

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

**FATORES ASSOCIADOS AO DESENVOLVIMENTO DE SEPSE, MAIOR TEMPO
DE INTERNAÇÃO E MORTALIDADE HOSPITALAR EM CRIANÇAS E
ADOLESCENTES SUBMETIDOS À CIRURGIA CARDÍACA**

DÉBORA SANTANA ALVES

UBERLÂNDIA – MG

2022

Débora Santana Alves

**FATORES ASSOCIADOS AO DESENVOLVIMENTO DE SEPSE, MAIOR TEMPO
DE INTERNAÇÃO E MORTALIDADE HOSPITALAR EM CRIANÇAS E
ADOLESCENTES SUBMETIDOS À CIRURGIA CARDÍACA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Ciências da Saúde

Orientadora: Geórgia das Graças Pena

UBERLÂNDIA – MG

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Sistema de Bibliotecas da UFU, MG, Brasil.

A474f
2022 Alves, Débora Santana, 1995-
 Fatores associados ao desenvolvimento de Sepsis, maior tempo de internação e mortalidade hospitalar em crianças e adolescentes submetidos à cirurgia cardíaca [recurso eletrônico] / Débora Santana Alves. - 2022.

Orientadora: Geórgia das Graças Pena.
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Uberlândia.
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.

Modo de acesso: Internet.

Disponível em: <http://doi.org/10.14393/ufu.di.2022.5352>

Inclui bibliografia.

Inclui ilustrações.

I. Ciências médicas. I. Pena, Geórgia das Graças, 1980-, (Orient.).
II. Universidade Federal de Uberlândia. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. III. Título.

CDU: 61

Glória Aparecida
Bibliotecária - CRB-6/2047



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
 Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde
 Av. Pará, 1720, Bloco 2H, Sala 11 - Bairro Umarama, Uberlândia-MG, CEP 38400-902
 Telefone: (34) 3225-8628 - www.ppcsafamed.ufu.br - ppcsaf@famed.ufu.br



ATA DE DEFESA - PÓS-GRADUAÇÃO

Programa de Pós-Graduação em:	Ciências da Saúde				
Defesa de:	Dissertação de Mestrado Profissional Nº 01/PPCSA				
Data:	16.08.2022	Hora de início:	14:00h	Hora de encerramento:	17:00h
Matrícula do Discente:	11912PSC003				
Nome do Discente:	Débora Santana Alves				
Título do Trabalho:	FATORES ASSOCIADOS AO DESENVOLVIMENTO DE SEPSE, MAIOR TEMPO DE INTERNAÇÃO E MORTALIDADE HOSPITALAR EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES SUBMETIDOS À CIRURGIA CARDÍACA				
Área de concentração:	Ciências da Saúde				
Linha de pesquisa:	Promoção da Saúde				
Projeto de Pesquisa de vinculação:	Nutrição Clínica				

Reuniu-se em web conferência pela plataforma Mconf-Rnp, em conformidade com a PORTARIA Nº 36, DE 19 DE MARÇO DE 2020 da COORDENAÇÃO DE APERFEIÇOAMENTO DE PESSOAL DE NÍVEL SUPERIOR - CAPES, pela Universidade Federal de Uberlândia, a Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, assim composta: Professores Doutores: Cristiana Araújo Gontijo (UNA), Vívian Mara Gonçalves de O. Azevedo e Geórgia das Graças Pena (UFU) orientadora da candidata.

Iniciando os trabalhos a presidente da mesa, Dra. Geórgia das Graças Pena, apresentou a Comissão Examinadora e a candidata, agradeceu a presença do público, e concedeu a Discente a palavra para a exposição do seu trabalho. A duração da apresentação da Discente e o tempo de arguição e resposta foram conforme as normas do Programa.

A seguir o senhor(a) presidente concedeu a palavra, pela ordem sucessivamente, aos(às) examinadores(as), que passaram a arguir o(a) candidato(a). Ultimada a arguição, que se desenvolveu dentro dos termos regimentais, a Banca, em sessão secreta, atribuiu o resultado final, considerando o(a) candidato(a):

Aprovada.

Esta defesa faz parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre.

O competente diploma será expedido após cumprimento dos demais requisitos, conforme as normas do Programa, a legislação pertinente e a regulamentação interna da UFU.

Nada mais havendo a tratar foram encerrados os trabalhos. Foi lavrada a presente ata que após lida e achada conforme foi assinada pela Banca Examinadora.



Documento assinado eletronicamente por **Geórgia das Graças Pena, Professor(a) do Magistério Superior**, em 16/08/2022, às 15:50, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015.



Documento assinado eletronicamente por **Cristiana Araújo Gontijo, Usuário Externo**, em 16/08/2022, às 15:50, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015.



Documento assinado eletronicamente por **Vivian Mara Gonçalves de Oliveira Azevedo, Membro de Comissão**, em 16/08/2022, às 15:50, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://www.sei.ufu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **3835319** e o código CRC **97220A0C**.

DEDICATÓRIA

*À minha família, meu marido, meus amigos e todos
aqueles que estiveram ao meu lado durante
essa jornada.*

AGRADECIMENTOS

À minha família, especialmente meus pais onde sempre me apoiaram e incentivaram em toda a minha jornada.

Ao meu marido onde sempre esteve ao meu lado em todos os momentos.

À minha orientadora, professora Dr^a Geórgia, por todos os ensinamentos e aprendizados durante toda a jornada desde a graduação, sempre apoiando em todos os momentos.

À Nayara que sempre esteve me orientando e auxiliando durante todo o mestrado profissional.

RESUMO

Introdução: As doenças cardíacas estão presentes entre 1 a 3% dos nascidos vivos e é uma das principais causas de cirurgia cardíaca nessa população. O procedimento cirúrgico cardíaco pode acarretar várias complicações clínicas que podem comprometer gravemente a saúde e desenvolvimento infantil, como o maior tempo de internação, desenvolvimento de infecção hospitalar/sepse ou até mesmo a morte. Além de escassos, os estudos que avaliam estes desfechos, o fazem de forma isolada ou sem considerar na análise algumas variáveis que são reconhecidamente associados aos mesmos. Assim, são necessárias mais investigações sobre o tema, levando em consideração modelos mais completos e dinâmicos, como a modelagem de equações estruturais. **Objetivo:** Analisar fatores associados ao desenvolvimento de sepse, maior tempo de internação e mortalidade em crianças e adolescentes submetidos à cirurgia cardíaca. **Material e Método:** Foi realizado estudo retrospectivo de base documental de 2014-2018 com todas as crianças e adolescentes (0 a 18 anos) submetidos à cirurgia cardíaca durante a internação (n=237). Dados clínicos, demográficos, antropométricos, exames bioquímicos foram coletados do prontuário eletrônico. Elaboração de um modelo conceitual e posterior análise de equações estruturais foram realizados para estimar a associação entre fatores demográficos, clínicos, bioquímicos, estado nutricional e os desfechos sepse, tempo de internação e morte. **Resultados:** Dos 237 pacientes incluídos no estudo, a frequência de sepse, internação prolongada (≥ 30 dias) e morte foi de 5,5% (13), 15,2% (36) e 39,2% (93), respectivamente. A multimorbidade foi associada diretamente ao desenvolvimento de sepse ($\beta = 1,810$, $p < 0,001$). O estado nutricional (desnutrição) foi associado ao aumento no tempo de internação ($\beta = 0,468$, $p < 0,001$), assim como multimorbidade ($\beta = 1,281$, $p < 0,001$). O tempo de internação ($\beta = -0,113$, $p = 0,004$) e os níveis de hemoglobina foram inversamente associados ($\beta = -0,113$, $p = 0,004$), enquanto a sepse diretamente associada ($\beta = 0,629$, $p < 0,001$), à mortalidade hospitalar. Por fim, a idade foi inversamente associada ao estado nutricional (desnutrição- $\beta = -0,112$, $p < 0,001$). **Conclusão:** A multimorbidade foi associada à sepse e ao maior tempo de internação e à desnutrição. Diminuição da hemoglobina, a presença de sepse e o maior tempo de internação foram associados à mortalidade hospitalar em pacientes pediátricos submetidos à cirurgia cardíaca.

Palavras-chave: sepse, mortalidade, tempo de internação, cirurgia cardíaca, criança, adolescente.

ABSTRACT

Introduction: Heart disease is present in 1 to 3% of live births and is a major cause of heart surgery in this population. The cardiac surgical procedure can lead to several clinical complications that can seriously compromise child health and development, such as higher hospital stay, development of nosocomial infection/sepsis or even death. In addition to being scarce, studies that assess these outcomes do so in isolation or without considering some variables that are known to be associated with them in the analysis. Thus, further investigations are needed on the subject, considering more complete and dynamic models, such as structural equation modeling. **Objective:** To analyze factors associated with the development of sepsis, higher hospital stay and mortality in children and adolescents undergoing cardiac surgery. **Material and Method:** A retrospective documentary-based study was carried out from 2014 to 2018 with all children and adolescents (0 to 18 years old) who underwent cardiac surgery during hospitalization (n=237). Clinical, demographic, anthropometric and biochemical data were collected from the electronic medical record. Elaboration of a conceptual model and subsequent analysis of structural equations were performed to estimate the association between demographic, clinical, biochemical factors, nutritional status and the outcomes sepsis, length of hospital stay and death. **Results:** Of the 237 patients included in the study, the frequency of sepsis, prolonged hospitalization (≥ 30 days) and death was 5.5%(13), 15.2%(36) and 39.2%(93), respectively. Multimorbidity was directly associated with the development of sepsis ($\beta = 1.810$, $p < 0.001$). Nutritional status (malnutrition) was associated with increased length of hospital stay ($\beta = 0.468$, $p < 0.001$), as well as multimorbidity ($\beta = 1.281$, $p < 0.001$). Length of stay ($\beta = -0.113$, $p = 0.004$) and hemoglobin levels were inversely associated ($\beta = -0.113$, $p = 0.004$), while sepsis was directly associated ($\beta = 0.629$, $p < 0.001$) with mortality. hospital. Finally, age was inversely associated with nutritional status (malnutrition- $\beta = -0.112$, $p < 0.001$). **Conclusion:** Multimorbidity was associated with sepsis and higher hospital stay and malnutrition. Decreased hemoglobin, the presence of sepsis, and higher hospital stay were associated with in-hospital mortality in pediatric patients undergoing cardiac surgery.

Keywords: sepsis, mortality, hospital stay, cardiac surgery, child, adolescent.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figure S1. Conceptual model of the study.....	36
Figure 1. Structural Equation Modeling Analysis	37

LISTA DE TABELAS

Table 1. Demographic, clinical and nutritional data of children and adolescents with congenital heart disease who underwent cardiac surgery.....	38
Table 2. Procedures performed in pediatric patients.....	40
Table 3. Structural equation models to length of hospital stay, death, sepsis, and malnutrition.....	41

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

AHA	American Heart Association
CC	Doença cardíaca congênita
CHD	Congenital Heart Disease
DCC	Doença cardíaca congênita
PCR	Proteína C Reativa
RMSEA	Root Mean Square Error of Approximation
SEM	Structural Equation Modeling
WHO	World Health Organization

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	133
2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	165
2.1. Epidemiologia das doenças cardíacas pediátricas e a cirurgia cardíaca.....	15
2.2. Desfechos hospitalares negativos em crianças e adolescentes submetidos à cirurgia cardíaca.....	16
2.3. Fatores de risco potenciais para aos desfechos negativos em crianças e adolescentes submetidos à cirurgia cardíaca.....	19
3. OBJETIVOS.....	22
4. RESULTADOS.....	23
5. REFERÊNCIAS	42

CONSIDERAÇÕES INICIAIS

Trata-se de uma Dissertação de Mestrado Profissional apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde (PPCSA) da Universidade Federal de Uberlândia (UFU) em formato alternativo em que prevê a apresentação do artigo escrito que será submetido posteriormente em revista científica.

