	4 (3.0)	0.7
Enterovirus	3 (2.5)	1 (0.7)	0.3
Respiratory syncytial virus	2 (1.7)	6 (4.5)	0.3
Rhinovirus	1 (0.8)	3 (2.2)	0.6
Adenovirus	1 (0.8)	3 (2.2)	0.6
Hepatitis A virus <sup>a</sup>	1 (0.8)	-	0.5
Influenza virus	-	2(1.5)	0.5
<b>Parasite</b>			
<i>G. lamblia</i>	1 (0.8)	-	0.5

<sup>a</sup>IgM antibody to Hepatitis virus positive, anti-AgHbs and anti-HCV negative

Results in n (%)

**Table 5 - Bacterial agents identified by culture in patients with or without sepsis**

Diagnoses	Etiologic agent	Biological fluid	
		With sepsis	Without sepsis
Diarrhea	<i>Salmonella</i>	Feces (1)	Blood (1)
	<i>Shigella</i>	Feces (1)	-
Pneumonia	<i>S. pneumoniae</i>	Blood (3)	-
Urinary tract infection	<i>E. coli</i>	Urine (2)	Urine (1)
	<i>K. pneumoniae</i>	-	Urine (2)
Pyodermitis	<i>S. aureus</i>	Blood (1)	-
		Secretion (1)	
Cellulitis	<i>S. aureus</i>	Blood (1)	-
Endocarditis	<i>Streptococcus viridans</i>	Blood (1)	-
Osteoarticular infection	<i>S. aureus</i>	Blood (1)	-
Results in n			

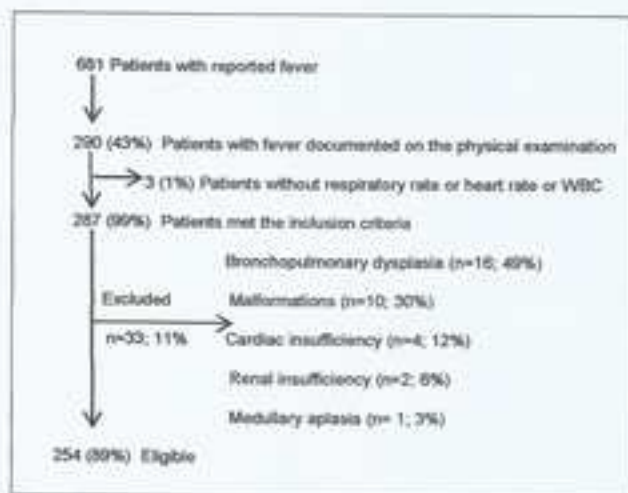


Figure 1

## **VI. RESULTADOS**

### **VII.1. Constituição da amostra**

No total, 681 pacientes referiram febre, 290 (43%) tiveram febre detectada no exame físico; 3 (1%) não tiveram as frequências cardíaca ou respiratória, ou a contagem de leucócitos registradas no prontuário médico. Adicionalmente, 33 (11%) preencheram critérios de exclusão: 16 pacientes tinham diagnóstico de displasia broncopulmonar; 10 pacientes, de malformações congênicas; 4 pacientes, de insuficiência cardíaca; 2 pacientes, de insuficiência renal; 1 paciente, de aplasia de medula. Portanto, o grupo de estudo compreendeu 254 pacientes (figura 1). A mediana de idade foi 1,7 anos (IQR 0,8 – 3,9 anos), 137 (54%) dos casos eram menores de 1 ano, e 153 (60%) eram meninos.

**Figura 1.** Processo de construção da amostra de estudo de coorte retrospectivo realizado em Salvador-BA, no Centro Pediátrico Professor Hosannah de Oliveira.

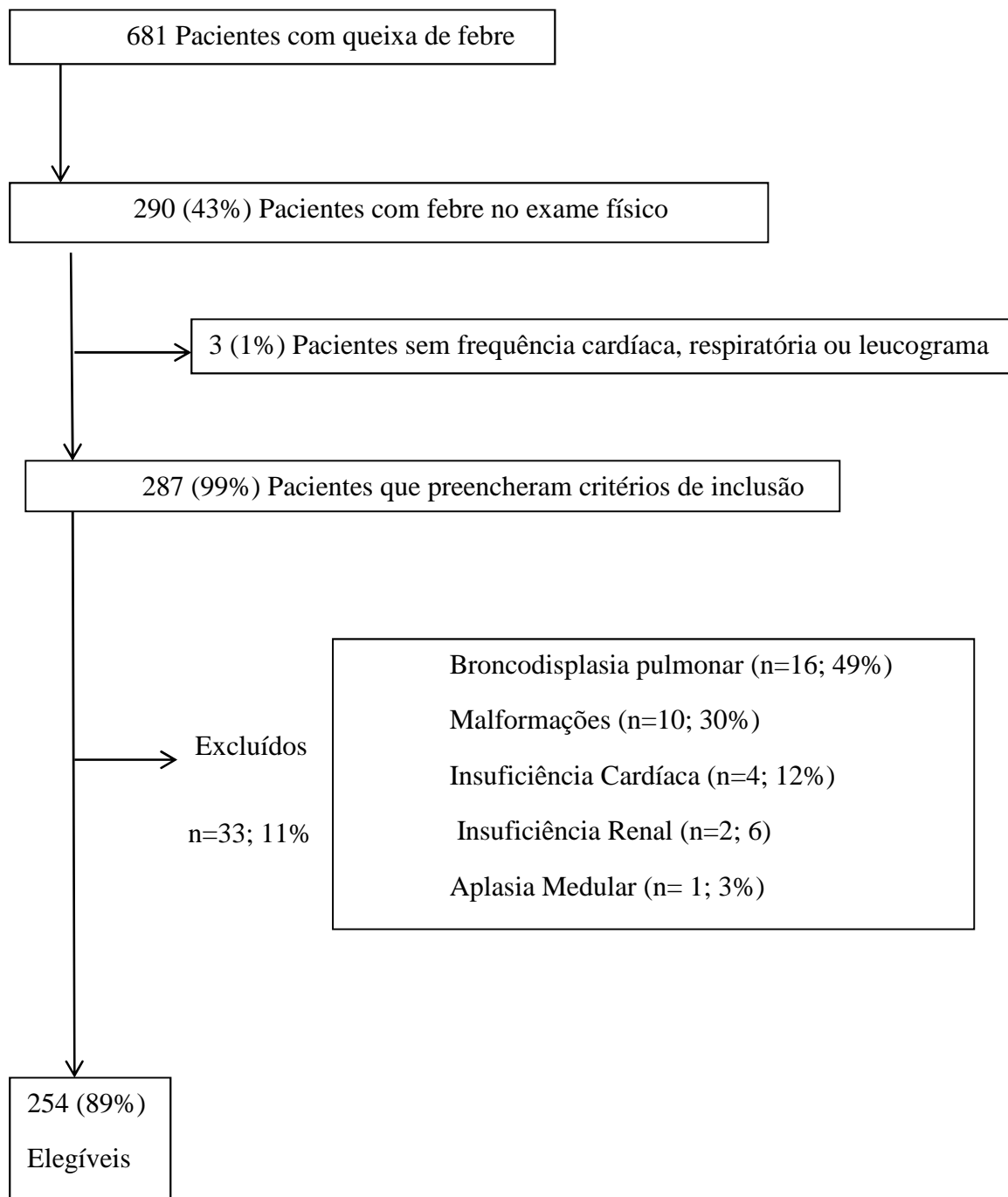


Figure 1. Fluxograma dos pacientes arrolados no estudo. Pacientes portadores das comorbidades descritas acima foram excluídos para evitar variáveis confundidoras.: sinais vitais anormais e leucograma anormal não relacionados à sepse.

Através da aplicação dos critérios de sepse de Goldstein (2005), 120 (47%) pacientes preencheram e 134 (53%) não preencheram critérios de sepse, respectivamente. Entre crianças com sepse, 119 (99,2%) tiveram alterações no leucograma: 93 (78%) tiveram leucocitose, 38 (31,9%) tiveram mais do que 10% de neutrófilos imaturos no sangue periférico, e 12 (10,1%) tiveram leucopenia. Um paciente apresentou taquipnéia na ausência de febre ou doença respiratória.

## VII.2. Diagnósticos

Os diagnósticos mais frequentes foram pneumonia (43,7%), diarreia (17,3%), celulite/adenite (13,0%). Todos os diagnósticos são mostrados na tabela 1.

**Tabela 1.** Diagnóstico dos 254 pacientes com febre detectada durante o exame físico

<b>Diagnóstico</b>	<b>Frequência (%)</b>
Pneumonia	111 (43,7)
Diarréia	44 (17,3)
Celulite-adenite	33 (13,0)
Infecção do trato urinário	18 (7,1)
Piodermite	14 (5,5)
Infecção do trato respiratório superior	13 (5,1)
Febre sem sinais de localização	5 (2,0)
Infecção osteoarticular	5 (2,0)
Hepatite	2 (0,8)
Endocardite	1 (0,4)
Peritonite	1 (0,4)
Pneumonia + diarreia	5 (2,0)
Pneumonia + piodermite	1 (0,4)
Diarréia + infecção do trato urinário	1 (4,0)



A tabela 2 compara a frequência dos diagnósticos entre casos com e sem sepse. Não houve diferença estatística nos diagnósticos entre os grupos. A tabela 3 compara a frequência dos potenciais fatores de risco entre pacientes com e sem sepse. Notavelmente, crianças com sepse foram mais velhas e tiveram doença falciforme com mais frequência.

**Tabela 2.** Comparação da frequência dos diagnósticos entre crianças com e sem sepse.

<b>Diagnóstico</b>	<b>Presença de sepse</b>		P
	<b>Sim</b> (n=120)	<b>Não</b> (n=134)	
Pneumonia	61 (50,8)	56 (41,8)	0,1
Diarréia	19 (15,8)	31 (23,1)	0,1
Celulites/ adenite	16 (13,3)	17 (12,7)	0,9
Infecção do trato urinário	11 (9,2)	8 (6,0)	0,3
Piodermite	5 (4,2)	10 (7,6)	0,3
Infecção do trato respiratório superior	4 (3,3)	9 (6,7)	0,2
Febre sem sinais de localização	2 (1,7)	3 (2,2)	1,0
Infecção osteoarticular	3 (2,5)	2 (1,5)	0,7
Hepatite	2 (1,7)	0	0,2
Endocardite	1 (0,8)	0	0,5
Peritonite	0	1 (0,7)	1

Resultados em (%)

### VII.3. Fatores de risco

A tabela 3 compara a frequência dos potenciais fatores de risco entre pacientes com e sem sepse. Notavelmente, crianças com sepse foram mais velhas e tiveram doença falciforme com mais frequência.

**Tabela 3.** Comparação dos potenciais fatores de risco entre crianças com febre durante o exame físico com e sem sepse.

Fator de Risco	Total n= 245	Sepse		p
		Sim n=120	Não n= 134	
Desnutrição <sup>a</sup>	35 (14)	19 (15,8)	16 (11,9)	0,4
Desnutrição Grave <sup>a</sup>	14 (5,5)	7 (5,8)	7 (5,2)	0,8
Desconforto Respiratório Pós Natal <sup>a</sup>	15/201 (7,5)	9/107 (8,4)	6/94 (6,4)	0,6
Baixo Peso ao Nascer <sup>a</sup>	19/162 (11,7)	9/82 (11)	10/80 (12,5)	0,8
Anemia Falciforme <sup>a</sup>	10/250 (4)	9/118 (7,6)	1/132 (0,8)	0,007
Idade <sup>b</sup>		2.8 (1,1 – 5,3)	1.3 (0,6 – 2,9)	0,0001
Asma <sup>a</sup>	5/250 (2)	9/118 (1,7)	3/132 (2,3)	1

<sup>a</sup>Resultados em proporções

<sup>b</sup>Resultados em mediana (intervalo interquartil)

Através da análise por regressão logística, idade foi um fator de risco independente associado à sepse (OR [IC95%]: 1.0005 [1.0002 – 1.0008], P= 0.0006. Da mesma forma, ocorreu associação independente entre doença falciforme e sepse (OR [IC95%]: 8.8206 [1.0886 – 71.4681], P=0.0414).

#### **VII.4. Diagnóstico etiológico**

Etiologia foi encontrada em 57 (22,4%) casos. Os agentes causadores mais frequentes foram *S. pneumoniae*, vírus parainfluenza e vírus sincicial respiratório. Nenhum dos casos com infecção pneumocócica apresentava doença falciforme. A tabela 4 descreve a frequência das etiologias detectadas entre crianças com e sem sepse e a tabela 5 descreve a frequência de agentes bacterianos achados através de cultura, em cada subgrupo e por diagnóstico.

**Tabela 4.** Comparação da frequência dos agentes etiológicos entre pacientes com febre durante o exame físico com sem sepse.

