



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE MEDICINA TROPICAL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL

NAYRON VELOSO RESENDE

ESCORE *QSOFA* E CRITÉRIOS *SIRS* NA DETERMINAÇÃO DO PROGNÓSTICO
EM PACIENTES INTERNADOS NAS ENFERMIARIAS DE UM HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO EM RECIFE, PERNAMBUCO

Recife

2020

NAYRON VELOSO RESENDE

**ESCORE *QSOFA* E CRITÉRIOS *SIRS* NA DETERMINAÇÃO DO PROGNÓSTICO
EM PACIENTES INTERNADOS NAS ENFERMIARIAS DE UM HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO EM RECIFE, PERNAMBUCO**

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Medicina Tropical do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, como critério para obtenção do título de mestre em Medicina tropical.

Área de concentração: Medicina Tropical

Orientadora: Prof^o. Dra. Vera Magalhães da Silveira

Co-orientadora: Prof^o. Dra. Cláudia Fernanda de Lacerda Vidal

RECIFE-PE

2020

Catálogo na fonte
Bibliotecária: Mônica Uchôa, CRB4-1010

R433e Resende, Nayron Veloso.
Escore qSOFA e critérios SIRS na determinação do prognóstico em pacientes internados nas enfermarias de um hospital universitário em Recife, Pernambuco / Nayron Veloso Resende. – 2020.
78 f.: il.; tab.; 30 cm.

Orientadora: Vera Magalhães da Silveira.
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco, CCS, Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical. Recife, 2020.
Inclui referências, apêndices e anexos.

1. Sepsis. 2. Síndrome de resposta inflamatória sistêmica. 3. Escores de disfunção orgânica. I. Silveira, Vera Magalhães da (Orientadora). II. Título.

618.9883 CDD (23.ed.) UFPE (CCS2020-219)

NAYRON VELOSO RESENDE

**ESCORE *QSOFA* E CRITÉRIOS *SIRS* NA DETERMINAÇÃO DO PROGNÓSTICO
EM PACIENTES INTERNADOS NAS ENFERMARIAS DE UM HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO EM RECIFE, PERNAMBUCO**

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Medicina Tropical do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, como critério para obtenção do título de mestre em Medicina tropical.

Aprovado em 12/11/2020

BANCA EXAMINADORA:

PAULO SÉRGIO RAMOS DE ARAÚJO (Examinador Interno)
DEPTO. MED. TROPICAL-UFPE

NORMA ARTEIRO FILGUEIRA (Examinadora externa)
DEPTO. MED. CLÍNICA-UFPE

CLÉZIO CORDEIRO DE SÁ LEITÃO (Examinador externo)
DEPTO. MED. CLÍNICA-UFPE

Dedico este trabalho àqueles que contribuíram de forma direta e indireta para conclusão dele. Àqueles que nos momentos de dificuldade estiveram do meu lado me dando suporte e forças para continuar a lutar pelo que acredito. Às amizades que construí ao longo de tantos anos e que estavam comigo nos momentos mais alegres e mais difíceis. Por fim, dedico aos meus pais que sempre me deram toda a educação e amor, essenciais para formação de quem sou hoje. As minhas irmãs que sempre me apoiaram em todas as minhas empreitadas.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por me conceder sabedoria, discernimento e tolerância durante toda esta caminhada.

As minhas orientadoras Dra. Vera Magalhães e Dra. Cláudia Vidal que confiaram no meu potencial para o desenvolvimento de toda esta pesquisa.

Ao meu staff e idealizador da pesquisa Dr. Pedro Alves da Cruz Gouveia que sempre foi um entusiasta deste trabalho.

A instituição parceira HC- UFPE por abrirem as portas e permitirem ser campo de pesquisa e fomentadora de novos conhecimentos.

E a todos aqueles que não foram citados que me ajudaram neste processo.

RESUMO

O objetivo deste estudo foi comparar o escore *qSOFA* e os critérios *SIRS* quanto a capacidade de prever mortalidade em até 30 dias nos pacientes internados em enfermarias. Trata-se de um estudo retrospectivo observacional e analítico envolvendo pacientes com dezoito anos ou mais que iniciaram terapia antibiótica com hipótese diagnóstica de sepse em um hospital público universitário na cidade de Recife, Brasil. Foram coletados dados demográficos e clínicos. O desfecho primário foi a mortalidade em 30 dias após o início do antibiótico. Foram analisados os prontuários de 244 pacientes internados entre maio e dezembro de 2018. A idade média da população era de 52,3 (DP 19,13) anos e 134 (54,9%) eram do sexo feminino; a faixa etária 60 anos ou mais foi a mais prevalente (39,3%), 207 (84,8%) deles tinham alguma comorbidade, sendo câncer 77 (31,6%), hipertensão arterial sistêmica 71 (29,1%) e diabetes mellitus 49 (20,1%) as mais frequentes. Os sistemas mais acometidos foram: 63 (25,8%) respiratório, 54 (22,1%) urinário e 44 (18,0%) abdominal. Do total de pacientes, 75 (30,7%) apresentaram um *qSOFA* ≥ 2 , enquanto 233 (95,5%) apresentaram duas ou mais alterações nos critérios *SIRS*. Além disso, 68 (27,9%) pacientes morreram no intervalo de 30 dias. Foi observado a associação significativa ($p < 0,05$) entre a ocorrência de óbito com o aumento da frequência respiratória, a presença de um valor da ECG alterado. Os preditores independentes de óbito em 30 dias através da realização de análise multivariada por regressão logística foram: ter 60 anos ou mais, ter doença oncológica, infecção respiratória ou em cavidade abdominal, não ter febre. No grupo de pacientes que foram a óbito houve uma associação significativa com alteração no escore *qSOFA* (51,4% x 22,7%, $p < 0,001$). A sensibilidade dos critérios *SIRS* foi maior do que o *qSOFA* (95,6% x 51,5%) enquanto a especificidade foi bem mais elevada na escala *qSOFA* (77,9% x 4,5%), porém sem a presença de diferença significativa ($p = 0,056$). A área sob a curva ROC do *qSOFA* foi 0,68 (IC 95%: 0,60 - 0,77, $p < 0,001$). Em relação à variável *SIRS* a área sob a curva ROC foi 0,59 (0,51 - 0,67, $p = 0,028$). O escore *qSOFA* possui uma capacidade moderada de prever mortalidade, melhor que os critérios *SIRS*, em pacientes internados em enfermarias com hipótese diagnóstica de sepse em um hospital público universitário.

Palavras-chave: Sepse. Síndrome de resposta inflamatória sistêmica. Escores de disfunção orgânica.

ABSTRACT

The aim of this study was to compare the qSOFA score and the SIRS criteria for the ability to predict mortality within 30 days in patients admitted to wards. This is a retrospective observational and analytical study involving patients aged eighteen years or older who started antibiotic therapy with a diagnostic hypothesis of sepsis in a public university hospital in the city of Recife, Brazil. Demographic, clinical and analytical data were collected. The primary endpoint was mortality within 30 days of starting the antibiotic. The medical records of 244 patients admitted between May and December 2018 were analyzed. The average age of the population was 52.3 (SD 19.13) years and 134 (54.9%) were female; the age group 60 years or more was the most prevalent (39.3%), 207 (84.8%) of them had some comorbidity, being cancer 77 (31.6%), systemic arterial hypertension 71 (29.1%) and diabetes mellitus 49 (20.1%) the most frequent. The most affected systems were: 63 (25.8%) respiratory, 54 (22.1%) urinary and 44 (18.0%) abdominal. Of the total number of patients, 75 (30.7%) had a qSOFA \leq 2, while 233 (95.5%) had two or more changes in the SIRS criteria. In addition, 68 (27.9%) patients died within 30 days. A significant association ($p < 0.05$) was observed between the occurrence of death and increased respiratory rate, the presence of an altered ECG value. The independent predictors of death in 30 days through multivariate analysis by logistic regression were: being 60 years old or older, having cancer, respiratory or abdominal infection, not having a fever. In the group of patients who died there was a significant association with changes in the qSOFA score (51.4% x 22.7%, $p < 0.001$). The sensitivity of the SIRS criteria was greater than the qSOFA (95.6% x 51.5%) while the specificity was much higher on the qSOFA scale (77.9% x 4.5%), but without the presence of a difference significant ($p = 0.056$). The area under the qSOFA ROC curve was 0.68 (95% CI: 0.60 - 0.77, $p < 0.001$). Regarding the SIRS variable, the area under the ROC curve was 0.59 (0.51 - 0.67, $p = 0.028$). The qSOFA score has a moderate ability to predict mortality, better than the SIRS criteria, in patients admitted to wards with a diagnostic hypothesis of sepsis in a public university hospital.