A dissertação está estruturada com elementos pré-textuais (capa, folha de rosto, ficha catalográfica, folha de aprovação, dedicatória, agradecimentos, resumo na língua portuguesa, *Abstract*, Lista de Quadros e Tabelas, Lista de Abreviatura e Siglas, Sumário), elementos textuais (Introdução, Fundamentação Teórica, Objetivos, Cópia do Artigo) e elementos pós-textuais (Referências) conforme estruturação exigida pelo PPCSA.

O artigo intitulado “**Factors associated with sepsis, higher hospital stay and mortality in children and adolescents with congenital heart disease undergoing cardiac surgery**” teve como objetivo avaliar os fatores associados ao desenvolvimento de sepse, maior tempo de internação e mortalidade durante a internação em crianças submetidas à cirurgia cardíaca. Pretende-se a publicação do artigo no *Frontiers in Cardiovascular Medicine* (Fator de impacto na *Journal Citation Reports/Clarivate*: 5.846).

1. INTRODUÇÃO

As cardiopatias congênitas (CC) são as malformações congênitas mais comuns na pediatria (OYARZUN et al., 2018). Estima-se que anualmente, 36.000 crianças nascem com CC nos Estados Unidos e em torno de 28.000 no Brasil (BRASIL, 2017; TURCOTTE et al., 2014). A CC é responsável pela maioria das cirurgias cardíacas em crianças, sendo que aproximadamente 50% são operadas ainda no primeiro ano de vida (PINTO et al., 2009).

Alguns desfechos negativos podem acontecer após o procedimento cirúrgico cardíaco, como maior risco de infecções (TURCOTTE et al., 2014), tempo de internação prolongado (MARINO et al., 2016), ou até mesmo a mortalidade hospitalar (BRASIL, 2017). E estes fatores podem estar associados entre si, como o maior tempo de internação pode resultar em um pior prognóstico, visto que os pacientes ficam mais susceptíveis às infecções hospitalares devido à realização do procedimento e ao uso de dispositivos nesse período (PARKER et al., 2019; ROSS et al., 2017; TURCOTTE et al., 2014). A mortalidade hospitalar em pacientes com CC é elevada, sendo que a terceira causa de óbito até os 30 dias de vida no Brasil (BRASIL, 2017). Além disso, uma das principais causas de morbidade e mortalidade é a infecção pós-operatória. Turcotte et al. (2014) relataram que 6% de infecções ocorreram em até 90 dias após a cirurgia, podendo ser bacteremias e endocardites infecciosas pós-operatória.

Para a elaboração de um modelo teórico portanto, além de conhecer os fatores principais de ocorrência em CC, é importante também conhecer as suas interrelações com terceiras variáveis. Nesse sentido, são encontrados alguns fatores associados à pacientes pediátricos que foram submetidos à CC, como a hiperglicemia (ALAEI et al, 2012; VERHOEVEN et al. 2011), podendo afetar até 90% dos pacientes (BALLEWEG et al, 2007; ULATE et al., 2008), e contribuindo com a morbimortalidade (ALAEI et al, 2012). Murni et al (2019) também mostraram os impactos negativos após a realização da cirurgia cardíaca nessa população, sendo que 84,1% apresentaram hiperglicemia e a mortalidade em 30 dias foi de 13,6%.

Outro fator importante que também pode interferir em desfechos negativos na população pediátrica submetida à CC é a desnutrição, pois apesar de normalmente apresentarem um peso

normal ao nascer, as crianças com CC não conseguem atingir um ganho de peso esperado, e consequentemente podem ter perda de massa muscular, que pode impactar na recuperação (BLASQUEZ et al. 2016). A realização da cirurgia também pode influenciar negativamente até mesmo na questão emocional dos pais devido aos riscos envolvidos, desenvolvimento da criança, aumentando inclusive seu tempo de hospitalização e consequentemente custo hospitalares (MARINO et al., 2016; TWEDDELL et al., 2019). Portanto, estudos que avaliem fatores associados à importantes desfechos como sepse, maior tempo de internação e mortalidade podem ampliar o conhecimento na tentativa de minimizar seus impactos na saúde em curto e longo prazos.

Para o melhor do nosso conhecimento, poucos estudos investigaram os fatores associados à desfechos negativos em população pediátrica submetidas à CC. Primeiro, devido à dificuldade de amostragem suficiente para compor análise, segundo que, quando o fazem, avaliam a associação de forma isolada entre os possíveis desfechos, ou seja, normalmente considera-se o efeito estacionário e unidirecional das regressões. Por isso, análise por equações estruturais pode ser uma estratégia para ampliar a visão sobre a interrelação desses fatores de risco e desfechos. Além disso, dentre os estudos que avaliaram a infecção nesses pacientes (TURCOTTE et al., 2014; TWEDDELL et al., 2019; YANG et al., 2021), nenhum anterior avaliou especificamente a sepse, que é muito relevante e de suma importância para o prognóstico desses pacientes. Nosso estudo avaliou uma amostra rara, envolvendo crianças e adolescentes que foram submetidos a cirurgia cardíaca, um procedimento invasivo e delicado, com risco de complicações que podem impactar na vida do paciente, como o maior tempo de internação, a sepse e a mortalidade hospitalar, sendo essencial entender os fatores que estão associados a esses possíveis desfechos negativos. Assim, é importante considerarmos vários fatores como proposto nesse estudo para termos uma visão mais ampla.

Portanto, o nosso estudo é inovador e busca unir pontos importantes para o resultado pós cirurgia cardíaca das crianças e adolescentes. Além disso, utilizamos uma estratégia de análise que possibilita demonstrar as relações entre as variáveis de “causa e efeito” por meio dos construtos que muitas vezes não podem ser medidos ou observados diretamente por meio de estratégias de análises simples. Os modelos de equações estruturais é uma técnica estatística usada para examinar relações causais entre duas ou mais variáveis, possibilitando verificar de forma ampla os efeitos diretos e indiretos dos diversos fatores associados com os desfechos negativos estudados.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1. Epidemiologia das doenças cardíacas pediátricas e tratamentos cirúrgicos

As cardiopatias congênitas (CC) são definidas pela *American Heart Association* (AHA) como defeitos estruturais com formação anormal do coração e/ou dos grandes vasos ou com muitas variações anatômicas e funcionais que ocorrem desde o nascimento (VERVOORT et al, 2020). As CC afetam em torno de 1 milhão de bebês (VERVOORT et al, 2020). Estima-se que entre 1 a 3% dos nascidos vivos apresentam doença cardíaca congênita (MUSA et al., 2017; PARKER et al., 2019) e, em torno de 70% dessas crianças precisarão de tratamento médico ou cirúrgico já no primeiro ano de vida (VERVOORT et al, 2020). A incidência no Brasil é de 25.757 casos novos por ano, sendo a região Sudeste a mais afetada com 10.112 casos (JUNIOR, et al. 2015). Assim, as malformações congênitas estão entre as principais causas de morte na primeira infância, sendo que a CC é responsável por 40% dessas malformações, além de ser a mais frequente e com maior morbimortalidade (BRASIL, 2017; ROSA et al., 2013).

O tratamento para as CC é variado, dependendo do tipo e da gravidade da anomalia. Contudo, para pacientes nos quais não é possível procedimentos menos invasivos, o tratamento cirúrgico é a opção clínica escolhida (TANAKA, 2012). A CC pediátrica pode variar entre os vários tipos de correções que podem ser realizadas, sendo influenciada pela idade e o defeito cardíaco apresentado (JACOBS et al., 2021). O estudo de Jacobs et al. (2021) revelou que as principais correções realizadas em adolescentes foram reparos de comunicação interatrial (74,7%), seguido de conexões venosas pulmonares anômalas parciais (10,7%) e forame oval patente (3,7%). Por outro lado, estudos que avaliaram a população pediátrica, desde bebês até adolescentes, relataram que os tipos mais comuns de cirurgia cardíaca foram as correções de Tetralogia de Fallot, estenose valvar pulmonar, transposição dos grandes vasos ou artérias, persistência do canal arterial, coarctação da aorta e comunicação interventricular (SHEPHERD et al, 1995; BRAILE et al. 1996).

A CC por si só se trata de um procedimento invasivo em um órgão vital, o coração, sendo portanto, de alto risco (TANAKA, 2012). As CC pediátricas assumem uma situação ainda mais preocupante, por se tratarem de cardiopatias complexas e em pacientes com anatomia menor e com

sistema imunológico por vezes mais imaturo (TANAKA, 2012). Os pacientes que precisam ser submetidos às intervenções cirúrgicas como forma de tratamento para a CC acabam estando mais susceptíveis a riscos tanto durante a cirurgia quanto no pós-operatório (BRASIL, 2017). Estima-se que em torno de 2,7 a 8,0% dos pacientes com CC que necessitam de procedimento cirúrgico, podem ter alguma complicação devido a infecção hospitalar, contribuindo para maior tempo de internação, custos hospitalares e piores prognósticos do paciente (TURCOTTE et al., 2014). Além disso, a intervenção cirúrgica para pacientes pediátricos pode contribuir para um maior risco de readmissão pós-operatória e mortalidade, sendo que aproximadamente 10 a 29% dos pacientes são readmitidos após a CC (PARKER et al. 2019).

Dependendo da gravidade do defeito anatômico, a CC pode impactar negativamente no pleno desenvolvimento e crescimento de criança e/ou adolescentes (MOZAFFARIAN et al., 2016), uma vez que pode levar a prejuízos nas taxas de crescimento e ganho de peso, impactando no estado nutricional (TWEDDELL et al., 2019). Além disso, a CC pode impactar na rede familiar do paciente, com prejuízos sociais, econômicos e inclusive emocionais, visto que, os pais e os familiares, podem se sentirem ansiosos e angustiados em relação a cirurgia, tratamento e até mesmo a recuperação desses pacientes (MARINO et al., 2016).

Nesse sentido, apesar da realização do procedimento cirúrgico em crianças e adolescentes ser uma etapa muito importante do tratamento, existem vários pontos que devem ser levados em consideração para um melhor prognóstico, recuperação e até mesmo estabilidade emocional dos familiares. Por isso, é de suma importância estudos que englobem a investigação de fatores relacionados à potenciais desfechos negativos, especialmente nesse momento tão importante e delicado.

