

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
MESTRADO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

LEANDRA RECH

**PROGNÓSTICO DE CRIANÇAS COM CONDIÇÕES COMPLEXAS CRÔNICAS E
CHOQUE SÉPTICO**

Porto Alegre

2021

LEANDRA RECH

**PROGNÓSTICO DE CRIANÇAS COM CONDIÇÕES COMPLEXAS CRÔNICAS E
CHOQUE SÉPTICO**

A apresentação desta dissertação é requisito parcial para título de mestre do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Orientador: Professor Jefferson P. Piva

Porto Alegre

2021

FICHA CATALOGRÁFICA

CIP - Catalogação na Publicação

Rech, Leandra

Prognóstico de Crianças com Condições Complexas
Crônicas e Choque Séptico / Leandra Rech. -- 2022.
45 f.

Orientador: Jefferson Pedro Piva.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente,
Porto Alegre, BR-RS, 2022.

1. Medicina Intensiva Pediátrica. 2. Choque
Séptico. 3. Sepse. 4. Condições Complexas Crônicas. I.
Piva, Jefferson Pedro, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

LEANDRA RECH

**PROGNÓSTICO DE CRIANÇAS COM CONDIÇÕES COMPLEXAS CRÔNICAS E
CHOQUE SÉPTICO**

A apresentação desta dissertação é requisito parcial para título de mestre do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Orientador: Professor(a) Jefferson P Piva

Porto Alegre, 26 de Novembro de 2021.

BANCA EXAMINADORA:

Tais Sica da Rocha, MD, PHD
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Patricia Fontela, MD, PHD
McGill University, Montreal, Canadá

Lauro José Gregianin, MD, PHD
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

AGRADECIMENTOS

À minha família e aos meus amigos, por sempre me apoiarem nos meus projetos e aventuras.

Ao professor Piva, pelos ensinamentos, pela paciência e por me inspirar e ajudar a melhorar sempre.

Aos colegas da UTIP do H MV, que têm sido minha segunda família e meus exemplos nesses últimos 5 anos.

Aos professores e contratados da UTIP do H CPA, que são parte fundamental da minha formação, e com quem me sinto sempre acolhida, desde a residência até hoje.

RESUMO

Introdução: Sepsé é uma causa importante de admissões em Unidades de Terapia Intensiva Pediátrica e de morbidade e mortalidade nessa população. A presença de Condições Complexas Crônicas (CCCs) já foi associada a piores desfechos em pacientes com infecção. **Objetivo:** Investigar a influência de CCCs nos desfechos de pacientes pediátricos com choque séptico refratário, assim como avaliar a acurácia dos escores PELOD-2 e VIS para prever mortalidade nessa população específica. **Métodos:** Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo e unicêntrico, realizado em uma UTI Pediátrica (UTIP) de 13 leitos no sul do Brasil. Foram incluídos no estudo todos os pacientes diagnosticados com choque séptico e necessidade de drogas vasoativas admitidos na UTIP entre Janeiro de 2016 e Julho de 2018. Dados como características clínicas e demográficas, presença de CCCs, necessidade de suportes ventilatório e renal e escores VIS (Vasoactive Inotropic Score) e PELOD-2 (Pediatric Logistic Organ Dysfunction) foram coletados pela revisão de prontuários eletrônicos. Desfecho principal foi considerado mortalidade na UTIP. **Resultados:** 218 pacientes com choque séptico refratário foram identificados no período de 30 meses e 72% deles possuíam ao menos uma CCC. A mortalidade geral foi de 22%. Comparando com pacientes sem comorbidades prévias, aqueles com CCCs tiveram maior mortalidade (26.7% vs 9.8%; OR (Odds Ratio)= 3.4 [1.3–8.4]) e maior frequência de internações prolongadas (29.3 vs 14.8; OR= 2.39 [1.1- 5.3]). Dentre os subgrupos de CCCs, “Malignidade” foi associada com mortalidade (OR=2.3 [1.0–5.1]). Escores VIS e PELOD-2 em 24 e 48 horas tiveram relação com mortalidade e PELOD-2 em 48 horas > 8 teve a melhor performance em prever mortalidade em pacientes com CCCs, com AUROC (Área sob a curva ROC)= 0.89 [0.83- 0.93]. **Conclusão:** Pacientes com CCCs representam a maioria dos pacientes admitidos com choque séptico refratário a volume e têm maior risco de desfechos negativos. A alta prevalência de hospitalizações e de utilização de recursos, assim como a alta mortalidade, determinam que pacientes com CCCs devem ser considerados uma prioridade para o sistema de saúde.

Palavras-chave: Pediatria. Choque Séptico. Comorbidades. CTI Pediátrica.

ABSTRACT

Introduction: Sepsis is a prominent cause of Pediatric Critical Care admission and of morbidity and mortality in the pediatric population. The presence of Complex Chronic Conditions (CCCs) has been associated with poor outcomes in children with infection. **Objective:** To investigate the role of CCCs on the outcomes of pediatric patients with refractory septic shock, as well as the accuracy of PELOD-2 and VIS scores to predict mortality in this specific population. **Methods:** This is a single-center, retrospective cohort study. All patients diagnosed with septic shock requiring vasoactive drugs admitted to a 13-bed PICU in southern Brazil, between January 2016 and July 2018, were included. Clinical and demographic characteristics, presence of CCCs, need for respiratory and renal support, as well as VIS (Vasoactive Inotropic Score) and PELOD-2 (Pediatric Logistic Organ Dysfunction) scores were accessed by reviewing electronic medical records. PICU mortality was considered the main outcome. **Results:** 218 patients with refractory septic shock were identified in the 30-month period and 72% of them had at least one CCC. Overall mortality was 22%. Comparing to patients without previous comorbidities, those with CCCs had a higher mortality (26.7% vs 9.8%; OR (Odds Ratio)= 3.4 [1.3–8.4]) and longer hospital length of stay (29.3 vs 14.8; OR= 2.39 [1.1- 5.3]). Among the subgroups of CCCs, “Malignancy” was particularly associated with mortality (OR=2.3 [1.0–5.1]). VIS and PELOD-2 scores in 24 and 48 hours were associated with mortality and PELOD-2 in 48 hours >8 had the best performance in predicting mortality in patients who had CCCs, with AUROC (area under the ROC curve)= 0.89 [0.83-0.93]. **Conclusion:** Patients with CCCs account for the majority of patients admitted with refractory septic shock and relate to poor outcomes. The high prevalence of hospitalizations, use of resources and significant mortality determine that patients with CCCs should be considered a priority to the healthcare system.

Keywords: Pediatrics. Septic Shock. Comorbidities. Pediatric ICU.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Variáveis usadas no cálculo do PELOD-2	19
Figura 2 - Fórmula para o cálculo do VIS (Vasoactive Inotropic Score)	19
Figura 3 - Artigo publicado no Jornal de Pediatria	29
Figura 4 - (figura 1 do artigo) Curva ROC PELOD-2 e VIS em 24h e 48h	42
Figura 5 - (Figura suplementar do artigo) Fluxograma de Pacientes incluídos no estudo	43

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características e desfechos da população do estudo	39
Tabela 2 - Sobreviventes X Não Sobreviventes	40
Tabela 3 - Comparação dos grupos com e sem CCCs	41

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AUROC	Área sob a curva ROC
CCCs	Condições Complexas Crônicas
CID-10	Código Internacional de Doenças
DVAs	Drogas Vasoativas
GPPG	Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
PELOD-2	Pediatric Logistic Organ Dysfunction-2 score
PICU	Pediatric Intensive Care Unit
UFRGS	Universidade Federal do Rio Grande do Sul
UTIP	Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica
VADs	Vasoactive drugs
VIS	Vasoactive Inotropic Score

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 REVISÃO DA LITERATURA	13
2.1 CONDIÇÕES COMPLEXAS CRÔNICAS	13
2.2 SEPSE	14
2.3 SEPSE E CCC	16
2.4 ESCORES PROGNÓSTICOS EM SEPSE	17
2.4.1 PELOD-2	18
2.4.2 VIS	18
3 JUSTIFICATIVA	21
4 OBJETIVOS	22
4.1 GERAL	22
4.2 ESPECÍFICOS	22
5 METODOLOGIA	23
5.1 DELINEAMENTO	23
5.2 LOCAL	23
5.3 PERÍODO	23
5.4 POPULAÇÃO	23
5.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	23
5.6 COLETA DE DADOS	23
5.6.1 Choque Séptico	24
5.6.2 Condições Complexas Crônicas	24
5.6.3 PELOD-2	24
5.6.4 VIS	25
5.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA	25
5.8 TAMANHO DE AMOSTRA	25
5.9 ASPECTOS ÉTICOS	26
REFERÊNCIAS	27
6 RESULTADOS	29
6.1 ARTIGO	29
7 CONCLUSÕES	44
8 CONSIDERAÇÕES FINAIS	45

1 INTRODUÇÃO

A melhora das tecnologias e a otimização dos tratamentos médicos têm aumentado a sobrevivência da população pediátrica nas últimas décadas. Com isso, vemos uma crescente população pediátrica que, por ter sobrevivido a algum evento grave ou por receber tratamentos especializados, convive com algum tipo de condição crônica. Nesse grupo de crianças, é frequente a necessidade de uso contínuo de medicações e a dependência de dispositivos e de tecnologias.