Keywords: Sepsis. Systemic inflammatory response syndrome. Organ dysfunction scores.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – A inter-relação entre síndrome da resposta inflamatória sistêmica, sepse e infecção24

Figura 2 – (A) é uma representação esquemática que ilustra uma sobreposição quase completa de sepse e infecção quando são utilizados os critérios de 1992 e (B) representa as diferenças entre *qSOFA* e sepse.....33

ARTIGO

Gráfico 1 – Curva ROC das variáveis *qSOFA* e SIRS em relação ao óbito em pacientes internados em enfermarias de um hospital público universitário com suspeita de sepse..... 58

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Critérios para cálculo do escore SOFA31

ARTIGO

Quadro 1 – Definições dos critérios SIRS e do escore qSOFA.....51

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características da amostra, enfermaria de origem, comorbidades, antibiótico utilizado, sítio presumido da infecção, ocorrência de óbito, alteração no escore qSOFA e alteração nos critérios SIRS em pacientes internados em enfermarias de um hospital público universitário com suspeita de sepse.....	53
Tabela 2 - Os preditores independentes de óbito em 30 dias em pacientes internados em enfermarias de um hospital público universitário com suspeita de sepse.....	55
Tabela 3 – Sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e acuraria do qSOFA e SIRS em relação à ocorrência de óbito e disfunção orgânica em pacientes internados em enfermarias de um hospital público universitário com suspeita de sepse.....	57

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABR	Abril
AGO	Agosto
ACCP	American College of Chest Physicians
APACHE	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
AUROC	Área sob a Curva de Características Operacionais do Receptor
FEV	Fevereiro
BPM	Batimentos por Minuto
°C	Celsius
CID	Classificação Internacional de Doenças
CPM	Ciclos por minuto
DE	Departamento de Emergência
DEZ	Dezembro
DHC	Doença hepática crônica
DM	Diabetes Mellitus
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
DRC	Doença Renal Crônica
EBSERH	Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares
ECG	Escala de Coma de Glasgow
EUA	Estados Unidos da América
FC	Frequência cardíaca
FR	Frequência respiratória
H	hora
HC-UFPE	Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco
IC	Insuficiência Cardíaca
ILAS	Instituto Latino Americano de Sepsis
IO	Índice de Oxigenação
IRAS	Infecção Relacionada a Assistência a Saúde
JAMA	Journal of American Medical Association
JAN	Janeiro
JUL	Julho
JUN	Junho

KG	Quilo
MAR	Março
ML	mililitro
MM	Milímetros
MMHG	Milímetros de mercúrio
MODS	Multiple Organ Dysfunction Score
NEWS	National Early Warning Score
OUT	Outubro
NOV	Novembro
PAM	Pressão Arterial Média
PAS	Pressão Arterial Sistólica
qSOFA	quick Sequential Organ Failure Assessment Score
ROC	Características Operacionais do Receptor
SAPS	Simplified Acute Physiology Score
SCCM	Society of Critical Care Medicine
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome/Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica
SET	Setembro
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
SSC	Surviving Sepsis Campaign
SUS	Sistema Único de Saúde
UTI	Unidade de Terapia Intensiva

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	15
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	16
2.1	EPIDEMIOLOGIA.....	18
2.2	FISIOPATOLOGIA.....	21
2.3	SEPSIS 1.....	22
2.4	SEPSIS 2.....	26
2.5	SEPSIS 3.....	29
2.6	FEBRE.....	36
2.7	FREQUÊNCIA CARDÍACA.....	37
2.8	FREQUÊNCIA RESPIRATÓRIA E PRESSÃO PARCIAL DO GÁS CARBÔNICO.....	38
2.9	ALTERAÇÃO NA CONTAGEM DE GLÓBULOS BRANCOS.....	38
2.10	PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA.....	39
2.11	ESCALA DE COMA DE GLASGOW (ECG).....	40
3	JUTIFICATIVA.....	41
4	HIPÓTESE.....	42
5	DEFINIÇÃO DOS OBJETIVOS.....	43
5.1	OBJETIVO GERAL.....	43
5.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	43
6	MATERIAIS E MÉTODOS.....	44
6.1	TIPO DE ESTUDO.....	44

6.2	OPERACIONALIZAÇÃO DA PESQUISA.....	44
6.2.1	Local de estudo.....	44
6.2.2	População Estudada.....	45
6.2.3	Amostra.....	45
6.2.4	Crítérios de Inclusão.....	45
6.2.5	Crítérios de Exclusão.....	45
6.3	PODER DA AMOSTRA.....	46
6.3.1	Métodos estatísticos.....	46
6.3.2	Plano de tabulação e figura para análise de dados.....	47
7	RESULTADOS.....	48
8	CONCLUSÃO.....	69
	REFERÊNCIAS.....	70
	ANEXO A - PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA.....	79

1 INTRODUÇÃO

A publicação do *SEPSIS 3* em 2016 criou novas definições e critérios para sepse e choque séptico. O texto sugeria o uso do escore qSOFA no departamento de emergência sempre que houvesse a suspeita de infecção a fim de se detectar pacientes com maior risco de evoluírem desfavoravelmente. Recomendaram ainda que os conceitos relacionados a síndrome da resposta inflamatória sistêmica do primeiro consenso deveriam ser abandonados.

As novas definições foram baseadas em um banco de dados de registros de prontuários eletrônicos de hospitais dos Estados Unidos da América. A coorte era formada por pacientes em dois cenários: unidades de terapia intensiva e departamentos de emergências.

Após este artigo, foram publicados estudos que compararam o desempenho dos critérios *SIRS* e do escore *qSOFA* em pacientes atendidos nos departamentos de emergências. Porém, essas novas diretrizes ainda precisam ser validadas e testadas em outros ambientes como as enfermarias de países com menos recursos.

Portanto, definir qual escore ou critérios deve ser utilizado é fundamental pois esta decisão tem importantes implicações para os pacientes, clínicos à beira do leito, hospitais e países. Diante disso, nosso objetivo é aplicar os escore qSOFA e os critérios *SIRS* em todos os pacientes com suspeita de sepse nas enfermarias de um hospital universitário e determinar o desempenho destes em prever mortalidade em até 30 dias.

2 REVISÃO DE LITERATURA

Na Grécia Antiga, a sepse era caracterizada por sinais clínicos como a febre (*calor*), a dor (*dolor*), o aumento da permeabilidade capilar (*tumor*), a vasodilatação periférica (*rubor*) e a disfunção orgânica (*functio laesa*). A sepse era considerada podridão, decadência ou putrefação (VINCENT et al., 2013).