2.2. Desfechos hospitalares negativos em crianças e adolescentes submetidos à cirurgia cardíaca

A cirurgia cardíaca (CC) em crianças e adolescentes, assim como outros procedimentos cirúrgicos, podem acarretar algumas complicações, com impacto na recuperação e até mesmo no prognóstico dos pacientes (PARKER et al., 2019). Entre os desfechos hospitalares negativos em

saúde associados com a CC pediátrica temos especialmente a sepse/infecção (BRONNER et al, 2009; MARINO et al, 2012), o tempo de internação prolongado (TURCOTTE et al., 2014) e a mortalidade hospitalar (LOPES, 2018).

O tempo de internação prolongado pode impactar no prognóstico de cirurgias cardíacas pediátricas, visto que o paciente fica mais exposto aos procedimentos e aos riscos cirúrgicos tais como o de infecção hospitalar (PARKER et al., 2019). Além disso, o maior tempo de internação, é uma medida de morbidade, além de estar associado a custos mais elevados durante a internação (COSGROVE et al, 2002; SEHGAL et al, 2007). Por isso, é de suma importância que o tempo de internação após a cirurgia cardíaca não seja maior do que o esperado, a fim de que não traga impactos negativos para o paciente e para a sua recuperação (PARKER et al., 2019; ROSS et al., 2017; TURCOTTE et al., 2014). Porém, observa-se que muitos pacientes submetidos a CC, acabam tendo um tempo de internação maior que o inicialmente previsto, e conseqüentemente, acabam desenvolvendo infecções, bacteremias, endocardite infecciosa, dentre outras (TURCOTTE et al., 2014). Apesar de existirem estudos que avaliem a infecção nesses pacientes (TURCOTTE et al., 2014; TWEDDELL et al., 2019; YANG et al., 2021), não existem estudos que avaliem a sepse, que pode ser um desfecho negativo potencialmente letal.

A sepse e o choque séptico são condições potencialmente fatais que são causadas por uma resposta imune desregulada frente às infecções, podendo levar a lesões de tecidos e órgãos, e até mesmo à morte. Apesar de avanços no manejo da sepse, sabe-se que ela ainda é um problema de saúde em todo o mundo (ESPOSITO et al., 2017), especialmente na população pediátrica, onde existem diferenças importantes na fisiopatologia, apresentação clínica e abordagens terapêuticas, sendo um desafio o reconhecimento e o diagnóstico devido às particularidades encontradas para essa população (EMR et al, 2018). Atualmente ocorrem aproximadamente 22 casos de sepse infantil por 100.000 pessoas ao ano, sendo 2.202 casos de sepse neonatal por 100.000 nascidos vivos, totalizando 1,2 milhão de casos de sepse por ano (FLEISCHMANN-STRUZEK et al, 2018). Os pacientes pediátricos com cardiopatia congênita, podem ser mais suscetíveis ao desenvolvimento de sepse, por estarem mais expostos, devido ao uso de dispositivos invasivos, circulação extracorpórea, apresentando assim um risco aumentado do risco de infecção (BRONNER et al, 2009; MARINO et al, 2012).

A sepse é uma das principais causas de mortalidade e de utilização de serviços de saúde entre as crianças em todo o mundo (FLEISCHMANN-STRUZEK et al, 2018), assim como a infecção pós-operatória é uma das principais causas de mortalidade (TURCOTTE et al., 2014). No Brasil, a taxa de mortalidade relacionada à CC é de 107 para cada 100 mil nascidos vivos, totalizando 8% da mortalidade infantil, sendo que 30% dessas mortes acontecem no período neonatal precoce (BRASIL, 2017; ROSA et al., 2013). Apesar de muitas crianças recuperarem após a sepse, observa-se uma taxa de morbidade significativa. Observa-se que a mortalidade para crianças com sepse pode variar de 4% até 50%, dependendo da gravidade da doença, os fatores de risco e a localização geográfica (BALAMUTH et al, 2014; AMES et al, 2018; PROUT et al, 2018). Além disso, aproximadamente 17% das crianças que desenvolvem sepse pode desenvolver algum tipo de incapacidade moderada (ROBERTSON et al, 2011). Entretanto, poucos estudos atualmente avaliam a sepse, sendo mais comum a avaliação da infecção de forma mais geral.

Outro desfecho negativo de suma importância é a mortalidade hospitalar em pacientes com CC. As malformações congênitas representam a segunda principal causa de mortalidade em crianças menores de um ano de idade. Sendo a CC a mais frequente e com alta mortalidade no primeiro ano de vida no Brasil e a terceira causa de óbito até os 30 dias de vida (BRASIL, 2017; ROSA et al., 2013). Apesar dos avanços nas práticas médicas e na qualidade assistencial, a mortalidade hospitalar após a CC pediátrica, ainda apresenta uma elevada prevalência. Um estudo de coorte que avaliou a taxa de sobrevivência de recém-nascidos com cardiopatia congênita crítica e/ou complexa no período neonatal relatou que a taxa de incidência de mortalidade foi de 81 casos por 100 mil nascidos vivos. E a letalidade atribuída às cardiopatias congênitas críticas de 64,7%, com mortalidade proporcional de 12,0% (LOPES et al., 2018).

Com isso, observamos que as crianças e adolescentes que realizam a cirurgia cardíaca podem ter desfechos negativos que podem impactar no seu prognóstico e/ou recuperação, como o maior tempo de internação, que também pode contribuir para outros desfechos como a sepse, podendo acarretar até mesmo ao óbito. Para prevenirmos desfechos tão negativos nessa população, buscamos no nosso estudo também entender os fatores de risco que estão associados a esses possíveis impactos.

2.3. Fatores de risco potenciais e desfechos hospitalares negativos em crianças e adolescentes submetidos à cirurgia cardíaca

A desnutrição está associada a uma variedade de efeitos adversos em crianças (MEHTA et al, 2013). O estado nutricional é descrito comparando o peso e a altura com as normas populacionais. Sabe-se que a desnutrição pode ter uma correlação com um aumento da taxa de mortalidade infantil, e em crianças hospitalizadas os índices antropométricos de desnutrição são preditivos de maior tempo de ventilação mecânica e permanência em Unidade de Terapia Intensiva (GRIPPA et al. 2017; MITTING et al, 2015).

As crianças com doença cardíaca apresentam um maior risco de desnutrição aguda e crônica devido ao aumento das demandas metabólicas e diminuição da ingestão de energia (RADMAN et al., 2014; TOOLE et al. 2014). Isso se deve pelo aumento da demanda metabólica da cirurgia e da doença e a diminuição da ingestão de energia (MEHTA et al., 2009; SINGH et al., 2009). As crianças com CC precisam mais de 120% da ingestão energética recomendada para conseguir ter um desenvolvimento esperado. Porém, raramente conseguem atingir essa recomendação, devido à má-absorção intestinal, baixo débito cardíaco e alteração no funcionamento gastrointestinal (ROSS et al., 2017). Um estudo realizado com crianças hospitalizadas com doenças cardíacas nos Estados Unidos observou que 33% tinham desnutrição aguda e 64% tinham desnutrição crônica. A incidência pode ser maior em países em desenvolvimento, sendo que esse resultado pode ser melhorado com uma correção precoce da CC (BLASQUEZ et al., 2016; CAMERON et al. 1995).

Esses pacientes normalmente apresentam um peso normal ao nascer, porém, não conseguem acompanhar o ganho de peso esperado devido à perda de massa muscular e à redução da gordura subcutânea (BLASQUEZ et al. 2016). Em uma coorte de crianças hospitalizadas com doença cardíaca nos Estados Unidos da América, 33% apresentavam desnutrição aguda e 64%, desnutrição crônica (CAMERON et al. 1995). Em países em desenvolvimento, a incidência pode ser ainda maior. Pela proximidade dos sistemas cardíaco e respiratório, a desnutrição é mais pronunciada em crianças quando apresentam a hipertensão pulmonar, principalmente quando associada à cianose e/ou insuficiência cardíaca congestiva. Porém, o estado nutricional pode melhorar com a correção precoce da cirurgia cardíaca (HASSAN et al. 2015).

Outro fator de risco potencial na cirurgia cardíaca é a hiperglicemia, que pode acarretar um impacto negativo em pacientes cardíacos pediátricos (GANDHI et al., 2005; YATES et al., 2006), e que ocorre com frequência em paciente críticos, e está associada ao aumento da morbidade e mortalidade (FINNEY et al, 2003; BERGHE et al, 2006; KRISLEY, 2004; COCHRAN et al, 2003; BRANCO et al, 2005). Sabe-se que a hiperglicemia intraoperatória está associada com maiores taxas de infecções pós-operatórias na população adulta com doença cardíaca. Na população pediátrica, por sua vez, sabe-se que a hiperglicemia pós-operatória está associada a um pior prognóstico em pacientes gravemente enfermos (GANDHI et al., 2005; YATES et al., 2006). O estudo de Verhoeven et al. (2010) demonstrou que a administração de glicocorticoide foi o principal fator indutor da hiperglicemia durante a cirurgia, porém, os efeitos positivos superam os efeitos adversos. Moga et al. (2011) revelaram que os fatores pré-operatórios como prostaglandinas, ventilação mecânica e cianose foram associadas a hiperglicemia grave após a realização de cirurgia cardíaca pediátrica. Alaei et al. (2012) observaram que os pacientes hiperglicêmicos tiveram maior tempo de permanência na unidade de terapia intensiva e necessitaram de maior tempo de ventilação mecânica, sem demonstrar diferença no tempo de internação. A idade mais jovem e as lesões cardíacas residuais nesses pacientes podem piorar o prognóstico e a terapia insulínica pode ser necessária nessas condições (MOGA et al., 2011). Portanto, observa-se que a hiperglicemia é um fator importante e que deve ser avaliado com atenção nesses pacientes, para garantir um bom prognóstico.

Além da hiperglicemia, outro fator que também é essencial observar é a resposta inflamatória, já que na cirurgia cardíaca pode ter uma síndrome da resposta inflamatória sistêmica, podendo ser avaliada com um marcador que é a proteína C reativa (GESSLER et al, 2002; PAPARELLA et al. 2002). De acordo com Shaoul et al. (2008), a proteína C reativa é uma ferramenta melhor do que a contagem de glóbulos brancos ou até mesmo a contagem de neutrófilos para a determinação de bacteremia em crianças. Os níveis desse marcador podem aumentar devido a resposta inflamatória por conta dos procedimentos, circulação extracorpórea, dentre outros (SHAOUL et al. 2008).

Em suma, como mostra a literatura, apesar da importância clínica, existem poucos estudos que investigam os fatores como o maior tempo de internação, infecção ou sepse e mortalidade em população pediátrica submetida à CC. Além disso, os estudos realizam análises bivariadas ou

regressões considerando a ocorrência ou não dos desfechos isoladamente. Contudo, considerando a complexidade destes desfechos, são necessários estudos que possam correlacionar esses fatores de forma dinâmica e conjunta a fim de poder auxiliar no esclarecimento da contribuição de cada variável nos desfechos e suas inter-relações. Os modelos de equações estruturais demonstram as relações entre as variáveis de “causa e efeito” por meio dos construtos que muitas vezes não podem ser medidos ou observados diretamente. Portanto, para compreender os fenômenos de forma integrada, mas também identificar as relações entre os mesmos, aproximações estatísticas mais robustas como a proposta no presente estudo, podem contribuir para ampliar os conhecimentos na área.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Avaliar os fatores associados ao desenvolvimento de sepse, maior tempo de internação e mortalidade hospitalar em crianças e adolescentes submetidos à cirurgia cardíaca usando modelagem de equações estruturais.