Crianças que convivem com algum tipo de condição crônica possuem risco aumentado de complicações infecciosas e de sepse, seja pela imunossupressão causada pela doença em si ou pelo seu tratamento, pelo frequente número de internações hospitalares ou pelo uso de dispositivos, como cateteres e traqueostomias. A admissão hospitalar desses pacientes com infecção grave e choque séptico é uma realidade cada vez mais frequente, assim como a necessidade de suporte ventilatório, hemodinâmico e renal em Unidades de Terapia Intensiva Pediátricas (UTIPs).

O presente trabalho tem como objetivo estimar a prevalência de pacientes com Condições Complexas Crônicas (CCCs) que são admitidos em uma UTIP por choque séptico, assim como avaliar o impacto dessas comorbidades na necessidade de suporte e na mortalidade dessa população. Realizamos essa avaliação através de um estudo retrospectivo envolvendo todos os pacientes com choque séptico admitidos em uma UTIP em um intervalo de 30 meses e avaliando as características e desfechos desses pacientes.

2 REVISÃO DA LITERATURA

Os avanços nas tecnologias e o constante aprimoramento no tratamento de doenças graves, têm permitido que crianças, cada vez mais, sobrevivam a insultos severos, como nascimento com extremo baixo peso, cânceres e síndromes genéticas. Conseqüentemente, observamos uma crescente população pediátrica que convive com alguma doença crônica, necessitando uso contínuo de medicações, admissões hospitalares frequentes e até mesmo uso de dispositivos. Um estudo em pacientes neonatais mostrou uma redução de 18% na mortalidade de recém nascidos de extremo baixo peso comparando duas décadas consecutivas. O mesmo estudo mostra, no entanto, um aumento de morbidade nessa população sobrevivente, como maior incidência de doença pulmonar crônica e de paralisia cerebral (WILSON-COSTELLO *et al.*, 2005). Câncer, que é a principal causa de morte não acidental em crianças em países desenvolvidos (CUNNINGHAM *et al.*, 2014), teve sua taxa de mortalidade reduzida em torno de 50% ao longo de 3 décadas (1975 a 2010) (SMITH *et al.*, 2014). Entretanto, estima-se que mais da metade das crianças que sobrevivem a um câncer, passem a conviver com alguma condição crônica (PHILLIPS *et al.*, 2015).

2.1 CONDIÇÕES COMPLEXAS CRÔNICAS

O conceito de Condições Complexas Crônicas em pediatria foi sugerido por Feudtner *et al* em 2000 e atualizado em 2014, sendo definido como: condição clínica que se estime que dure ao menos 12 meses e que envolva diversos sistemas orgânicos ou apenas um sistema orgânico de forma severa que necessite cuidado médico especializado e provavelmente internações em hospital terciário (FEUDTNER *et al.*, 2014). Essas CCCs são divididas em 10 categorias de acordo com a doença de base do paciente: Neurológico e Neuromuscular, Cardiovascular, Respiratório, Renal e Urológico, Gastrointestinal, Hematológico e Imunológico, Metabólico, Outros Defeitos Genéticos e Congênitos, Malignidade e Prematuridade e Neonatal, além de duas subcategorias: Transplante prévio e Dependência de Tecnologia (dispositivos).

Essa classificação é mundialmente utilizada em estudos pediátricos auxiliando em diversos aspectos, como na avaliação de tendências temporais relacionadas à morbidade e mortalidade de pacientes com diferentes condições crônicas e na estimativa de utilização de recursos pelo sistema de saúde neste grupo.

Estima-se que 13 a 18% das crianças possuam alguma condição crônica de saúde que necessite acompanhamento médico (BETHELL *et al.*, 2013). Uma revisão de admissões hospitalares nos Estados Unidos (EUA) mostrou que pouco mais de 10% das admissões pediátricas foram de pacientes com CCCs (SIMON *et al.*, 2010). Essas admissões, no entanto, representaram mais de 40% dos óbitos. Estudos que avaliaram a prevalência de CCCs em UTIPs mostraram números significativamente maiores: um estudo multicêntrico argentino observou uma prevalência de 48% de CCCs em pacientes admitidos em UTIPs (LÓPEZ *et al.*, 2020), já um estudo em UTIPs de diversos países mostrou que 77% dos pacientes admitidos por choque séptico possuíam alguma condição crônica prévia (WEISS *et al.*, 2015). Baseado nesses dados da literatura, observa-se que crianças com CCCs, mesmo sendo uma minoria da população pediátrica geral, têm grande representatividade quando consideramos internações hospitalares com evolução grave, como as admissões com necessidade de suporte em UTI ou aquelas que têm óbito como desfecho.

2.2 SEPSE

Sepse é uma resposta desregulada do organismo do hospedeiro a um agente infeccioso. Nas últimas décadas, as definições de sepsis têm sido discutidas e atualizadas tanto em adultos quanto em pediatria. Em 2005, foi publicado o Consenso Internacional de Sepsis Pediátrica (GOLDSTEIN *et al.*, 2005), utilizado amplamente em pediatria até os dias atuais, tanto como critério diagnóstico na prática clínica quanto para inclusão em estudos científicos. Esse consenso define termos como sepsis, sepsis severa e choque séptico, utilizando SIRS (Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica) como ferramenta diagnóstica. SIRS é definida como a presença de ao menos dois dos quatro critérios (sendo mandatório a presença de alteração de temperatura e/ou de leucócitos): Hipotermia ou hipertermia, taquicardia, taquipnéia e alteração de leucócitos: leucocitose, leucopenia ou >10% de formas jovens. Nesse consenso,

sepsis foi definida como a presença de SIRS associada à infecção, suspeita ou comprovada, sepsis severa foi definida como sepsis associada à disfunção orgânica e choque séptico foi definido como sepsis associada à disfunção cardiovascular (hipotensão, necessidade de drogas vasoativas ou sinais clínicos e laboratoriais de perfusão inadequada, como enchimento capilar lento, oligúria ou hiperlactatemia).

Em 2016, novos conceitos de sepsis e de choque séptico foram sugeridos em adultos (SINGER *et al.*, 2016), considerando sepsis como uma resposta desregulada do organismo à infecção e que leve à disfunção orgânica. Esse consenso ressaltou a baixa sensibilidade e especificidade da utilização de SIRS como ferramenta diagnóstica e sugeriu o uso de um escore que priorizasse a avaliação de disfunção orgânica, como o escore SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*). Considerou também o termo sepsis severa como redundante, visto que sepsis seria sempre acompanhada de disfunção orgânica. Nessas recomendações, no entanto, a população pediátrica não foi incluída. Em 2020, o Consenso Internacional de Manejo da Sepsis e do Choque Séptico em Pediatria (Surviving Sepsis Campaign) (WEISS *et al.*, 2020) considerou como definição de sepsis em pediatria tanto os critérios citados no consenso de 2005 quanto a presença de infecção severa que leve à disfunção orgânica. Já o choque séptico foi definido como infecção severa que leve à disfunção cardiovascular (hipotensão, necessidade de DVAs e perfusão inadequada).

Nas últimas três décadas (entre 1990 e 2017), estima-se que a mortalidade relacionada à sepsis tenha reduzido em quase 30%. Apesar disso, mundialmente, ocorrem em torno de 2.9 milhões de mortes ao ano associadas à sepsis em crianças menores de 5 anos e em torno de 450.000 em crianças maiores e adolescentes (RUDD *et al.*, 2020). Em se tratando das apresentações mais severas de sepsis (sepsis severa e choque séptico) os dados sobre mortalidade são bastante variáveis na literatura, podendo variar de 7,4% (SCHLAPBACH *et al.*, 2018) até 59% (HAQUE *et al.*, 2015).

A localização geográfica e o nível de desenvolvimento econômico parecem ter impacto importante nos desfechos relacionados à sepsis. Uma revisão sistemática (TAN *et al.*, 2019) analisando mortalidade por sepsis severa e choque séptico em diversos países com diferentes níveis de desenvolvimento, mostrou que países desenvolvidos têm uma mortalidade média em torno de

21%, enquanto em países em desenvolvimentos esses valores podem alcançar entre 35 e 50%.

2.3 SEPSE E CONDIÇÕES COMPLEXAS CRÔNICAS

Características específicas da população estudada também influenciam na mortalidade por infecção. Diversos estudos em sepse e choque séptico em pediatria mostraram uma maior mortalidade em pacientes com comorbidades prévias (HARTMAN *et al.*, 2013; HAQUE *et al.*, 2015; PROUT *et al.*, 2018).

Um estudo que revisou internações hospitalares por sepse nos EUA apresentou uma baixa mortalidade geral (3,7%) mas que foi significativamente maior quando considerados pacientes com CCCs: 5,1% para pacientes com condições crônicas e 0,7% para pacientes previamente hígidos (PROUT *et al.*, 2018). Em pacientes pediátricos com sepse severa a presença de CCCs também foi associada a maior mortalidade (10,5% X 8,1%) (HARTMAN *et al.*, 2013). Já em um contexto de um país em desenvolvimento e de pacientes com choque séptico refratário a volume (HAQUE *et al.*, 2015) a mortalidade naqueles com CCCs foi de até 62%, o dobro quando comparado àqueles sem comorbidades.

