

ASSOCIAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL COM O DESENVOLVIMENTO DE SEPSE PEDIÁTRICA

Autores: Bruna Paes Lemes Freitas¹, Nayara Cristina da Silva², Geórgia das Graças Pena²

Afiliações

¹ Programa de Residência Multiprofissional, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, Minas Gerais, Brasil bruninhapfreitas@hotmail.com ORCID: 0000-0002-6522-762

² Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, Minas Gerais, Brasil, Endereço: Av. Pará, 1720, Campus Umuarama, Uberlândia, Minas Gerais, Brasil. CEP 38400-902. nayara.cristina.silva@outlook.com ORCID:0000-0003-3551-475X, georgia@ufu.br ORCID: 0000-0002-0360-223X

* **Autor correspondente:** Geórgia das Graças Pena, ² Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, Minas Gerais, Brasil, Endereço: Av. Pará, 1720, Campus Umuarama +55 34 3225-8584, CEP 38.405-320 Uberlândia – MG, Email: georgia@ufu.br, georgiapena@gmail.com

Resumo

Introdução: A sepse pediátrica é uma das principais causas de morte infantil em todo o mundo. Apesar do impacto do estado nutricional no sistema imunológico, até onde sabemos, não existem estudos relacionando o estado nutricional com o desenvolvimento de sepse pediátrica. O objetivo do estudo foi analisar a associação entre o estado nutricional e a ocorrência de sepse em pacientes pediátricos internados em hospital terciário. **Métodos:** Foi realizado um estudo transversal retrospectivo com pacientes menores de 18 anos internados em hospital universitário terciário. Para avaliar a associação entre estado nutricional e sepse e determinar os preditores independentes de sepse foi realizada a regressão logística. Além disso, analisamos a associação entre o estado nutricional e o desenvolvimento de sepse, estratificando por tempo de internação. **Resultados:** Dos 1.017 pacientes, 31,5% eram menores de 2 anos, 56,8% eram do sexo masculino, 56,2% foram classificados como eutróficos, 17,4% (177) como magreza, 26,4% (268) como excesso de peso e 79,2% tiveram internação hospitalar menos de 30 dias. A frequência de sepse foi de 10,0%. Pacientes classificados com magreza tiveram 2,16 vezes mais chance de desenvolver sepse (OR 2,16 – IC 95% 1,32 – 3,54). Na análise estratificada, quando o tempo de internação foi <30 dias, os pacientes classificados com excesso de peso tiveram 74% menos chance (OR 0,26 – IC 95% 0,09 – 0,79) de desenvolver sepse. Por outro lado, quando o tempo de internação foi ≥30 dias, os pacientes classificados como magros tiveram 2,40 vezes mais chance de desenvolver sepse quando comparados aos eutróficos (OR 2,40 – IC 95% 1,16 – 4,97). **Conclusão:** O estado nutricional foi associado ao desenvolvimento de sepse em pacientes pediátricos independentemente do sexo, RDW e níveis de neutrófilos. Portanto, reforçamos a importância de realizar o diagnóstico nutricional de pacientes hospitalizados, a fim de auxiliar na identificação de pacientes de risco e estabelecer intervenções precoces para reduzir o desenvolvimento de sepse pediátrica.

Palavras-chave: Sepse, Crianças Hospitalizadas, Estado Nutricional,

Introdução

A sepse pediátrica é um problema de saúde pública, sendo uma das principais causas de morbidade e mortalidade em crianças em todo o mundo[1], cuja frequência varia amplamente na literatura (5 - 25%) [2–4]. Ainda não há consenso sobre o conceito de sepse pediátrica, devido à alta complexidade de sua fisiopatologia[5] Apesar de várias definições, a mais utilizada é a ocorrência de uma resposta inflamatória sistêmica associada a infecção conhecida ou suspeita, causando disfunção orgânica [6,7]. Os fatores de risco comumente associados ao desenvolvimento de sepse neonatal e pediátrica são prematuridade, presença de malformação congênita, crianças nascidas pequenas ou grandes para a idade gestacional, sexo masculino e baixo peso ao nascer [3,8,9].