Antes da década de 80, o diagnóstico de sepse exigia a evidência de uma hemocultura positiva ou a confirmação de uma infecção documentada com um microrganismo, leucocitose ou leucopenia, alterações na pressão arterial (choque ou hipotensão) e na temperatura. (BALK; BONE, 1989). Durante a década de 80, as definições variavam de acordo com a escola e o estudo, mas sinais como taquicardia, taquipneia e febre já eram considerados essenciais para o diagnóstico de sepse. Além destes, oligúria, aumento do lactato, alteração do nível de consciência e hipotensão eram dados valorizados. Tínhamos, portanto, até aquele momento uma indefinição e a suspeita de que a ocorrência de uma resposta deletéria do organismo a uma infecção resultava em disfunção de órgãos. (BALK, 2013)

Contudo, as diversas definições de sepse e suas variações segundo a sociedade científica dificultavam análises epidemiológicas e prejudicavam a uniformização de estudos de metanálise. Além do mais, prejudicavam ensaios clínicos sobre sepse ou a padronização das populações a serem estudadas dificultando o avanço científico sobre o tema (BALK, 2013).

A meta-análise de Friedman; Silva; Vincent (1998) com estudos retrospectivos e prospectivos concluiu que a pesquisa para descobrir a taxa de mortalidade em pacientes com choque séptico foi limitada pela falta de definições de sepse em consensos antes da década de noventa e pela ampla variação nos desenhos dos estudos incluídos. Silva et al. (2004) afirmam que um dos maiores desafios nos estudos sobre a sepse continua sendo padronizar a população recrutada para permitir comparação adequada, principalmente em estudos epidemiológicos e terapêuticos.

Além disso, a uniformização dos conceitos de sepse e choque séptico promoveria uma melhor avaliação de novas modalidades de tratamento em populações comparáveis de pacientes com doenças críticas, já que o prognóstico no tratamento desta doença está diretamente relacionado à precocidade na identificação, no diagnóstico e na instituição do tratamento. (ILAS, 2018; OPAL, 1998; SIMPSON, 2017).

Definir sepse e suas variações também interfere nos gastos e no financiamento em saúde nos sistemas público e privado, pois um em cada três pacientes numa unidade de terapia intensiva (UTI) recebe esse diagnóstico. Stevenson et al. (2014) inclusive questionaram se a mortalidade decrescente por sepse encontrada na sua pesquisa representava na verdade apenas um artefato de mudança nos padrões de codificação, visto que identificar um paciente com uma doença, segundo a classificação internacional de doenças (CID), como sepse grave em um paciente com menor gravidade de doença nos Estados Unidos da América (EUA) poderia aumentar o reembolso hospitalar. Outro estudo de tendências temporais sugeriu que classificar um paciente como caso grave, mas que apresenta uma doença mais leve, pode aumentar o reembolso hospitalar. Tal tendência resultaria potencialmente em um declínio espúrio nas taxas de mortalidade (LAGU et al., 2012)

É necessário que os médicos saibam a diferença entre uma ferramenta de triagem e uma ferramenta de estratificação de risco. Uma ferramenta de triagem, necessária para sepse, visa identificar pacientes com uma doença ou síndrome específica em um grupo maior de pacientes. Só a partir daí é que se realizaria a estratificação de risco. (SARTELLI et al., 2018)

As ferramentas de estratificação de risco, como os escores de gravidade, estimam a probabilidade de um resultado de interesse (por exemplo, mortalidade) com base nas características conhecidas do paciente. Podem ser úteis na estimativa do risco basal em estudos observacionais, no isolamento de estratos de risco específicos para investigação e no fornecimento de informações prognósticas para pacientes e familiares. São obtidos através da aplicação de regressão logística a uma coorte observacional; em seguida é julgado com base na discriminação geral do modelo (geralmente a área sob a curva de características operacionais do receptor [AUROC]) e a calibração é validada em uma coorte separada. Assim sendo, os escores de gravidade da doença geralmente buscam o modelo com a melhor combinação possível de sensibilidade e especificidade em vários valores de corte. (MOSKOWITZ et al., 2016)

Escore e sistemas de pontuação são amplamente usados em emergências e UTISs. Existem aqueles que são específicos para um órgão ou doença como a Escala de Coma de Glasgow (ECG) e os genéricos para todos os pacientes que chegam a uma emergência ou UTI, por exemplo. Temos escores que avaliam a gravidade da doença na admissão e a utilizam para prever resultados como o “Acute Physiology and Chronic Health Evaluation” (APACHE). Temos pontuações que avaliam a presença e gravidade da disfunção orgânica

como o “Sequential Organ Failure Assessment” (SOFA). Temos critérios usados na emergência como a Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS), e escores como o “quick Sequential Organ Failure Assessment” (qSOFA) e o “National Early Warning Score” (NEWS). (VINCENT; MORENO, 2010)

Reconhecendo a sepse como uma síndrome grave com elevada mortalidade intrahospitalar e morbidade pós alta, seu diagnóstico precoce e a identificação dos pacientes que podem ser potencialmente mais graves através de um método acessível a beira leito é necessário.

2.1 EPIDEMIOLOGIA

A incidência de sepse no departamento de emergência (DE) e o número de internações em UTIs pelo mesmo motivo vêm crescendo nas últimas décadas. A pesquisa de incidência realizada nos países da Inglaterra, Irlanda do Norte e País de Gales entre os anos de 1996 e 2004 mostrou que sepse grave é responsável por mais de um quarto das causas de internações em UTIs, com aumento de 23,5%, em 1996, para 28,7% em 2004, porém com diminuição da mortalidade no mesmo período. (HARRISON; WELCH; EDDLESTON, 2006)

Segundo Balk (2000), vários fatores contribuem para o aumento da incidência de casos de sepse nas últimas décadas no mundo como: uniformização do diagnóstico (com a publicação do primeiro consenso e a consequente definição de sepse), aumento do número de pacientes idosos e/ou imunocomprometidos, utilização de procedimentos invasivos, aumento da utilização de terapias quimioterápicas e imunossupressoras agressivas e, por fim, número crescente de microrganismos resistentes aos regimes antimicrobianos comumente empregados.

Na revisão sistemática publicada em 2014, Stevenson et al. mostraram que houve uma diminuição, nos EUA, da mortalidade nos pacientes com choque séptico em até 28 dias de 46,9% (durante os anos de 1991-1995) para 29% (durante os anos de 2006-2009). Outra pesquisa multicêntrica realizada na Nova Zelândia e Austrália concluiu que a mortalidade em pacientes com sepse grave diminuiu nas últimas décadas de 35,0% para 18,4%, uma redução anual média de 1,3% entre os anos 2000 e 2012 (KAUKONEN et al., 2014). Já uma terceira

publicação de uma pesquisa multicêntrica realizada no Reino Unido também revelou queda da mortalidade em pacientes com sepse grave de 48,3% em 1996 para 44,7% em 2004. Todos esses dados confirmam a tendência de queda, pelo menos em países desenvolvidos, da mortalidade por sepse grave e choque séptico. (HARRISON; WELCH; EDDLESTON, 2006; MAZZONE et al., 2016).

No Brasil e na América Latina, por razões econômicas, são escassos e inconsistentes os dados epidemiológicos sobre incidência e desfechos da sepse (RUIZ; CASTEL et al., 2016); dificultando que estratégias adequadas de investigação, prevenção ou mesmo corretivas sejam realizadas. Os registros dos serviços de saúde comumente consideram a sepse apenas como diagnóstico de admissão, sendo, portanto, comum que pacientes já internados não sejam identificados com sepse. (SILVA et al. 2004)

Revisão sistemática de mais de 27 estudos sobre a incidência de sepse e sua taxa de letalidade concluiu que os dados são escassos em países de alta renda e nenhum existia para países de baixa e média renda, reforçando a necessidade urgente de implementar estratégias globais para monitorar a morbidade e mortalidade da sepse, bem como regimes de prevenção e tratamento.

Silva et al. (2004) realizaram primeiro estudo epidemiológico prospectivo de coorte de sepse no Brasil e a primeira grande coorte em um país subdesenvolvido. Eles identificaram uma incidência de pacientes com sepse de 46,9%, sepse grave respondendo por 27,3% e choque séptico por 23%, com taxas de mortalidade de 33,9%, 46,9% e 52,2%, respectivamente.