Alguns subgrupos de CCCs possuem maior associação com mortalidade. Condições como transplante prévio, malignidade e doença renal tiveram associação significativa com mortalidade hospitalar por sepse em diferentes estudos. (PROUT *et al.*, 2018; WEISS *et al.*, 2020) Já subgrupos como condições respiratórias e gastrointestinais, assim como a dependência de tecnologia por si só, não pareceram apresentar o mesmo impacto (PROUT *et al.*, 2018).

Em relação ao custo de hospitalizações, esse valor também é significativamente maior em pacientes com CCCs. Uma revisão de despesas referentes a hospitalizações por sepse severa em pediatria, realizada nos EUA em 2016 (CARLTON *et al.*, 2019), mostrou que 23% das admissões hospitalares por esse motivo foram por crianças sem comorbidades, no entanto, essas admissões representaram somente 7,2% dos gastos totais. O oposto ocorreu com crianças com 5 ou mais CCCs, que representaram 12% das admissões e, no entanto, mais de 25% dos custos totais. Neste estudo, foi observada uma relação direta entre número de CCCs e gastos hospitalares.

2.4 ESCORES PROGNÓSTICOS EM SEPSE

Definir a severidade de doença de um paciente no momento da sua admissão na UTIP, assim como avaliar a evolução dessa severidade ao longo da internação, é de extrema importância. Escores são frequentemente utilizados em pacientes admitidos em UTIPs na tentativa de estimar necessidade de suporte, tempo de internação e mortalidade. Em pacientes com sepse, os melhores escores para estimar grau de disfunção orgânica e definir prognósticos têm sido discutidos na última década.

Os critérios de SIRS (síndrome da resposta inflamatória sistêmica) são utilizados amplamente em pediatria, tendo servido como ferramenta para o diagnóstico de sepse nessa população nas últimas décadas. Estudos de revisão em sepse, no entanto, tanto em pediatria (WEISS *et al.*, 2020) quanto em adultos (SINGER *et al.*, 2016) ressaltam que SIRS possa se dar por uma resposta adaptativa do organismo e não necessariamente representar disfunção orgânica relacionada à infecção.

Um estudo se propôs a comparar a performance dos critérios de SIRS com marcadores de disfunção orgânica (PELOD-2, SOFA e qSOFA) na determinação de prognóstico em pacientes pediátricos com sepse. SOFA e PELOD-2 demonstraram melhor acurácia para predição de mortalidade (AUROC=0.82 e 0.81, respectivamente) quando comparado a SIRS e qSOFA. PELOD-2 também demonstrou melhor poder preditivo em relação a tempo de internação > 3 dias em relação aos demais escores (SCHLAPBACH *et al.*, 2018).

2.4.1 Pediatric LOGistic Organ Dysfunction-2 (PELOD-2)

O PELOD foi descrito em 1999 e é frequentemente utilizado em pediatria para determinar grau de disfunção orgânica nas admissões em UTIPs. O PELOD-2 (LETEURTRE *et al.*, 2013), atualizado em 2013, avalia 10 itens relacionados a cinco sistemas orgânicos (hemodinâmico, neurológico, renal, respiratório e hematológico) (FIGURA 1). O escore pode variar de zero até um

máximo de 33, e é frequentemente calculado de forma diária, considerando o maior valor para cada variável em intervalos de 24 horas.

Um estudo da população geral de UTIPs se propôs a estudar o melhor momento para a coleta do PELOD. Os dias 1, 2, 5, 8, 12, 16 e 18 mostraram melhor desempenho em prever piores prognósticos. Além disso, um aumento (ou até mesmo a ausência de melhora) do escore PELOD nos primeiros 4 dias de internação também foram associados a piores desfechos (LETEURTRE *et al.*, 2010). O PELOD-2 também demonstrou boa correlação com desfechos em pacientes com choque séptico (SCHLAPBACH *et al.*, 2018), sendo que um PELOD-2 > 8 mostrou boa relação com mortalidade neste grupo.

2.4.2 Vasoactive Inotropic Support (VIS)

Drogas Inotrópicas e vasopressoras são rotineiramente usadas para o tratamento da hipotensão e da disfunção cardiovascular presente nas crianças com choque séptico. O grau de disfunção hemodinâmica de um paciente pode ser medido indiretamente pelo tipo e pela dose de drogas vasoativas (DVAs) administradas. O Vasoactive Inotropic Score (VIS) é um escore que leva em consideração as drogas inotrópicas e vasopressoras mais frequentemente usadas em terapia intensiva: dopamina, dobutamina, milrinone, adrenalina, noradrenalina e vasopressina (FIGURA 2).

Figura 1: Variáveis usadas no cálculo do PELOD-2

Organ Dysfunctions and Variables ^a	Points by Severity Levels						
	0	1	2	3	4	5	6
Neurologic^b							
Glasgow Coma Score	≥ 11	5-10			3-4		
Pupillary reaction	Both reactive					Both fixed	
Cardiovascular^c							
Lactatemia (mmol/L)	< 5.0	5.0-10.9			≥ 11.0		
Mean arterial pressure (mm Hg)							
0 to < 1 mo	≥ 46		31-45	17-30			≤ 16
1-11 mo	≥ 55		39-54	25-38			≤ 24
12-23 mo	≥ 60		44-59	31-43			≤ 30
24-59 mo	≥ 62		46-61	32-44			≤ 31
60-143 mo	≥ 65		49-64	36-48			≤ 35
≥ 144 mo	≥ 67		52-66	38-51			≤ 37
Renal							
Creatinine (μmol/L)							
0 to < 1 mo	≤ 69		≥ 70				
1-11 mo	≤ 22		≥ 23				
12-23 mo	≤ 34		≥ 35				
24-59 mo	≤ 50		≥ 51				
60-143 mo	≤ 58		≥ 59				
≥ 144 mo	≤ 92		≥ 93				
Respiratory^d							
Pao ₂ (mm Hg)/Fio ₂	≥ 61		≤ 60				
Paco ₂ (mm Hg)	≤ 58	59-94		≥ 95			
Invasive ventilation	No			Yes			
Hematologic							
WBC count (× 10 ⁹ /L)	> 2		≤ 2				
Platelets (× 10 ⁹ /L)	≥ 142	77-141	≤ 76				

Fonte: PELOD-2: An Update of the PEdiatric Logistic Organ Dysfunction, CCM, 2013.

Figura 2: Fórmula para o cálculo do VIS (*Vasoactive Inotropic Score*)

$$\begin{aligned}
 \text{Wernovsky IS} &= \text{dopamine dose } (\mu\text{g/kg/min}) \\
 &+ \text{dobutamine dose } (\mu\text{g/kg/min}) \\
 &+ 100 \times \text{epinephrine dose } (\mu\text{g/kg/min}) \\
 \text{VIS} &= \text{IS} + 10 \times \text{milrinone dose } (\mu\text{g/kg/min}) \\
 &+ 10,000 \times \text{vasopressin dose } (\text{U/kg/min}) \\
 &+ 100 \times \text{norepinephrine dose } (\mu\text{g/kg/min})
 \end{aligned}$$

Fonte: Vasoactive-inotropic Score as a predictor of morbidity and mortality in infants after cardiopulmonary bypass. PCCM, 2010.

O VIS foi proposto inicialmente como ferramenta prognóstica em pediatria em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca por malformações congênitas e bypass cardiopulmonar (GAIES *et al.*, 2010). Nesse estudo, um “VIS alto” foi considerado > 20 nas primeiras 24 horas e > 15 nas 24 horas subsequentes e teve forte associação com desfechos negativos.

Mais recentemente o escore VIS também foi utilizado como ferramenta prognóstica em pacientes pediátricos com sepse e choque séptico. Um estudo em pacientes com sepse realizado nos Estados Unidos mostrou que o VIS 48 horas após a admissão em uma UTIP é uma boa ferramenta para predizer maiores tempos de ventilação mecânica e de internação. (MCINTOSH *et al.*, 2017). Outro estudo, também em pacientes com choque séptico, em um país em desenvolvimento, descreveu que um VIS máximo >20 nas primeiras 48 horas de admissão teve forte associação com mortalidade (HAQUE *et al.*, 2015).

3 JUSTIFICATIVA

A presença de Condições Complexas Crônicas na população pediátrica é uma realidade cada vez mais frequente. O aprimoramento das tecnologias e dos tratamentos de doenças graves nas últimas décadas permitiu uma maior sobrevivência em diversas patologias e, com isso, o aumento no número de crianças convivendo com doenças crônicas. Muitos desses pacientes possuem imunossupressão relacionada à doença de base ou às terapias recebidas, necessidade de invasões como traqueostomias, cateteres e sondas e necessidade frequente de internações hospitalares.

O risco de infecção e de necessidade de admissões em UTIPs é maior nesse grupo de crianças com doenças crônicas quando comparado com pacientes previamente hígidos. É de extrema importância, portanto, que características, fatores de risco e evolução desses pacientes em caso de infecção grave e necessidade de suporte de UTI sejam bem estabelecidos.