Pacientes sépticos podem ter um estado inflamatório exacerbado, e as citocinas pró-inflamatórias liberadas podem induzir o catabolismo proteico endógeno, sendo propenso a resultados adversos como imunossupressão e má cicatrização de feridas[10]. Além disso, a resposta inflamatória excessiva está relacionada à desregulação da absorção e metabolismo de macronutrientes, o que aumenta o risco de distúrbios do estado nutricional[11,12]. Alterações no estado nutricional podem afetar diretamente o sistema imunológico, pois a desnutrição ou o excesso de peso comprometem a homeostase do organismo, causando alterações nas células imunológicas, levando ao aumento do desenvolvimento de sepse pediátrica [13]. A obesidade é capaz de alterar esse sistema, pois é uma condição frequentemente associada ao aumento da inflamação causada pelo excesso de tecido adiposo, promovendo alteração na quantidade e ativação das células do sistema imunológico [14]. Além disso, a desnutrição pode levar à imunossupressão devido às alterações hormonais, além da diminuição das células imunológicas. [15]. Apesar do impacto do estado nutricional no sistema imunológico, até onde sabemos, ainda não existem estudos relacionando o estado nutricional com o desenvolvimento de sepse em crianças e adolescentes.

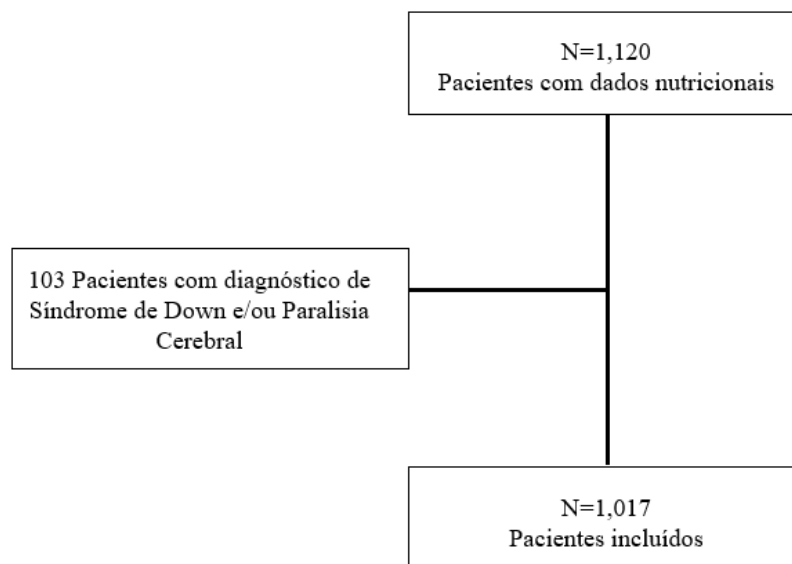
Por ser a sepse um diagnóstico de alta prevalência em pediatria, com alta morbidade e mortalidade, e poder afetar o desenvolvimento infantil e levar a um aumento substancial dos custos hospitalares [16], faz-se necessário a realização de estudos que analisem a fundo a associação de distúrbios do estado nutricional no desenvolvimento de sepse em crianças e adolescentes. Nesse sentido, o objetivo do estudo foi investigar a associação entre o estado nutricional e a ocorrência de sepse em pacientes pediátricos internados em um hospital terciário.

Métodos

Desenho do estudo

Estudo transversal retrospectivo realizado no período de 1º de janeiro de 2014 a 31 de dezembro de 2018, em hospital universitário terciário. Foram incluídos todos os pacientes menores de 18 anos com dados completos disponíveis no banco de dados eletrônico (n=1.017). Excluímos pacientes com diagnóstico de Síndrome de Down e/ou Paralisia Cerebral (pela impossibilidade de realizar a classificação nutricional manualmente em suas curvas específicas). Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CAAE 51706221.3.0000.5152 e protocolo nº 5.003.236).

Fig. 1: Diagrama de fluxo do processo incluindo os pacientes elegíveis no estudo



Variáveis Independentes

Dados demográficos (idade e sexo), dados clínicos (tempo de internação, tipo de internação, diagnósticos médicos, multimorbidade e enfermarias), exames bioquímicos (leucócitos, linfócitos, neutrófilos e *red cell distribution width* – RDW,) e dados antropométricos foram coletados de bancos de dados eletrônicos. Os dados antropométricos coletados foram o registro mais próximo da alta hospitalar, e caso o paciente possuía apenas uma avaliação essa foi a selecionada.