<b>Agentes etiológicos</b>	<b>Presença de sepse</b>		P
	<b>Sim</b> n=120	<b>Não</b> n=134	
<b>Bactérias</b>			
<i>S aureus</i>	4 (3,3)	-	0,049
<i>S. pneumoniae</i>	7 (5,8)	2 (1,5)	0,09
<i>E. coli</i>	2 (1,7)	1 (0,7)	0,6
Shigella	1 (0,8)	-	0,5
<i>M. pneumoniae</i>	1 (0,8)	1 (0,7)	1
Estreptococos viridans	1 (0,8)	-	0,5
Salmonella	1 (0,8)	1 (0,7)	1
<i>H. influenza</i>	-	4 (3,0)	0,1
<i>K. pneumoniae</i>	-	2 (1,5)	0,5
<i>M. catarrhalis</i>	-	1 (0,7)	1
<i>C. trachomatis</i>	-	1 (0,7)	1
<b>Vírus</b>			
Rotavírus	5 (4,2)	2 (1,5)	0,3
Parainfluenza	5 (4,2)	4 (3,0)	0,7
Enterovírus	3 (2,5)	1 (0,7)	0,3
Vírus sincicial respiratório	2 (1,7)	6 (4,5)	0,3
Rinovírus	1 (0,8)	3 (2,2)	0,6
Adenovírus	1 (0,8)	3 (2,2)	0,6
Vírus da hepatite A	1 (0,8)	-	0,5
Influenza	-	2 (1,5)	0,5
<b>Parasitas</b>			
<i>G. lamblia</i>	1 (0,8)	-	0,5

\*Anticorpo IgM para vírus hepatite A positivo, anti-AgHbs e anti-HCV negativos.

\*Resultados em (%).

**Tabela 5.** Agentes bacterianos identificados por cultura em pacientes com e sem sepse.

Diagnóstico	Agente Etiológico	Sítio de isolamento	
		Com sepse	Sem sepse
Diarréia	Salmonella	Fezes (1)	Sangue (1)
	Shigella	Fezes (1)	-
Pneumonia	<i>S. pneumoniae</i>	Sangue (3)	-
Infecção do trato urinário	<i>E. coli</i>	Urina (2)	Urina (1)
	<i>K. pneumonia</i>	-	Urina (2)
Piodermite	<i>S. aureus</i>	Sangue (1)	-
		Secreção (1)	-
Celulite	<i>S. aureus</i>	Sangue (1)	-
Endocardite	<i>Streptococcus viridans</i>	Sangue (1)	-
Infecção osteoarticular	<i>S. aureus</i>	Sangue(1)	-

### **VII.5. Desfecho**

Pacientes com sepse permaneceram mais dias no hospital, em comparação com pacientes sem sepse (mediana [IQR]: 7 [5-11] *versus* 5 [3-8],  $p < 0.001$ ). Quatro pacientes morreram, todos com sepse (3.3%); comparativamente, nenhum paciente morreu entre pacientes sem sepse ( $p = 0.048$ ).

## **VII. DISCUSSÃO**

### **VIII.1. Frequência de sepse e desfecho, entre crianças atendidas com febre na Emergência Pediátrica (EP).**

Este estudo mostrou alta frequência de sepse (47%), em crianças febris, admitidas na EP, durante o período de arrolamento. Este achado está de acordo com os dados Ganjoo e cols. que detectaram uma frequência de sepse em torno de 46%, em crianças febris, hospitalizadas em um centro terciário na Índia, através da aplicação das mesmas definições de Goldstein e cols. de 2005 (Ganjoo et al., 2015). Esta alta frequência era esperada, devido à alta sensibilidade dos critérios de sepse (Thompson et al., 2015). Contudo, levando-se em consideração que o primeiro contato com crianças sépticas ocorre em EP, torna-se importante o uso de critérios objetivos para a identificação de pacientes em risco. Além disso, o estudo forneceu evidência de que crianças admitidas com febre, que preencheram os critérios precoces de sepse de Goldstein e cols. de 2005, foram mais propensas a morrer. Este achado está de acordo com os dados de Ganjoo e cols., que mostraram uma taxa de mortalidade significativamente mais elevada em pacientes com sepse (Ganjoo et al., 2015).

### **VIII.2. Principais diagnósticos entre crianças febris com e sem sepse**

Infecções respiratórias agudas e diarreia são as afecções mais frequentes na infância e principais causas de atendimentos em serviços de saúde, em países com níveis baixos e moderados de recursos (Walker et al., 2013). Pneumonia foi o

diagnóstico mais frequente entre crianças febris neste estudo. A alta frequência desta doença (43,7%) poderia ser explicada, pois a maioria dos pacientes atendidos eram menores de 1 ano e a maioria dos casos de pneumonia ocorrem nesta faixa etária. Além disso, é importante reconhecer que foram analisados os diagnósticos iniciais dados pelos médicos assistentes. Desta forma, nossos achados estão em acordo com os dados de Murphy e colaboradores, que detectaram sinais sugestivos de pneumonia em 49% das 2128 crianças atendidas com febre em uma EP (Murphy et al., 2007)

### **VIII. 3. Fatores de risco associados à presença de sepse**

Em contraste com dados da literatura (Watson et al., 2005), neste estudo, idade mais avançada foi fator de risco significativa para sepse, quando os fatores de risco foram avaliados. É importante notar que a maioria dos estudos sobre sepse são realizados em unidade de terapia intensiva, onde pacientes com sepse grave e choque séptico, estágios tardios do *continuum* da sepse, são incluídos. Nossos achados ressaltam a diferença importante entre essas duas populações, pois em emergências pediátricas a maioria das crianças apresentam doenças virais benignas e autolimitadas. Adicionalmente, o nosso estudo mostrou que a maioria dos nossos pacientes eram menores de 1 ano. De acordo com Bertille e cols., pais demonstram diferentes atitudes diante de crianças febris. Estes autores relataram que crianças mais novas visitam os pediatras mais frequentemente, do que as mais velhas. (Bertille et al., 2013). É possível que, em nosso estudo, crianças mais velhas tenham sido trazidas à emergência com doenças mais graves.



Doença falciforme foi outro fator de risco significativo em pacientes com sepse. Esta doença deve-se à ausência ou redução da função esplênica, principalmente nos 6 primeiros anos de vida (Castro, 1999). Devemos lembrar que a sepse pode ser a manifestação inicial de um quadro ainda não diagnosticado de anemia falciforme (a maioria dos eventos ocorrendo antes dos 3 anos de idade) (Knight-Madden et al., 2001) (Schutze et al., 2002). É possível que a alta prevalência dessa condição no Brasil chame a atenção para a presença desta doença como um fator de risco para sepse, regionalmente.

#### **VIII. 4. Comparação de etiologia e topografia dos sítios iniciais de infecção entre pacientes com ou sem sepse**

Os dois grupos apresentaram diferença em etiologia de infecção: *S. aureus* foi significativamente mais presente ( $p=0,049$ ) em pacientes sépticos. Sabe-se que bacteremia por *S. aureus* (BSA) é uma infecção comum e importante em pacientes pediátricos. A incidência exata de BSA é difícil de assegurar, pois estudos prospectivos populacionais, baseados em sistema de vigilância, são raramente realizados. Idade continua sendo um dos mais consistentes preditores de mortalidade, sendo que crianças apresentam taxas de mortalidade por BSA mais baixas do que adultos (van Hal et al., 2012). Além disso, o local de início da BSA influencia o desfecho, pois episódios iniciados na comunidade apresentam taxas de mortalidade mais baixas, provavelmente secundárias à predominância de infecções de pele e partes moles (Frederiksen et al., 2007). Não ocorreram mortes entre crianças sépticas com infecções estafilocócicas neste

estudo. É interessante observar que, quando os dois grupos foram comparados, nenhuma diferença foi encontrada nos focos iniciais de infecção.

Limitações metodológicas devem ser ressaltadas nesta investigação. Este estudo envolveu apenas 1 centro, com dados que não abrangem toda faixa etária pediátrica. Além disso, os dados foram coletados retrospectivamente e, além disso, os pacientes foram avaliados por diferentes observadores. Portanto, a padronização das avaliações não pode ser garantida. Contudo, critérios rigorosos para arrolamento e agrupamento foram utilizados, e aqueles com potenciais variáveis de confusão foram excluídos. Além disso, o estudo foi conduzido em um hospital escola onde os mesmos procedimentos padronizados para a assistência foram utilizados durante o período do estudo.

## **VIII. PERSPECTIVAS DE ESTUDO**

Realização de outros estudos epidemiológicos em sepse pediátrica, levando-se em consideração as características específicas da população estudada.

Realização de estudos que avaliem o impacto da utilização dos Critérios de Goldstein de 2005 em protocolos de triagem em Emergências Pediátricas.

Pesquisar outros desfechos clínicos possíveis em pacientes sépticos, incluindo desfechos pós-alta, avaliando-se o impacto das definições formais sobre os mesmos.

## **IX. CONCLUSÃO**

- 1.** O preenchimento dos critérios formais de sepse é frequente em pacientes atendidos em emergência pediátrica.
- 2.** Crianças com sepse apresentaram diferenças no perfil clínico, sendo mais velhas.
- 3.** Pacientes que preencheram os critérios de Goldstein e cols. de 2005 foram mais propensas ao óbito.

## X. SUMMARY

CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF CHILDREN ADMITTED WITH FEVER IN AN EMERGENCY DEPARTMENT WITH OR WITHOUT SEPSIS. Background: Sepsis is an important cause of morbidity and mortality among children in developing and developed countries. Fever is a common symptom associated with infection. It is important to recognize feverish patients at risk of sepsis in an Emergency Department, by applying objective criteria. Objective: To describe and compare the frequency of etiological agents and topography of initial focus in patients with or without sepsis, to identify risk factors and to assess outcomes. Methodology: Retrospective cohort study enrolled all patients aged  $\leq 12$  years with reported fever, consecutively admitted in the Pediatric Emergency Department of the Federal University of Bahia, from September 1, 2004, to August 28, 2005. Clinical and demographic data on admission and evolution were collected from medical charts and registered in pre-defined forms, without knowledge of etiology data. . Patients were classified as “with” or “without” sepsis according to Goldstein et al (2005)´s criteria.. Categorical variables were compared by using chi-square or Fisher´s exact tests as appropriate; continuous variables were assessed by using the Student *t* test or Mann-Whitney *U* test, taking into account the variable distribution. Multi-variable logistic regression analysis by enter method was used to assess independent association between sepsis and risk factors which significantly differed in the bivariate analysis. The multi-variable analysis was performed in a model adjusted for age. Results: Of 254 patients, 120 (47%) did and 134(53%) did not have sepsis. Overall, the median (IQR) age was 1.7 years (0.8-3.9; minimum 19 days; maximum 12.6 years) and 153(60%) were boys. Patients with sepsis were older (2.8 [1.1-5.3] vs. 1.3 [0.6-2.9]

years;  $p < 0.0001$ ) and had sickle cell disease more frequently (7.6% vs. 0.8%;  $p = 0.007$ ). By multiple logistic regression, age (OR [95%CI]: 1.2 [1.1-1.3]) and sickle cell disease (OR [95%CI]: 8.8 [1.1-71.2]) were independently associated with sepsis. The most frequent focuses were pneumonia (46%), diarrhea (20%) and cellulitis/adenitis (13%). The frequency of these focuses did not differ when patients “with” or “without” sepsis were compared. Etiology was established in 57 (22.4%) patients, 32 (26.7%) and 25 (18.7%) with or without sepsis, respectively ( $p = 0.1$ ). Overall, *Staphylococcus aureus* infection was detected in 4 (3.3%) patients with sepsis whereas none (0%) of the patients without sepsis had this infection ( $p = 0.049$ ). Four (3.4%) patients died in the sepsis subgroup whereas none died in the other subgroup ( $p = 0.048$ ). Conclusion: Children with sepsis showed differences in age, comorbid (sickle cell disease) and *S. aureus* infection frequency upon admission and were more likely to die.

Key-words: 1. sepsis; 2. children; 3. fever; 4. emergency department; 5. outcome; 6. risk factor.