No banco de dados do Instituto Latino Americano de Sepse (ILAS, 2018) registros de hospitais de países com recursos limitados confirmam a alta taxa de mortalidade de pacientes com choque séptico ou sepse com lactato elevado, de 64% e 57%, respectivamente.

O estudo brasileiro SPREAD (Sepsis PREvalence Assessment Database), conduzido pelo ILAS em UTIs brasileiras mostrou uma mortalidade de 55,7% por sepse e que a baixa disponibilidade de recursos e a inadequação do tratamento foram independentemente associados à mortalidade. (MACHADO et al., 2017)

Quando se compara os sistemas de saúde público e privado, percebe-se que os pacientes internados em instituições privadas apresentam uma taxa de mortalidade global menor do que aqueles de hospitais públicos (12,5% versus 28,9%). Contudo, é importante

frisar que os pacientes internados em hospitais privados apresentavam menos disfunção orgânica no primeiro dia de internação, ou seja, eram menos graves (SILVA et al., 2004). Sales Junior et al. (2006) também perceberam que a mortalidade por sepse foi um pouco maior nos hospitais da rede pública (48,1% x 45,6%).

As diversas publicações mostram mortalidade hospitalar alta seja por sepse, sepse grave ou choque séptico com uma idade média avançada de 61,7 anos desta população e os principais sítios de infecção dos indivíduos internados doentes são: respiratório, abdominal e urinário (ESTEBAN et al., 2007; MAZZONE et al., 2016; SALES JUNIOR et al., 2006; ESTELLA et al., 2018).

As principais comorbidades encontradas em pacientes com sepse foram doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), a insuficiência cardíaca (IC) e a diabetes mellitus (DM), enquanto outro estudo realizado com pacientes de enfermarias encontrou: hipertensão, DM e DPOC. Além disso, em menor quantidade foram identificados que alguns pacientes apresentavam alguma neoplasia maligna, usavam terapia imunossupressora ou possuíam doença renal crônica (DRC). (SALES JUNIOR et al., 2006, ESTEBAN et al., 2007)

É importante que se conheçam as comorbidades dos pacientes, pois a presença de um número crescente destas associa-se também à maior mortalidade, atingindo 56% nos portadores de até três doenças associadas (SALES JUNIOR et al., 2006). Mais que isso, algumas comorbidades estão associadas à maior mortalidade, como doença hepática crônica, uso de terapia imunossupressora, DRC e DPOC. (SALES JUNIOR et al., 2006, ESTEBAN et al., 2007)

Pacientes com sepse admitidos em enfermarias com presença de câncer sólido ativo, imunossuprimidos e idade avançada parecem ter um maior risco de mortalidade durante a internação. (MAZZONE et al., 2016)

A maioria dos pacientes com sepse apresenta infecção adquirida na comunidade (ESTEBAN et al., 2007). Contudo, as infecções associadas aos cuidados em saúde são uma causa comum de morbidade e mortalidade nos serviços de saúde e estão entre os eventos adversos mais comuns na área. Estudo epidemiológico de 2002 realizado em 288 hospitais americanos identificou 1,7 milhão de pacientes com infecção relacionada a assistência a saúde (IRAS) entre adultos e crianças, com um total de 98.987 mortes causadas por/ou associadas com IRAS (KLEVENS et al., 2007). Outro estudo também encontrou uma prevalência maior

de IRAS em pacientes internados em enfermarias (62%) em comparação àqueles em UTIs (29%) (MAGILL et al., 2018). Esteban et al. (2007) encontraram que o choque séptico ocorreu mais frequentemente em pacientes com infecções adquiridas em hospitais do que na comunidade (18% em infecções adquiridas em UTIs, 12% em enfermarias e 7,5% em infecção adquirida na comunidade).

Por fim, estudos que investigaram a qualidade de vida e as medidas de incapacidade em pacientes que sobreviveram a sepse encontraram que aproximadamente um terço deles, que eram funcionalmente independentes e residiam em casa antes do início da sepse, morreram após seis meses; já outro terço relatou problemas de mobilidade e autocuidado ou atividades habituais. Além disso, a maioria também não conseguiu viver em casa de forma independente e precisava de assistência em casa, residia em lares de idosos ou instalações de reabilitação, ou estavam em hospitais de cuidados agudos. (Yende et al. 2016)

2.2 FISIOPATOLOGIA

A sepse é caracterizada por uma ou mais disfunções orgânicas como resultado de uma resposta multifacetada e desregulada do sistema imunológico do hospedeiro ao patógeno microbiológico ou, em determinadas situações, de efeitos diretos dos patógenos. (SINGER et al., 2016) Segundo Kwizera et al. (2019), a sepse não está associada tão somente a infecções bacterianas e fúngicas, mas também a infecções por patógenos virais (dengue), doenças por protozoários (malária) e outras infecções tropicais.

A sepse é resultado da ativação precoce de uma cadeia de respostas pró e anti-inflamatórias junto com modificações nas vias da coagulação, neuronal, hormonal, metabólica. Ela é moldada por fatores patogênicos e fatores do hospedeiro (por exemplo, sexo, raça e outros determinantes genéticos, idade, comorbidades, ambiente) com características que evoluem com o tempo. (SINGER et al., 2016)

A resposta pró inflamatória inicial é a defesa do organismo e a ocorrência de uma tempestade desregulada de citocinas que leva a disfunção de órgãos e sistemas. (CHAKRABORTY; BURNS, 2020; UIL et al., 2008) E esta resposta ocorrendo de forma aberrante é o que diferencia a sepse da infecção. (SINGER et al., 2016)

A seguir ocorre uma intensa interação entre a resposta imune humoral e celular, citocinas e via do complemento gerada pelo estímulo infeccioso inicial gerando desequilíbrio entre as cascatas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias, inclinando-se para a primeira, o que resulta em disfunção orgânica. (CHAKRABORTY; BURNS, 2020; UIL et al., 2008)

Os patógenos ou moléculas microbianas são os causadores dos danos nos tecidos e das reações inflamatórias. A resposta do organismo de forma desregulada ocorre como resultado de efeitos citotóxicos diretos de mediadores inflamatórios e toxinas microbianas com disfunção orgânica por desregulação da micro e macrocirculação, do transporte de oxigênio e da oxigenação tecidual. Temos ainda dano endotelial, aumento da permeabilidade vascular, edema intersticial, microtrombose e formação de microembolos, perda de regulação do fluxo sanguíneo microvascular resultando eventualmente na perda da integridade circulatória e disfunção de órgãos. (CHAKRABORTY; BURNS, 2020; UIL et al., 2008)

Por fim, a diminuição do débito cardíaco gerado pela diminuição da resistência vascular sistêmica leva a hipotensão arterial que é parcialmente compensada por um aumento da frequência cardíaca. Contudo fatores depressores do miocárdio como toxinas e citocinas causando depressão miocárdica impedem um aumento adequado do débito cardíaco. (CHAKRABORTY; BURNS, 2020; UIL et al., 2008)

2.3 SEPSIS 1

Em 1992, o American College of Chest Physicians (ACCP) e a Society of Critical Care Medicine (SCCM) publicou o consenso *Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis* que definiu a *Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS)* como sendo um processo inflamatório encontrado em associação com um grande número de condições clínicas, inclusive não infecciosas, como lúpus em atividade, vasculites, pancreatite, isquemia mesentérica, trauma múltiplo com lesão tecidual, grande queimado, embolia pulmonar, infarto agudo do miocárdio, após cirurgias, dentre outros. (BONE et al., 1992)

SIRS envolve a resposta do corpo a um estressor nocivo, tentando localizar e destruir a fonte endógena ou exógena do insulto. Envolve a liberação de reagentes de fase aguda que

são mediadores diretos de alterações autonômicas, endócrinas, hematológicas e imunológicas generalizadas no sujeito. (CHAKRABORTY; BURNS, 2020)

Ficou definido ainda que o diagnóstico de *SIRS* é confirmado pelo encontro de pelo menos duas das manifestações clínicas a seguir:

- (1) temperatura corporal superior a 38° Celsius (°C) ou inferior a 36°C;
- (2) frequência cardíaca (FC) superior a 90 batimentos por minuto (bpm);
- (3) frequência respiratória (FR) superior a 20 ciclos por minuto (cpm) ou hiperventilação (indicado por uma pressão parcial de gás carbônico arterial inferior a 32 mmHg); e
- (4) alteração na contagem de células brancas do sangue (maior do que 12.000/mm³ ou inferior a 4.000/mm³) ou ainda a presença de 10% de formas imaturas. Segundo o mesmo *Guidelines*, sepse seria então a presença da resposta inflamatória sistêmica associada a um processo infeccioso presumido em atividade. (BONE et al., 1992)

Além disso, outras definições tornaram-se consagradas neste mesmo consenso. Sepse grave seria sepse associada a uma disfunção orgânica ou uma diminuição da perfusão de órgãos, representada por aumento do lactato, oligúria, (< 30 ml/h ou < 0,5 ml/kg/h), hipotensão (PAS < 90 mmHg) e alteração do nível de consciência. Choque séptico seria então a presença de sepse mais uma pressão arterial que se mantinha baixa apesar da ressuscitação volêmica adequada. (BONE et al., 1992).

O consenso de 1992 tentou definir os termos para que os médicos numa emergência e com poucos recursos tecnológicos pudessem identificar com mais facilidade se estavam diante de uma infecção, *SIRS* ou sepse, afirmando que existia uma relação de proximidade e até de interseção entre estes em algumas situações. Figura 1. (BONE et al., 1992).

Figura 1 – A inter-relação entre Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica, sepse e infecção.

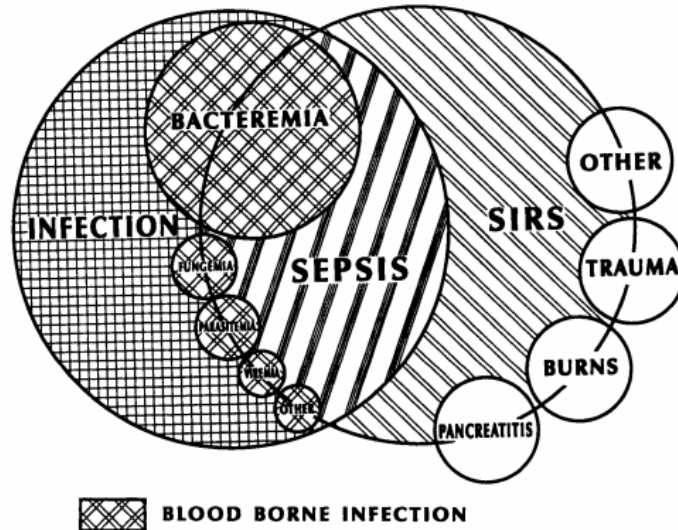


FIGURE 1. The interrelationship between systemic inflammatory response syndrome (SIRS), sepsis, and infection.

Bone et al., 1992.

Os critérios são fáceis de serem utilizados na beira do leito do paciente, não exigem tecnologia sofisticada, tempo excessivo ou conhecimentos muito específicos, sendo, portanto, parâmetros clínicos comuns coletados pela equipe médica e de enfermagem ao longo do dia além da determinação do número de glóbulos brancos no sangue através da leucometria. (BALK, 2013).

Na verdade, a intenção dos especialistas quando publicaram esse *Guidelines* foi sugerir marcadores clínicos precoces e facilmente perceptíveis na beira do leito que identificassem uma população de pacientes que teria uma resposta benéfica a uma intervenção direcionada. Considerava-se que esses indícios clínicos e laboratoriais estariam disponíveis aos médicos em vez de exames mais sofisticados e específicos com as substâncias inflamatórias que são liberadas na rede de eventos químicos após a infecção. Além disso, este grupo de estudiosos queria definir um conjunto de parâmetros clínicos fáceis de aplicar para ajudar na identificação precoce de possíveis candidatos a participar de ensaios clínicos e investigar novas estratégias de tratamento para sepse. (BALK, 2013)

A verdade é que as diversas definições na literatura sobre sepse dificultavam a análise da incidência e da prevalência, assim como a realização de uma metanálise dos estudos de sepse, uma vez que havia frequentemente pouca uniformidade nas definições empregadas ou nas populações de pacientes estudadas. (BALK, 2013).

Estudo clássico epidemiológico de Rangel-Frausto et al. (1995) com uma coorte prospectiva, unicêntrico, acompanhou pacientes por 28 dias e foi a primeira evidência de que existia uma progressão clínica de SIRS para sepse, sepse grave e choque séptico com aumentos graduais nas taxas de mortalidade de 7%, 16%, 20% e 46%, respectivamente.

O uso de populações semelhantes nos estudos permitiu a comparação dos grupos para identificar tendências nos resultados de sepse / SIRS e determinar o impacto das terapias e condutas ao longo do tempo. (DREIHER et al., 2012; YEALY et al., 2014)

Os parâmetros foram escolhidos por serem bastante sensíveis a diversas situações clínicas pró-inflamatórias, contudo, careciam de especificidade para a presença de infecção (VINCENT, 1997). Sprung et al. (2006) confirmaram esta sensibilidade elevada quando concluíram que 93% dos pacientes apresentaram pelo menos dois critérios SIRS durante a internação em UTIs. Mas também perceberam que a presença de critérios SIRS foi maior nos infectados, havendo mais disfunção orgânica e que a mortalidade crescia à medida que o número de critérios SIRS aumentava.

Uma análise retrospectiva dos atendimentos em departamentos de emergência adultos de 2007 a 2010 nos EUA mostrou que SIRS é bastante comum em emergências, com 16,6 milhões de apresentações por ano, ou aproximadamente 17,8% de todas as visitas de adultos ao DE. O que chamou a atenção foi que só um quarto dos casos estava associado a infecção e, ainda mais, a maioria dos pacientes com alteração dos critérios SIRS recebeu alta para casa. Isto reforça a falta de especificidade do SIRS para infecção e as preocupações relacionadas ao aumento da utilização de recursos em demasia para este grupo de pacientes. Porém este mesmo trabalho consta que pacientes com SIRS eram mais propensos a serem hospitalizados e internados em uma UTI, demonstrando que o SIRS podem ter alguma utilidade na estratificação de risco de pacientes adultos na triagem para DE. (HORECZKO, GREEN E PANACEK, 2014)

Portanto, todos estes novos conceitos e critérios para diagnosticar sepse e condições relacionadas passaram a sofrer críticas nos anos que seguiram, pois foram considerados arbitrários, muito sensíveis e pouco específicos.

2.4 SEPSIS 2

As definições de sepse foram revisadas em 2001 durante a Conferência Internacional de Definições de Sepse, que incluía membros da American College of Chest Physicians (ACCP) Society of Critical Care Medicine (SCCM), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), American Thoracic Society (ATS), Surgical Infection Society (SIS), com a publicação de novo consenso, hoje chamado, retrospectivamente, de *SEPSIS 2*. Sem muitas novidades, para eles os conceitos de sepse, sepse grave e choque séptico permaneciam úteis. Além disso, o SIRS mantinha-se como principal ferramenta diagnóstica, apesar de já ser conhecida sua excessiva sensibilidade, com baixa especificidade (LEVY et al., 2003).

Todavia, o *SEPSIS 2* (LEVY et al., 2003) foi importante pois determinou algumas mudanças. Esta conferência propôs critérios adicionais para aumentar a capacidade de um clínico em reconhecer um paciente séptico. Achados não valorizados no primeiro consenso passavam a ser indicativos de disfunção orgânica e o conceito de sepse começava a se ampliar. Alterações como instabilidade hemodinâmica, hipoxemia arterial, oligúria, coagulopatia e testes de função hepática alterados eram identificados como sinais de um paciente com sepse.