3.2 Objetivos Específicos

- Avaliar os dados demográficos, estado nutricional (baseado nos dados de peso e altura) e exames bioquímicos como hemoglobina, proteína C reativa e glicemia;
- Avaliar a frequência de sepse, tempo de internação prolongado, tipo de cirurgia e mortalidade hospitalar.

4 RESULTADOS

Artigo formatado para a possível submissão na revista final: *Frontiers in Cardiovascular Medicine* (fator de impacto: 5.846)

1 **Structural Equation Modeling for factors associated with sepsis,**
2 **higher hospital stay, and mortality in children and adolescents with**
3 **congenital heart disease undergoing cardiac surgery**

4
5 **Débora Santana Alves¹, Nayara Cristina da Silva¹, Leandro Alves Pereira², Geórgia das**
6 **Graças Pena^{1*}**

7
8 ¹Graduate Program in Health Sciences, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlandia, Minas
9 Gerais, Brazil, Address: Pará Av, 1720, Campus Umuarama, Uberlândia, Minas Gerais, Brazil. Zip
10 Code 38400-902. deborasantanaalves21@gmail.com ORCID: 0000-0002-8342-8154;
11 nayara.cristina.silva@outlook.com, ORCID:0000-0003-3551-475X; georgia@ufu.br ORCID:
12 0000-0002-0360-223X

13 ²Exact Sciences Department, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlandia, Minas Gerais,
14 Brazil. leandro.ap@ufu.br ORCID 0000-0001-6837-754X

15
16
17 ***Corresponding author:** Geórgia das Graças Pena, Graduate Program in Health Sciences, Federal
18 University of Uberlandia, Uberlandia, Minas Gerais, Brazil. Address: Pará Av, 1720, Campus
19 Umuarama +55 34 3225-8584, Zip Code 38.405-320 Uberlândia-MG, E-mail: georgia@ufu.br,
20 georgiapena@gmail.com

21
22

23 **Abstract**

24 **Background & Aims:** Among 1 to 3% of those born alive with heart diseases, 70% will need
25 medical or surgical treatment within the first year of life. The surgical procedure can lead to
26 negative hospital outcomes such as higher hospital stay, sepsis, and death. Besides that, age,
27 multimorbidity, hematological factors, nutritional, glycemic, and inflammatory status could
28 contribute to these outcomes. Beyond scarce, the studies that evaluated these outcomes, in general,
29 did not consider the complexity of the association between these risk factors in the same model.
30 So, studies using structural equation modeling (SEM) could help to find the multivariate
31 relationships since it tests the direct and indirect effects on pre-assumed causal relationships.
32 **Methods:** A retrospective study was carried out from 2014-2018 with all children and adolescents
33 undergoing cardiac surgery. Biochemical tests, anthropometry, clinical, and demographic data
34 (exposures), and the discharge/death, sepsis, and length of hospital stay (outcomes) were collected
35 from the electronic medical records (n=237). After the construction of the theoretical model, the
36 structural equation modeling was applied to estimate the associations using the R Software.
37 **Results:** The frequency of sepsis, prolonged hospitalization (≥ 30 days), and death was 5.5% (13),
38 15.2% (36), and 39.2% (93), respectively. Malnutrition ($\beta = 0.468$, $p < 0.001$) and multimorbidity
39 ($\beta = 1.281$, $p < 0.001$) were directly associated with a higher hospital stay. Hemoglobin levels ($\beta =$
40 -0.317 , $p < 0.008$) and a higher hospital stay ($\beta = -0.113$, $p = 0.004$) were inversely associated with
41 in-hospital mortality; while sepsis was directly associated ($\beta = 0.629$, $p = 0.030$). The
42 multimorbidity also was directly associated with the development of sepsis ($\beta = 1.810$, $p < 0.001$).
43 **Conclusions:** Multimorbidity was associated with sepsis and higher hospital stay, in which, also
44 malnutrition was a risk factor. Lower hemoglobin levels, sepsis, and higher hospital stay were
45 associated with mortality in the pediatric population undergoing cardiac surgery.

46 **Keywords:** sepsis, in-hospital mortality, congenital heart, child, adolescents, hospital stay.

47

48 **Words Abstract:** 289

49 **Words Main Text:** 2523

50 **Tables:** 3

51

52

53 1 Introduction

54 Congenital heart disease (CHD) comprises structural abnormalities of the heart that develop
55 before to birth, being most common congenital malformation in children and adolescents. The
56 incidence of CHD is approximately 1 to 3% of all live births (1,2), and of the 40.000 children born
57 each year in the United States with CHD, about 25% require cardiac surgery within the first year
58 of life (2).

59 Surgery for congenital heart disease may be corrective or palliative according to the
60 patient's anatomy. Among pediatric cardiac surgeries performed in patients with CHD, the most
61 common diagnoses of acyanotic heart were Inferior Vena Cava with 24.5% and Atrioventricular
62 Septal Defect with 19.9%. About the cyanotic, the most common was tetralogy of Fallot with 30%
63 corroborating the study by Aragão et al. (14%) (3). Cardiac surgery, like any other surgical
64 procedure could lead to complications and hospital negative outcomes (4), such as: the
65 development of sepsis (15-30%), higher hospital stay (1,2), and in-hospital mortality (4.2%) (2).
66 These outcomes have repercussions on the health and development throughout the life of children
67 and adolescents, who are considered a vulnerable population.

68 A higher hospital stay can affect the prognosis of pediatric cardiac surgeries, bringing
69 negative impacts to the patient and their recovery (2,5,6). Furthermore, because of the disease
70 severity, the surgery, and the procedures, patients with CHD are more susceptible to the
71 development of sepsis (5). However, despite being a potentially fatal condition, sepsis is still poorly
72 studied in children and adolescents undergoing cardiac surgery, most studies assess infection (7,8).
73 Infection can happen because of higher hospital stay, where patients are more susceptible to
74 procedures, which can influence prognosis and recovery(9). In the Brazilian population, the in-
75 hospital mortality after cardiac surgery is 8% (10,11). and when the child has sepsis, the mortality
76 rate increases from 4 to 50% (12,13). Despite the clinical importance, there are scarce studies about
77 these hospital negative outcomes. Another important point of view is recognizing the risk factors
78 associated with outcomes such as younger age, hyperglycemia, malnutrition and
79 multimorbidity(14–17). Hyperglycemia is correlated with morbidity and mortality rates (13),
80 reaching up to 90% of these patients (18,19).

81 Nutritional status can also interfere with the recovery of these patients, length of stay, and
82 even the full development and growth of children and adolescent (20). Despite the clinical

83 importance, there are few studies that investigate factors such as higher hospital stay,
84 infection/sepsis, and mortality in the pediatric population. So, in addition to being scarce, there are
85 complex risk factors linked to each other. The studies in general did not consider this complexity
86 in the same model.

87 To the best of our knowledge, we have not found a study that has robustly evaluated risk
88 factors and associated them with outcomes such as in-hospital mortality, length of hospital stays,
89 and development of sepsis. Our hypothesis was that malnutrition, multimorbidity, inflammatory,
90 and hyperglycemic status would be associated with these hospital negative outcomes. Therefore,
91 the aim of this study was to evaluate the factors associated with the development of sepsis, higher
92 hospital stays, and in-hospital mortality in children and adolescents undergoing cardiac surgery
93 using structural equation modeling.

94

95 **2 Materials and Methods**

96 *Conceptual model of study*

97 Consistent epidemiological studies should be performed using the conceptual model,
98 evaluating the literature regarding the recognized exposures that could be associated with the
99 outcomes. In this sense, we used the theoretical model (**Figure 1**) considering all available factors
100 that could interfere, and contributing to a more adequate analysis of our study.

101

102 *Study design*

103 A retrospective study was carried out from 1 January 1st, 2014 to December 31st, 2018. All
104 children and adolescents aged 0 to 18 years with congenital heart disease, who underwent cardiac
105 surgery were included (n=237). This study was conducted in a tertiary University Clinical Hospital,
106 a reference for medium and high complexity health care for neighboring municipalities and it is
107 considered the third largest university hospital in the country. Research Ethics Committee approved
108 this study by CAAE 51706221.3.0000.5152, protocol number: 5.003.236.

109

110

111 *Outcomes: length of hospital stay, sepsis, and in-hospital mortality*

112 In order to describe this outcome, we considered the higher length of hospital stay when
113 higher than 30 days (21). But, in the analysis model we considered the length of hospital stay as
114 continuous variable (months) We used International Classification of Diseases data to diagnosis of
115 sepsis, which is registered by the physician. In-hospital mortality or discharge was obtained being
116 considered while the patient was hospitalized after the cardiac surgery. All data were obtained
117 through electronic medical records.

118

119 *Independent variables*

120 Demographic (sex and age), clinical (diagnoses, type and date of cardiac surgery, pre-
121 existing multimorbidities, prematurity, and length of hospital stay), nutritional status
122 (anthropometry), and results of blood tests (blood count, leukogram, C-reactive protein -CRP,
123 glycemia) were obtained to the dataset. The type of cardiac surgery was categorized according to
124 the major procedures performed. Prematurity was assessed to calculate the corrected age for
125 premature babies (born less than 37 weeks' gestation).

126 Multimorbidity was defined as "co-occurrence of at least two chronic health conditions in
127 the same person" (22). The International Classification of Diseases and Related Health Problems
128 (ICD) was used to quantify multimorbidity. All diagnoses of each patient were counted, and later
129 categorized using the median for the analysis.

130 Biochemical tests are requested by the physician responsible for monitoring the patient,
131 however, since different physicians request different biochemical tests, depending on the patient's
132 clinical condition, the frequency of tests varies. All exams were evaluated within a period of up to
133 15 days after the surgery. All biochemical tests were performed in a single laboratory and
134 hematology parameters were analyzed on a Sysmex XN-3000™ automated hematology analyzer.
135 Bromocresol green was used to measure the CRP was measured immunoturbidimetrically using a
136 Cobas ® 6000 analyzer as well as blood glucose levels were categorized as normal (≥ 70 mg/dL
137 and ≤ 99 mg/dL) and altered (< 70 mg/dL and > 99 mg/dL) (23).

138 The anthropometric assessment was considered when performed before surgery (n=126;
139 69.2%) or shortly after (up to 15 days after surgery, n=56, 30.8%). For children born preterm, that

140 is, below 37 weeks' gestation, the corrected age was adjusted for adjustment and nutritional
141 assessment. When the diagnosis of Down Syndrome was observed, specific growth curves were
142 used for this population, according to Bertapelli et al. (2017) (24). Weight and height data were
143 considered for anthropometric assessment and nutritional diagnosis, and the weight-for-age index
144 was used for the nutritional classification of children up to two years of age and the BMI for age
145 for children older than two years, following the recommendations World Health Organization
146 (WHO) (25). Nutritional status was classified as "underweight" for low weight for age and "not
147 underweight" for normal weight, overweight, obesity and severe obesity (25).