Há uma grande diversidade de estudos em choque séptico em população pediátrica, no entanto, poucos têm como foco a resposta ao choque séptico em pacientes com doenças crônicas.

O melhor entendimento da evolução e dos desfechos dessa população nos permitirá identificar fatores de risco para complicações hospitalares e para mortalidade, apontar possíveis pacientes que necessitem medidas terapêuticas alternativas e mais precoces, assim como, desenvolver estratégias para essa população visando a redução de morbidade e mortalidade.

4 OBJETIVOS

4.1 GERAL

Avaliar o efeito de Condição Complexa Crônica (CCCs) na mortalidade de pacientes admitidos com choque séptico em UTI pediátrica.

4.2 ESPECÍFICOS

Avaliar a prevalência de CCCs em pacientes admitidos na UTIP com choque séptico;

Comparar as características clínicas e demográficas de pacientes admitidos com choque séptico, com e sem CCCs;

Comparar a evolução de crianças com choque séptico admitidas em UTIP, com e sem CCCs, no que se refere a tempo de internação, dose de drogas vasoativas (escore VIS) e necessidade de terapia de substituição renal;

Estimar o poder preditivo do Escore VIS e do PELOD-2 em 24 e 48h para mortalidade em pacientes com CCCs.

5 METODOLOGIA

5.1 DELINEAMENTO

Coorte Histórica

5.2 LOCAL

Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)

5.3 PERÍODO

Janeiro de 2016 a Julho de 2018

5.4 POPULAÇÃO

Todos os pacientes admitidos na UTIP do HCPA no período do estudo, com idade entre 1 mês e 18 anos, e que tiveram diagnóstico de choque séptico com necessidade de drogas vasoativas (DVAs) na admissão ou ao longo da internação

5.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos pacientes com uso de DVAs prévio à internação na UTIP, pacientes com cuidados de final de vida estabelecidos previamente à internação, internações menores que 24 horas e pacientes cujos registros em prontuário eletrônico eram indisponíveis ou insuficientes para coleta

5.6 COLETA DE DADOS

A coleta de dados foi realizada através da revisão dos prontuários eletrônicos de todos os pacientes incluídos no estudo. As variáveis coletadas foram: Idade na admissão, gênero, procedência, tempo de permanência na

UTIP, necessidade de ventilação mecânica nas primeiras 48 horas do manejo do choque, necessidade de terapia de substituição renal ao longo do manejo do choque, presença ou não de Condições Complexas Crônicas e desfecho (alta da UTIP ou óbito na UTIP). Os escores VIS e PELOD-2 foram calculados nas primeiras 24 horas e nas 24 horas subsequentes com informações contidas em evoluções médicas, exames laboratoriais e folha de sinais vitais digitalizada contidos nos prontuários eletrônicos.

5.6.1 Choque séptico:

O diagnóstico de choque séptico foi considerado a partir da definição do *Surviving Sepsis Campaign* de 2020 (11). Dados sobre infusão de cristalóide previamente ao início de DVAs não foram coletados, no entanto, visto que a ressuscitação volumétrica é realizada rotineiramente, consideramos os pacientes do estudo com tendo choque séptico refratário a volume. O momento de início de manejo do choque séptico refratário foi definido como o horário do início de infusão de DVAs.

5.6.2 Condições Complexas Crônicas:

A presença ou não de CCCs foi definida a partir do “*Pediatric complex chronic conditions classification system*” (6) que, de acordo com o CID-10, classifica as doenças crônicas em 10 categorias: Neurológico e Neuromuscular, Cardiovascular, Respiratório, Renal e Urológico, Gastrointestinal, Hematológico e Imunológico, Metabólico, Outros Defeitos Genéticos e Congênitos, Malignidade e Prematuridade e Neonatal, além de duas subcategorias: Transplante prévio e Dependência de Tecnologia (dispositivos).

5.6.3 PELOD-2:

O PELOD-2 (PEdiatric Logistic Organ Dysfunction Score) (16) foi calculado de forma diária nas primeiras 24 horas do início do manejo do choque (PELOD24h) e nas 24 horas subsequentes (PELOD48h). O maior valor para cada categoria, no intervalo de 24 horas, foi considerado. Variáveis indisponíveis

ou não registradas foram consideradas como dentro da normalidade. Em caso de óbito, dados das últimas 4 horas de vida não foram considerados.

5.6.4 VIS:

O VIS (Vasoactive Inotropic Score) máximo foi calculado nas primeiras 24 horas do estabelecimento do choque (VIS24h) e nas 24 horas subsequentes (VIS48h). O escore VIS foi calculado como fórmula proposta por Gaies et al (18):
$$\text{VIS} = \text{dopamina } (\mu\text{g/kg/min}) + \text{dobutamina } (\mu\text{g/kg/min}) + [10 \times \text{milrinone } (\mu\text{g/kg/min})] + [100 \times \text{epinefrina } (\mu\text{g/kg/min})] + [100 \times \text{norepinefrina } (\mu\text{g/kg/min})] + [10,000 \times \text{vasopressina } (\text{U/kg/min})].$$

5.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA:

Variáveis contínuas foram expressas como média e desvio padrão (DP) quando distribuição normal, e como mediana e intervalo interquartil (IQR) quando distribuição não normal. Comparações entre essas variáveis contínuas foram feitas pelos testes T de Student e U de Mann-Whitney, respectivamente. Variáveis categóricas foram expressas como valor absoluto e porcentagem, e comparações realizadas através do teste qui-quadrado. O valor de p foi considerado significativo quando $p < 0,05$. O risco foi estimado pela Odds Ratio (OR) e intervalo de confiança (IC) de 95%.

A relação entre número de CCCs e mortalidade foi estimada por teste de correlação de Pearson. A relação entre os escores PELOD-2 e VIS e mortalidade na UTIP foi expressa pela área sob a curva ROC (AUROC). Melhor ponto de corte para sensibilidade e especificidade foi determinada pelo índice Youden.

5.8 TAMANHO DE AMOSTRA:

Considerando dados prévios disponíveis na nossa UTIP, estima-se que 15% a 20% dos pacientes admitidos na UTIP apresentem o diagnóstico de choque séptico na admissão na unidade ou no decorrer da internação. Considerando uma média de 500 admissões por ano, estimou-se aproximadamente 185 a 250 casos no período de 30 meses do estudo.

Considerando dados prévios da literatura, onde a prevalência de condições complexas crônicas em pacientes em UTIPs com choque séptico foi de 51 a 71% (19,20) e a mortalidade em paciente com comorbidades prévias foi até 50% maior em pacientes com comorbidades prévias (13), estimamos ter poder suficiente para a comparação de mortalidade entre os pacientes com e sem CCCs.

No cálculo de amostra para estimar o poder preditivo do PELOD-2 na mortalidade, utilizamos como referência estudo prévio nos qual a AUC da curva ROC relacionando PELOD-2 à mortalidade foi de 0.8 (12). Para nosso estudo, estimou-se a necessidade de 49 óbitos (desfechos) no total da amostra, sendo 39 no grupo “com CCC”, para um poder de 80% e alfa de 0,05.

5.9 ASPECTOS ÉTICOS:

O atual trabalho foi submetido e aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre sob o número CAEE 33748820000005327.

Não envolve a utilização de técnicas ou procedimentos invasivos, não interfere no cuidado (retrospectivo) e tampouco revela ou avalia dados que comprometam a privacidade dos pacientes. Entendemos, portanto, tratar-se de um estudo de baixo risco, tendo sido feita a utilização de dados agrupados, sem possibilidade de identificação dos pacientes envolvidos. Foi solicitada e concedida a dispensa de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

REFERÊNCIAS

- 1 BETHELL C, READ D, BLUMBER S, *et al.* What is the prevalence of children with special health care needs? Toward an understanding of variations in findings and methods across three national surveys. **Maternal and Child Health Journal**. 17(10):2007. 2013.
- 2 CARLTON E, BARBARO R, THEODORE I, *et al.* Costs of pediatric severe sepsis hospitalizations. **JAMA Pediatrics**. 173(10):986-987. 2019.
- 3 CUNNINGHAM R, WALTON M, CARTER P. The major causes of death in children and adolescents in the United States. **New England Journal of Medicine**. 379(25):2468-2475. 2018.
- 4 FEUDTNER C, FEINSTEIN J, ZHONG W, *et al.* Pediatric complex chronic conditions classification system version 2: updated for ICD-10 and complex medical technology dependence and transplantation. **BMC Pediatrics**. Aug;8;14:199. 2015.
- 5 GAIES M, GURNEY J, YEN A, *et al.* Vasoactive–inotropic score as a predictor of morbidity and mortality in infants after cardiopulmonary bypass. **Pediatric Critical Care Medicine**. Mar;11(2):234-8. 2010.
- 6 GOLDSTEIN B, GIROIR B, RANDOLPH A. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. **Pediatric Critical Care Medicine**. 6(1):2-8. 2005.
- 7 HAQUE A, NR SIDDIQUI, MUNIR O, *et al.* Association Between Vasoactive-Inotropic Score and Mortality in Pediatric Septic Shock. **Indian Pediatrics**. Apr;52(4):311-3. 2015.
- 8 HARTMAN M, LINDE-ZWIRBLE W, ANGUS D, *et al.* Trends in the Epidemiology of Pediatric Severe Sepsis. **Pediatric Critical Care Medicine**. Sep;14(7):686-93. 2013.
- 9 LETEURTRE S, DUHAMEL A, GRANDBASTIEN B, *et al.* Daily estimation of the severity of multiple organ dysfunction syndrome in critically ill children. **Canadian Medical Association Journal**. 182(11):1181-7. 2010.
- 10 LETEURTRE S, DUHAMEL A, SALLERON J, *et al.* PELOD-2: an update of the PEdiatric logistic organ dysfunction score. **Critical Care Medicine**. Jul;41(7):1761-73. 2013.
- 11 LÓPEZ M, FERNÁNDEZ A, FIQUEPRON K, *et al.* Prevalence of Children With Complex Chronic Conditions in PICUs of Argentina: A Prospective Multicenter Study. **Pediatric Critical Care Medicine**. 2020.