## XI. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Adam HJ, Richardson SE, Jamieson FB, Rawte P, Low DE, Fisman DN. Changing epidemiology of invasive *Haemophilus influenzae* in Ontario, Canada: evidence for herd effects and strain replacement due to Hib vaccination. *Vaccine*, 28: 4073–4078, 2010.
- 2- Al-Hasan MN, Huskins WC, Lahr BD, Eckel-Passow JE, Baddour LM. Epidemiology and outcome of Gram-negative bloodstream infection in children: a population-based study. *Epidemiology and infection*, 139:791-6, 2011.
- 3- A Lin, J, Madikians A. From bronchiolitis guideline to practice: A critical care perspective. *World Journal of Critical Care Medicine*, 4:152–158, 2015.
- 4- Alpern ER, Stanley RM, Gorelick MH, Donaldson A, Knight S, Teach SJ, Singh T, Mahajan P, Goepp JG, Kuppermann N, Dean J, Chamberlain JM. Epidemiology of a Pediatric Emergency Medicine Research Network: The PECARN Core Data Project. *Pediatric Emergency Care*, 22: 689-97, 2006.
- 5- American Academy of Pediatrics Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. Diagnosis and management of bronchiolitis. *Pediatrics*, 118:1774-93, 2006.
- 6- Baker CJ, Byington CL, Polin RA. Policy statement—Recommendations for the prevention of perinatal group B streptococcal (GBS) disease. *Pediatrics*, 128:611–6, 2011.
- 7- Balamuth F, Weiss SL, Neuman MI, Scott H, Brady PW, Paul R, Farris RW, McClead R, Hayes K, Gaiheski D, Hall M, Shah SS, Alpern ER. Pediatric

- severe sepsis in U.S. children's hospitals. *Pediatric Critical Care Medicine*, 15:798–805, 2014.
- 8- Bender JM, Cox CM, S. Mottice, She RC, Korgenski K, Daly JA, Pavia AT. Invasive haemophilus influenzae disease in Utah Children: an 11-year population-based study in the era of conjugate vaccine. *Clinical Infectious Diseases*, 50:e41–e46, 2010.
- 9- Bertille N , Fournier-Charrière E, Pons G, Chalumeau M. Managing fever in children: a national survey of parents' knowledge and practices in France. *PLoS One*, 8:1-7, 2013.
- 10- Bestak M. Bacterial Sepsis in Children Who Have Sickle Cell Disease. *Pediatrics in Review*, 15: 136, 1994.
- 11- Bhat N, Wright JG, Broder KR, Murray EL, Greenberg ME, Glover MJ, Likos AM, Posey DL, Klimov A, Lindstrom SE, Balish A, Medina MJ, Wallis TR, Guarner J, Paddock CD, Shieh WJ, Zaki SR, Sejvar JJ, Shay DK, Harper SA, Cox NJ, Fukuda K, Uyeki TM, Influenza Special Investigations Team. Influenza-associated deaths among children in the United States, 2003-2004. *The New England Journal of Medicine*, 353:2559-67, 2005.
- 12- Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RMH, Sibbald WJ. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of *Critical Care Medicine*. Chest, 101:1644-55, 1992.
- 13- Bradley DW, Fields HA, McCaustland KA, Maynard JE, Decker RH, Whittington R, Overby LR. Serodiagnosis of viral hepatitis A by a modified



- competitive binding radioimmunoassay for immunoglobulin M anti-hepatitis A virus. *Journal of Clinical Microbiology*, 9:120-127, 1979.
- 14- Brierley J, Carcillo JA, Choong K, Cornell T, Decaen A, Deymann A, Doctor A, Davis A, Duff J, Dugas MA, Duncan A, Evans B, Feldman J, Felmet K, Fisher G, Frankel L, Jeffries H, Greenwald B, Gutierrez J, Hall M, Han YY, Hanson J, Hazelzet J, Hernan L, Kiff J, Kissoon N, Kon A, Irazuzta J, Lin J, Lorts A, Mariscalco M, Mehta R, Nadel S, Nguyen T, Nicholson C, Peters M, Okhuysen-Cawley R, Poulton T, Relves M, Rodriguez A, Rozenfeld R, Schnitzler E, Shanley T, Kache S, Skippen P, Torres A, von Dessauer B, Weingarten J, Yeh T, Zaritsky A, Stojadinovic B, Zimmerman J, Zuckerberg A. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: 2007 update from the American College of Critical Care Medicine. *Critical Care Medicine*, 37:666–688, 2009.
- 15- Brilli RJ, Goldstein B: Pediatric sepsis definitions: Past, present, and future. *Pediatric Critical Care Medicine*, 6 (Suppl.), 2005.
- 16- Camacho-Gonzalez A, Spearman PW, Stoll BJ. Neonatal infectious diseases: evaluation of neonatal sepsis. *Pediatric Clinics of North America*, 60:367-389, 2013.
- 17- Carcillo JA, Fields AI. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal patients in septic shock. *Critical Care Medicine*, 30:1365–1378, 2002.
- 18- Carcillo JA, Planquois JMS, Goldstein B. Early Markers of Infection and Sepsis in Newborns and Children. *Advances in Sepsis*, 5:118-24, 2006.
- 19- Castagnola E, Fontana V, Caviglia I, Caruso S, Faraci M, Fioredda F, Garrè ML, Moroni C, Conte M, Losurdo G, Scuderi F, Bandettini R, Tomà P,

- Viscoli C, Haupt R. A prospective study on the epidemiology of febrile episodes during chemotherapy induced neutropenia in children with cancer or after hemopoietic stem cell transplantation. *Clinical Infectious Diseases*, 45:1296-304, 2007.
- 20- Calvin JM, Jaffe DM, Muenzer JT. Evaluation of the precision of emergency department diagnoses in young children with fever. *Clinical Pediatrics*, 51:51-57, 2012.
- 21- Conterno LO, Silva Filho CR, Rüggeberg JU, Heath PT. Conjugate vaccines for preventing meningococcal C meningitis and septicemia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 3: ID CD001834, 2006.
- 22- Czura CJ. Merinoff symposium 2010: sepsis — speaking with one voice. *Molecular Medicine*, 17:2–3, 2011.
- 23- de Bont EG, Francis NA, Dinant GJ, Cals JW. Parents' knowledge, attitudes, and practice in childhood fever: an internet-based survey. *British Journal of General Practice*, 64:e10–e16, 2014.
- 24- Elhassanien AF, Alghaiaty HAA, Alrefae F. Fever without source in infants and young children: dilemma in diagnosis and management. *Risk Management and Healthcare Policy*, 6:7-12, 2013.
- 25- Felix AA, Souza HM, Ribeiro SB: Aspectos epidemiológicos e sociais da doença falciforme. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, 32:203-208, 2008.
- 26- Finkelstein JA, Christiansen CL, Platt R. Fever in pediatric primary care: occurrence, management, and outcomes. *Pediatrics*, 105:260-266, 2000.
- 27- Frederiksen MS, Espersen F, Frimodt-Moller N, Jensen AG, Larsen AR, Pallesen LV, Skov R, Westh H, Skinhoj P, Benfield T. Changing

- epidemiology of pediatric *Staphylococcus aureus* bacteremia in Denmark from 1971 through 2000. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 26:398–405, 2007.
- 28- Gaieski DF, Edwards JM, Kallan MJ, Carr BG. Benchmarking the incidence and mortality of severe sepsis in the United States. *Critical Care Medicine*, 41:1167–1174, 2013.
- 29- Gaines NN, Patel B, Williams EA, Cruz AT. Etiologies of septic shock in a pediatric emergency department population. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 31:1203-5, 2012.
- 30- Ganjoo S, Ahmad K, Qureshi UA, Mir ZH. Clinical epidemiology of SIRS and sepsis in newly admitted children. *The Indian Journal of Pediatrics*, 82:698–702, 2015.
- 31- García-García ML, Gabin MO, Reya CC, Alvarez MG, Ruiz JA, Sierra AA, Breña PP. Viral infection of the lower respiratory tract in hospitalized infants: etiology, clinical features and risk factors. *Anales Españoles de Pediatría*, 55:101-7, 2001.
- 32- Goldman RD, Scolnik D, Chauvin-Kimoff L, Farion KJ, Ali S, Lynch T, Gouin S, Osmond MHH, Johnson DW, Klassen TP. Practice variations in the treatment of febrile infants among pediatric emergency physicians. *Pediatrics*, 124: 439-445, 2009.
- 33- Golstein B, Girior B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: Definition for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatric Critical Care Medicine*, 6:2-8, 2005.
- 34- Grandó IM , Moraes C, Flannery B, Ramalho WM, Horta MA, Pinho DL, Nascimento GL. Impacto da vacina pneumocócica conjugada 10-valente na

- meningite pneumocócica em crianças com até dois anos de idade no Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*, 31:1-9, 2015.
- 35- Gudiol C, Bodro M, Simonetti A, Tubau F, Gonzalez-Barca E, Císnal M, Domingo-Domenech E, Jimenez L, Carratala J. Changing aetiology, clinical features, antimicrobial resistance, and outcomes of bloodstream infection in neutropenic cancer patients. *Clinical Microbiology and Infection*, 19:474–479, 2013.
- 36- Hatherill M. Sepsis predisposition in children with human immunodeficiency virus. *Pediatric Critical Care Medicine*, 6:S92-8, 2005.
- 37- Hartman ME, Linde-Zwirble WT, Angus DC, Watson RS. Trends in the epidemiology of pediatric severe sepsis. *Pediatric Critical Care Medicine*, 14:686–693, 2013.
- 38- Heyworth MF: Diagnostic testing for Giardia infections. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 108:123-125, 2014.
- 39- Hyypiä T, Puhakka T, Ruuskanen O, Mäkelä M, Arola A, Arstila P: Molecular diagnosis of human rhinovirus infection: comparison with virus isolation. *Journal of Clinical Microbiology*, 36:2081–2083, 1998.
- 40- Hocevar SN, Edwards JR, Horan TC, Morrell GC, Iwamoto M, Lessa FC. Device-associated infections among neonatal intensive care unit patients: incidence and associated pathogens reported to the National Healthcare Safety Network, 2006-2008. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, 33:1200-6, 2012.
- 41- Horeczko T, Green JP, Panacek EA. Epidemiology of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) in the emergency department. *West Journal of Emergency Medicine*, 15:329–336, 2014.

- 42- Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nature Reviews Immunology*, 862–874, 2013.
- 43- Ishimine P. Risk Stratification and Management of the Febrile Young Child. *Emergency Medicine Clinics of North America*, 31:601–626, 2013.
- 44- Jaramillo-Bustamante JC, Marin- Agudelo A, Fernández-Laverde M, Bareño-Silva J. Epidemiology of sepsis in pediatric intensive care units: First Colombian Multicenter Study. *Pediatric Critical Care Medicine*, 13:501-8, 2012.
- 45- Johns Hopkins. The Harriet Lane Handbook: A Manual for Pediatric House Officers. 16<sup>th</sup> Edition. St. Louis, Mosby, 2002.
- 46- Jones AE, Puskarich MA. The surviving sepsis campaign guidelines 2012: update for emergency physicians. *Annals of Emergency Medicine*, 63:35–47, 2014.
- 47- Joram N, de Saint Blanquat L, Stamm D, Launay E, Gras-Le Guen C. Healthcare-associated infection prevention in pediatric intensive care units: a review. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 31:2481-90, 2012.
- 48- Khilanani A, Mazwi M, Paquette ET. Pediatric Sepsis in the Global Setting. *Elsevier*, 15:192-203, 2014.
- 49- Knight-Madden J, Serjeant GR: Invasive pneumococcal disease in homozygous sickle cell disease: Jamaican experience 1973-1997. *Journal of Pediatrics*, 138:65-70, 2001.
- 50- Schutze GE, Mason EO Jr, Barson WJ, Kim KS, Wald ER, Givner LB, Tan TQ, Bradley JS, Yogev R, Kaplan SL. Invasive pneumococcal infections in

- children with asplenia. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 21:278-282, 2012.
- 51- Kisooson N, Carcillo JA, Espinosa V, Argente A, Devictor D, Madden M, Singhi S, van der Voort E, Latour J, Global Sepsis Initiative Vanguard Center Contributors. World Federation of Pediatric Intensive Care and Critical Care Societies: Global sepsis initiative. *Pediatric Critical Care Medicine*, 12:494–503, 2011.
- 52- Kisooson N, Carapetis J: Pediatric sepsis in the developing world. *Journal of Infection*, xx:1-6, 2015.
- 53- Kimberlin DW. Herpes simplex virus infections in neonates and early childhood. *Seminars in Pediatric Infectious Diseases*, 16:271-81, 2005.
- 54- Kristiansen PA, Jørgensen HJ, Caugant DA, Serogroup A meningococcal conjugate vaccines in Africa. *Expert review of vaccines*, 14:1441-58, 2015.
- 55- Kunz AN, Brook I. Emerging resistant Gram-negative aerobic bacilli in hospital-acquired infections. *Chemotherapy*, 56:492–500, 2010.
- 56- Law BJ, Carbonell-Estrany X, Simoes EA. An update on respiratory syncytial virus epidemiology: a developed country perspective. *Respiratory Medicine*, 96:S1-7, 2002.
- 57- Lee CY, Chen PY, Huang FL, Lin CF. Microbiologic spectrum and susceptibility pattern of clinical isolates from the pediatric intensive care unit in a single medical center - 6 years' experience, *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 42:160-5, 2009.
- 58- Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS

- International Sepsis Definition Conference. *Intensive Care Medicine*, 29:530-538, 2003.
- 59- Linhares AC, Stupka JA, Ciapponi A, Bardach AE, Glujovski D, Aruj PK, et al. Burden and typing of rotavirus group A in Latin America and the Caribbean: systematic review and meta-analysis. *Reviews in Medical Virology*, 21:89-109, 2011.
- 60- Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, Kaplan SL, Karchmer AW, Levine DP, Murray BE, J Rybak M, Talan DA, Chambers HF. 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. *Clinical Infectious Diseases*, 52:285-92, 2011.
- 61- Lucero MG, Dulalia VE, Nillos LT, Williams G, Parreño RA, Nohynek H, Riley ID, Makela H. Pneumococcal conjugate vaccines for preventing vaccine-type invasive pneumococcal disease and X-ray defined pneumonia in children less than two years of age. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 4, Article ID CD004977, 2009.
- 62- Mäkelä MJ, Puhakka T, Ruuskanen O, Leinonen M, Saikku P, Kimpimäki M, Blomqvist S, Hyypiä T, Arstila P. Viruses and bacteria in the etiology of the common cold. *Journal of Clinical Microbiology*, 36:539 – 542, 1998.
- 63- Marshall JC. SIRS and MODS: what is their relevance to the science and practice of intensive care? *Shock*, 14:586–589, 2000.
- 64- Mangia CMF , Kisoona N, Branchini AO, Maria Cristina Andrade MC, Kopelman BI, Carcillo J: Bacterial Sepsis in Brazilian Children: A Trend Analysis from 1992 to 2006. *Plos One*, 6: 1-9. 2011.