148

149 *Statistical analysis*

150 The variables distributions were assessed using the Kolmogorov-Smirnov test. Descriptive
151 data were summarized using proportions or averages (\pm SD standard deviation). Categorical
152 variables were compared with the Chi-square test. Structural Equation Modeling was used in order
153 to estimate the association of demographic, clinical, biochemical, and nutritional factor with length
154 of hospital stay (months), in-hospital mortality (death/discharge), and sepsis (yes/no). This
155 procedure is an extension of multiple regression and portrays the direct dependencies between a
156 set of variables considering all relationships simultaneously in the model. Statistical analysis was
157 performed in R project (version 4.0.3). The fit of the models was assessed using different indexes:
158 The comparative fit index and the root mean square error of approximation (RMSEA). A good
159 model fit was considered when a comparative fit index ≥ 0.90 , and values of RMSEA close to 0
160 (26).

161

162 **3 Results**

163 Of the 237 patients (0 to 18years) included in the study, 46.8% (111) were male and 45.9%
164 (107) had more than 2 years old. The frequency of in-hospital mortality from all causes was 5.5%
165 (13), 69.2% (9) had a higher length of hospital stay, and 76.9% (10) developed sepsis during
166 hospitalization (**Table 1**). The procedures surgery commonly performed were the patent ductus
167 arteriosus correction (20.7%) (**Table 2**).

168 The multimorbidity showed a direct effect ($\beta = 1.810$, $p < 0.001$; $OR=1.56$) on sepsis.
169 Regarding a higher hospital stay, the nutritional status (malnutrition) showed a direct effect ($\beta =$
170 0.468 , $p < 0.001$), as well as multimorbidity ($\beta = 1.281$, $p < 0.001$) (**Figure 2 and Table 3**).

171 A higher hospital stay ($OR=1.12$) and hemoglobin levels ($OR=1.37$) showed an inverse
172 effect ($\beta = - 0.113$, $p = 0.004$; $OR=1.12$), and ($\beta = - 0.317$, $p = 0.008$, $OR=1.37$), respectively while
173 the sepsis, a directly effect on in-hospital mortality ($\beta = 0.629$, $p = 0.030$, $OR=1.88$) (**Figure 2 and**
174 **Table 3**). The model showed a good fit to the data.

175

176 **4 Discussion**

177 Our study showed that malnutrition and multimorbidity were directly associated with a
178 higher length of hospital stay. Lower hemoglobin levels, a higher length of hospital stay, and sepsis
179 were associated with in-hospital mortality. Finally, the multimorbidity also influence the
180 development of sepsis. To the best of our knowledge, beyond scarce, no studies used the structural
181 equation model to evaluate these important hospital negative outcomes. Currently, these few
182 studies considered the risk factors as nutritional status, mortality, predisposition to infection, and
183 length of hospital stay separately, without associating or adjusting important issues such as
184 biochemical tests and multimorbidity (3,10), as shown by this study. The recognition of the
185 simultaneous interrelations in risk factors is of paramount importance for the knowledge the data
186 and thus monitor the variables more accurately in the routine, preventing potential outcomes and
187 ensuring a better patient prognosis.

188 Higher hospital stay is one outcome that can happen in children and adolescents who
189 undergo cardiac surgery because of complications after the procedure (2). In our study, we
190 observed that nutritional status had a direct effect on the length of hospital stay (months), in which
191 the malnutrition increased it in 14 days ($\beta= 0.468$ months corresponding to 14 days approximately).
192 Ross et al. (2017) (27) evaluated the impact of nutritional status on the length of hospital stay
193 revealing that lower scores to height-for-age and weight-for-age were associated with an increase
194 of 6 and 5.3 hours in the intensive care unit (ICU) and in the length of hospital stay, respectively.
195 In contrast, Lim et al. (2019) (5) found no association between worse nutritional status (weight)
196 with a higher hospital stay. Pediatric patients undergoing cardiac surgery may be more susceptible

197 to the development of malnutrition, due to increased energy requirements and decreased energy
198 intake (28,29). Inadequate nutritional status can influence recovery after surgery, since there is an
199 increased energy demand during this period (8). Also related to the length of hospital stay outcome,
200 we can observe that multimorbidity also had a direct effect ($\beta=1.281$), which means that for every
201 1 unit increase in the logarithm of multimorbidity, there is an increase up to 26 days in the hospital
202 stay. The multimorbidity is defined as the presence of two or more chronic diseases, which is
203 associated with a decrease in quality of life, a functional decline, and even leads to greater use of
204 health services (30). Survival of patients undergoing cardiac surgery has increased to more than
205 98%, and as pediatric diseases have a long-term impact on health throughout life, with
206 consequences that can be impactful (31). Thus, the hypothesis is that as the patient has more
207 diseases or health problems, this may influence recovery after heart surgery, which may contribute
208 to more procedures performed or higher hospital observation.

209 Another important outcome that we analyzed in the present study was the development
210 sepsis during hospitalization. Sepsis is one of the most serious medical conditions and is associated
211 with high mortality, and poor prognosis (32), in addition to being considered an important outcome
212 in post-surgical patients (2). Sepsis can be more frequently in higher hospitalizations, in which
213 more procedures are performed and can affect the patient's prognosis. As a result, the patient is
214 more susceptible to infections, increasing the risk of sepsis (14). Our study showed that
215 multimorbidity was directly associated with developing sepsis ($\beta=1.810$, $OR=1.56$), which means
216 an increase up to 56% for each additional comorbidity. This may be because these patients are
217 undergoing more procedures and consequently are more susceptible to adverse effects and may
218 gain an infection or even sepsis. To the best of our knowledge, we did not find studies evaluating
219 the impact of multimorbidity on sepsis. Multimorbidity is associated with increased use of the
220 health system, with a decrease in quality of life and even higher mortality in the general population,
221 without considering the individualities of the disease pediatric population (33).

222 Regarding mortality, the frequency was 5.5%, a higher value found between previous
223 studies. Parker et al. (2019) (2) found a frequency of 4.2%, and Zhang et al. (2020) of 3.3%,
224 respectively. In our study, we observed that sepsis directly influences the probability of dying
225 during hospitalization up to twice ($OR=1.88$), approximately. Since patients with sepsis may have
226 a higher hospital stay, performing more procedures, the mortality risk increase (14). In one study,
227 they observed that the presence of infection leads to an increase in hospital charges, and even in

228 the mortality of these patients, in which a univariate analysis was performed (16). However, we
229 did not find studies that evaluated sepsis in these cases.

230 Our results also showed that lower hemoglobin levels were associated with a higher in-
231 hospital mortality probability. Hemoglobin is important for the proper functioning of the body, and
232 many doctors agree that the ideal concentration for children with heart disease can be even higher
233 to maximize arterial oxygen content (34). However, anemia is prevalent in hospitalized patients,
234 especially in the intensive care unit, with up to 95% of critical patients developing subnormal
235 hemoglobin levels, and from 20 to 53% of patients receiving red blood cell transfusions to correct
236 the anemia (34). Severe anemia can be harmful in neurocritical patients and was associated with
237 unfavorable outcomes (35), although other studies have not confirmed it (36). There are still no
238 studies that associate the hemoglobin level with in-hospital mortality in cardiac patients after
239 surgery (19).

240 Our study has some limitations. Since it is a retrospective study, all collected data were
241 from available and registered in medical records. Another limitation of our study is that, as it is a
242 retrospective study, although we evaluated all anthropometric data evaluated during
243 hospitalization, some patients did not have these data present. On the other hand, this study also
244 has strengths. The present study contributes to explaining the independent factors that can increase
245 the higher length of hospital stay risk, sepsis and all-cause in-hospital mortality from a conceptual
246 model. Additionally, our study evaluated a rare sample, using a robust analysis strategy, capable
247 of evaluating the risk factors for these hospital outcomes, and understanding how they could have
248 a negative impact on this very vulnerable population. Therefore, we suggest a closer follow-up to
249 assess and monitor the found risk factors, ensuring a better prognosis for the patient.

250 **5 Conclusion**

251 Higher multimorbidity was directly associated with sepsis. Malnutrition and higher
252 multimorbidity were associated with a higher length of hospital stay. Lower hemoglobin levels and
253 higher hospital stay, and sepsis were associated with in-hospital mortality. Multimorbidity,
254 malnutrition, hemoglobin, sepsis, and length of hospital stay should be monitored because
255 contribute to negative hospital outcomes in the pediatric population undergoing cardiac surgeries.

256

257 **6 Conflict of Interest**

258 The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial
259 relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

260

261 **7 Author Contributions**

262 Conceptualization: D.S.A and G.G.P; methodology: D.S.A, N.C.S and G.G.P; formal analysis:
263 D.S.A, N.C.S, L.A.P. and G.G.P.; investigation: D.S.A.; data curation: D.S.A and G.G.P;
264 writing—original draft preparation: D.S.A, N.C.S and G.G.P; writing—review and editing:
265 D.S.A, N.C.S and G.G.P.

266

267 **8 Acknowledgments**

268 N.C.S received a doctoral fellowship from the “The Foundation for Research Support of the State
269 of Minas Gerais” (FAPEMIG - Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais).

270

271 **9 Funding Sources**

272 This study received financial support from “The Foundation for Research Support of the State of
273 Minas Gerais” (FAPEMIG - Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais) in a
274 public call process number APQ-01331-21.