- 12 MCINTOSH A, TONG S, DEAKYNE S, *et al.* Validation of the Vasoactive-Inotropic Score in Pediatric Sepsis. **Pediatric Critical Care Medicine**. Aug;18(8):750-757. 2017.
- 13 PHILLIPS S, PADGETT L, LEISENRING W, *et al.* Survivors of childhood cancer in the United States: prevalence and burden of morbidity. **Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention**. 24(4):653-63. 2015
- 14 PROUT, AJ, TALISA VB, , CARCILLO JA, *et al.* Children with chronic disease bear the highest burden of pediatric sepsis. **The Journal of Pediatrics**. 199: 194–199. 2018.
- 15 RUDD K, JOHNSON SC, AGESA KM, *et al.* Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. **Lancet**. 395(10219):200-211. 2020.
- 16 SCHLAPBACH L, STRANEY L, BELLOMO R, *et al.* Prognostic accuracy of age-adapted SOFA, SIRS, PELOD-2, and qSOFA for in-hospital mortality among children with suspected infection admitted to the intensive care unit. **Intensive Care Medicine**. Feb;44(2):179-188. 2018.
- 17 SIMON T, BERRY J, FEUDTNER C, *et al.* Children with Complex Chronic Conditions in inpatient hospital settings in the United States. **Pediatrics**. 126(4): 647–655. 2010.
- 18 SINGER M, DEUTSCHMAN C, SEYMOUR C, *et al.* The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). **JAMA**. 315(8): 801–810. 2016.
- 19 SMITH M, ALTEKRUSE S, ADAMSON P, *et al.* Declining childhood and adolescent cancer mortality. **Cancer**. 120(16): 2497–2506. 2014.
- 20 TAN B, WONG J, SULTANA R, *et al.* Global Case-Fatality Rates in Pediatric Severe Sepsis and Septic Shock, A Systematic Review and Meta-analysis. **JAMA Pediatrics**. 173(4):352-362. 2019.
- 21 WEISS S, FITZGERALD J, PAPPACHAN J, *et al.* Global Epidemiology of Pediatric Severe Sepsis: The Sepsis Prevalence, Outcomes, and Therapies Study. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**. 15;191(10):1147-57. 2015.
- 22 WEISS S, PETERS M, ALHAZZANI W, *et al.* Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis-Associated Organ Dysfunction in Children. **Intensive Care Medicine**. 46(Suppl 1):10-67. 2020.
- 23 WILSON-COSTELLO D, FRIEDMAN H, MINICH N, *et al.* Improved survival rates with increased neurodevelopmental disability for extremely low birth weight infants in the 1990. **Pediatrics**. 115(4):997-1003. 2005.

6 RESULTADOS

6.1 ARTIGO

Artigo publicado no Jornal de Pediatria



Jornal de
Pediatria

www.jpmed.com.br

ORIGINAL ARTICLE

Epidemiology and outcomes of septic shock in children with complex chronic conditions in a developing country PICU




Leandra Rech ^{a,*}, Ian Teixeira e Sousa ^a, Cristian Tedesco Tonial ^b,
Jefferson Pedro Piva^{a,b}

Figura 3. Publicação no Jornal de Pediatria

Title: Epidemiology and outcomes of septic shock in children with complex chronic conditions in a developing country PICU

Authors: Leandra Rech^a, MD, Ian Teixeira e Sousa^a, MD, MsC, Cristian Tedesco Tonial^b, MD, PhD, Jefferson Pedro Piva^{ab}, MD, PhD

Affiliations: ^a Postgraduate Program in Child and Adolescent Health, UFRGS University, Porto Alegre, Brazil; ^b Pediatric Intensive Care Unit, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, UFRGS University, Brazil.

ABSTRACT

Objective: To investigate the role of Complex Chronic Conditions (CCCs) on the outcomes of pediatric patients with refractory septic shock, as well as the accuracy of PELOD-2 and Vasoactive Inotropic Score (VIS) to predict mortality in this specific population. **Methods:** This is a single-center, retrospective cohort study. All patients diagnosed with septic shock requiring vasoactive drugs admitted to a 13-bed PICU in southern Brazil, between January 2016 and July 2018, were included. Clinical and demographic characteristics, presence of CCCs and VIS, and PELOD-2 scores were accessed by reviewing electronic medical records. The main outcome was considered PICU mortality. **Results:** 218 patients with septic shock requiring vasoactive drugs were identified in the 30-month period and 72% of them had at least one CCC. Overall mortality was 22%. Comparing to patients without previous comorbidities, those with CCCs had a higher mortality (26.7% vs 9.8%; OR = 3.4 [1.3–8.4]) and longer hospital length of stay (29.3 vs 14.8; OR 2.39 [1.1- 5.3]). Among the subgroups of CCCs, “Malignancy” was particularly associated with mortality (OR = 2.3 [1.0–5.1]). VIS and PELOD-2 scores in 24 and 48 hours were associated with mortality and a PELOD-2 in 48 hours > 8 had the best performance in predicting mortality in patients with CCC (AUROC = 0.89). **Conclusion:** Patients with CCCs accounted for the majority of those admitted to the PICU with septic shock and related to poor outcomes. The high prevalence of hospitalizations, use of resources, and significant mortality determine that patients with CCCs should be considered a priority in the healthcare system

INTRODUCTION

Septic shock, the most severe presentation of sepsis, is defined as an acute infection that leads to cardiovascular dysfunction and it is a prominent cause of Pediatric Intensive Care Units (PICUs) admissions, as well as morbidity and mortality in the pediatric population (1,2). Mortality due to severe sepsis and septic shock ranges from 7.4% (3) to 59% (4). Geographical location and level of economic development appear to have a significant impact on outcomes (e.g: developed countries present mortality close to 21%, whereas, in developing ones, these values range between 35% and 50%) (5). Clinical characteristics also have a prominent influence on mortality being observed as higher mortality in patients with previous comorbidities (4,6). Some specific chronic

conditions have a higher association with mortality in patients with severe sepsis, such as previous transplantation (48.2%), malignancy (41.3%), and kidney disease (38.2%) (7).

The Pediatric Logistic Organ Dysfunction Score (PELOD-2) is a helpful tool to assess the patient's severity concerning organ dysfunction by evaluating ten items related to five organ systems (cardiovascular, neurological, renal, respiratory, and hematological). The score ranges from 0 to 33 (8) and it has already shown a solid correlation with mortality in patients with septic shock (3). The level of cardiovascular dysfunction can be measured indirectly by the Vasoactive Inotropic Score (VIS), which is an objective tool to assess the intensity of hemodynamic support in patients with shock. Its use is well established in the definition of outcomes, especially in patients after cardiac surgery (9). The application of VIS has also been studied in the general PICU population (10) and in patients with septic shock (11). These studies showed that the VIS measured 48 hours after admission has a better relation to outcomes compared to earlier measurements (10,11).

In this study, the authors sought to estimate the prevalence of CCCs in pediatric patients with septic shock, as well as the impact of these conditions on the characteristics and outcomes of this group of patients. The authors also aimed to evaluate if the level of organ dysfunction (PELOD-2) and the need for hemodynamic support (VIS) in the first 48 hours of shock are appropriate predictors of mortality in this specific population.

METHODS

The authors performed a retrospective cohort study enrolling all patients with septic shock who required vasoactive drugs admitted to the 13-bed PICU in southern Brazil. This university hospital is a national and regional reference to receive pediatric patients with onco-hematological, neurological, and genetic diseases, as well as candidates for liver and bone marrow transplantation. An average of 600 patients are admitted annually to the PICU presenting overall mortality of 5%. The local Ethics and Research Committee approved the present study.

All patients admitted to the PICU between January 2016 and July 2018, aged between 1 month and 18 years, were included in the analysis. Those diagnosed with septic shock on admission or during the PICU stay who required the use of vasoactive drugs for at least one hour were selected. The authors defined septic shock according to the International Guideline for the Management of Septic Shock and Associated Organ Dysfunction in Children (2). The exclusion criteria were: patients who received

vasoactive drugs before PICU admission, admissions that lasted less than 24 hours, and previous end-of-life care decisions.