- 65- Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *The New England Journal of Medicine*, 348:1546–54, 2013.
- 66- Masukawa ML, Moriwaki AM, Santana RG, Uchimura NS, Uchimura TT. Impacto da vacina oral de rotavírus humano nas taxas de hospitalizações em crianças. *Acta Paulista de Enfermagem*, 28:243-9, 2015.
- 67- Mendelez E, Barchur R. Quality improvement in pediatric sepsis. *Current Opinion in Pediatrics*, 27:298-302, 2015.
- 68- Michelow IC, Olsen K, Lozano J, Rollins NK, Duffy LB, Ziegler T, Kauppila J, Leinonen M, McCracken GH Jr. Epidemiology and clinical characteristics of community-acquired pneumonia in hospitalized children, 113:701-7, *Pediatrics*, 2004.
- 69- Miranzi SS, de Moraes SA, de Freitas IC. Impact of the Haemophilus influenzae type b vaccination program on HIB meningitis in Brazil. *Cadernos de Saúde Pública*, 23:1689-95, 2007.
- 70- Morré SA, Munk C, Persson K, Krüger-Kjaer S, van Dijk R, Meijer CJ, van Den Brule AJ. Comparison of three commercially available peptide-based immunoglobulin G (IgG) and IgA assays to microimmunofluorescence assay for detection of Chlamydia trachomatis antibodies. *Journal of Clinical Microbiology*, 40:584–587, 2002.
- 71- Murphy CG, van de Pol AC, Harper MB. Clinical predictors of occult pneumonia in the febrile child. *Academic Emergency Medicine*, 14: 243-9, 2007.
- 72- Myint TT, Madhava H, Balmer P, Christopoulou D, Attal S, Menegas D, Sprenger R, Bonnet E. The impact of 7-valent pneumococcal conjugate



- vaccine on invasive pneumococcal disease: a literature review. *Advances in Therapy*, 30:127-51, 2013.
- 73- Nelson Textbook of Pediatrics 16th Edition. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (Eds). Philadelphia, Harcourt Brace, 2000.
- 74- Nohynek H, Eskola J, Kleemola M, Jalonen E, Saikku P, Leinonen M. Bacterial antibody assays in the diagnosis of acute lower respiratory tract infection in children. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 14:478–484, 1995.
- 75- Nunes C, Barreto F, Sacramento J. Impacto da vacinação contra o meningococo C na ocorrência de doença meningocócica em hospital especializado. *Revista Baiana de Saúde Pública*, 37:108-121, 2013.
- 76- Randolph A, J McCulloh R. Important considerations for diagnosing and managing severe infections in infants, children, and adolescents. *Virulence*, 5:179–189, 2014.
- 77- Randolph AG, Vaughn F, Sullivan R, Rubinson L, Thompson BT, Yoon G, Smoot E, Rice TW, Loftis LL, Helfaer M, Doctor A, Paden M, Flori H, Babbitt C, Graciano AL, Gedeit R, Sanders RC, Giuliano JS, Zimmerman J, Uyeki TM. Critically ill children during the 2009-2010 influenza pandemic in the United States. *Pediatrics*, 128:e1450-8, 2011.
- 78- Rhee C, Gohil S, Klompas M. Regulatory mandates for sepsis care — reasons for caution. *The New England Journal of Medicine*, 370:1673–1676, 2014.
- 79- Rhee C, Murphy MV, Li L, Platt R, Klompas M, Centers for Disease Control and Prevention Epicenter Program. Comparison of trends in sepsis incidence and coding using administrative claims versus objective clinical data. *Clinical Infectious Disease*, 60:88–95, 2015.

- 80- Riley C, Basu RK, Kissoon N, Wheeler DS. Pediatric Sepsis: Preparing for the Future Against a Global Scourge. *Current Infectious Disease Reports*, 14: 503-511, 2012.
- 81- Riley C, Wheeler DS. Prevention of Sepsis in Children: A New Paradigm for Public Policy. *Critical Care Research and Practice*, 2012: 1-8, 2012.
- 82- Ruth A, McCracken CE, Fortenberry JD, Hall M, Simon HK, Hebbar KB. Pediatric severe sepsis: current trends and outcomes from the Pediatric Health Information Systems database. *Pediatric Critical Care Medicine*, 15:828–838, 2014.
- 83- Sabatini C, Bosis S, Semino M, Senatore L, Principi N, Esposito S. Clinical presentation of meningococcal disease in childhood. *Journal of Preventive Medicine and Hygiene*, 53:116-9, 2012.
- 84- Saukkoriipi A, Palmu A, Kilpi T, Leinonen M. Real-time quantitative PCR for the detection of *Streptococcus pneumoniae* in the middle ear fluid of children with acute otitis media. *Molecular and Cell Probes*, 16:385–390, 2002.
- 85- Scheier E, Aviner S. Septicemia following rotavirus gastroenteritis. *The Israel Medical Association Journal*, 15:166-9, 2013.
- 86- Shankar-Hari M, Deutschman CS, Singe M. Do we need a new definition of sepsis? *Intensive Care Medicine*, 41:909–911, 2015.
- 87- Shibl AM, Memish ZA, Al-Kattan KM. Antibiotic resistance and serotype distribution of invasive pneumococcal diseases before and after introduction of pneumococcal conjugate vaccine in the Kingdom of Saudi Arabia (KSA). *Vaccine*, 30:G32-6, 2012

- 88- Singhal S, Allen MW, McAnnally J-R, et al. National estimates of emergency department visits for pediatric severe sepsis in the United States. *Peer J*, 1(Suppl. 1):1-12, 2013.
- 89- Singhi S, Khilnani P, Lodha R, Santhanam I, Jayashree M, Ranjit S, Ramachandran B, Ali U, Sachdev A, Chugh K, Udani S, Uttam R, Deopujari S, Kissoon N. Guidelines for treatment of septic shock in resource limited environments. *Journal of Pediatric Infectious Disease*, 4:173–192, 2009.
- 90- Singhi S, Kissoon N, Bansal A. Dengue and dengue hemorrhagic fever: management issues in an intensive care unit. *Jornal de Pediatria*, 83:S22-35, 2007.
- 91- Sharp J, Harrison CJ, Puckett K, Selvaraju SB, Penaranda S, Nix WA, Oberste MS, Selvarangan R. Characteristics of young infants in whom human parechovirus, enterovirus or neither were detected in cerebrospinal fluid during sepsis evaluations. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 32:213-6, 2013.
- 92- Soderlund-Venermo M, Lahtinen A, Jartti T, Hedman L, Kempainen K, Lehtinen P, Allander T, Ruuskanen O, Hedman K: Clinical assessment and improved diagnosis of bocavirus-induced wheezing in children, Finland. *Emergency Infectious Disease*, 15:1423–1430, 2009.
- 93- Souza DC, Barreira ED, Shieh HH, Bousso A. Sepsis is SEPSIS! It's high time to globalize pediatric sepsis. *Pediatric Critical Care Medicine*, 16:390-391, 2015.
- 94- Stanberry LR, Floyd-Reising SA, Connelly BL, Alter SJ, Gilchrist MJ, Rubio C, Myers MG. Herpes simplex viremia: report of eight pediatric cases and review of the literature. *Clinical Infectious Disease*, 18:401-407; 1994.

- 95- Tate JE, Burton AH, Boschi-Pinto C, Steele AD, Duque J, Parashar UD, the WHO-coordinated Global Rotavirus Surveillance Network. 2008 estimate of worldwide rotavirus-associated mortality in children younger than 5 years before the introduction of universal rotavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*, 12:136-141; 2012.
- 96- Tsai CH, Chen YY, Wang KG, Chen CY, Chen CP. Characteristics of early-onset neonatal sepsis caused by *Escherichia coli*. *Taiwanese journal of obstetrics & gynecology*, 51:26–30, 2012.
- 97- Van Hal SJ, Jensen SO, Vaska VL, Björn A. Espedido , David L. Paterson , Iain B. Gosbell: Predictors of mortality in *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clinical Microbiology Reviews*, 25:362-386, 2012.
- 98- Van Ierland Y, Seiger N, van Veen M, van Meurs AHJ, Ruige M, Oostenbrink R, Moll HA. Self-referral and serious illness in children with fever. *Pediatrics*, 129:e643-e651, 2012.
- 99- Thompson GC, Macias CG: Recognition and management of sepsis in children: practice patterns in the emergency department. *Journal of Emergency Medicine*, 49:391-399, 2015.
- 100- Vincent J-L. Dear SIRS, I'm sorry to say that I don't like you. *Critical Care Medicine*, 25:372–374, 1997.
- 101- Wallenstein MB, Schroeder AR, Hole MK. Fever Literacy and Fever Phobia. *Clinical Pediatrics*, 52:254–259, 2012.
- 102- Wang Y, Sun B, Yue H, Lin X, Li B, Yang X, Shan C, Fan Y, Dong M, Zhang Y, Lin W, Zuo X, Su P, Heng Y; Xu J, Kisson N. An Epidemiologic

- Survey of Pediatric Sepsis in Regional Hospitals in China. *Pediatric Critical Care Medicine*, 15:814 -820, 2014.
- 103- Watson RS, Carcillo JA, Linde-Zwirble WT, Clermont G, Lidicker J, Angus DC. The epidemiology of severe sepsis in children in the United States. *American Journal of Respiratory Critical Care Medicine*, 167:695-701, 2003. Watson RS, Carcillo JA. Scope and epidemiology of pediatric sepsis. *Pediatric Critical Care Medicine*, 6:S3-S5, 2005.
- 104- Watt JP, Wolfson LJ, O'Brien KL, Henkle E, Deloria-Knoll M, McCall N, Lee E, Levine OS, Hajjeh R, Mulholland K, Cherian T. Hib and Pneumococcal Global Burden of Disease Study Team. Burden of disease caused by Haemophilus influenzae type b in children younger than 5 years: global estimates. *The Lancet*, 374:903–911, 2009.
- 105- Wiens M, Kumbakumba E, Kissoon N, Ansermino JM, Ndamira A, Larson CP: Pediatric sepsis in the developing world: challenges in defining sepsis and issues in post-discharge mortality. *Clinical Epidemiology*, 4:319–325, 2012.
- 106- Weiss SL, Parker B, Bullock ME, Swartz S, Price C, Wainwright MS, Goodman DM. Defining pediatric sepsis by different criteria: discrepancies in populations and implications for clinical practice. *Pediatric Critical Care Medicine*, 13:e219–e226, 2012.
- 107- Weiss SL, Fitzgerald JC, Pappachan J, Wheele D, Jaramillo-Bustamante JC, Salloo A, Singhi SC, Erickson S, Roy JA, Bush JL, Nadkarni VM, Thomas NJ. Global Epidemiology of Pediatric Severe Sepsis: The Sepsis Prevalence, Outcomes, and Therapies Study. *American Journal of Respiratory Critical Care Medicine*, 191:1147–1157, 2015.

- 108- Wenger JD. Epidemiology of *Haemophilus influenzae type b* disease and impact of *Haemophilus influenzae type b* conjugate vaccines in the United States and Canada. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 17:S132-6, 1998.
- 109- World Health Organization Immunization. Haemophilus influenzae type b (Hib) Vaccination WHO position paper: July 2013-Recommendations. *Vaccine*, 31: 6168-9, 2013.
- 110- World Health Organization. Meningococcal meningitis, 2010, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs141/en/>.
- 111- Xiao W, Mindrinos MN, Seok J, Cuschieri J, Cuenca AG, Gao H, Hayden DL, Hennessy L, Moore EE, Minei JP, Bankey PE, Johnson JL, Sperry J, Nathens AB, Billiar TR, West MA, Brownstein BH, Mason PH, Baker HV, Finnerty CC, Jeschke MG, López MC, Klein MB, Gamelli RL, Gibran NS, Arnoldo B, Xu W, Zhang Y, Calvano SE, McDonald-Smith GP, Schoenfeld DA, Storey JD, Cobb JP, Warren HS, Moldawer LL, Herndon DN, Lowry SF, Maier RV, Davis RW, Tompkins RG; Inflammation and Host Response to Injury Large-Scale Collaborative Research Program. A genomic storm in critically injured humans. *The Journal of Experimental Medicine*, 208:2581–2590, 2011.
- 112- Yamaguchi Y, Yamazaki T, Inoue M, Mashida C, Kawagoe K, Ogawa M, Shiga S, Nakagawa Y, Kishimoto T, Kurane I, Ouchi K, Ohzeki T. Prevalence of antibodies against *Simkania negevensis* in a healthy Japanese population determined by the microimmunofluorescence test. *FEMS Immunology and Medical Microbiology*, 43:21-27, 2005.