275

276

277

278

279

280

281

282 10 References

- 283 1. Musa NL, Hjortdal V, Zheleva B, Murni IK, Sano S, Schwartz S, Staveski SL. The global
284 burden of paediatric heart disease. *Cardiol Young* (2017) 27:S3–S8. doi:
285 10.1017/S1047951117002530
- 286 2. Parker DM, Everett AD, Stabler ME, Leyenaar J, Vricella L, Jacobs JP, Thiessen-
287 Philbrook H, Parikh C, Greenberg J, PhD JRB. The Association Between Cardiac
288 Biomarker NT-proBNP and 30-Day Readmission or Mortality After Pediatric Congenital
289 Heart Surgery. *World J Pediatr Congenit Hear Surg* (2019) 10:446–453. doi:
290 10.1177/2150135119842864
- 291 3. Rocha Guimarães J, Britto Guimarães IC. Clinical and Epidemiological Profiles of Patients
292 Admitted to a Pediatric Cardiac Intensive Care Unit. *Int J Cardiovasc Sci* (2019) 33:331–
293 336. doi: 10.36660/ijcs.20180070
- 294 4. Aragão J, Mendonça M, Silva M, Moreira A, Aragão M, Reis F. O Perfil Epidemiológico
295 dos Pacientes com Cardiopatias Congênitas Submetidos à Cirurgia no Hospital do
296 Coração. *Rev Bras Ciências da Saúde* (2013) 17:263–268. doi:
297 10.4034/RBCS.2013.17.03.08
- 298 5. Lim CYS, Lim JKB, Moorakonda RB, Ong C, Mok YH, Allen JC, Wong JJM, Tan TH,
299 Lee JH. The Impact of Pre-operative Nutritional Status on Outcomes Following
300 Congenital Heart Surgery. *Front Pediatr* (2019) 7:1–10. doi: 10.3389/fped.2019.00429
- 301 6. Turcotte RF, Brozovich A, Corda R, Demmer RT, Biagas K V., Mangino D, Covington L,
302 Ferris A, Thumm B, Bacha E, et al. Health Care-Associated Infections in Children After
303 Cardiac Surgery. *Pediatr Cardiol* (2014) 35:1448–1455. doi: 10.1007/s00246-014-0953-z
- 304 7. Marwali EM, Darmaputri S, Somasetia DH, Sastroasmoro S, Haas NA, Portman MA.
305 Does malnutrition influence outcome in children undergoing congenital heart surgery in a
306 developing country? *Paediatr Indones* (2015) 55:109. doi: 10.14238/pi55.2.2015.109-16
- 307 8. Radman M, Mack R, Barnoya J, Castañeda A, Rosales M, Azakie A, Mehta N. The effect
308 of preoperative nutritional status on postoperative outcomes in children undergoing
309 surgery for congenital heart defects in San Francisco (UCSF) and Guatemala City
310 (UNICAR). *J Thorac Cardiovasc Surg* (2014) 147:1–17. doi: 10.1016/j.jtcvs.2013.03.023
- 311 9. Mitting R, Marino L, Macrae D, Shastri N, Meyer R, Pathan N. Nutritional Status and
312 Clinical Outcome in Postterm Neonates Undergoing Surgery for Congenital Heart Disease.
313 *Pediatr Crit Care Med* (2015) 16:448–452. doi: 10.1097/PCC.0000000000000402
- 314 10. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos
315 Departamento de Ciência e Tecnologia. Síntese de evidências para políticas de saúde:
316 diagnóstico precoce de cardiopatias congênitas. (2017).
- 317 11. Rosa RCM, Rosa RFM, Zen PRG, Paskulin GA. Cardiopatias congênitas e malformações
318 extracardíacas. *Rev Paul Pediatr* (2013) 31:243–251. doi: 10.1590/S0103-

- 319 05822013000200017
- 320 12. Ames SG, Davis BS, Angus DC, Carcillo JA, Kahn JM. Hospital Variation in Risk-
321 Adjusted Pediatric Sepsis Mortality. *Pediatr Crit Care Med* (2018) 19:390–396. doi:
322 10.1097/PCC.0000000000001502
- 323 13. Prout AJ, Talisa VB, Carcillo JA, Mayr FB, Angus DC, Seymour CW, Chang C-CH,
324 Yende S. Children with Chronic Disease Bear the Highest Burden of Pediatric Sepsis. *J*
325 *Pediatr* (2018) 199:194-199.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.03.056
- 326 14. Alaei F, Nakhostin Davari P, Alaei M, Azarfarin R, Soleymani E. Postoperative Outcome
327 for Hyperglycemic Pediatric Cardiac Surgery Patients. *Pediatr Cardiol* (2012) 33:21–26.
328 doi: 10.1007/s00246-011-0060-3
- 329 15. Marino BS, Lipkin PH, Newburger JW, Peacock G, Gerdes M, Gaynor JW, Mussatto KA,
330 Uzark K, Goldberg CS, Johnson WH, et al. Neurodevelopmental outcomes in children
331 with congenital heart disease: Evaluation and management a scientific statement from the
332 american heart association. *Circulation* (2012) 126:1143–1172. doi:
333 10.1161/CIR.0b013e318265ee8a
- 334 16. Tweddell S, Loomba RS, Cooper DS, Benschoter AL. Health care-associated infections are
335 associated with increased length of stay and cost but not mortality in children undergoing
336 cardiac surgery. *Congenit Heart Dis* (2019) 14:785–790. doi: 10.1111/chd.12779
- 337 17. Yang Y, Wang J, Cai L, Peng W, Mo X. Surgical site infection after delayed sternal
338 closure in neonates with congenital heart disease: retrospective case-control study. *Ital J*
339 *Pediatr* (2021) 47:1–8. doi: 10.1186/s13052-021-01138-w
- 340 18. Ballweg JA, Wernovsky G, Ittenbach RF, Bernbaum J, Gerdes M, Gallagher PR,
341 Dominguez TE, Zackai E, Clancy RR, Nicolson SC, et al. Hyperglycemia After Infant
342 Cardiac Surgery Does Not Adversely Impact Neurodevelopmental Outcome. *Ann Thorac*
343 *Surg* (2007) 84:2052–2058. doi: 10.1016/j.athoracsur.2007.06.099
- 344 19. Ulate KP, Lima Falcao GC, Bielefeld MR, Morales JM, Rotta AT. Strict Glycemic Targets
345 Need Not Be So Strict: A More Permissive Glycemic Range for Critically Ill Children.
346 *Pediatrics* (2008) 122:e898–e904. doi: 10.1542/peds.2008-0871
- 347 20. Blasquez A, Clouzeau H, Fayon M, Mouton J-B, Thambo J-B, Enaud R, Lamireau T.
348 Evaluation of nutritional status and support in children with congenital heart disease. *Eur J*
349 *Clin Nutr* (2016) 70:528–531. doi: 10.1038/ejcn.2015.209
- 350 21. Gray K, Sockolow P, Gray K, Street B. Conceptual Models in Health Informatics
351 Research : A Literature Review and Suggestions for Development Corresponding Author :
352 (2016) 4: doi: 10.2196/medinform.5021
- 353 22. Victora CG, Huttly SR, Fuchs SC, Olinto MT. The role of conceptual frameworks in
354 epidemiological analysis: a hierarchical approach. *Int J Epidemiol* (1997) 26:224–227. doi:
355 10.1093/ije/26.1.224

- 356 23. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes*
357 *Care* (2010) 33: doi: 10.2337/dc10-S062
- 358 24. Bertapelli F, Agiovlasis S, Machado MR, do Val Roso R, Guerra-Junior G. Growth
359 charts for Brazilian children with Down syndrome: Birth to 20 years of age. *J Epidemiol*
360 (2017) 27:265–273. doi: 10.1016/j.je.2016.06.009
- 361 25. World Health Organization (WHO). Physical Status: the use and interpretation of
362 anthropometry. *J Geriatr Oncol* (1995) 1:
- 363 26. Hu L, Bentler PM. Cutoff criteria for fit indexes in covariance structure analysis:
364 Conventional criteria versus new alternatives. *Struct Equ Model A Multidiscip J* (1999)
365 6:1–55. doi: 10.1080/10705519909540118
- 366 27. Ross F, Latham G, Joffe D, Richards M, Geiduschek J, Eisses M, Thompson D, Radman
367 M. Preoperative malnutrition is associated with increased mortality and adverse outcomes
368 after paediatric cardiac surgery. *Cardiol Young* (2017) 27:1716–1725. doi:
369 10.1017/S1047951117001068
- 370 28. Toole BJ, Toole LE, Kyle UG, Cabrera AG, Orellana RA, Coss-Bu JA. Perioperative
371 Nutritional Support and Malnutrition in Infants and Children with Congenital Heart
372 Disease. *Congenit Heart Dis* (2014) 9:15–25. doi: 10.1111/chd.12064
- 373 29. Zhang M, Wang L, Huang R, Sun C, Bao N, Xu Z. Risk factors of malnutrition in Chinese
374 children with congenital heart defect. *BMC Pediatr* (2020) 20:213. doi: 10.1186/s12887-
375 020-02124-7
- 376 30. Hewitt J, McCormack C, Tay HS, Greig M, Law J, Tay A, Asnan NH, Carter B, Myint
377 PK, Pearce L, et al. Prevalence of multimorbidity and its association with outcomes in
378 older emergency general surgical patients: an observational study. *BMJ Open* (2016)
379 6:e010126. doi: 10.1136/bmjopen-2015-010126
- 380 31. Brown KL, Crowe S, Franklin R, McLean A, Cunningham D, Barron D, Tsang V, Pagel
381 C, Utley M. Trends in 30-day mortality rate and case mix for paediatric cardiac surgery in
382 the UK between 2000 and 2010. *Open Hear* (2015) 2:e000157. doi: 10.1136/openhrt-
383 2014-000157
- 384 32. Beck MK, Jensen AB, Nielsen AB, Perner A, Moseley PL, Brunak S. Diagnosis
385 trajectories of prior multi-morbidity predict sepsis mortality. *Sci Rep* (2016) 6:36624. doi:
386 10.1038/srep36624
- 387 33. Roberts KC, Rao DP, Bennett TL, Loukine L, Jayaraman GC. Prevalence and patterns of
388 chronic disease multimorbidity and associated determinants in Canada. *Heal Promot*
389 *Chronic Dis Prev Canada* (2015) 35:87–94. doi: 10.24095/hpcdp.35.6.01
- 390 34. Desjardins P, Turgeon AF, Tremblay M-H, Lauzier F, Zarychanski R, Boutin A, Moore L,
391 McIntyre LA, English SW, Rigamonti A, et al. Hemoglobin levels and transfusions in
392 neurocritically ill patients: a systematic review of comparative studies. *Crit Care* (2012)

393 16:R54. doi: 10.1186/cc11293

394 35. Salim A, Hadjizacharia P, DuBose J, Brown C, Inaba K, Chan L, Margulies DR. Role of
395 Anemia in Traumatic Brain Injury. *J Am Coll Surg* (2008) 207:398–406. doi:
396 10.1016/j.jamcollsurg.2008.03.013

397 36. Carlson AP, Schermer CR, Lu SW. Retrospective evaluation of anemia and transfusion in
398 traumatic brain injury. *J Trauma - Inj Infect Crit Care* (2006) 61:567–571. doi:
399 10.1097/01.ta.0000231768.44727.a2