Data such as gender, age, admission source, length of stay among survivors, need for mechanical ventilation in the first 48 hours, and need for hemo or peritoneal dialysis during shock management were collected by reviewing electronic medical records. At the time of this study, pediatric ECMO was not available in the study's unit. The presence of CCCs was determined according to the criteria proposed by Feudtner (12), thus, every patient was classified as having or not having CCCs, and those who had, could be included in one or more CCC categories. The authors did not collect data on the amount of crystalloid administered before the initiation of vasoactive drugs, however, volume resuscitation is performed routinely in the units based on the Pediatric Shock Management Guidelines (2).

Daily PELOD-2 (13) was calculated in the first 24 hours after the initiation of vasoactive drugs infusion (PELOD24h) and in the consecutive 24 hours (PELOD48h) using data and exams contained in the medical records. The authors considered the worst value found for each variable in the 24-hour interval. The authors assumed unavailable data and exams to be within normal limits. The number of organ dysfunctions was determined by the same criteria as PELOD-2 (8), considering five dysfunctions (neurological, cardiovascular, respiratory, renal, and hematological). The VIS score was calculated with the formula proposed by Gaies (9) ($VIS = \text{dopamine } (\mu\text{g/kg/min}) + \text{dobutamine } (\mu\text{g/kg/min}) + [10 \times \text{milrinone } (\mu\text{g/kg/min})] + [100 \times \text{epinephrine } (\mu\text{g/kg/min})] + [100 \times \text{norepinephrine } (\mu\text{g/kg/min})] + [10.000 \times \text{vasopressin } (\text{U/kg/min})]$). The maximum VIS was also calculated in the first 24 hours of shock and vasoactive drugs requirement (VIS24h) and in the subsequent 24 hours (VIS48h). PICU mortality was the main outcome. Other considered outcomes were the need for dialysis and prolonged PICU stay (> 14 days).

The authors expressed continuous variables as mean and standard deviation (SD) when normally distributed, and as the median and interquartile range (IQR) when non-normally distributed. Comparisons between these continuous variables were performed through Student's T and Mann-Whitney U tests, respectively. The authors expressed categorical variables as absolute value and percentage and performed comparisons using the chi-square test. P-value was considered significant when < 0.05. The risk was estimated by Odds Ratio (OR) and 95% confidence interval (CI). The relation between the number of CCCs and mortality was estimated by Spearman's correlation test. The

relation between PELOD-2 and VIS scores and PICU mortality was expressed by the area under the ROC curve (AUROC). The authors used the Youden index to determine the best cutoff point for sensitivity and specificity.

RESULTS

In the 30-month period, there were 1442 admissions to the PICU, among which 252 (17.5%) fulfilled the criteria for septic shock and received vasoactive drugs. After exclusions and losses, 218 patients remained in the study. The median age was 14 months [3.0; 58.7], with a predominance of males (56.9%). The primary sources of admission were patients referred from other centers (28.4%), the Pediatric Emergency Unit (26.1%), and the pediatric ward of the hospital (25.2%), as can be seen in Table 1.

Of the 218 patients included in the study, 157 (72%) had CCCs. Most patients presented one (43.3%) or two (40.1%) CCCs. Among the categories, the most frequent conditions were “Neurological and Neuromuscular” (29.9%), “Malignancy” (20.4%), and “Genetic and Congenital Defects” (19.1%). In addition, 22.3% of patients were dependent on technology, and 11.5% had already undergone a previous organ transplant (Table 2).

The “CCC” group presented a higher median age than the group “without CCC”, with a predominance of males in the latter. Whereas external transfer (outpatients) was the most frequent source of patients without CCCs (45.9%), followed by emergency referral (39.3%), patients with CCC were predominantly from the hospital's pediatric and oncology wards (52.2%) (Table 3).

The groups “CCC” and “without CCC” did not show significant differences regarding the median VIS at 24 and 48 hours, as well as the need for mechanical ventilation support in the first 48 hours of shock management (79 vs 88%, $p = 0.11$). The median length of PICU stay among survivors also did not significantly differ between the two groups. However, prolonged PICU stays (> 14 days) were more frequent in the “CCC” group, with OR 2.4 [1.1- 5.3]. PELOD-2 and the mean number of organ dysfunctions were higher in the “CCC” group, both at 24 and 48 hours. The need for dialysis throughout shock management was significantly higher in the “CCC” group (8.9% vs 0, $p < 0.05$).

The overall mortality was 22% ($n = 48/218$). As expected, mortality in patients with CCC was substantially greater than in those without CCC (26.7% vs 9.8%, OR 3.4[1.3-8.4], $p < 0,05$). Thus, the majority of deaths in the cohort occurred in patients with CCC (87%, $n = 42/48$) (Table 3). The authors did not find a significant correlation

between the number of CCCs and mortality ($r = -0.13$; $p = 0.1$) (Table 2). When comparing the categories of CCCs with each other, the authors observed significantly higher mortality in the “Malignancy” group (40.6%), OR 2.3 [1.0 – 5.1]. The authors also found high mortality rates in the Transplantation (42.1%) and Metabolic (40%) groups, but without a statistically significant difference ($p = 0.1$ and $p = 0.49$) (Table 2).

Among patients with CCCs, the authors observed an association of both the VIS and the PELOD-2 scores with mortality (Fig. 1). The VIS24h and VIS48h scores presented AUROC of 0.736 and 0.757. PELOD24h and PELOD48h had AUROC of 0.794 and 0.894, respectively (Fig. 1). A cutoff point higher than 8 in the PELOD-2 at 48 hours score showed a better correlation with mortality (AUROC > 0.8). Patients with CCC and a PELOD-2 higher than 8 on the second day of shock management (PELOD48h) had a mortality rate of 68.1%. On the other hand, patients with PELOD-2 of 8 or less at the same period presented a mortality rate of 9.1%.

DISCUSSION

In this study, which involved a cohort of 218 patients (Supplementary Fig. 1) with septic shock requiring vasoactive drugs, the authors observed that mortality was strongly associated with the presence of Complex Chronic Conditions (CCCs), especially malignancy. A PELOD-2 greater than 8 after 48 hours of shock management was also associated with higher mortality in patients with CCCs.

Patients with CCCs are a growing population in pediatrics (14). Studies in PICUs have shown that approximately half of the patients admitted to these units have at least one CCC (8,15). When considering studies with patients with septic shock who need vasoactive drugs, such as the present study, the prevalence of previous comorbidities ranged from 51% to 71% (15,16). One study (4) has also associated prior comorbidities with double the mortality in patients with volume-refractory septic shock.

In the present study's sample, the authors found a high prevalence of CCCs (72%). These patients seemed to have greater severity of illness at admission, reflected by the elevated PELOD-2 and the higher mean number of organ dysfunctions. They also evolved with a greater need for renal replacement therapy during shock management and had three times more chance of dying in the PICU. Despite the greater severity and worse outcomes, the authors observed that some aspects of the initial management of the shock in these patients were not significantly different from patients without previous comorbidities, such as hemodynamic support (VIS score) and the need for invasive ventilation.

The authors believe that some characteristics associated with CCCs, such as immunosuppression, have a key role in determining the higher mortality in these patients. In a previous study of pediatric sepsis, the presence of comorbidities by itself did not determine higher mortality, but specific conditions such as malignancy, kidney disease, and transplantation did (7). In the present study's sample, the authors found significantly higher mortality in patients with malignancy when compared to other CCCs, which the authors attribute to immunosuppression, related not only to the disease itself but also to the specific treatments. The authors also observed a high mortality rate in patients with a history of transplantation and metabolic diseases. However, a larger sample would be necessary to validate these findings.

In the present study, the authors observed a PICU mortality related to septic shock of 22%, a value slightly higher than the mortality reported in severe sepsis and septic shock in developed countries (5). Studies with populations similar to ours, that aimed to evaluate patients with septic shock and the need for vasoactive drugs, have also been performed in other centers. For this specific group, a mortality of 59% was observed in a developing country (4), while developed countries presented mortality rates between 9 and 18% (10,17). It is clear that the burden of sepsis is higher in low- and medium-income countries, not only for its incidence (85% of sepsis cases occur in these countries) (18) but also for its higher mortality.

Markers of worse prognosis have been widely studied in pediatric patients with sepsis. A significant discriminatory power for mortality of PELOD-2 in children with sepsis has already been observed (3). The VIS score has recently been analyzed in patients with septic shock (4,11) and in the general population of PICUs (10) to predict the length of stay, mechanical ventilation, 11 and mortality (4,10). Haque et al. (4) showed a good association with mortality and a VIS score >20 . Musick et al. (10) suggest the better performance of the VIS when measured 48 hours after initiation of vasoactive treatment (AUC = 0.736). However, it does not present an optimal discriminatory power for mortality since other scores have better performances in PICUs for this purpose. Although studies in patients with septic shock and the need for vasoactive drugs report a high prevalence of CCCs in their samples, the present study appears to be the first one validating VIS and PELOD-2 specifically in the CCC population.