## **XII. ANEXOS**

## ANEXO 1. Critérios Diagnósticos de Sepses (Levy et al., 2003).

### **Infecção<sup>a</sup>**

Documentada ou suspeita e alguns parâmetros gerais seguintes<sup>b</sup>:

#### **Parâmetros Gerais:**

Febre (temperatura corporal  $>38.3^{\circ}\text{C}$ )

Hipotermia (temperatura corporal  $<36^{\circ}\text{C}$ )

Frequência Cardíaca  $>90$  bpm ou  $>2$  SD acima do valor normal para a idade

Taquipnéia:  $>30$  ipm

Status mental alterado

Edema significativo ou balanço hídrico positivo ( $>20$  ml/kg durante 24 h)

Hiperglicemia (glicose plasmática  $>110$  mg/dl ou  $7.7$  mM/l) na ausência de diabetes

#### **Parâmetros Inflamatórios:**

Leucocitose (contagem de leucócitos  $>12,000/\mu\text{l}$ )

Leucopenia (contagem de leucócitos  $<4,000/\mu\text{l}$ )

Contagem de leucócitos normal com  $>10\%$  de formas imaturas

Proteína C reativa  $>2$  SD acima de valor de referência.

Procalcitonina plasmática  $>2$  SD acima do valor de referência

#### **Parâmetros Hemodinâmicos:**

Hipotensão arterial<sup>b</sup> (pressão arterial sistólica  $<90$  mmHg, pressão arterial média  $<70$ , ou diminuição da pressão arterial  $>40$  mmHg em adultos ou  $<2$  SD abaixo do normal para a idade.

Saturação venosa mista  $>70\%$ <sup>b</sup>

Índice cardíaco  $>3.5$  l/ min/  $\text{m}^2$ <sup>c,d</sup>

#### **Parâmetros de Disfunção Orgânica**

Hipoxemia Arterial ( $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 <300$ )

Oligúria aguda (débito urinário  $<0.5$  ml kg/ h ou  $45$  mM/l por no mínimo 2 h)

Elevação de creatinina  $\geq 0.5$  mg/dl

Anormalidades na coagulação (RNI  $>1.5$  ou TTPa  $>60$  s)

Íleo (ausência de ruídos intestinais)

Trombocitopenia (contagem de plaquetas  $<100,000/\mu\text{l}$ )

Hiperbilirubinemia (bilirubina total plasmática  $>4$  mg/dl ou  $70$  mmol/l)

#### **Parâmetros de Perfusão Tecidual**

Hiperlactatemia ( $>3$  mmol/l)

Diminuição do enchimento capilar ou moteamento

<sup>a</sup> Definida como um processo patológico induzido por microrganismos

<sup>b</sup> Valores acima de 70% são normais em crianças (normalmente 75-80%) e, portanto, não devem ser usados como sinal de sepsis em crianças ou neonatos.

<sup>c</sup> Valores de 3,5-5,5 são normais em crianças, portanto, não devem ser usados como sinal de sepsis em crianças ou neonatos.

<sup>d</sup> Critério diagnóstico de sepsis na população pediátrica é sinais e sintomas de inflamação mais infecção mais hiper ou hipotermia (temperatura retal  $>38.5^{\circ}\text{C}$  ou  $<35^{\circ}\text{C}$ ), Taquicardia (pode estar ausente em pacientes hipotérmicos) e, no mínimo, um dos indicadores seguintes de função orgânica alterada: status mental alterado, hipoxemia, elevação do lactato sérico e pulsos fracos.



## **ANEXO 2. Definições síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS), infecção, sepse, sepse grave e choque séptico (Goldstein et al., 2005).**

### ***SIRS***

Presença de no mínimo dois dos quatro seguintes critérios, um dos quais deve ser temperatura anormal e contagem anormal de leucócitos:

- Temperatura corporal<sup>a</sup> >38,5°C ou <36°C.
- Taquicardia, definida como frequência cardíaca (FC) média >2SD acima do normal para a idade, na ausência de estímulos externos, uso crônico de drogas, estímulo doloroso; ou elevação persistente inexplicável por período de 0,5-4 horas OU para crianças <1 ano: bradicardia, definida como FC média < 10º percentil para a idade na ausência de estímulo vagal externo, drogas beta-bloqueadoras, ou doença cardíaca congênita; ou depressão persistente inexplicável por período acima de 0,5 horas.
- Frequência respiratória (FR) média >2SD acima de 2SD para a idade ou necessidade de ventilação mecânica para um processo agudo não relacionado à doença neuromuscular de base.
- Contagem de leucócitos elevada ou diminuída para a idade (não relacionada a leucopenia induzida por quimioterapia) ou >10% de neutrófilos imaturos.

### ***Infecção***

Infecção suspeita ou provada (através de cultura positiva, amostra de tecido, ou teste de reação em cadeia da polimerase) causada por qualquer patógeno OU uma síndrome clínica associada à alta probabilidade de infecção. Evidências de infecção incluem achados positivos no exame físico, ou testes laboratoriais (ex: leucócitos em fluido normalmente estéril, víscera perfurada, radiografia de tórax consistente com pneumonia, púrpura ou petéquias, *purpura fulminans*).

### ***Sepse***

SIRS na presença ou como resultado de uma infecção provada ou suspeita.

### ***Sepse grave***

Sepse mais um dos seguintes achados: disfunção cardiovascular OU síndrome da angústia respiratória aguda OU duas ou mais outras disfunções orgânicas.

### ***Choque séptico***

Sepse e disfunção cardiovascular.

<sup>a</sup> Temperatura corporal pode ser mensurada termômetro retal, vesical, oral ou através de cateter central

**ANEXO 3. Sinais vitais idade-específicos e variações laboratoriais (valores mais baixos para frequência cardíaca (FC), contagem de leucócitos e pressão arterial sistólica (PAS) estão no 5º percentil e os valores mais altos estão no 95º percentil).**

Grupo Etário	FC		FR	Contagem de leucócitos Leucócitos X10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	PAS
	Taquicardia	Taquipnéia			
0 dias-1 semana	>180	<100	>50	>34	<65
1 semana- 1 mês	>180	<100	>40	>19,5 ou <5	<75
1 mês- 1 ano	>180	<90	>34	>17,5 ou <5	<100
2-5 anos	>140	-	>22	>15,5 ou <6	<94
6-12 anos	>130	-	>18	>13,5 ou <4,5	<105
13 a<18 anos	>110	-	>14	>11 ou <4,5	<117

**ANEXO 4**

**MODELO DA GUIA DE ELEGIBILIDADE**

**Guia de elegibilidade** N<sup>o</sup>. projeto \_\_\_\_\_

Identif: Iniciais nome pac \_\_\_\_\_ Sexo: (0)fem (1) mas N<sup>o</sup>. pront \_\_\_\_\_

Data de nascimento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Idade em meses \_\_\_\_\_ Naturalidade \_\_\_\_\_

Procedência \_\_\_\_\_ Data de admissão \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Hora adm \_\_\_\_\_

**Critério de inclusão: todo paciente que tiver temp ax >37,5°C e registro no prontuário de, pelo menos um dos dados abaixo, deverão ter o guia de elegibilidade preenchido.**

Temp ax > 37,5°C (1)sim (0)não

Temp ax \_\_\_\_°C \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ : \_\_\_\_ Freq card \_\_\_\_\_ bpm \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ : \_\_\_\_

Freq resp \_\_\_\_\_ ipm \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ : \_\_\_\_

Temp ax \_\_\_\_°C \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ : \_\_\_\_ Freq card \_\_\_\_\_ bpm \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ : \_\_\_\_

Freq resp \_\_\_\_\_ ipm \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ : \_\_\_\_

Temp ax \_\_\_\_°C \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ : \_\_\_\_ Freq card \_\_\_\_\_ bpm \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ : \_\_\_\_

Freq resp \_\_\_\_\_ ipm \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ : \_\_\_\_

Leucograma \_\_\_\_\_/mm<sup>3</sup> \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ : \_\_\_\_

Neutrófilos \_\_\_\_\_% \_\_\_\_\_ Linfócitos \_\_\_\_\_% \_\_\_\_\_ Basófilos \_\_\_\_\_% \_\_\_\_\_

Bastões \_\_\_\_\_% \_\_\_\_\_ típicos \_\_\_\_\_% \_\_\_\_\_ Outros \_\_\_\_\_

Segmen \_\_\_\_\_% \_\_\_\_\_ atípicos \_\_\_\_\_% \_\_\_\_\_

Eosínoflos \_\_\_\_\_% \_\_\_\_\_ Monócitos \_\_\_\_\_% \_\_\_\_\_

Plaquetas \_\_\_\_\_/mm<sup>3</sup> \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ : \_\_\_\_

**Critério de exclusão:**

Malformação congênitas (1)sim (0)não (2)sr qual(is) \_\_\_\_\_

As insuficiências abaixo especificadas devem existir antes do adoecimento atual, ou seja, devem ser morbidades prévias ao episódio atual de doença.

Insuf card (1)sim (0)não (2)sr Insuf hepat (1)sim (0)não (2)sr Insuf resp (1)sim (0)não (2)sr  
Insuf renal (1)sim (0)não (2)sr retardo desenv neuropsicomotor (1)sim (0)não (2)sr

\*sr: sem resposta

**Elegível (1)sim (0)não**

Pesquisador: \_\_\_\_\_ em \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**ANEXO 5**

**MANUAL OPERACIONAL DE REGISTRO DE PACIENTES ELEGÍVEIS**

**Manual operacional: todo paciente ELEGÍVEL deve ser aqui registrado**

N<sup>o</sup>. projeto \_\_\_\_\_

Nome pac \_\_\_\_\_ N<sup>o</sup>. pront \_\_\_\_\_

Nome pai \_\_\_\_\_

Nome mãe \_\_\_\_\_

Endereço \_\_\_\_\_

Telefones \_\_\_\_\_ ( )nr

N<sup>o</sup>. projeto \_\_\_\_\_

Nome pac \_\_\_\_\_ N<sup>o</sup>. pront \_\_\_\_\_

Nome pai \_\_\_\_\_

Nome mãe \_\_\_\_\_

Endereço \_\_\_\_\_

Telefones \_\_\_\_\_ ( )nr

N<sup>o</sup>. projeto \_\_\_\_\_

Nome pac \_\_\_\_\_ N<sup>o</sup>. pront \_\_\_\_\_

Nome pai \_\_\_\_\_

Nome mãe \_\_\_\_\_

Endereço \_\_\_\_\_

Telefones \_\_\_\_\_ ( )nr

N<sup>o</sup>. projeto \_\_\_\_\_

Nome pac \_\_\_\_\_ N<sup>o</sup>. pront \_\_\_\_\_

Nome pai \_\_\_\_\_

Nome mãe \_\_\_\_\_

Endereço \_\_\_\_\_

Telefones \_\_\_\_\_ ( )nr

nr: não referido

**ANEXO 6**

**FORMULÁRIO PARA COLETA DE DADOS**

**Formulário para coleta de dados**

Nº projeto \_\_\_\_\_

Identif: Iniciais nome pac \_\_\_\_\_ N° pront \_\_\_\_\_

Peso \_\_\_\_\_ gr \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ :\_\_\_\_ Altura \_\_\_\_\_ cm \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ :\_\_\_\_

PA \_\_\_\_\_ mmHg \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ :\_\_\_\_ Freq card \_\_\_\_\_ bpm \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ :\_\_\_\_

Freq resp \_\_\_\_\_ ipm \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ :\_\_\_\_ Temp ax \_\_\_\_\_ oC \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ :\_\_\_\_

Uso de expansão volêmica (1)sim (0)não \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ :\_\_\_\_ Qual: \_\_\_\_\_

Uso de droga vasoativa (1)sim (0)não \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ :\_\_\_\_ Qual: \_\_\_\_\_

Enchimento capilar \_\_\_\_\_ seg \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ :\_\_\_\_

Alt do nível consciência (1)sim (0)não \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ :\_\_\_\_ Qual: \_\_\_\_\_

Escala Glasgow \_\_\_\_\_ pontos \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ :\_\_\_\_ Qual: \_\_\_\_\_