A idade foi categorizada em quatro grupos (anos): < 2 , ≥ 2 a < 5 , ≥ 5 a < 10 e ≥ 10 anos. O tempo de internação (TIH) foi categorizado em dois grupos (dias): < 30 e ≥ 30 . A multimorbidade foi definida como a co-ocorrência de pelo menos duas condições crônicas de saúde na mesma pessoa e quantificada pela contagem de todos os diagnósticos para cada paciente de acordo com a Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID). [17]. Posteriormente, a multimorbidade foi categorizada pela mediana (< 5 e ≥ 5 diagnósticos). Os parâmetros hematológicos foram analisados por citometria de fluxo usando um analisador hematológico automatizado Sysmex XN-3000™. Todos os exames bioquímicos foram realizados em um único laboratório e a periodicidade dos exames pode variar de acordo com a condição clínica e necessidade de cada paciente.

Peso para Idade (P/I), Peso para Altura (P/A), Índice de Massa Corporal, kg/m² (IMC/I) para idade e Altura para Idade (A/I), foram coletados em z- score. Como os índices antropométricos variam de acordo com a idade da criança, para crianças de 0 a 5 anos, avaliamos os indicadores P/I, P/A, A/I e IMC/I. Crianças de 5 a 10 anos avaliamos P/I, A/I e IMC/I, e para adolescentes acima de 10 anos, avaliamos o A/I e IMC/I, conforme preconizado pela Organização Mundial da Saúde (OMS). Utilizamos o P/I para a classificação nutricional de crianças até dois anos e o IMC/I para crianças maiores de dois anos, também seguindo as recomendações de corte da OMS [18]. Classificamos o estado nutricional em magreza grave, magreza, eutrofia, sobrepeso, obesidade e obesidade grave. Posteriormente, consideramos “magreza” (magreza e magreza grave), “eutrofia” e “excesso de peso” (sobrepeso e obesidade e obesidade grave).

Desfecho

O desfecho do estudo foi diagnóstico de sepse pediátrica. O diagnóstico de sepse foi coletado através do SIH, para todos os pacientes selecionados no presente estudo com base no Código Internacional de Doenças para sepse (conjunto de CID 10 - A41).

Análise Estatística

O teste de Kolmogorov-Smirnov foi utilizado para testar a distribuição das variáveis, e o coeficiente de correlação de Pearson foi utilizado para avaliar a correlação das variáveis. Os dados descritivos foram resumidos usando proporções ou medianas (intervalo interquartil – IQR) conforme apropriado. Variáveis categóricas foram avaliados pelo teste Qui-quadrado e as variáveis contínuas foram comparadas usando teste Mann - Whitney. Para avaliar a associação do estado nutricional (eutrofia, magreza e excesso de peso) e sepse (presença ou

ausência), e determinar os preditores independentes de sepse foi realizada regressão logística. Além disso, analisamos a associação do estado nutricional com sepse estratificando por tempo de internação hospitalar, considerando menos de 30 dias e mais de 30 dias. Todas as análises estatísticas foram realizadas com o programa *Statistical Package for Social Science (SPSS Statistics for Windows*, versão 25, SPSS®, Inc., Chicago, EUA), com intervalo de confiança de 95%.

Resultados

Dos 1.017 pacientes incluídos em nosso estudo, 31,5% (320) eram menores de 2 anos, 56,8% (578) eram do sexo masculino, 56,2% (572) foram classificados como eutrofia, 17,4% (177) como magreza, 26,4% (268)) como excesso de peso, 95,9% (975) foram admitidos em enfermarias clínicas e 79,2% (805) tiveram TIH inferior a 30 dias. A frequência de diagnóstico de sepse foi de 10,0% (102). Idade menor que 2 anos, estado nutricional, enfermaria, TIH, multimorbidade, níveis de neutrófilos e RDW estiveram associados ao desenvolvimento de sepse (Tabela 1).

Tabela 1: Variáveis demográficas, clínicas, hematológicas e nutricionais da população pediátrica hospitalizada por diagnóstico de sepse.