The authors found that PELOD2 at 48h (AUROC = 0.894) had a better correlation with mortality than PELOD24h (AUROC = 0.794). The authors figure that the persistence of organ dysfunction 48 hours after shock management may have a stronger association

with worse outcomes than earlier measurements. PELOD48h >8 was a good marker of worse prognosis, with a sensitivity of 76% and specificity of 87%. As for the VIS score, the authors also found better performance when measured after 48 hours (AUROC = 0.757) and better sensitivity and specificity when using a cutoff point of 20. Nevertheless, the authors considered the specificity of this marker, both after 24 and 48 hours of treatment (56% and 67%), too low to be used as an individual prognostic marker. The PELOD-2, when measured at the same time, was a better predictor of mortality in the present study. The authors believe this score to be a better tool to predict negative outcomes as it encompasses several organ dysfunctions and not just hemodynamics, such as the VIS score.

The present study has some limitations. Firstly, it is a single-center, retrospective study that presents disadvantages inherent to such a format. For example, the authors did not have data on the amount of crystalloid administered prior to or after the initiation of vasoactive drugs, a factor that is known to have an impact on outcomes (19). Additionally, although the present sample was satisfactory to evaluate and compare the two groups (with and without CCC), it does not provide us with the possibility of making comparisons between the subgroups due to the small sample size in each CCC category. Despite being a great result, the low mortality in the “without CCC” group (6 deaths) does not allow the predictive power for mortality of the VIS and PELOD-2 scores to be compared with due accuracy between the groups “CCC” and “without CCC”. Nevertheless, the present study's results are similar to and compatible with other related studies. In addition, they describe the reality of severe infections in complex patients living in developing countries such as Brazil.

In conclusion, patients with sepsis and CCCs represent an increasing population demanding PICU admission. Defining prevalence, prognostic factors, and outcomes is extremely important for a better understanding and management of this group. The authors believe that these patients should be a priority in the healthcare system due to the high number of hospitalizations, great morbidity, and significant mortality, especially in low-income countries, where the burden of sepsis is significantly higher. The main contribution of the present study is to demonstrate the high prevalence of CCCs and their impact on the need for support, length of stay, and mortality of patients with septic shock. Further studies are needed to assess the role of each category of CCC in the evolution and outcomes of septic shock.

References

- 1 Weiss S, Peters M, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis-Associated Organ Dysfunction in Children. *Intensive Care Med.* 2020; Feb;46(Suppl 1):10-67.
- 2 Schlapbach L, Straney L, Bellomo R, et al. Prognostic accuracy of age-adapted SOFA, SIRS, PELOD-2, and qSOFA for in-hospital mortality among children with suspected infection admitted to the intensive care unit. *Intensive Care Med.* 2018; Feb;44(2):179-188.
- 3 Haque A, NR Siddiqui, Munir O, et al. Association Between Vasoactive-Inotropic Score and Mortality in Pediatric Septic Shock. *Indian Pediatr.* 2015; Apr;52(4):311-3.
- 4 Tan B, Wong J, Sultana R, et al. Global Case-Fatality Rates in Pediatric Severe Sepsis and Septic Shock, A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2019; Apr 1;173(4):352-362.
- 5 Hartman M, Linde-Zwirble W, Angus D, et al. Trends in the Epidemiology of Pediatric Severe Sepsis. *Pediatr Crit Care Med.* 2013; Sep;14(7):686-93.
- 6 Weiss S, Fitzgerald J, Pappachan J, et al. Global Epidemiology of Pediatric Severe Sepsis: The Sepsis Prevalence, Outcomes, and Therapies Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015; May;191(10):1147-57.
- 7 Leteurtre S, Duhamel A, Salleron J, et al. PELOD-2: an update of the PEdiatric logistic organ dysfunction score. *Crit Care Med.* 2013; Jul;41(7):1761-73.
- 8 Gaies M, Gurney J, Yen A, et al. Vasoactive–inotropic score as a predictor of morbidity and mortality in infants after cardiopulmonary bypass. *Pediatr Crit Care Med.* 2010; Mar;11(2):234-8.
- 9 Musick M, Loftis L, Kennedy C, et al. Comparing Vasoactive-Inotropic Score Reporting Strategies in the PICU Relative to Mortality Risk. *Pediatr Crit Care Med.* 2018; Dec;19(12):1130-1136.
- 10 Mcintosh A, Tong S, Deakyne S, et al. Validation of the Vasoactive-Inotropic Score in Pediatric Sepsis. *Pediatr Crit Care Med.* 2017; Aug;18(8):750-757.
- 11 Feudtner C, Feinstein J, Zhong W, et al. Pediatric complex chronic conditions classification system version 2: updated for ICD-10 and complex medical technology dependence and transplantation. *BMC Pediatr.* 2014; Aug;8;14:199.
- 12 Leteurtre S, Duhamel A, Grandbastien B, et al. Daily estimation of the severity of multiple organ dysfunction syndrome in critically ill children. *CMAJ.* 2010; Aug 10;182(11):1181-7
- 13 Piva J, Fontela P. Children With Complex Chronic Conditions: A Multifaceted Contemporary Medical Challenge Not Restricted to PICUs. *Pediatr Crit Care Med.* 2020; Mar;21(3):298-299.
- 14 López M, Fernández A, Fiquepron K, et al. Prevalence of Children With Complex Chronic Conditions in PICUs of Argentina: A Prospective Multicenter Study. *Pediatr Crit Care Med.* 2020;
- 15 Edwards J, Houtrow A, Vasilevskis E, et al. Chronic conditions among children admitted to U.S. PICUs: their prevalence and impact on risk for mortality and prolonged length of stay. *Crit Care Med.* 2012; Jul;40(7):2196-203.
- 16 Zimmerman J, Banks R, Berg R, et al. Trajectory of Mortality and Health Related Quality of Life Morbidity Following Community-Acquired Pediatric Septic Shock. *Crit Care Med.* 2020; Mar;48(3):329-337.

Table 1. Characteristics of patients with septic shock requiring vasoactive drugs admitted to the PICU between January 2016 and July 2018

	N = 218 ^a
Age (months)	14 [3,0; 58,7]
Gender (masc), n (%)	124 (56,9%)
Admission Source	
- Another Hospital	62 (28,4%)
- Emergency Department	57 (26,1%)
- Pediatric Ward	55 (25,2%)
- Onchological Ward	34 (15,6%)
- Operating Room	7 (3,2%)
- NICU	3 (1,4%)
Presence of Complex Chronic Condition	157 (72,0%)
VIS (Vasoactive Inotropic Score)	
- 24h	17,9 [10,4; 38,2]
- 48h	18,1 [10,5; 42,9]
Pelod-2 ^b	
- 24h	7,6 ± 3,4
- 48h	6,9 ± 4,1
Number of organ disfunctions ^c	
- 24h	2,9 ± 1,1
- 48h	2,9 ± 1,3
Mechanical Ventilation within 48h	178 (81,7%)
Dyalisis	14 (6,4%)
Length of stay (days)	9 [6,0; 14,7]
Prolonged stay (> 14 days)	55 (25,2%)
Outcome	
- PICU discharge	159 (73,0%)
- Transfer to another hospital	11 (5,0%)
- PICU death	48 (22,0%)

^a Numeric variables with normal distribution are expressed as mean ± standard deviation; variables non-normally distributed are expressed as median [interquartile range]; categorical variables are expressed in absolute number and percentage (%).

^b PELOD-2: score from 0 to 33 according to "PELOD-2: An Update of the PEdiatric Logistic Organ Dysfunction Score - CCM journal, 2013"

^c Organ dysfunctions: values from 0 to 5 (neurological/ cardiovascular/ renal/ respiratory/ hematological)

Table 2. Influence of categories and number of CCC on septic shock mortality. Survivors vs. Non-Survivors

	N (157)	Survivors 115 (73,3 %)	Non-Survivors 42 (26,7%)	Statistics ^a
CCC categories ^b				
<i>Neurologic and neuromuscular</i>	47	39 (82,9%)	8 (17,1%)	p = 0.07
<i>Malignancy</i>	32	19 (59,4%)	13 (40,6%)	p < 0,05 OR = 2,3 (1,0 – 5,1)
<i>Congenital or Genetic Defect</i>	30	24 (80,0%)	6 (20,0%)	p = 0.35
<i>Cardiovascular</i>	29	22 (75,9%)	7 (24,1%)	p = 0.72
<i>Gastrointestinal</i>	29	23 (79,3%)	6 (20,7%)	p = 0.41
<i>Premature and neonatal</i>	27	21 (77,8%)	6 (22,2%)	p = 0.55
<i>Hematologic or Immunologic</i>	18	14 (77,8%)	4 (22,2%)	p = 0.65
<i>Respiratory</i>	10	9 (90,0%)	1 (10,0%)	p = 0.21
<i>Metabolic</i>	5	3 (60,0%)	2 (40,0%)	p = 0.49
<i>Renal and Urologic</i>	2	1 (50 %)	1 (50%)	p = 0.45
<i>Technology Dependence</i>	35	32 (91,4%)	3 (8,6%)	p < 0.05
<i>Transplantation</i>	19	11 (57,9%)	8 (42,1%)	P = 0.10
Number of CCCs				
<i>1</i>	101	70 (69,3%)	31 (30,1%)	(Coef Pearson) ^c
<i>2</i>	44	34 (77,3%)	10 (22,7%)	r= -0.15
<i>3</i>	8	7 (87,5%)	1 (12,5%%)	p= 0.96
<i>4</i>	4	4 (100 %)	0	

^a OR (IC) is used to express risk. A 95% confidence interval (p<0.05) was used

^b According to Feudtner et al (12)

^c Pearson's coefficient was used to assess the correlation between the number of CCCs and mortality.