Oligúria (1)sim (0)não \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ :\_\_\_\_ Quanto: \_\_\_\_\_ Medidor \_\_\_\_\_

Evidência de sangramento (1)sim (0)não \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ :\_\_\_\_ Qual: \_\_\_\_\_

Lactato \_\_\_\_\_ (mmol/l) (mg/dl) (1)venoso (2)arterial em \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ :\_\_\_\_

PaO<sub>2</sub> \_\_\_\_\_ em FiO<sub>2</sub> \_\_\_\_\_ em \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ :\_\_\_\_Hemogasimetria (1)sim (0)não \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ :\_\_\_\_ em FiO<sub>2</sub> \_\_\_\_\_ (1)venosa (2)arterialpH \_\_\_\_\_ PO<sub>2</sub> \_\_\_\_\_ PCO<sub>2</sub> \_\_\_\_\_ BE \_\_\_\_\_ HCO<sub>3</sub> \_\_\_\_\_ Saturação \_\_\_\_\_

Creatinina \_\_\_\_\_ em \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ :\_\_\_\_

TGO/AST \_\_\_\_\_ TGP/ALT \_\_\_\_\_ em \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ :\_\_\_\_

TP \_\_\_\_\_ em \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ :\_\_\_\_ TTPA \_\_\_\_\_ em \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ :\_\_\_\_

Etiologia documentada (1)sim (0)não Qual \_\_\_\_\_ Método \_\_\_\_\_

Diagnóstico foco inicial \_\_\_\_\_

Critério para o diagnóstico foco \_\_\_\_\_

Alta \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Duração da internação \_\_\_\_\_ dias

Evolução (1) alta hospitalar devido a melhora (2)alta hospitalar a pedido

(3) transferido para UTI

(4)óbito

**Necessidade de consentimento informado (1)sim (0)não****Consentimento informado (1)sim (0)não Quem \_\_\_\_\_ Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_**

Peso ao nascer \_\_\_\_\_ gr Idade gestacional \_\_\_\_\_ semanas

Desconforto respiratório logo após o nascimento (1)sim (0)não (2)sr

Local tto \_\_\_\_\_ Tratamento \_\_\_\_\_ Duração \_\_\_\_\_

Rotura prematura de membranas (1)sim (0)não (2)sr Horas antes parto \_\_\_\_\_

Hospitalização 72h anteriores (1)sim (0)não (2)sr Onde \_\_\_\_\_ Por que \_\_\_\_\_

Imunodeficiência (1)sim (0)não (2)sr Qual \_\_\_\_\_ Tto \_\_\_\_\_



Uso prévio antibiótico (1)sim (0)não (2)sr Qual \_\_\_\_\_ Qdo \_\_\_\_\_

Uso prévio corticóide (1)sim (0)não (2)sr Qual \_\_\_\_\_ Qdo \_\_\_\_\_

Portador de Asma (1)sim (0)não (2)sr Doença falciforme (1)sim (0)não (2)sr

sr: sem resposta

**ANEXO 7**

**OFÍCIO DO COMITÊ DE ETICA EM PESQUISA (CEP) DO HUPES,  
APROVANDO A INVESTIGAÇÃO**



**COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – CEP/MCO/UFBA**  
**MATERNIDADE CLIMÉRIO DE OLIVEIRA**  
**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**

Rua Padre Feijó 240, Canela - Ambulatório Magalhães Neto 3º andar, Curso de Pós Graduação em Medicina e Saúde.  
Cep.: 40.160-170 - Salvador, BA. Telef.: (71) 203 2740 E-MAIL: [cep\\_mco@yahoo.com.br](mailto:cep_mco@yahoo.com.br)

## PARECER/RESOLUÇÃO N.º 49/2005.

**Registro CEP: 49/2005 - 05.04.05**

**Projeto de Pesquisa: "Aplicação do critério de sepse em crianças admitidas com febre em um serviço de emergência".**

**Pesquisadora Responsável: Cristiana Maria Costa Nascimento de Carvalho**, Profa. Adjunta do Departamento de Pediatria da Universidade Federal da Bahia e Doutora em Medicina pela Universidade Federal da Bahia.

**Instituição:** Centro Pediátrico Professor Hosannah de Oliveira e Faculdade de Medicina da Bahia.

**Área do conhecimento:** 4.01, Nível D, Grupo III.

**Objetivo: Principal** - Avaliar a associação entre sepse e óbito entre crianças com febre admitidas em um serviço de emergência. **Específicos** - Descrever a frequência dos agentes etiológicos identificados e da topografia dos focos iniciais dos pacientes com sepse; identificar fatores de risco neste grupo, além de descrever as complicações do quadro séptico.

**Súmula:** Trata-se de um estudo do tipo coorte retrospectiva que avaliará prontuários de pacientes atendidos no setor de emergência do Hospital Pediátrico Professor Hosannah de Oliveira. **Critérios de inclusão:** Prontuários de pacientes com menos de 14 anos que apresentaram febre, frequência cardíaca ou respiratória persistentemente elevada que possuam informações de leucograma. **Critérios de exclusão:** História médica de malformação, disfunção orgânica ou registro de frequência cardíaca ou respiratória elevada apenas nos momentos de febre. O estudo visa avaliar todos os prontuários anteriores a fevereiro de 2005 através do sistema informatizado do referido hospital. Os dados obtidos serão computados em ficha padronizada composta de dados clínicos, epidemiológicos e laboratoriais.



**COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – CEP/MCO/UFBA**  
**MATERNIDADE CLIMÉRIO DE OLIVEIRA**  
**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**

Rua Padre Feijó 240, Canela - Ambulatório Magalhães Neto 3.º andar, Curso de Pós Graduação em Medicina e Saúde.  
 Cep: 40.160-170 Salvador, BA. Telefax: (71) 203 2740 E-MAIL: [cep\\_mco@yahoo.com.br](mailto:cep_mco@yahoo.com.br)

**Comentários:** Estudo tipo coorte retrospectiva que avaliará dados de prontuários. Projeto bem estruturado e de grande importância para a área em estudo. **Orçamento:** Recursos próprios. **"Termo de Consentimento Livre e Pré-Esclarecido"** Inexistente. A **Pesquisadora** compromete-se a assegurar o sigilo das informações colhidas.

Salvador, 16 de abril de 2005.

**Decisão Plenária:** *APROVADO*

**Coordenador:** *[Assinatura]*  
 Pro. Dr. Antonio dos Santos Barreto  
 Coordenador do Comitê de Ética  
 em Pesquisas Humanas  
 MCO - Universidade Federal da Bahia

**Observação importante:** toda a documentação anexa ao Protocolo proposto e rubricada pela Pesquisadora, arquivada neste CEP, e também a outra devolvida com a rubrica da Secretária deste à mesma, faz parte intrínseca deste Parecer/Resolução.

**ANEXO 8**

**NORMAS DE PUBLICAÇÃO NO PERIÓDICO “BRAZILIAN JOURNAL OF  
INFECTIOUS DISEASE”**

## GUIDE FOR AUTHORS

---

### Introduction

The BJID is an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases (SBI), published by monthly since 1996, from February to December and published by Elsevier Editora Ltda. Produced by the Editor-in-Chief, Dr. Carlos Brites, an editorial board and highly competent associate editors, the production staff and advertising board, the articles and communications published in the BJID aim to be relevant in the broadest sense to all aspects of microbiology, infectious diseases and immune response to infectious agents.

The BJID is one of the most influential publications in its field in Brazil and Latin America with a high impact factor, since its inception it has garnered a growing share of the publishing market.

In addition to six regular issues per year, the BJID published special supplements, conference and seminar, annals and reprints of individual articles, as well as advertising courses, competitions and seminars in all fields of medicine.

### Scope and policy

The aim of the Brazilian Journal of Infectious Diseases (BJID) is to be relevant in the broadest sense to all aspects of Infectious Diseases and its fields. The manuscripts submitted to BJID should develop new concepts or experimental approaches; they have to describe new principles or improvement of an existing method and their results; they have to bring new data about a subject which will be important to physicians; so they could not be a single presentation of known data.

### Types of article

Manuscripts may be submitted within designated categories of communication, including:

- Original basic or clinical investigation (original papers);
- Brief reports of new methods or observations (brief communications);
- State-of-the-art presentations or reviews (review or mini review papers);
- Case presentation and discussion (case reports);
- Clinical infectious diseases images;
- Letters to the editor concerning previous publications;
- Editor's corner, containing ideas, hypotheses and comments (Editorial).

### Original articles

It is the most important section of the Journal. Original articles present new data about researches, issues and matters in the field of infectious diseases. These articles should conform strictly to the rules of publication, containing the following sections: abstract, objective or hypothesis, experimental design and methods used (statistical data), essential features of any interventions, main outcome measures, main results of the study, discussion and conclusion. An Original Paper should contain:

- An abstract of no more than 300 words;
- No more than 7 keywords;
- The text should be divided into separate sections (Introduction, Material and Methods, Results, Discussion, References);
- No more than 50 references;
- Number of authors should not exceed 10;
- Authors should state in the cover letter that the manuscript is intended to be an original paper.

### Brief communications

A brief communication is focused in a single subject, which should be concise and a new point of view presentation of the subject. The scope of this section is intended to be wide and methods, results and discussion should be in the same text. A brief communication should contain:

- An abstract of no more than 200 words;
- No more than 4 keywords;
- Text should not exceed 12 double-spaced typed pages of 23 lines each;
- A maximum of 2 figures or tables (or one of each);
- No more than 20 references;
- The text should not be divided into separate sections;
- Authors should state in the cover letter that the manuscript is intended to be a brief communication;

- Number of authors should not exceed 5.

### **Review article**

This section is for an updated presentation on a specific topic. This section should contain critical analysis and a new point of view of a relevant area and not a chronological description of the literature. This section aims to raise discussion among readers about controversial issues and the development of concepts in Infectious Diseases. A review article has to bring the new point of view of the focus of the subject. A minireview is focused on a restricted part of a subject. A minireview and review article should contain:

- An abstract of no more than 300 words;
- No more than 7 keywords;
- No more than 80 references;
- The text may be divided into sections with appropriate titles and subtitles;
- Number of authors should not exceed 5;
- Authors should state in the cover letter that the manuscript is intended to be a review or mini review article.

### **Case reports**

Reports of clinical cases must contain a brief introduction about the nature of the case diagnosis, whose focus is the importance of the subject. The case has to be described with data and reports of examinations, treatment and prognosis of the case, discussion about the importance of the findings and presentation of the case in relation to literature. A case report should have a special interest to the clinical research community or it has to be a rare case; or to present a new diagnostic method; or new or modified treatment. A case report article should contain:

- An abstract of no more than 150 words;
- No more than 4 keywords;
- No more than 20 references;
- The text may be divided into sections: brief introduction with a review of literature, case reports, and conclusion;
- Number of authors should not exceed 5;
- Authors should state in the cover letter that the manuscript is intended to be a case report article.

### **Clinical infectious diseases images**

For submission to Clinical Infectious Diseases Images, which is not intended as a vehicle for case reports, all text should contain:

- A minimum of references (no more than 4);
- No abstract;
- The text should be uniform and contain no more than 300 words;
- Number of authors should not exceed 5.

### **Letters to the editor**

Letters may be written in response to previous content published in The Brazilian Journal of Infectious Diseases (BJID) or on any topic of general interest or concern. In the first case, the letter must emphasize the main message of the author of the article, focusing the contribution of that scientific article in the medical practice, drawing attention to the reference and impact it had on the community. The Letter to the Editor should contain:

- Title and the text with no more than 23 line pages;
- No more than 5 references;
- Number of authors should not exceed 5.

### **Contact details for submission**

To submit an article to the journal: <http://ees.elsevier.com/bjid> If you have problems with sending or reviewing manuscripts, please contact us by email ([ayuda-ees@elsevier.com](mailto:ayuda-ees@elsevier.com)) or by phone (+34 932 406 176) Monday through Friday, from 9:30 to 18:00 (GMT +1).

### **Page charges**

This journal has no page charges.

### **BEFORE YOU BEGIN**

### **Ethics in publishing**

For information on Ethics in publishing and Ethical guidelines for journal publication see <http://www.elsevier.com/publishingethics> and <http://www.elsevier.com/journal-authors/ethics>.

### **Human and animal rights**

If the work involves the use of animal or human subjects, the author should ensure that the work described has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>; EU Directive 2010/63/EU for animal experiments [http://ec.europa.eu/environment/chemicals/lab\\_animals/legislation\\_en.htm](http://ec.europa.eu/environment/chemicals/lab_animals/legislation_en.htm); Uniform Requirements for manuscripts submitted to Biomedical journals <http://www.icmje.org>. Authors should include a statement in the manuscript that informed consent was obtained for experimentation with human subjects. The privacy rights of human subjects must always be observed.