Vincent et al. (2013) reforçam que apesar do paciente com sepse ter uma infecção, o inverso não é necessariamente verdadeiro. Ou seja, nem todos os pacientes com uma infecção têm sepse. Quase qualquer infecção (mesmo viral) pode ser acompanhada de febre, taquicardia, taquipneia e alteração da contagem de células brancas e uma ausência desta resposta poderia indicar imunossupressão. E, como citado anteriormente, vários processos não-infecciosos que estão associados com lesão tecidual aguda e ativação imunitária inata podem induzir uma síndrome clínica análoga à sepse. Os sinais clínicos sozinhos não conseguem distinguir uma resposta inflamatória estéril de uma iniciada por infecção. Este efeito explica por que o quadro clínico de um paciente com SIRS é clinicamente

indistinguível nos casos de infecção grave daqueles com grave doença clínica sem infecção concomitante.

Em um estudo multicêntrico, Churpek et al. (2015) mostraram que a presença dos critérios SIRS está associada a aumento da mortalidade em pacientes internados. Porém, é preciso enfatizar que quase metade dos pacientes nestas enfermarias preencheram no mínimo dois dos critérios para SIRS pelo menos uma vez durante o internamento e que quanto mais tempo durava a estadia maior a chance de atender aos critérios do SIRS. Segundo este estudo, os critérios SIRS são muito inespecíficos como mecanismo de triagem inicial, sendo demorado e pouco prático.

Artigo publicado em 2013 criticava o SIRS por causa de três grandes problemas: sensibilidade excessiva, não diferencia a resposta normal do hospedeiro de uma resposta patológica que gere disfunção orgânica; e, por fim, há dificuldade de determinar o papel da infecção nesta resposta inflamatória, já que podem ocorrer em insultos não infecciosos. (VINCENT et al., 2013). A definição de sepse, portanto, seria excessivamente sensível e não atenderia às expectativas originais dos membros do comitê do consenso de 1992. (OPAL et al., 1998)

Uma análise retrospectiva de 2014 mostrou que até 56% dos adultos num DE tiveram dois ou mais critérios SIRS, mas com inúmeros outros diagnósticos não infecciosos mostrando a falta de especificidade para uma condição específica. O SIRS pode ter valor como um teste de triagem precoce (bastante sensível), mas não como um teste de diagnóstico (pouco específico). No contexto clínico adequado, o SIRS identifica uma população com um risco um pouco maior de hospitalização, necessidade de cuidados intensivos e mortalidade a curto prazo. (HORECZKO; GREEN; PANACEK, 2014)

KAUKONEN et al. (2015) afirmaram também que a presença de dois ou mais critérios SIRS é comum em todos os pacientes na UTI e não é específico para a infecção e concluem que o ponto de corte definido pelo *Guidelines* de 1992 – dois critérios – não define nenhum ponto de transição específica para aumento de mortalidade, sem valor prognóstico. Outro estudo de corte prospectivo observacional realizado em um pronto-socorro de um hospital universitário com mais de três mil pacientes encontrou que a presença de critérios SIRS por si só não teve valor prognóstico adicional nenhum. (SHAPIRO et al., 2006)

Lai e Kruger (2011) teceram críticas quando observaram que o SIRS ou mesmo um SIRS “ponderado” (em que se pontuava mais pela presença de alterações na temperatura e na contagem de glóbulos brancos) não tinha melhor valor preditivo para detectar infecção do que a suspeita clínica baseada no raciocínio clínico complexo, no reconhecimento de padrões e, às vezes, no “instinto”.

Discordando disso, estudo multicêntrico afirmou que a sensibilidade e especificidade dos critérios SIRS para a gravidade da doença podem ser alteradas se forem alterados o número de critérios que precisam ser atendidos e / ou alterando o peso ou pontos de corte dos critérios incluídos. (CHURPEK et al., 2015) Além disso, concluíram que pacientes com SIRS tiveram um número maior de internações durante o período do estudo do que os pacientes que nunca desenvolveram *SIRS*.

Apesar de todas as críticas, a uniformização dos conceitos foi importante para identificar uma população de pacientes com doença crítica com taxa de mortalidade definida e com aumento na mortalidade à medida que o paciente passava de sepse para sepse grave e choque séptico. Mais que isso, as definições foram usadas para avaliar a incidência da sepse ao longo dos anos. Outro benefício desta definição foi a capacidade aprimorada de comparar os resultados de ensaios clínicos, uma vez que os critérios de inclusão e exclusão foram notavelmente semelhantes nas décadas posteriores à publicação do primeiro consenso. (BALK, 2013)

Nos últimos vinte anos essas definições foram usadas também na maioria dos ensaios clínicos que avaliavam novas condutas e agentes terapêuticos no manejo dos pacientes com sepse.(BALK, 2013) Além disso, estabelecer que grupo da população tinha infecção ou sepse/sepse grave foi importante pois houve benefício na utilização de novas intervenções estratégicas, mudanças no manejo, como terapia direcionada a objetivos precoces, administração precoce de fluídos e antibióticos e melhor aderência a esquemas terapêuticos com o uso de “pacotes de cuidados” de tratamento, menor tempo de permanência no hospital e menor risco de mortalidade em 28 dias. (MICEK et al., 2006; SIMPSON, 2017)

Stevenson et al. (2014) publicaram meta-análise em que confirmaram uma tendência a diminuição da taxa de mortalidade por sepse grave em vários estudos multicêntricos sem que houvesse a introdução de uma nova terapia eficaz. Logo, os declínios de mortalidade podem ser devidos a melhores processos de tratamento resultados de terapias dirigidas a um paciente diagnosticado com sepse, como os pacotes de assistência do Surviving Sepsis Campaign

(SSC), já que estas recomendações têm um histórico impressionante de sucesso na redução da mortalidade por sepse em várias áreas do mundo (STEVENSON et al., 2014; RIVERS et al., 2004; CARNEIRO; PÓVOA; GOMES, 2017).

Chuperk et al. (2015) perceberam que a maioria dos pacientes que desenvolvem SIRS nas enfermarias o faz várias horas ou dias após a admissão inicial. Sugere que isso provavelmente é causado por atrasos na obtenção de resultados laboratoriais; flutuações nas medidas dos sinais vitais ao longo da doença aguda. Afirmam que a detecção e o tratamento precoces da sepse são fundamentais e a demora antes da terapia em pacientes em enfermarias pode atrasar o início de antibióticos, fluidos e outras intervenções potencialmente capazes de salvar vidas. (SIMPSON, 2017)

Por fim, Balk (2013) sugere que a alta sensibilidade, com pouca especificidade, serviria para que fossem iniciadas rapidamente as condutas necessárias para o bloqueio da cadeia de eventos relacionados a sepse e que a pesquisa desenvolveria no futuro testes para identificar o mediador ou marcador circulante que adicionaria a especificidade necessária. (BALK, 2013)

2.5 SEPSIS 3

Um teste padrão ouro para o diagnóstico de sepse não está disponível, por isso ainda contamos com a intersecção de três grupos de dados clínicos e laboratoriais: manifestações sistêmicas (por exemplo, febre, taquicardia, leucocitose, proteína C reativa elevada ou nível de procalcitonina), manifestações de disfunção/falência orgânica e, finalmente, documentação microbiológica. (SERAFIM et al., 2018).

Nas últimas quase três décadas, a sepse foi definida e redefinida por consensos baseados nas opiniões de especialistas. Determinar a precisão do diagnóstico de uma definição nova ou revisada não é viável sem um padrão-ouro para identificar pacientes com a síndrome clínica. Logo, restaria determinar o valor da definição levando em conta sua utilidade prática e operacional como na busca por avanços no tratamento ou no entendimento da fisiopatologia. (CORTÉS-PUCH; HARTOG, 2016; ANDALUZ; FERRER, 2017).