Variáveis	Todos os pacientes (1,017)	Sepse		p-valor
		Sim 10.0 (102)	Não 90.0 (915)	
Idade, anos %(n)				
< 2	31.5 (320)	67.6 (69)	27.4 (251)	<0.001 ^b
≥ 2 a < 5	22.4 (228)	12.7 (13)	23.5 (215)	
≥ 5 a < 10	25.7 (261)	12.7 (13)	27.1 (248)	
≥ 10	20.5 (208)	6.9 (7)	22.0 (201)	
Sexo %(n)				
Masculino	56.8 (578)	55.8 (57)	56.9 (521)	0.838 ^b
Feminino	43.2 (439)	44.1 (45)	43.1 (394)	
Estado Nutricional %(n)				
Eutrofia	56.2 (572)	45.1 (46)	57.5 (526)	<0.001 ^b
Magreza	17.4 (177)	44.1 (45)	14.4 (132)	
Excesso de peso	26.4 (268)	10.8 (11)	28.1 (257)	
Enfermaria %(n)				
Urgência/Emergência/Cirúrgica	4.1 (42)	9.8 (10)	3.5 (32)	0.002 ^b
Clínica	95.9 (975)	90.2 (92)	96.5 (883)	
Tempo de internação hospitalar, dias %(n)				
< 30	79.2 (805)	43.1 (44)	83.2 (761)	<0.001 ^b
≥30	20.8 (212)	56.9 (58)	16.8 (154)	
Multimorbidade %(n)				
< 5	51.4 (523)	2.0 (2)	56.9 (521)	<0.001 ^b
≥5	48.6 (494)	98.0 (100)	43.1 (394)	
Exames bioquímicos, mediana (IR)				
Leucócitos, mil/mm ³	10.25 (7.22 – 13.77)	10.35 (7.17 – 14.94)	10.20 (7.30 – 13.70)	0.606 ^a
Linfócitos, mil/mm ³	28.00 (19.00 – 42.00)	30.00 (19.50 – 46.00)	28.00 (18.00 – 41.00)	0.310 ^a
Neutrófilos, mil/mm ³	57.0 (42.00 – 67.00)	54.00 (39.00 – 63.00)	57.00 (43.00 – 67.00)	0.026 ^a
Red cell distribution width, %	14.10 (13.10 – 15.90)	15.10 (14.17 – 16.90)	14.00 (13.00 – 15.90)	<0.001 ^a

^a Teste Mann-Whitney; ^b Teste Qui-quadrado;

Legenda: Magreza (< Score-z -2); Excesso de peso (> Score-z +2); IR: intervalo interquartil

No modelo multivariado, o estado nutricional permaneceu como preditor para a ocorrência de sepse independentemente do sexo, níveis de RDW e neutrófilos. Pacientes classificados com magreza têm 2,16 vezes mais chance (OR 2,16 – IC 95% 1,32 – 3,54) de desenvolver sepse quando comparados aos pacientes classificados com eutrofia (Tabela 2).

Na análise estratificada, quando comparados com pacientes classificados como eutróficos, com TIH inferior a 30 dias, os pacientes classificados com sobrepeso tiveram 74% menos chances (OR 0,26 – IC 95% 0,09 – 0,79) de desenvolver sepse. Por outro lado, quando o TIH foi maior ou igual a 30 dias, os pacientes classificados como baixo peso tiveram 2,40 vezes mais chances (OR 2,40 – IC 95% 1,16 – 4,97) de desenvolver sepse. (Tabela 2).

Tabela 2: Regressão logística do diagnóstico de sepse em pacientes pediátricos

	Modelo não ajustado		Modelo Ajustado	
	RC (IC 95%)	p-valor	RC (IC 95%)	p-valor
Modelo 1 – Todos os pacientes (n= 1,017) ^a				
Eutrofia	ref		ref	
Magreza	3.89 (2.47 – 6.13)	<0.001	2.16 (1.32 – 3.54)	0.002
Excesso de peso	0.48 (0.24 – 0.96)	0.038	0.51 (0.25 – 1.02)	0.060
Modelo 2 – Estratificação por tempo de internação hospitalar ^a				
Tempo de internação hospitalar < 30 dias (n= 589)				
Eutrofia	ref		ref	
Magreza	2.33 (1.16 – 4.70)	0.017	1.32 (0.62 – 2.81)	0.464
Excesso de peso	0.28 (0.09 – 0.83)	0.021	0.26 (0.09 – 0.79)	0.018
Tempo de internação hospitalar ≥ 30 dias (n= 211)				
Eutrofia	ref		ref	
Magreza	3.45 (1.74 – 6.80)	<0.001	2.40 (1.16 – 4.97)	0.018
Excesso de peso	1.06 (0.40 – 2.79)	0.895	1.19 (0.44 – 3.23)	0.722

^a Ajustado por sexo, RDW e neutrófilos

Legenda: Magreza (< Score-z -2); Excesso de peso (> Score-z +2); RC: razão de chance; IC: intervalo de confiança; n: número de pacientes.