400

11 Supplementary Material

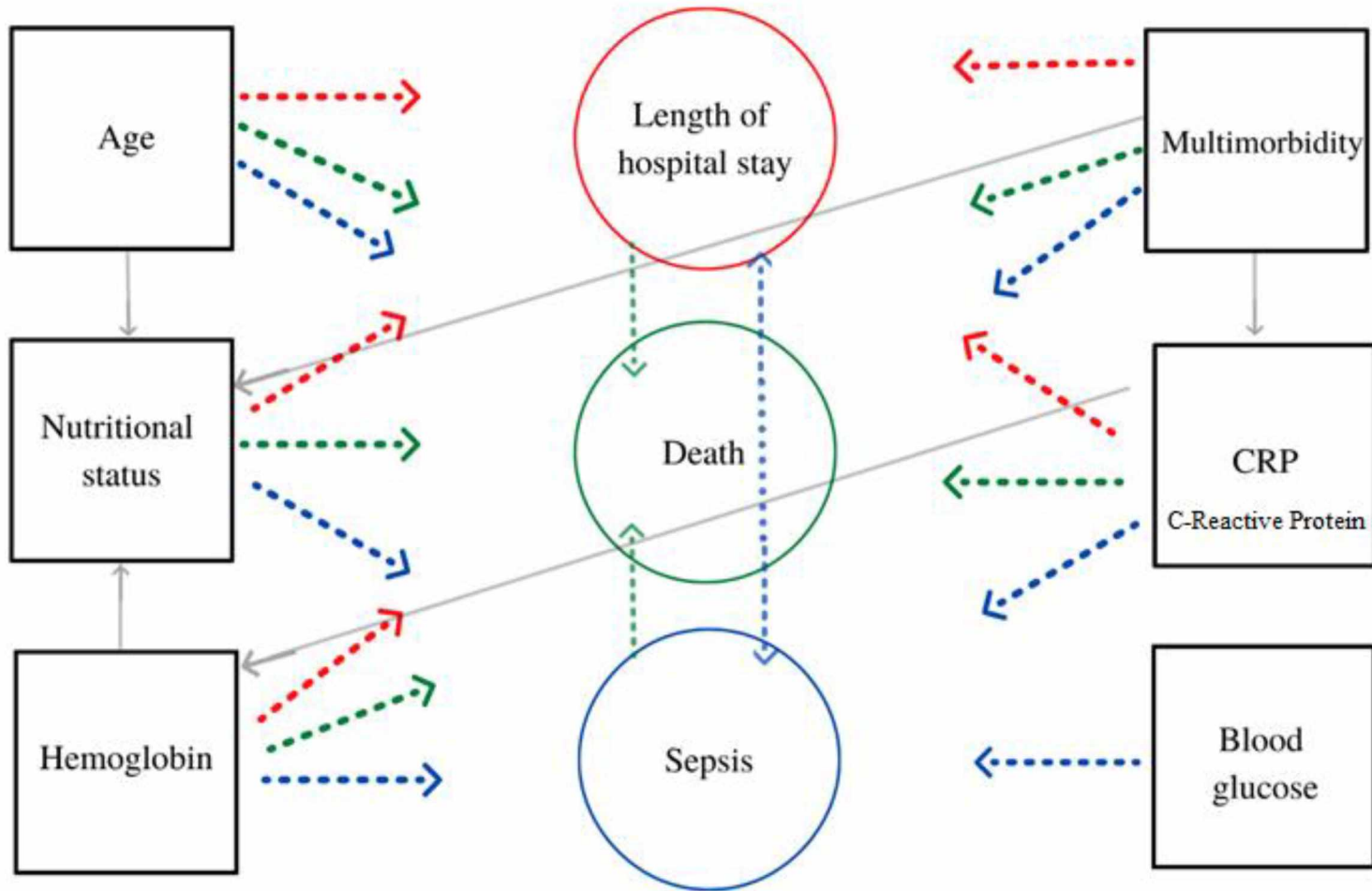


Figure S1. Conceptual model of the study.

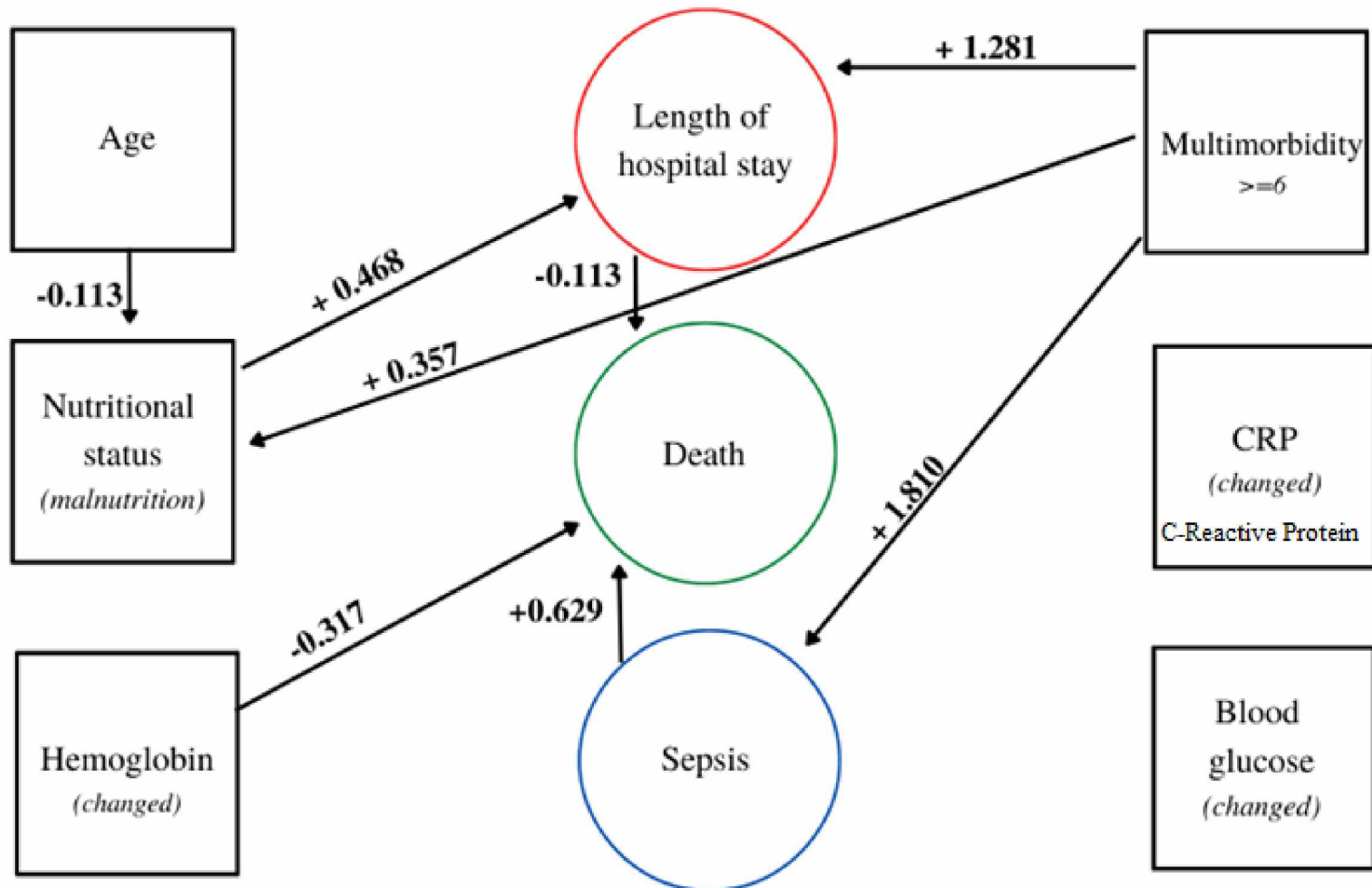


Figure 1. Structural Equation Modeling Analysis. Figure results are shown in value of β .

Table 1- Demographic, clinical and nutritional data of children and adolescents with congenital heart disease who underwent cardiac surgery.

Variables	Total % (n)	With sepsis % (n)	Without sepsis % (n)	p-value	Duration of hospitalization ≥30 days % (n)	Duration of hospitalization < 30 days % (n)	p-value	Discharge % (n)	Death % (n)	p-value
Sex, male	46.8 (111)	63.9 (23)	43.8 (88)	0.026	50.5 (47)	44.4 (64)	0.359	45.5 (102)	69.2 (9)	0.096
Ethnicity, White	63.7 (151)	63.9 (23)	63.7 (128)	0.981	60.2 (56)	66.0 (95)	0.368	65.2 (146)	38.5 (5)	0.051
Age (years old)										
< 2	45.9 (107)	91.7 (33)	37.6 (74)		79.3 (73)	24.1 (34)		43.2 (95)	92.3 (12)	
>2 < 5	27.0 (63)	5.6 (2)	31.0 (61)	<0.001	6.5 (6)	40.4 (57)	<0.001	28.2 (62)	7.7 (1)	0.007
>5<10	15.9 (37)	0.0 (0)	18.8 (37)		5.4 (5)	22.7 (32)		16.8 (37)	0.0 (0)	
>10	11.2 (26)	2.8 (1)	12.7 (25)		8.7 (8)	12.8 (18)		11.8 (26)	0.0 (0)	
Nutritional status										
Underweight	36.1 (65)	75.0 (18)	30.1 (47)	<0.001	55.4 (41)	22.6 (24)	<0.001	34.1 (59)	85.7 (6)	0.005
Not underweight	63.9 (115)	25.0 (6)	69.9 (109)		44.6 (33)	77.4 (82)		65.9 (114)	14.3 (1)	
Multimorbidity										
< 6	47.3 (112)	0.0 (0)	55.7 (112)	<0.001	8.6 (8)	72.2 (104)	<0.001	50.0 (112)	0.0 (0)	<0.001
≥6	52.7 (125)	100.0 (36)	44.3 (89)		91.4 (85)	27.8 (40)		50.0 (112)	100.0 (13)	
Length of hospital stay(days)										
< 30	60.8 (144)	8.3 (3)	70.1 (141)	<0.001	-	-	-	62.5 (140)	30.8 (4)	0.023
>30	39.2 (93)	91.7 (33)	29.9 (60)					37.5 (84)	69.2 (9)	
Sepsis										
Yes	15.2 (36)	-	-	-	35.5 (33)	2.1 (3)	<0.001	11.6 (26)	76.9 (10)	<0.001
No	84.8 (201)				64.5 (60)	97.9 (141)		88.4 (198)	23.1 (3)	

Outcome										
Discharge	94.5 (224)	72.2 (26)	98.5 (198)	<0.001	90.3 (84)	97.2 (140)	0.023	-	-	-
Death	5.5 (13)	27.8 (10)	1.5 (3)		9.7 (9)	2.8 (4)				
Blood glucose										
Normal	24.5 (38)	18.5 (5)	25.8 (33)	0.425	29.4 (20)	20.7 (18)	0.206	26.6 (38)	0.0 (0)	0.040
Changed	75.5 (117)	81.5 (22)	74.2 (95)		70.6 (48)	79.3 (69)		73.4 (105)	100.0 (12)	
CPR										
Normal	80.3 (155)	82.9 (29)	79.7 (126)	0.675	80.0 (72)	80.6 (83)	0.919	81.1 (146)	69.2 (9)	0.298
Changed	19.7 (38)	17.1 (6)	20.3 (32)		20.0 (18)	19.4 (20)		18.9 (34)	30.8 (4)	

Nutritional status was categorized as underweight (low weight and very low weight) and not underweight (eutrophic, overweight and obesity).

Blood glucose levels were categorized as normal (≥ 70 mg / dL and ≤ 90 mg / dL) and changed (< 70 mg / dL and > 90 mg / dL).

Chi-square test. CPR: protein C reactive.

Table 2. Procedures performed in pediatric patients according the surgery (acyanotic or cyanotic)

Surgery	Procedures	Total % (n)
Acyanotic 49.4% (117)	Correction of patent ductus arteriosus	20.7 (49)
	Closure of intra/interventricular communication	10.5 (25)
	Correction of atrioventricular canal	9.3 (22)
	Other procedures performed	8.9 (21)
Cyanotic 50.6% (120)	Correction of ventricular septal defect	12.7 (30)
	Correction of tetralogy of fallot and variants	8.4 (20)
	Other procedures performed	29.5 (70)

Table 3. Structural equation models to length of hospital stay, death, sepsis, and malnutrition

Linear regression	Estimate ($\beta \pm SE$)	p-value	
Length of Hospital stay (months)			
Malnutrition	0.468 \pm 0.132	<0.001	
Multimorbidity	1.281 (0.88) ¹ \pm 0.209	<0.001	
Logistic Regression	Estimate ($\beta \pm SE$)	p-value	Odds Ratio
Death			
Length of Hospital stay (months)	-0.113 \pm 0.039	0.004	1.12
Hemoglobin (mg/dL)	-0.317 \pm 0.120	0.008	1.37
Sepsis (yes)	0.629 \pm 0.290	0.030	1.88
Sepsis			
Multimorbidity	1.810 \pm 0.386	<0.001	6.11 (1.56) ²
Malnutrition			
Age (months)	-0.113 \pm 0.031	<0.001	1.12
Multimorbidity	0.357 \pm 0.155	0.021	1.43 (1.12) ²

Multimorbidity was submitted to the log transformation for analysis. The values out of parenthesis represent the model values and the inside the parenthesis the β or Odds Ratio converted to improve the interpretation of this data.