Table 3. Comparison of characteristics and outcomes between the groups "CCC" and "without CCC"

	"CCC" ^a	"Without CCC" a	Statistics ^b
n	157 (72%)	61 (28%)	
Age (months)	21 [7; 95]	3 [1; 14]	p < 0,05
Gender (masc), n (%)	83 (52,9%)	41 (67,2%)	p = 0,05
Admission Source			
<i>Another Hospital</i>	34 (21,7%)	28 (45,9%)	p < 0,05
<i>Pediatric Ward</i>	48 (30,6%)	9 (14,7%)	p < 0,05
<i>Emergency Department</i>	31 (19,7%)	24 (39,3%)	p < 0,05
<i>Onchological Ward</i>	34 (21,7%)	0	p < 0,05
<i>Operating Room</i>	7 (4,5%)	0	p = 0,09
VIS (Vasoactive Inotropic Score)			
<i>24h</i>	19,0 [10,2; 44,4]	16,6 [10,6; 27,0]	p = 0,51
<i>48h</i>	18,0 [10,0; 46,6]	18,1 [1,1; 30,0]	p = 0,93
Pelod-2 ^c			
<i>24h</i>	8,1 ± 3,6	6,43 ± 2,6	p < 0,05
<i>48h</i>	7,6 ± 4,3	5,36 ± 2,9	p < 0,05
Number of organ disfunction ^d			
<i>24h</i>	3,1 ± 1,1	2,5 ± 0,8	p < 0,05
<i>48h</i>	3,1 ± 1,2	2,3 ± 1,1	p < 0,05
Mechanical Ventilation Within 48h	124 (79,0%)	54 (88,5%)	p = 0,11
Dyalisis	14 (8,9%)	0	p < 0,05
Length of Stay	9 [6; 16]	9 [6; 12]	p = 0,22
Prolonged Stay (>14d)	46 (29,3%)	9 (14,8%)	p < 0,05 OR 2,4 (1,1 – 5,3)
Outcome			
<i>PICU discharge</i>	104 (66,2%)	55 (90,2%)	
<i>Transfer to another hospital</i>	11 (7%)	0	
<i>PICU death</i>	42 (26,7%)	6 (9,8%)	p < 0,05 OR 3,4 (1,3 – 8,4)

Numeric variables with normal distribution are expressed as mean ± standard deviation; variables non-normally distributed are expressed as median [interquartile range]; categorical variables are expressed in absolute number and percentage (%).

^b OR (IC) is used to express risk. A 95% confidence interval ($p < 0.05$) was used.

^c PELOD-2: score from 0 to 33 according to "PELOD-2: An Update of the PEdiatric Logistic Organ Dysfunction Score - CCM journal, 2013"

^d Organ dysfunctions: values from 0 to 5 (neurological/ cardiovascular/ renal/ respiratory/ hematological)

Figure 1. Area under the ROC curve (AUC) plus sensitivity and specificity of VIS and PELOD-2 scores in 24h and 48h in patients with Complex Chronic Conditions

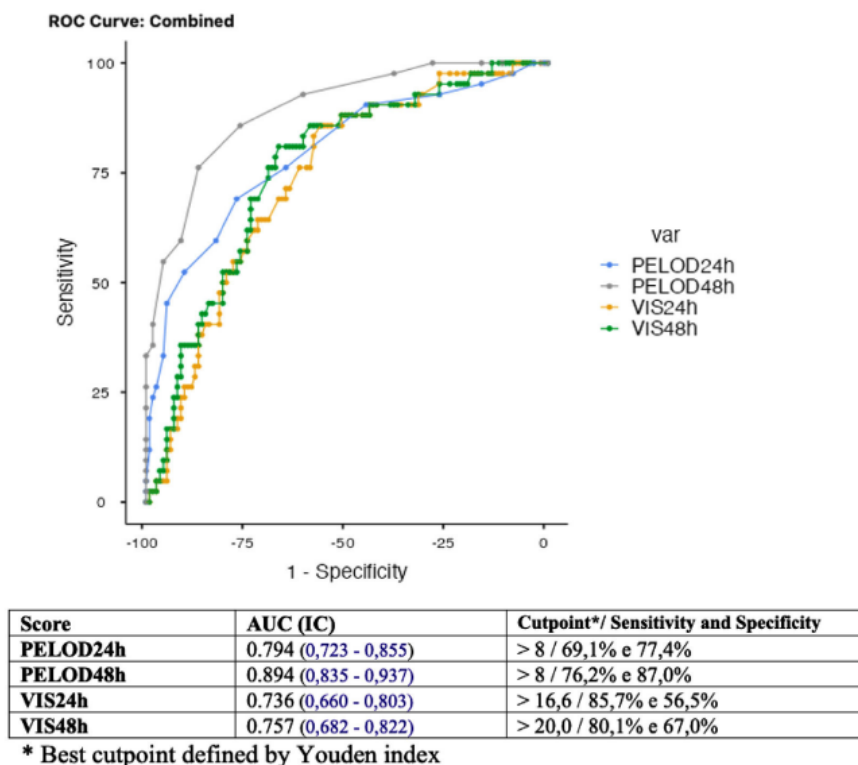
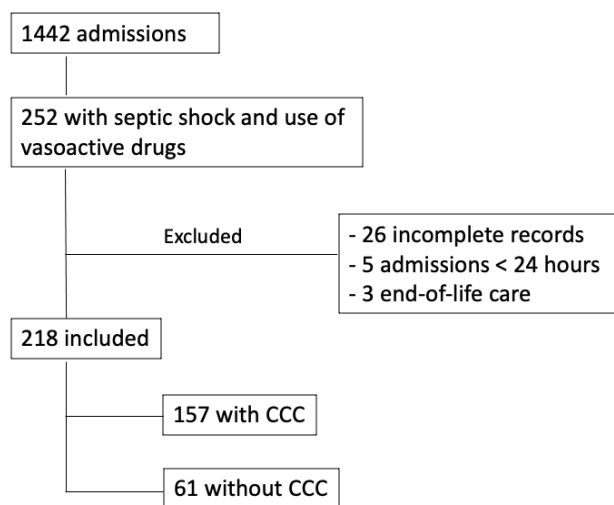


Figure 1 Area Under de ROC Curve (AUC) plus sensitivity and specificity of VIS and PELOD-2 scores in 24h and 48h in patients with Complex Chronic Conditions.

Supplementary Fig. Flowchart of patients included in the study.



7 CONCLUSÕES:

Os dados presentes no nosso estudo permitem concluir que:

- A presença de Condições Complexas Crônicas tem importante influência na mortalidade em pacientes com choque séptico, sendo que 87% dos óbitos por esse motivo, no período do estudo, foram em pacientes com CCCs;
- Há uma alta prevalência de CCCs em pacientes com Choque Séptico na nossa UTI. Quase três em cada quatro pacientes incluídos no estudo possuíam ao menos uma CCC.
- Pacientes com CCCs e choque séptico eram mais velhos quando comparado aos sem CCCs e também eram predominantemente oriundos da enfermaria hospitalar, enquanto pacientes previamente hígidos tiveram maior procedência externa ou da emergência pediátrica.
- Pacientes com CCCs tiveram maior número de internações prolongadas, maior necessidade de terapia de substituição renal e maior severidade de disfunção orgânica na apresentação do choque. Quanto à necessidade de ventilação mecânica e dose de drogas vasoativas (VIS), não houve diferença significativa em relação aos pacientes sem CCCs.
- Em pacientes com CCCs, o PELOD-2 mostrou um melhor desempenho, em relação ao VIS, para prever mortalidade. Ambos os escores medidos em 48 horas tiveram maior poder preditivo quando comparado aos valores em 24 horas.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS:

Em terapia intensiva pediátrica, diariamente manejamos pacientes com sepse e choque séptico e observamos que tanto a apresentação do choque quanto a sua evolução variam de acordo com características específicas e comorbidades de cada paciente. Acreditamos ser de grande importância um melhor entendimento das complicações infecciosas em pacientes com CCCs, visto que essa é uma população crescente em pediatria.

Consideramos que a maior contribuição do nosso estudo foi demonstrar que pacientes com comorbidades possuem maior necessidade de recursos, maior tempo de internação e maior mortalidade. Além disso, pacientes pertencentes a diferentes subgrupos de CCCs possuem diferentes apresentações e prognósticos.

Pacientes com CCCs, portanto, devido à sua maior morbidade, mortalidade e utilização de recursos devem receber especial atenção por parte dos pediatras e do sistema de saúde. Consideramos também que mais estudos, com maior população, sejam necessários, principalmente focando no melhor entendimento da sepse em cada subgrupo de CCCs.