Discussão

Neste estudo retrospectivo, o estado nutricional associou-se ao desenvolvimento de sepse em pacientes pediátricos internados em hospital universitário terciário, principalmente para aqueles classificados como magreza. Quando estratificados por TIH, os pacientes classificados com sobrepeso tiveram menor chance de sepse quando o tempo de internação foi < 30 dias. Por outro lado, quando o tempo de internação ≥ 30 dias, os pacientes classificados com magreza apresentaram maior chance de sepse. Até onde sabemos, o presente estudo foi o primeiro a avaliar a associação do estado nutricional com o desenvolvimento de sepse em pacientes pediátricos.

A sepse é uma condição complexa, caracterizada por uma resposta inflamatória desregulada, que causa intensas alterações metabólicas, tanto celulares quanto sistêmicas, que levam ao rompimento da homeostase metabólica normal [19]. É frequentemente associada a um metabolismo desordenado de macronutrientes, como carboidratos, proteínas e lipídios [11]. Estudos sugerem que o suporte nutricional adequado é indispensável no tratamento da sepse [20], visando melhorar o equilíbrio metabólico e amenizar desfechos adversos [10,21]. No entanto, até onde sabemos, ainda não foi explorado como o estado nutricional pode estar associado ao desenvolvimento de sepse em pacientes pediátricos, uma condição clínica grave com impacto negativo na vida dos pacientes [22], e também no sistema de saúde [23].

Nosso estudo identificou a frequência do diagnóstico de sepse e contribuiu para o entendimento de que a associação do estado nutricional poderia influenciar no seu desenvolvimento. A ocorrência de sepse foi de 10%, dentro das faixas da literatura (5,0 a 25%) [2–4,24]. Estudos sugerem que desvios do estado nutricional, desnutrição ou excesso de peso, podem alterar a quantidade e o funcionamento das células do sistema imunológico [25,26] tornando o paciente mais suscetível ao desenvolvimento de infecções que, consequentemente, podem levar à sepse [15]. Em nosso estudo, os pacientes classificados com magreza tiveram 2,16 vezes mais chances (OR 2,16 – IC 95% 1,32 – 3,54) de sepse quando comparados aos pacientes classificados com eutrofia. A desnutrição está associada à imunossupressão, o que leva ao aumento da suscetibilidade a infecções [15] além de alterar a resposta inflamatória aumentando o risco de sepse [26].

Outro ponto de vista importante na associação entre o estado nutricional e o desenvolvimento de sepse é o TIH. Nosso estudo mostrou que quando o TIH é maior ou igual a 30 dias, pacientes classificados com magreza têm 2,4 vezes mais chance de sepse. O TIH está associado a um risco aumentado de desenvolver desnutrição durante a hospitalização devido à redução da ingestão de calorias e proteínas durante a hospitalização [27] como consequência da falta de apetite ou intolerância à comida hospitalar. Estudos com a população pediátrica indicam que a desnutrição está positivamente relacionada ao maior TIH, à gravidade da doença e à mortalidade hospitalar [28–30]. Um estudo realizado com crianças recém diagnosticadas com câncer, para explorar o impacto da desnutrição na sobrevivência, mostrou que as taxas de infecção foram significativamente aumentadas pela desnutrição e perda de peso [31]. Outro estudo realizado com crianças hospitalizadas mostrou que pacientes desnutridos podem ter até cinco vezes mais chance de desenvolver infecções hospitalares quando comparados a pacientes bem nutridos, e esse risco aumenta na presença de internação prolongada [30]. Uma das hipóteses para a associação entre o tempo de internação e o desenvolvimento de infecções é

que uma internação prolongada deixa o paciente mais exposto a patógenos, que podem causar infecções [32,33] e, consequentemente, aumentar o risco de desenvolver sepse.