### **Conflict of interest**

All authors must disclose any financial and personal relationships with other people or organizations that could inappropriately influence (bias) their work. Examples of potential conflicts of interest include employment, consultancies, stock ownership, honoraria, paid expert testimony, patent applications/registrations, and grants or other funding. If there are no conflicts of interest then please state this: 'Conflicts of interest: none'. See also <http://www.elsevier.com/conflictsofinterest>. Further information and an example of a Conflict of Interest form can be found at: [http://help.elsevier.com/app/answers/detail/a\\_id/286/p/7923](http://help.elsevier.com/app/answers/detail/a_id/286/p/7923).

### **Submission declaration**

Submission of an article implies that the work described has not been published previously (except in the form of an abstract or as part of a published lecture or academic thesis or as an electronic preprint, see <http://www.elsevier.com/postingpolicy>), that it is not under consideration for publication elsewhere, that its publication is approved by all authors and tacitly or explicitly by the responsible authorities where the work was carried out, and that, if accepted, it will not be published elsewhere including electronically in the same form, in English or in any other language, without the written consent of the copyright-holder.

### **Changes to authorship**

This policy concerns the addition, deletion, or rearrangement of author names in the authorship of accepted manuscripts:

*Before the accepted manuscript is published in an online issue:* Requests to add or remove an author, or to rearrange the author names, must be sent to the Journal Manager from the corresponding author of the accepted manuscript and must include: (a) the reason the name should be added or removed, or the author names rearranged and (b) written confirmation (e-mail, fax, letter) from all authors that they agree with the addition, removal or rearrangement. In the case of addition or removal of authors, this includes confirmation from the author being added or removed. Requests that are not sent by the corresponding author will be forwarded by the Journal Manager to the corresponding author, who must follow the procedure as described above. Note that: (1) Journal Managers will inform the Journal Editors of any such requests and (2) publication of the accepted manuscript in an online issue is suspended until authorship has been agreed.

*After the accepted manuscript is published in an online issue:* Any requests to add, delete, or rearrange author names in an article published in an online issue will follow the same policies as noted above and result in a corrigendum.

### **Clinical trials registry**

Clinical trials must be registered according to WHO recommendation at <http://www.who.int/ictrp/en>. The definition of clinical trial include preliminary trials (phase I): any study with prospective recruiting of subjects to undergo any health-related intervention (drugs, surgical procedures, equipment, behavioral therapies, food regimen, changes in health care) to evaluate the effects on clinical outcomes (any biomedical or health-related parameter, including pharmacokinetics measurements and adverse reactions).

The Journal has the right not to publish trials not complying with these and other legal and ethical standards determined by international guidelines.



## **Copyright**

Upon acceptance of an article, authors will be asked to complete a 'Journal Publishing Agreement' (for more information on this and copyright see <http://www.elsevier.com/copyright>). Acceptance of the agreement will ensure the widest possible dissemination of information. An e-mail will be sent to the corresponding author confirming receipt of the manuscript together with a 'Journal Publishing Agreement' form or a link to the online version of this agreement.

Subscribers may reproduce tables of contents or prepare lists of articles including abstracts for internal circulation within their institutions. Permission of the Publisher is required for resale or distribution outside the institution and for all other derivative works, including compilations and translations (please consult <http://www.elsevier.com/permissions>). If excerpts from other copyrighted works are included, the author(s) must obtain written permission from the copyright owners and credit the source(s) in the article. Elsevier has preprinted forms for use by authors in these cases: please consult <http://www.elsevier.com/permissions>.

## **Retained author rights**

As an author you (or your employer or institution) retain certain rights; for details you are referred to: <http://www.elsevier.com/authorsrights>.

## **Role of the funding source**

You are requested to identify who provided financial support for the conduct of the research and/or preparation of the article and to briefly describe the role of the sponsor(s), if any, in study design; in the collection, analysis and interpretation of data; in the writing of the report; and in the decision to submit the article for publication. If the funding source(s) had no such involvement then this should be stated.

## **Role of the Funding Source**

Authors: please indicate any financial support in the cover letter.

## **Funding body agreements and policies**

Elsevier has established agreements and developed policies to allow authors whose articles appear in journals published by Elsevier, to comply with potential manuscript archiving requirements as specified as conditions of their grant awards. To learn more about existing agreements and policies please visit <http://www.elsevier.com/fundingbodies>.

## **Language**

Please write your text in good English (American or British usage is accepted, but not a mixture of these).

## **Informed consent and patient details**

Studies on patients or volunteers require ethics committee approval and informed consent, which should be documented in the paper. Appropriate consents, permissions and releases must be obtained where an author wishes to include case details or other personal information or images of patients and any other individuals in an Elsevier publication. Written consents must be retained by the author and copies of the consents or evidence that such consents have been obtained must be provided to Elsevier on request. For more information, please review the *Elsevier Policy on the Use of Images or Personal Information of Patients or other Individuals*, <http://www.elsevier.com/patient-consent-policy>. Unless you have written permission from the patient (or, where applicable, the next of kin), the personal details of any patient included in any part of the article and in any supplementary materials (including all illustrations and videos) must be removed before submission.

## **Submission**

Our online submission system guides you stepwise through the process of entering your article details and uploading your files. The system converts your article files to a single PDF file used in the peer-review process. Editable files (e.g., Word, LaTeX) are required to typeset your article for final publication. All correspondence, including notification of the Editor's decision and requests for revision, is sent by e-mail.

### *Submit your article*

Please submit your article via <http://ees.elsevier.com/bjid>.

## **Referees**

Please submit the names and institutional e-mail addresses of several potential referees. For more details, visit our [Support site](#). Note that the editor retains the sole right to decide whether or not the suggested reviewers are used.

## **Additional information**

### *Additional information*

All papers must be submitted in English. Instructions for submission can be found on <http://www.bjid.org.br/instructions>.

## **PREPARATION**

### **Double-blind review**

This journal uses double-blind review, which means that both the reviewer and author name(s) are not allowed to be revealed to one another for a manuscript under review. The identities of the authors are concealed from the reviewers, and vice versa. For more information please refer to <http://www.elsevier.com/reviewers/peer-review>. To facilitate this, please include the following separately:

*Title page (with author details):* This should include the title, authors' names and affiliations, and a complete address for the corresponding author including telephone and e-mail address.

*Blinded manuscript (no author details):* The main body of the paper (including the references, figures, tables and any Acknowledgements) should not include any identifying information, such as the authors' names or affiliations.

### **Use of word processing software**

It is important that the file be saved in the native format of the word processor used. The text should be in single-column format. Keep the layout of the text as simple as possible. Most formatting codes will be removed and replaced on processing the article. In particular, do not use the word processor's options to justify text or to hyphenate words. However, do use bold face, italics, subscripts, superscripts etc. When preparing tables, if you are using a table grid, use only one grid for each individual table and not a grid for each row. If no grid is used, use tabs, not spaces, to align columns. The electronic text should be prepared in a way very similar to that of conventional manuscripts (see also the Guide to Publishing with Elsevier: <http://www.elsevier.com/guidepublication>). Note that source files of figures, tables and text graphics will be required whether or not you embed your figures in the text. See also the section on Electronic artwork.

To avoid unnecessary errors you are strongly advised to use the 'spell-check' and 'grammar-check' functions of your word processor.

### **Article structure**

#### *Introduction*

State the objectives of the work and provide an adequate background, avoiding a detailed literature survey or a summary of the results.

#### *Material and methods*

- This section should be subdivided by short underscore headings referring to methods used;
- This section cannot contain figures or tables;
- The material and methods used must be carefully described to allow the study repetition and to determine if the results were possible and correct;
- Papers with statistical testing should state the name of the test, the name for each analysis, the comparisons of interest, a justification of that test, the alpha level for all tests, whether the tests were over two-tailed, and the actual p-value for each test;
- Data sets should be summarized with descriptive statistics, which should include then for each data set, a clearly labeled measure of centre (such as the mean or median), and a clearly labeled measure of variability (such as the standard deviation or range).

#### *Theory/calculation*

A Theory section should extend, not repeat, the background to the article already dealt with in the Introduction and lay the foundation for further work. In contrast, a Calculation section represents a practical development from a theoretical basis.

#### *Results*

Results should be clear and concise.

#### *Discussion*

The discussion presents the results comparing and evaluating them to literature and the existing knowledge. References to other studies should appear in the Discussion to compare the data obtained in the methods and results of the paper.

### Conclusions

The main conclusions of the study may be presented in a short Conclusions section, which may stand alone or form a subsection of a Discussion or Results and Discussion section.

### Appendices

If there is more than one appendix, they should be identified as A, B, etc. Formulae and equations in appendices should be given separate numbering: Eq. (A.1), Eq. (A.2), etc.; in a subsequent appendix, Eq. (B.1) and so on. Similarly for tables and figures: Table A.1; Fig. A.1, etc.

### Essential title page information

- **Title.** Concise and informative. Titles are often used in information-retrieval systems. Avoid abbreviations and formulae where possible.
- **Author names and affiliations.** Where the family name may be ambiguous (e.g., a double name), please indicate this clearly. Present the authors' affiliation addresses (where the actual work was done) below the names. Indicate all affiliations with a lower-case superscript letter immediately after the author's name and in front of the appropriate address. Provide the full postal address of each affiliation, including the country name and, if available, the e-mail address of each author.
- **Corresponding author.** Clearly indicate who will handle correspondence at all stages of refereeing and publication, also post-publication. **Ensure that phone numbers (with country and area code) are provided in addition to the e-mail address and the complete postal address. Contact details must be kept up to date by the corresponding author.**
- **Present/permanent address.** If an author has moved since the work described in the article was done, or was visiting at the time, a 'Present address' (or 'Permanent address') may be indicated as a footnote to that author's name. The address at which the author actually did the work must be retained as the main, affiliation address. Superscript Arabic numerals are used for such footnotes.

### Abstract

A concise and factual abstract is required. The abstract should state briefly the purpose of the research, the principal results and major conclusions. An abstract is often presented separately from the article, so it must be able to stand alone. For this reason, references should be avoided. Also, non-standard or uncommon abbreviations should be avoided, but if essential they must be defined at their first mention in the abstract itself.

### Keywords

Immediately after the abstract, provide the keywords, avoiding general and plural terms and multiple concepts (avoid, for example, 'and', 'of'). Be sparing with abbreviations: only abbreviations firmly established in the field may be eligible. These keywords will be used for indexing purposes. Please consider the manuscript formats to verify the number of keywords.

### Abbreviations

- Do not abbreviate institutions;
- Abbreviations must follow the format of the National Library of Medicine (USA) as in Index Medicus.

### Acknowledgements

Collate acknowledgements in a separate section at the end of the article before the references and do not, therefore, include them on the title page, as a footnote to the title or otherwise. List here those individuals who provided help during the research (e.g., providing language help, writing assistance or proof reading the article, etc.).

### Units

Follow internationally accepted rules and conventions: use the international system of units (SI). If other units are mentioned, please give their equivalent in SI.

### Math formulae

Present simple formulae in the line of normal text where possible and use the solidus (/) instead of a horizontal line for small fractional terms, e.g., X/Y. In principle, variables are to be presented in italics. Powers of e are often more conveniently denoted by exp. Number consecutively any equations that have to be displayed separately from the text (if referred to explicitly in the text).

## Footnotes

Footnotes should be used sparingly. Number them consecutively throughout the article, using superscript Arabic numbers. Many wordprocessors build footnotes into the text, and this feature may be used. Should this not be the case, indicate the position of footnotes in the text and present the footnotes themselves separately at the end of the article. Do not include footnotes in the Reference list.

## Artwork

### Electronic artwork

#### General points

- Make sure you use uniform lettering and sizing of your original artwork.
- Embed the used fonts if the application provides that option.
- Aim to use the following fonts in your illustrations: Arial, Courier, Times New Roman, Symbol, or use fonts that look similar.
- Number the illustrations according to their sequence in the text.
- Use a logical naming convention for your artwork files.
- Provide captions to illustrations separately.
- Size the illustrations close to the desired dimensions of the printed version.
- Submit each illustration as a separate file.

A detailed guide on electronic artwork is available on our website:

<http://www.elsevier.com/artworkinstructions>

**You are urged to visit this site; some excerpts from the detailed information are given here.**

#### Formats

If your electronic artwork is created in a Microsoft Office application (Word, PowerPoint, Excel) then please supply 'as is' in the native document format.

Regardless of the application used other than Microsoft Office, when your electronic artwork is finalized, please 'Save as' or convert the images to one of the following formats (note the resolution requirements for line drawings, halftones, and line/halftone combinations given below):

EPS (or PDF): Vector drawings, embed all used fonts.

TIFF (or JPEG): Color or grayscale photographs (halftones), keep to a minimum of 300 dpi.

TIFF (or JPEG): Bitmapped (pure black & white pixels) line drawings, keep to a minimum of 1000 dpi.

TIFF (or JPEG): Combinations bitmapped line/half-tone (color or grayscale), keep to a minimum of 500 dpi.

#### Please do not:

- Supply files that are optimized for screen use (e.g., GIF, BMP, PICT, WPG); these typically have a low number of pixels and limited set of colors;
- Supply files that are too low in resolution;
- Submit graphics that are disproportionately large for the content.