¹ Converted β values are shown in parentheses

² Converted odds ratio values are shown in parentheses

REFERÊNCIAS

- ALAEI, F. et al. Postoperative outcome for hyperglycemic pediatric cardiac surgery patients. **Pediatr Cardiol**, v. 33, 21–26, 2012.
- AMES, S.G. et al. Variação hospitalar na mortalidade por sepse pediátrica ajustada ao risco. **Pediatr Crit Care Med**, 19 :390-396, 2018.
- BALAMUTH, F. et al. Sepse grave pediátrica em hospitais infantis dos EUA. **Pediatr Crit Care Med**, v. 15 :798-805, 2014.
- BALLWEG, J. A. et al. Hyperglycemia after infant cardiac surgery does not adversely impact neurodevelopmental outcome. **Ann Thorac Surg**, v. 84(6):2052–2058, 2007.
- BERGHE, G. et al. Terapia intensiva com insulina na UTI médica. **N Engl J Med**, v.354 :449-461, 2006.
- BLASQUEZ, A. et al. Evaluation of nutritional status and support in children with congenital heart disease. **Eur J Clin Nutr**, v. 70, p. 528-531, 2016.
- BRAILE, D.M. et al. História da cirurgia cardíaca. **Arq Bras Cardiol**, v.66(6):329-37, 1996.
- BRANCO, R. et al. Nível de glicose e risco de mortalidade no choque séptico pediátrico. **Pediatr Crit Care Med**, v. 6 :470-472, 2005.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Síntese de evidências para políticas de saúde: diagnóstico precoce de cardiopatas congênitas / Ministério da Saúde, **Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia**. – Brasília: Ministério da Saúde, 2017. 44 p.
- BRONNER, M.B. et al. An exploratory study on quality of life and psychological and cognitive function in pediatric survivors of septic shock. **Pediatr Crit Care Med**; v10:636–642, 2009.
- CAMERON, J.W. et al. Malnutrition in hospitalized children with congenital heart disease. **Arch Pediatr Adolesc Med**, p. 1098, 1995.

- COCHRAN, A. et al. Hiperglicemia e resultados de traumatismo cranioencefálico pediátrico. *J Trauma*, v. 55 :1035-1038, 2003.
- COSGROVE, S. E. et al. Saúde e resultados econômicos do surgimento de resistência a cefalosporinas de terceira geração em espécies de *Enterobacter*. *Arch Intern Med* v. 162, 185–190, 2002.
- EMR, B.M. et al. Pediatric Sepsis Update: How Are Children Different? *Surg Infect (Larchmt)*, v. 19(2):176-183, 2018.
- ESPOSITO, S. et al. Sepsis and septic shock: New definitions, new diagnostic and therapeutic approaches. *J Glob Antimicrob Resist*, v.10:204-212, 2017.
- FINNEY, S.J. et al. Controle glicêmico e mortalidade em pacientes críticos. *JAMA*, v. 290 :2041–2047, 2003.
- FLEISCHMANN-STRUZEK, C. et al. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review. *Lancet Respir Med*; 6 :223-230, 2018.
- GANDHI, G. Y. et al. Intraoperative hyperglycemia and perioperative outcomes in cardiac surgery patients. *Mayo Clin Proc*, v. 80, p. 862-866, 2005.
- GESSLER, P. et al. Inflammatory response of neutrophil granulocytes and monocytes after cardiopulmonary bypass in pediatric cardiac surgery. *Intensive Care Med*, v.28(12):1786-1791, 2002.
- GRIPPA, R. B. et al. Nutritional status as a predictor of duration of mechanical ventilation in critically ill children. *Nutrition*; 33 :91-95, 2017.
- HASSAN, B. A. et al. Nutritional status in children with un-operated congenital heart disease: an Egyptian center experience. *Front Pediatr*, 3:53; 2015.
- JABOS, J. P. et al. Robotic Surgery for Pediatric and Congenital Cardiac Disease. *Ann Thorac Surg*, v.112(6), 2021.
- JUNIOR, V. C. P. et al. **Epidemiology of congenital heart disease in Brazil**. *Rev Bras Cir Cardiocasc*, ed. 30, 2015.
- KRISLEY, J.S. Efeito de um protocolo de gerenciamento intensivo de glicose na mortalidade de pacientes adultos criticamente doentes. *Anais da Clínica Mayo*, v. 79 :992-1000, 2004.

LOPES, A.A.V.D.A. et al. Mortality for Critical Congenital Heart Diseases and Associated Risk Factors in Newborns. A Cohort Study. **Arq Bras Cardiol.**,111(5):666-673, 2018.

MARINO, B. S. et al. Neurodevelopmental outcomes in children with congenital heart disease: evaluation and management. A scientific statement from the American Heart Association. **Circulation**, v. 126, 1143–1172, 2012.

MARINO, B. S. et al. The impact of neurodevelopmental and psychosocial outcomes on health-related quality of life in survivors of congenital heart disease. **J Pediatr**, v. 74, 11–22, 2016.

MEHTA, N. M. et al. Defining pediatric malnutrition: a paradigm shift toward etiology-related definitions. **J Parenter Enteral Nutr**; 37:460–481, 2013.

MEHTA, N.M. et al. Nutritional deficiencies during critical illnesses. **North American Pediatric Clinics**, v. 5, p. 1144-1160, 2009.MOZAFFARIAN, D. et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2016 Update. **Circulation**, v. 133, n. 4, p.338-360, jan. 2016.

MITTING, R. et al. Nutritional status and clinical outcomes in postterm neonates undergoing surgery for congenital heart disease. **Pediatr Crit Care Med**, 16, 442-458, 2015.

MOGA, M. A. et al. Hyperglycemia after pediatric cardiac surgery: impact of age and residual lesions. **Crit Care Med**, v. 39:266–272, 2011.

MURNI, I.K. et al. Outcome of pediatric cardiac surgery and predictors of major complication in a developing country. **Ann Pediatr Cardiol**. v. 12, 38-44, 2019.

MUSA, N. L. et al. The global burden of paediatric heart disease. **Cardiology in the Young**, v. 27 (S6), p. 3-8, 2017.

OYARZUN, I. et al. Nutritional recovery after cardiac surgery in children with congenital heart disease. **Rev. chil. pediatr.**, Santiago, v. 89, n. 1, p. 24-31, 2018.

PARKER, D. M., et al. The Association between Cardiac Biomarker NT-proBNP and 30-day Readmission or Mortality after Pediatric Congenital Heart Surgery. **World Journal for Pediatric Congenital Heart Surgery**, v.10, n.4, p. 446-453, 2019.

PAPARELLA, D. et al. Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. An update. **Eur J Cardiothorac Surg**, v.21(2):232-244, 2002.

PINTO JÚNIOR, V. C. et al. Reflexões sobre a formulação de políticas de atenção cardiovascular pediátrica no Brasil. **Rev Bras Cir Cardiovasc**, v. 24, p. 73-80, 2009.

PROUT, A.J. et al. Crianças com doenças crônicas carregam a maior carga de sepse pediátrica. **J Pediatr**; v. 199 (194-199), 2019.

RADMAN, M. et al. The effect of preoperative nutritional status on postoperative outcomes in children undergoing surgery for congenital heart defects in San Francisco (UCSF) and Guatemala City (UNICAR). **J Thorac Cardiovasc Surg**, 147, 442-450, 2014.

ROBERTSON, C.M.T. et al. The registry and follow-up of complex pediatric therapies program of western Canada: a mechanism for service, audit, and research after life-saving therapies for young children. **Cardiol Res Pract**, 2011.

ROSA, R. C. M. et al. Cardiopatias congênitas e malformações extracardíacas. **Revista Paulista de Pediatria**, São Paulo, v. 31, n. 2, p. 243-251, 2013

ROSS, F. et al. Preoperative malnutrition is associated with increased mortality and adverse outcomes after paediatric cardiac surgery. **Cardiology in the Young**, v.27, n. 9, p. 1716-1725, 2017.

SEHGAL, R. et al. Bactérias gram-negativas produtoras de beta lactamase de espectro estendido: perfil clínico e resultado em uma unidade de terapia intensiva neonatal. **Ann Trop Pediatr**, v.27: 45-54, 2007.

SINGH, N. et al. Evaluation of nutritional support for obedient patients and its correlation with outcomes in a respiratory intensive care unit. **Respir Care**, v. 12, p. 1688-1696, dc. 2009.

SHAOUL, R. et al. C-reactive protein (CRP) as a predictor for true bacteremia in children. **Med Sci Monit**, v. 14(5):CR255-CR261, 2008.

SHEPHERD, R.B. et al. Fisioterapia em pediatria. 3ª ed. São Paulo: **Editora Santos**, p.421, 1995.

TANAKA, N. H. et al. Perfil epidemiológico dos pacientes submetidos à correção cirúrgica de cardiopatias congênitas no hospital São Lucas da PUCRS / Nicasio Haruhiko Tanaka, **Porto Alegre: PUCRS**, 2012.

TOOLE, B. J. et al. Perioperative nutritional support and malnutrition in infants and children with congenital heart disease. **Congenit Heart Dis**, 9 :15-25; 2014.

TURCOTTE, R. F. et al. Health care-associated infections in children after cardiac surgery. **Pediatr Cardiol**, v. 35, p.1448–1455, 2014).

TWEDDELL, S. et al. Health care-associated infections are associated with increased length of stay and cost but not mortality in children undergoing cardiac surgery. **Congenit Heart Dis**, v. 14(5), 785-790, 2019.

ULATE, K.P. et al. Strict glycemic targets need not be so strict: a more permissive glycemic range for critically ill children. **Pediatrics**, v. 122(4):e898–904, 2008.

VERHOEVEN, J.J. et al. Disturbance of glucose homeostasis after pediatric cardiac surgery. **Pediatr Cardiol**, v. 32(2), 131–138, 2010.

VERVOORT, M. D. et al. Global cardiac surgery: Access to cardiac surgical care around the world. **The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery**, v 159, 987-996, 2020

YATES, A. R. et al. Hyperglycemia is a marker of unfavorable outcome in postoperative pediatric cardiac patients. **Pediatr Crit Care Med**, v.. 7, p. 3511-355, 2006.

YANG, Y. Surgical site infection after delayed sternal closure in neonates with congenital heart disease: retrospective case-control study. **Ital J Pediatr**, v. 47, 182, 2021.