Por outro lado, nosso estudo mostrou que quando o TIH é menor que 30 dias, os pacientes classificados com excesso de peso tiveram 74% menos chance de sepse quando comparados aos pacientes classificados com eutrofia. Estudos sugerem que pacientes com excesso de tecido adiposo possuem maior reserva metabólica, o que permite tolerar melhor um quadro inflamatório de alto catabolismo, como a sepse [34,35]. Além disso, o tecido adiposo secreta mediadores imunomoduladores, como a leptina, que podem alterar a produção de citocinas pelas células imunes e estimular a proliferação de células T levando a um melhor funcionamento do sistema imunológico [36]. Estudos realizados com pacientes adultos para investigar a relação entre obesidade e função cardíaca, mostraram um efeito protetor da obesidade no desenvolvimento de doenças cardíacas [37,38]. Além disso, um estudo com pacientes críticos mostrou que o excesso de peso pode ser um fator protetor para o desenvolvimento de complicações durante a internação [39].

Portanto, observamos associação entre o estado nutricional e o desenvolvimento de sepse pediátrica, sendo esta relacionada ao tempo de internação. A sepse em pacientes pediátricos ainda é um desafio na prática clínica, principalmente pela complexidade e heterogeneidade do quadro nessa população, o que dificulta o entendimento dos fatores associados e sua prevalência [1]. Entretanto, a investigação da frequência, bem como dos fatores de risco, é de suma importância, a fim de possibilitar o estabelecimento de medidas, visando à prevenção e manejo adequado e, consequentemente, redução de seus efeitos deletérios [22,40]. Nosso estudo revela íntima associação entre o estado nutricional e o desenvolvimento de sepse pediátrica, o que evidencia a importância do olhar mais atento da equipe multidisciplinar para o cuidado nutricional. É essencial o desenvolvimento de protocolos que avaliem o estado nutricional de pacientes pediátricos, identificando os pacientes mais susceptíveis ao desenvolvimento de sepse. Além disso, esses protocolos oferecem oportunidades para a implementação de intervenção precoce em casos de distúrbios nutricionais, a fim de reduzir a frequência de sepse, bem como a taxa de mortalidade e os custos hospitalares.

O presente estudo tem algumas limitações. Em primeiro lugar, por se tratar de um estudo transversal, não é possível avaliar a causalidade. Em segundo lugar, usamos dados de prontuários eletrônicos, nos quais podemos ter alguns erros aleatórios na entrada de dados. Além disso, como o diagnóstico nutricional foi estabelecido pelas curvas de crescimento em

um momento único, podemos ter um erro no diagnóstico, uma vez que uma criança com excesso de peso ou eutrofia pode apresentar um quadro de desnutrição aguda. No entanto, o estudo tem pontos fortes, como o tamanho da amostra e o conjunto de dados abrangente. Além disso, incluímos dados de avaliação do estado nutricional, muitas vezes negligenciados pelos estudos.

Conclusão

O estado nutricional foi associado a sepse em pacientes pediátricos. Pacientes classificados com excesso de peso que permaneceram internados por menos de 30 dias têm menos chance de sepse, enquanto aqueles classificados como magreza, que permaneceram internados por mais de 30 dias, têm maior chance de sepse quando comparados aos pacientes eutróficos. Nesse sentido, nosso estudo reforça a importância de estabelecer o diagnóstico nutricional de pacientes hospitalizados, para ajudar a identificar pacientes de risco e estabelecer intervenções precoces para reduzir o desenvolvimento de sepse pediátrica.

Conflito de interesses: Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Fontes de Financiamento: Este estudo não teve financiamento.

Agradecimentos: À equipe do Centro de Tecnologia e Informação (CTI) do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia pelo auxílio na extração dos bancos de dados. N.C.S recebeu bolsa de doutorado da “Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais” (FAPEMIG - Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais).

Abreviações:

IMC/I: Índice de Massa Corporal por Idade

CI: intervalo de confiança

A/I: altura para idade

CID: Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde

TIH: Duração da Permanência Hospitalar

RC: Razão de chances

RDW: *Red cell distribution width*

SPSS: Pacote Estatístico para Ciências Sociais

P/I: Peso por Idade

P/A: Peso por Altura

OMS: Organização Mundial da Saúde

Referências

- [1] de Souza DC, Barreira ER, Faria LS. The epidemiology of sepsis in childhood. *Shock* 2017;47:2–5. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000699>.
- [2] de Souza DC, Gonçalves Martin J, Soares Lanziotti V, de Oliveira CF, Tonial C, de Carvalho WB, et al. The epidemiology of sepsis in paediatric intensive care units in Brazil (the Sepsis PREvalence Assessment Database in Pediatric population, SPREAD PED): an observational study. *Lancet Child Adolesc Health* 2021;5:873–81. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(21\)00286-8](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(21)00286-8).
- [3] Goulart AP, Valle CF, Dal-Pizzol F, Cancelier ACL. Fatores de risco para o desenvolvimento de sepse neonatal precoce em hospital da rede pública do Brasil. 2006.
- [4] Ruth A, McCracken CE, Fortenberry JD, Hall M, Simon HK, Hebbar KB. Pediatric severe sepsis: Current trends and outcomes from the pediatric health information systems database. *Pediatric Critical Care Medicine* 2014;15:828–38. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000000254>.
- [5] Mathias B, Mira JC, Larson SD. Pediatric sepsis. *Curr Opin Pediatr* 2016;28:380–7. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000337>.
- [6] Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatric Critical Care Medicine*, vol. 6, 2005. <https://doi.org/10.1097/01.PCC.0000149131.72248.E6>.
- [7] O'Reilly HD, Menon K. Sepsis in paediatrics. *BJA Educ* 2021;21:51–8. <https://doi.org/10.1016/j.bjae.2020.09.004>.
- [8] Schuchat A, Zywicki SS, Dinsmoor MJ, Mercer B, Romaguera J, Mary ;, et al. Risk Factors and Opportunities for Prevention of Early-onset Neonatal Sepsis: A Multicenter Case-Control Study. 2000.
- [9] Videholm S, Kostenniemi U, Lind T, Silfverdal SA. Perinatal factors and hospitalisations for severe childhood infections: A population-based cohort study in Sweden. *BMJ Open* 2021;11. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-054083>.
- [10] Cha JK, Kim HS, Kim EJ, Lee ES, Lee JH, Song IA. Effect of Early Nutritional Support on Clinical Outcomes of Critically Ill Patients with Sepsis and Septic Shock: A Single-Center Retrospective Study. *Nutrients* 2022;14. <https://doi.org/10.3390/nu14112318>.
- [11] Gao Q, Cheng Y, Li Z, Tang Q, Qiu R, Cai S, et al. Association between nutritional risk screening score and prognosis of patients with sepsis. *Infect Drug Resist* 2021;14:3817–25. <https://doi.org/10.2147/IDR.S321385>.
- [12] Kosalka K, Wachowska E, Słotwiński R. Disorders of nutritional status in sepsis-facts and myths. *Prz Gastroenterol* 2017;12:73–82. <https://doi.org/10.5114/pg.2017.68165>.
- [13] Mehta NM. Nutritional Status and Outcomes in Pediatric Severe Sepsis—Size Matters. *Crit Care Med* 2018;46:1886–7. <https://doi.org/10.1097/CCM.00000000000003410>.