Com uma metodologia diferente do consenso de 1992, que foi construído baseado na opinião de especialistas, uma força tarefa escolheu vários métodos para avaliar a utilidade dos critérios clínicos candidatos, incluindo clareza, confiabilidade (consistência e disponibilidade), validade de conteúdo, validade de construto (concordância entre medidas semelhantes), validade de critério (correlação medidas e resultados estabelecidos), ônus e pontualidade. (SEYMOUR et al., 2016; ANDALUZ; FERRER, 2017; ANGUS et al., 2016)

Em fevereiro de 2016, foi publicado uma proposta para novas definições e critérios para sepse, o Terceiro Consenso Internacional para Definições de Sepse e Choque Séptico – *SEPSIS 3* (SINGER et al., 2016), atualizando as definições anteriores. Uma força-tarefa designada pela Sociedade Europeia de Medicina Intensiva e pela Sociedade de Medicina Intensiva passou a definir sepse como uma “disfunção orgânica potencialmente fatal causada por uma resposta desregulada do hospedeiro a uma infecção”. Além disso, a definição “sepse grave” foi extinta e só os termos sepse e choque séptico devem ser utilizados.

Esta nova definição de sepse acolhe os antigos termos sepse grave e SIRS grave que significavam presença de disfunção orgânica nova ou agravada como consequência da resposta inflamatória excessivamente exuberante à infecção ou insulto, respectivamente. (BONE et al., 1992; SINGER et al., 2016)

A disfunção orgânica seria então a desregulação de dois ou mais sistemas orgânicos (cardiovascular, neurológico, respiratório, renal, hepático ou da coagulação). Na prática, para calcular esta disfunção utiliza-se o consagrado escore *SOFA* (Sequential Organ Failure Assessment ou Avaliação Sequencial de Insuficiência de Órgãos). Quadro 1. (SINGER et al., 2016) A força-tarefa estabeleceu que o *SOFA* da linha de base deveria ser zero, a menos que se soubesse que o paciente apresentava disfunção orgânica pré-existente (aguda ou crônica) antes do início da infecção. (CARNEIRO; PÓVOA; GOMES, 2017)

Quadro 1- Critérios para cálculo do escore SOFA

System	Score				
	0	1	2	3	4
Respiration					
Pao ₂ /Fio ₂ , mm Hg (kPa)	≥400 (53.3)	<400 (53.3)	<300 (40)	<200 (26.7) with respiratory support	<100 (13.3) with respiratory support
Coagulation					
Platelets, ×10 ³ /μL	≥150	<150	<100	<50	<20
Liver					
Bilirubin, mg/dL (μmol/L)	<1.2 (20)	1.2-1.9 (20-32)	2.0-5.9 (33-101)	6.0-11.9 (102-204)	>12.0 (204)
Cardiovascular					
MAP ≥70 mm Hg	MAP <70 mm Hg	Dopamine <5 or dobutamine (any dose) ^b	Dopamine 5.1-15 or epinephrine ≤0.1 or norepinephrine ≤0.1 ^b	Dopamine >15 or epinephrine >0.1 or norepinephrine >0.1 ^b	
Central nervous system					
Glasgow Coma Scale score ^c	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal					
Creatinine, mg/dL (μmol/L)	<1.2 (110)	1.2-1.9 (110-170)	2.0-3.4 (171-299)	3.5-4.9 (300-440)	>5.0 (440)
Urine output, mL/d				<500	<200

Abbreviations: Fio₂, fraction of inspired oxygen; MAP, mean arterial pressure; Pao₂, partial pressure of oxygen.

^a Adapted from Vincent et al.²⁷

^b Catecholamine doses are given as μg/kg/min for at least 1 hour.

^c Glasgow Coma Scale scores range from 3-15; higher score indicates better neurological function.

SINGER et al., 2016

Além disso, o mesmo consenso afirma que choque séptico seria um agravamento da sepse em que anormalidades circulatórias, celulares e metabólicas estão associadas a um maior risco de mortalidade. Os pacientes com choque séptico podem ser clinicamente identificados como sendo aqueles que, mesmo após reposição volêmica vigorosa, necessitam do uso de drogas vasoativas a fim de manter uma pressão arterial média (PAM) maior ou igual a 65 mm Hg e que possuem nível de lactato sérico maior que 2 mmol/L. (SINGER et al., 2016).

Os novos critérios foram formulados com base em um extenso banco de dados de registros eletrônicos de 1,3 milhão de atendimentos em 12 hospitais comunitários e acadêmicos do sistema de saúde da Universidade de Pittsburgh, no sudoeste da Pensilvânia e foram selecionados 148.907 pacientes com suspeita de infecção. O poder de avaliação do SOFA foi superior ao SIRS na previsão de mortalidade hospitalar na UTI. Além disso, a força-tarefa sugeriu o uso da ferramenta qSOFA para pacientes atendidos fora da UTI com suspeita de sepse. (SINGER et al., 2016; SARTELLI et al., 2018)

O SOFA foi desenvolvido em 1994 durante uma conferência para descrever objetivamente o grau de disfunção orgânica ao longo do tempo e avaliar a morbidade em pacientes na UTI com sepse. Seis sistemas orgânicos foram selecionados: respiratório, cardiovascular, renal, hepático, coagulação e neurológico. A pontuação de cada sistema varia

de zero (normal) a quatro (maior alteração). A pontuação do primeiro dia é calculada e a partir daí é feita a escala diariamente. Inicialmente, foi validado em pacientes internados em UTIs e a partir daí aplicados em outros grupos. (VINCENT; MORENO, 2010)

O *SEPSIS 3* (SINGER et al., 2016) coloca que, no departamento de emergência ou na internação, antes de utilizar o SOFA, o primeiro escore a ser aplicado, mais prático e rápido, deveria ser o *quickSOFA* (*quick Sequential Organ Failure Assessment*), ou simplesmente qSOFA. Se existe a suspeita de infecção, os pacientes com maior risco de evoluírem desfavoravelmente são aqueles que tiverem pelo menos dois dos seguintes itens do *qSOFA*:

(1) Frequência respiratória de 22 irpm ou mais;

(2) Pressão arterial sistólica (PAS) de 100 mmHg ou menos;

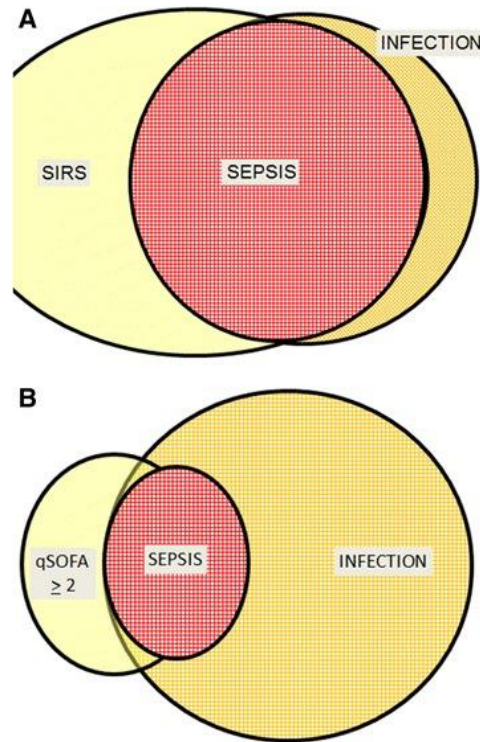
(3) Qualquer alteração do nível de consciência – medida pela Escala de Coma de Glasgow (ECG).

Fora da UTI, o qSOFA apresentou validade preditiva estatisticamente maior do que o escore SOFA, além de robusta para avaliação sob condições variadas de medição, em hospitais acadêmicos e comunitários, para infecções comunitárias e adquiridas em hospitais, e após imputação múltipla por dados ausentes. (SEYMOUR et al., 2016; VINCENT; MARTIN; LEVY, 2016)

Para McLymont e Glover (2016) o qSOFA seria um substituto para a avaliação inicial de disfunção orgânica, atuando como um preditor de risco para pacientes com infecção conhecida ou suspeita, que estão em maior risco de desenvolver um resultado ruim, além de ser um alerta para os médicos considerarem o diagnóstico de sepse, realizarem observações mais frequentes e intervenções direcionadas.