#### Color artwork

Please make sure that artwork files are in an acceptable format (TIFF (or JPEG), EPS (or PDF), or MS Office files) and with the correct resolution. If, together with your accepted article, you submit usable color figures then Elsevier will ensure, at no additional charge, that these figures will appear in color on the Web (e.g., ScienceDirect and other sites) regardless of whether or not these illustrations are reproduced in color in the printed version. **For color reproduction in print, you will receive information regarding the costs from Elsevier after receipt of your accepted article.** Please indicate your preference for color: in print or on the Web only. For further information on the preparation of electronic artwork, please see <http://www.elsevier.com/artworkinstructions>.

Please note: Because of technical complications that can arise by converting color figures to 'gray scale' (for the printed version should you not opt for color in print) please submit in addition usable black and white versions of all the color illustrations.

## Illustration services

Elsevier's WebShop (<http://webshop.elsevier.com/illustrationservices>) offers Illustration Services to authors preparing to submit a manuscript but concerned about the quality of the images accompanying their article. Elsevier's expert illustrators can produce scientific, technical and medical-style images, as well as a full range of charts, tables and graphs. Image 'polishing' is also available, where our illustrators take your image(s) and improve them to a professional standard. Please visit the website to find out more.

### *Figure captions*

Ensure that each illustration has a caption. Supply captions separately, not attached to the figure. A caption should comprise a brief title (**not** on the figure itself) and a description of the illustration. Keep text in the illustrations themselves to a minimum but explain all symbols and abbreviations used.

### **Tables**

- The data presented in this section have to be oriented by universal units;
- Tables should be clear enough to the readers do not need the text to understand them;
- Tables should be presented on separate pages, portrait orientation, and upright on the page;
- Tables should present a short one-line title in bold;
- Tables have to be numbered consecutively with Arabic numerals in the text;
- Symbols and abbreviations are defined immediately below the table;
- More information about the table should be below the symbols and abbreviations;
- If the table is from another source, the authors must indicate the source and send the permission to the Journal.

### **References**

Please ensure that every reference cited in the text is also present in the reference list (and vice versa). Unpublished results and personal communications are not recommended in the reference list, but may be mentioned in the text. If these references are included in the reference list they should follow the standard reference style of the journal and should include a substitution of the publication date with either 'Unpublished results' or 'Personal communication'. Citation of a reference as 'in press' implies that the item has been accepted for publication.

#### *Reference links*

Increased discoverability of research and high quality peer review are ensured by online links to the sources cited. In order to allow us to create links to abstracting and indexing services, such as Scopus, CrossRef and PubMed, please ensure that data provided in the references are correct. Please note that incorrect surnames, journal/book titles, publication year and pagination may prevent link creation. When copying references, please be careful as they may already contain errors. Use of the DOI is encouraged.

#### *Web references*

As a minimum, the full URL should be given and the date when the reference was last accessed. Any further information, if known (DOI, author names, dates, reference to a source publication, etc.), should also be given. Web references can be listed separately (e.g., after the reference list) under a different heading if desired, or can be included in the reference list.

#### *References in a special issue*

Please ensure that the words 'this issue' are added to any references in the list (and any citations in the text) to other articles in the same Special Issue.

#### *Reference style*

Please quote all the authors in works with until six authors; after six authors, quote the first three followed by the expression et al. Reference Manager or Endnote programs are strongly recommended for use adopting the "Vancouver" style.

Examples for reference citation are presented below. Authors should consult NLM's Citing Medicine for additional information on the reference formats.

### **Article**

Turner SW, Young S, Goldblatt J, Landau LI, Le Souëf PN. Child hood asthma and increased airway responsiveness a relationship that begins in infancy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179:98-104.  
Chang ML, Yang CW, Chen JC, et al. Disproportional exaggerated arpartate transaminase is a useful prognostic parameter in late leptospirosis. *World J Gastroenterol.* 2005;11:5553-6.

### **Book chapter**

Taylor DM, Personnet J. Epidemiology and natural history of *Helicobacter pylori* infection. In: Blaser MJ, Smith PD, Ravdin J eds. *Infections of the gastrointestinal tract.* New York: Raven Press, 1994.

### **Book**

Polak JM, Van Noordan S. *An introduction to immunochemistry: current techniques and problems.* Oxford, UK: Oxford University Press, 1987.

## Abstract

Blatt SP, Butzin CA, Lucey DR, Melcher GP, Hendrix CR. Anergy status and CD4 CD29 memory T-cells predict progression to AIDS (abstract PoB 3480). In: Program and abstracts: VIII International Conference on AIDS (Amsterdam). Amsterdam: CONGREX Holland, 1992.

### *Journal abbreviations source*

Journal names should be abbreviated according to the List of Title Word Abbreviations: <http://www.issn.org/services/online-services/access-to-the-ltwa/>.

## Video data

Elsevier accepts video material and animation sequences to support and enhance your scientific research. Authors who have video or animation files that they wish to submit with their article are strongly encouraged to include links to these within the body of the article. This can be done in the same way as a figure or table by referring to the video or animation content and noting in the body text where it should be placed. All submitted files should be properly labeled so that they directly relate to the video file's content. In order to ensure that your video or animation material is directly usable, please provide the files in one of our recommended file formats with a preferred maximum size of 50 MB. Video and animation files supplied will be published online in the electronic version of your article in Elsevier Web products, including ScienceDirect: <http://www.sciencedirect.com>. Please supply 'stills' with your files: you can choose any frame from the video or animation or make a separate image. These will be used instead of standard icons and will personalize the link to your video data. For more detailed instructions please visit our video instruction pages at <http://www.elsevier.com/artworkinstructions>. Note: since video and animation cannot be embedded in the print version of the journal, please provide text for both the electronic and the print version for the portions of the article that refer to this content.

## Supplementary data

Elsevier accepts electronic supplementary material to support and enhance your scientific research. Supplementary files offer the author additional possibilities to publish supporting applications, high-resolution images, background datasets, sound clips and more. Supplementary files supplied will be published online alongside the electronic version of your article in Elsevier Web products, including ScienceDirect: <http://www.sciencedirect.com>. In order to ensure that your submitted material is directly usable, please provide the data in one of our recommended file formats. Authors should submit the material in electronic format together with the article and supply a concise and descriptive caption for each file. For more detailed instructions please visit our artwork instruction pages at <http://www.elsevier.com/artworkinstructions>.

## Submission checklist

The following list will be useful during the final checking of an article prior to sending it to the journal for review. Please consult this Guide for Authors for further details of any item.

### **Ensure that the following items are present:**

One author has been designated as the corresponding author with contact details:

- E-mail address
- Full postal address
- Phone numbers

All necessary files have been uploaded, and contain:

- Keywords
- All figure captions
- All tables (including title, description, footnotes)

Further considerations

- Manuscript has been 'spell-checked' and 'grammar-checked'
- References are in the correct format for this journal
- All references mentioned in the Reference list are cited in the text, and vice versa
- Permission has been obtained for use of copyrighted material from other sources (including the Web)
- Color figures are clearly marked as being intended for color reproduction on the Web (free of charge) and in print, or to be reproduced in color on the Web (free of charge) and in black-and-white in print
- If only color on the Web is required, black-and-white versions of the figures are also supplied for printing purposes

For any further information please visit our customer support site at <http://support.elsevier.com>.

## AFTER ACCEPTANCE

### **Use of the Digital Object Identifier**

The Digital Object Identifier (DOI) may be used to cite and link to electronic documents. The DOI consists of a unique alpha-numeric character string which is assigned to a document by the publisher upon the initial electronic publication. The assigned DOI never changes. Therefore, it is an ideal medium for citing a document, particularly 'Articles in press' because they have not yet received their full bibliographic information. Example of a correctly given DOI (in URL format; here an article in the journal *Physics Letters B*):

<http://dx.doi.org/10.1016/j.physletb.2010.09.059>

When you use a DOI to create links to documents on the web, the DOIs are guaranteed never to change.

### **Proofs**

One set of page proofs (as PDF files) will be sent by e-mail to the corresponding author (if we do not have an e-mail address then paper proofs will be sent by post) or, a link will be provided in the e-mail so that authors can download the files themselves. Elsevier now provides authors with PDF proofs which can be annotated; for this you will need to download Adobe Reader version 9 (or higher) available free from <http://get.adobe.com/reader>. Instructions on how to annotate PDF files will accompany the proofs (also given online). The exact system requirements are given at the Adobe site: <http://www.adobe.com/products/reader/tech-specs.html>.

If you do not wish to use the PDF annotations function, you may list the corrections (including replies to the Query Form) and return them to Elsevier in an e-mail. Please list your corrections quoting line number. If, for any reason, this is not possible, then mark the corrections and any other comments (including replies to the Query Form) on a printout of your proof and return by fax, or scan the pages and e-mail, or by post. Please use this proof only for checking the typesetting, editing, completeness and correctness of the text, tables and figures. Significant changes to the article as accepted for publication will only be considered at this stage with permission from the Editor. We will do everything possible to get your article published quickly and accurately. It is important to ensure that all corrections are sent back to us in one communication: please check carefully before replying, as inclusion of any subsequent corrections cannot be guaranteed. Proofreading is solely your responsibility.

### **Offprints**

The corresponding author, at no cost, will be provided with a PDF file of the article via e-mail (the PDF file is a watermarked version of the published article and includes a cover sheet with the journal cover image and a disclaimer outlining the terms and conditions of use). For an extra charge, paper offprints can be ordered via the offprint order form which is sent once the article is accepted for publication. Both corresponding and co-authors may order offprints at any time via Elsevier's WebShop (<http://webshop.elsevier.com/myarticleservices/offprints>). Authors requiring printed copies of multiple articles may use Elsevier WebShop's 'Create Your Own Book' service to collate multiple articles within a single cover (<http://webshop.elsevier.com/myarticleservices/booklets>).

### **AUTHOR INQUIRIES**

You can track your submitted article at [http://help.elsevier.com/app/answers/detail/a\\_id/89/p/8045/](http://help.elsevier.com/app/answers/detail/a_id/89/p/8045/). You can track your accepted article at <http://www.elsevier.com/trackarticle>. You are also welcome to contact Customer Support via <http://support.elsevier.com>.

© Copyright 2014 Elsevier | <http://www.elsevier.com>

**ANEXO 9**

**CARTA DO EDITOR DO PERIÓDICO- RECEBIMENTO DO ARTIGO**



Ms. Ref. No.: BJID-D-16-00318

Title: Clinical and epidemiological characteristics of children admitted with fever in an  
Emergency Department with or without sepsis  
Brazilian Journal of Infectious Diseases

Dear Mariana,

Your submission "Clinical and epidemiological characteristics of children admitted with fever in  
an Emergency Department with or without sepsis" will be handled by Editor-in-Chief Carlos  
Brites.

You may check the progress of your paper by logging into the Elsevier Editorial System as an  
author at <http://ees.elsevier.com/bjid/>.

Enter these login details:

Your username is: [maricsantana14@gmail.com](mailto:maricsantana14@gmail.com)

If you can't remember your password please click the "Send Password" link on the Login page.

Thank you for submitting your work to this journal.

Kind regards,

Elsevier Editorial System  
Brazilian Journal of Infectious Diseases

\*\*\*\*\*

For further assistance, please visit our customer support site at  
<http://help.elsevier.com/app/answers/list/p/7923>

Here you can search for solutions on a range of topics, find answers to frequently asked  
questions and learn more about EES via interactive tutorials. You will also find our 24/7  
support contact details should you need any further assistance from one of our customer  
support representatives.

**ANEXO 10**

**CARTA DE ENVIO AO EDITOR DO PERIÓDICO**

Dr. Carlos Brites, MD, PhD  
Editor-in-Chief  
Brazilian Journal of Infectious Diseases

Dear Dr. Brites,

We are writing to submit our manuscript entitled “Clinical and Epidemiological Characteristics of Children Admitted with Fever with or without Sepsis”, for consideration for publication in. Brazilian Journal of Infectious Diseases  
Its authors were part of a research group of infectious disease of the School of Medicine of the Federal University of Bahia, Brazil, and named: Mariana C. Santana, MD; Caroline D Melo Amoedo MD and Cristiana M. Nascimento-Carvalho, MD, PhD. Because our findings could be applied in the clinic right away, they are likely to be of great interest to scientists, researchers, clinicians, and trainees who read your journal. This manuscript describes original work and is not under consideration by any other journal. There is no conflicts of interest and source of funding in this work, and all procedures were approved by the Ethics Committee of the Federal University of Bahia. Thank you for receiving our manuscript and considering it for review. We appreciate your time and look forward to your response.

Sincerely,

Mariana C Santana, MD

Postgraduate Program in Health Sciences, Federal University of Bahia School of Medicine, Largo do Terreiro de Jesus, s/n, Centro Histórico, CEP 40025-010, Salvador, Brazil, [maricsantana14@gmail.com](mailto:maricsantana14@gmail.com), Phone: 5571996941238, Fax: 557132835582