- [14] Umamo GR, Pistone C, Tondina E, Moiraghi A, Lauretta D, Miraglia del Giudice E, et al. Pediatric Obesity and the Immune System. *Front Pediatr* 2019;7. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00487>.
- [15] Alwarawrah Y, Kiernan K, MacIver NJ. Changes in nutritional status impact immune cell metabolism and function. *Front Immunol* 2018;9. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01055>.
- [16] de Souza D, Machado F. Epidemiology of Pediatric Septic Shock. *J Pediatr Intensive Care* 2019;08:003–10. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1676634>.
- [17] van den Akker M, Buntinx F, Knottnerus JA. Comorbidity or multimorbidity : what's in a name? A review of literature. 1996.
- [18] de Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ* 2007;85:660–7. <https://doi.org/10.2471/BLT.07.043497>.
- [19] Englert JA, Rogers AJ. Metabolism, Metabolomics, and Nutritional Support of Patients with Sepsis. *Clin Chest Med* 2016;37:321–31. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2016.01.011>.
- [20] Wischmeyer PE. Nutrition Therapy in Sepsis. *Crit Care Clin* 2018;34:107–25. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2017.08.008>.
- [21] de Waele E, Malbrain MLNG, Spapen H. Nutrition in sepsis: A bench-to-bedside review. *Nutrients* 2020;12. <https://doi.org/10.3390/nu12020395>.
- [22] Schlapbach LJ. Paediatric sepsis. *Curr Opin Infect Dis* 2019;32:497–504. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000583>.
- [23] Paoli CJ, Reynolds MA, Sinha M, Gitlin M, Crouser E. Epidemiology and costs of sepsis in the United States-an analysis based on timing of diagnosis and severity level. *Crit Care Med* 2018;46:1889–97. <https://doi.org/10.1097/CCM.00000000000003342>.
- [24] Madenci AL, Armstrong LB, Kwon NK, Jiang W, Wolf LL, Koehlmoos TP, et al. Incidence and risk factors for sepsis after childhood splenectomy. *J Pediatr Surg* 2019;54:1445–8. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2018.06.024>.
- [25] de Heredia FP, Gómez-Martínez S, Marcos A. Chronic and degenerative diseases: Obesity, inflammation and the immune system. *Proceedings of the Nutrition Society*, vol. 71, Cambridge University Press; 2012, p. 332–8. <https://doi.org/10.1017/S0029665112000092>.
- [26] Chandra RK, Sarchielli P. Nutritional Status and Immune Responses. *Clin Lab Med* 1993;13:455–61. [https://doi.org/10.1016/S0272-2712\(18\)30448-7](https://doi.org/10.1016/S0272-2712(18)30448-7).
- [27] Correia MITD, Campos ACL. Prevalence of hospital malnutrition in Latin America: The multicenter ELAN study. *Nutrition* 2003;19:823–5. [https://doi.org/10.1016/S0899-9007\(03\)00168-0](https://doi.org/10.1016/S0899-9007(03)00168-0).
- [28] Topal A, Tolunay O. Effect of malnutrition on length of hospital stay in children. *Turkish Archives of Pediatrics* 2021;56:37–43. <https://doi.org/10.14744/TurkPediatriArs.2020.46354>.
- [29] Pérez Moreno J, de la Mata Navazo S, López-Herce Arteta E, Tolín Hernani M, González Martínez F, González Sánchez MI, et al. Influence of nutritional status on clinical outcomes in hospitalised children. *An Pediatr (Engl Ed)* 2019;91:328–35. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2019.01.014>.

- [30] Niseteo T, Hojsak I, Kolaček S. Malnourished children acquire nosocomial infections more often and have significantly increased length of hospital stay. *Clinical Nutrition* 2020;39:1560–3. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.06.022>.
- [31] Triarico S, Rinninella E, Cintoni M, Capozza MA, Mastrangelo S, Mele MC, et al. Impact of malnutrition on survival and infections among pediatric patients with cancer: a retrospective study. n.d.
- [32] Bellissimo F, Pinzone M, Tedesco M, Cacopardo B. Mortality rate and length of stay due to hospital acquired infections in a metropolitan hospital in Sicily. 2015.
- [33] Ward C, Patel V, Elsaid MI, Jaisinghani P, Sharma R. A case-control study of length of stay outliers. *American Journal of Managed Care* 2021;27:E66–71. <https://doi.org/10.37765/ajmc.2021.88600>.
- [34] Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 89, 2004, p. 2548–56. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-0395>.
- [35] Pepper DJ, Demirkale CY, Sun J, Rhee C, Fram D, Eichacker P, et al. Does Obesity Protect Against Death in Sepsis? A Retrospective Cohort Study of 55,038 Adult Patients. *Crit Care Med* 2019;47:643–50. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003692>.
- [36] Francisco V, Pino J, Campos-Cabaleiro V, Ruiz-Fernández C, Mera A, Gonzalez-Gay MA, et al. Obesity, fat mass and immune system: Role for leptin. *Front Physiol* 2018;9. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00640>.
- [37] Carbone S, Lavie CJ, Arena R. Obesity and Heart Failure: Focus on the Obesity Paradox. *Mayo Clin Proc* 2017;92:266–79. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.11.001>.
- [38] Carbone S, Canada JM, Billingsley HE, Siddiqui MS, Elagizi A, Lavie CJ. Obesity paradox in cardiovascular disease: Where do we stand? *Vasc Health Risk Manag* 2019;15:89–100. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S168946>.
- [39] Jagan N, Morrow LE, Walters RW, Plambeck RW, Wallen TJ, Patel TM, et al. Sepsis and the Obesity Paradox: Size Matters in More Than One Way. *Crit Care Med* 2020;48:E776–82. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004459>.
- [40] Hartman ME, Linde-Zwirble WT, Angus DC, Watson RS. Trends in the epidemiology of pediatric severe sepsis. *Pediatric Critical Care Medicine* 2013;14:686–93. <https://doi.org/10.1097/PCC.0b013e3182917fad>.