Um grupo de autores que participou da força tarefa responsável pelo *SEPSIS 3* ressalta que o qSOFA não faz parte das novas definições de sepse. Em editorial posterior a publicação deste novo consenso, eles utilizam uma ilustração, figura 2, que mostra que as primeiras definições faziam com que infecção e sepse fossem virtualmente iguais e que infecção sem SIRS era relativamente rara. Porém, o uso do *qSOFA* permite que exista uma sobreposição menor entre infecção sem sepse e casos reais de sepse (figura 2). (VINCENT; MARTIN; LEVY, 2016)

Figura 2 – A é uma representação esquemática que ilustra uma sobreposição quase completa de sepse e infecção quando são utilizados os critérios de 1992 e B as diferenças entre qSOFA e sepse.



VINCENT; MARTIN; LEVY, 2016.

Essas definições, no entanto, carecem de serem validadas prospectivamente em uma população generalizável. Além disso, os dados dos pacientes eram exclusivamente de uma coorte de adultos em um país de alta renda. Logo, a utilidade dessas definições em outras regiões geográficas e particularmente em ambientes com menos recursos é desconhecida. (SARTELLI et al., 2018)

Mais que isso, abandonar um sistema de reconhecimento de sepse por outro que ainda não é usado rotineiramente e sem a validação prospectiva parece imprudente. A pontuação do SOFA é usada em UTIs, mas é praticamente inédito em hospitais menores, enquanto o qSOFA nunca foi utilizado. (SIMPSON, 2016)

Outros autores afirmam que o uso do qSOFA para prever mortalidade em pacientes com suspeita de infecção fora da UTI é problemático, uma vez que os pesquisadores selecionaram os piores valores encontrados 48 horas antes a 24 horas após o "início" da

infecção. Essa metodologia limita a aplicação desta pontuação para os médicos que tomam decisões à beira do leito. (MOSKOWITZ et al., 2016)

Cortés-Puch e Hartog (2016) sugerem que as mudanças na definição devem ser ocasionadas por verdadeiras descobertas no entendimento científico ou evidência clínica, e não por mudanças nos membros da força-tarefa. Afirma também que a nova definição, exigindo a presença de falência de órgãos, pode dificultar a conscientização geral da importância do reconhecimento e tratamento precoces, pois identificará uma população mais doente e poderá atrasar o tratamento de pacientes que podem se beneficiar de uma abordagem precoce. Em regiões de baixa e média renda, algumas sociedades e institutos já manifestaram essa preocupação e não endossaram essa nova definição pois a força-tarefa de 2016 não incluiu representantes de nenhuma dessas regiões, onde as infecções subjacentes e as prioridades para melhorar a qualidade dos cuidados podem diferir daquelas de países ricos.

Para outros pesquisadores do tema, a abordagem ao paciente com suspeita de infecção deve sempre ser clínica, com objetivo de conseguir a identificação das manifestações iniciais e às vezes sutis de falência de órgãos e hipoperfusão em todos os pacientes com suspeita de infecção. A abordagem da sepse deve ser fundamentada em três aspectos fundamentais: (1) reconhecimento e estratificação precoces da gravidade; (2) prevenção e suporte à disfunção de órgãos; e (3) tratamento da causa e controle do local da infecção. Além disso, os novos critérios não introduzem nova abordagem da sepse, principalmente no que diz respeito ao tratamento já consagrado com antibióticos, fluidoterapia e utilização de vasopressores, mas negligenciam a identificação precoce da sepse antes do desenvolvimento de falência orgânica. (CARNEIRO; PÓVOA; GOMES, 2017)

O ILAS também não adotou as novas definições por julgar que são aplicáveis em iniciativas de melhorias de qualidade da assistência. Afirma ainda que a mortalidade em países em desenvolvimento ainda é muito elevada e a identificação precoce destes pacientes é parte fundamental do objetivo deste protocolo e que os critérios do SEPSIS 3 causam atraso (ILAS - PROTOCOLO DE TRATAMENTO, 2018a; SARTELLI et al., 2018). Seguindo essa linha, publicação de Uganda, um país subdesenvolvido na África Subsaariana, reconheceu que os sinais vitais de rotina estão entre as opções viáveis para prognóstico em ambientes com recursos limitados e que o SOFA não é aplicável em ambientes com ausência de adequada rede de laboratórios. (ASIIMWE; ABDALLAH; SSEKITOLEKO, 2015)

O protocolo de tratamento do ILAS (2018b) ressalta que o qSOFA não foi prospectivamente validado e que não deve ser utilizado para triagem de pacientes com suspeita de sepse, mas sim para identificar aqueles com maior risco de óbito após a triagem adequada com base em critérios mais sensíveis. Além disso, considera que mesmo que os critérios SIRS não sejam utilizados para a definição de sepse, continua tendo valor como instrumento de triagem para a identificação de pacientes com infecção e, potencialmente, sob risco de apresentar sepse ou choque séptico. (ILAS, 2018b; SARTELLI et al., 2018)

Além disso, essas novas definições carecem de validação para doenças infecciosas tropicais, como dengue e malária, que são prevalentes em cidades e países de recursos limitados. (KWIZERA et al., 2019) Os desafios mais importantes no manejo da sepse nessas regiões são a triagem e o diagnóstico pré-hospitalar que deve ser feito por métodos muito sensíveis e não invasivos fora do ambiente hospitalar. (SARTELLI et al., 2018)

A importância de se detectar sepse precocemente se dá pela rápida evolução desfavorável nestes pacientes (ANDALUZ; FERRER, 2017; SIMPSON, 2017). Estudo de Mazzone et al. (2016) em pacientes internados constatou que a antibioticoterapia não foi iniciada na primeira hora, após suspeita clínica de sepse, em um quarto dos pacientes. Segundo Serafim et al. (2018) existe a preocupação de que o qSOFA possa adiar o diagnóstico e o reconhecimento da sepse até que uma disfunção orgânica esteja estabelecida. (SIMPSON, 2017)

Alguns hospitais estão preocupados com o rastreamento de sepse em pacientes internados em suas enfermarias a fim de que condutas sejam tomadas precocemente. Hospital em Saint Louis, EUA, descobriu que a implementação de um alerta de sepse nas enfermarias do hospital resultou em um aumento de diagnósticos, intervenções precoces, incluindo início de antibióticos, expansão volêmica. (SAWYER et al., 2011)

A importância de se diagnosticar sepse nas enfermarias foi percebida em outro estudo que encontrou que até 7,6% dos pacientes que foram inicialmente internados em enfermarias foram posteriormente transferidos para a UTI com diagnóstico de sepse. (DREIHER et al., 2012). Esteban et al. (2007) afirma que muitos hospitais estão expandindo seus programas de rastreamento de sepse para as enfermarias.

Churperk et al. (2015) afirma que investigações mais aprofundadas com pacientes internados em enfermarias sobre a incidência e prognóstico associados aos critérios

diagnósticos são essenciais pois muitos pacientes que desenvolvem sepse são tratados inicialmente nas enfermarias e já foi demonstrado que estes pacientes têm uma taxa de mortalidade mais alta do que os internados desde o início em UTIs.

Szakmany et al. (2017) foi o primeiro artigo publicado após o *SEPSIS 3* a se interessar por tema semelhante ao desta tese quando pesquisaram a avaliação prospectiva da capacidade diagnóstica e preditiva dos critérios do SIRS e do *SEPSIS 3* em pacientes internados em enfermarias. Descobriram que usando apenas o escore qSOFA não se conseguiu prever a mortalidade em 30 dias, não sendo, portanto, uma ferramenta útil e que os critérios SIRS foram superiores.

2.6 FEBRE

A febre é definida como uma temperatura oral superior a $37,7^{\circ}\text{C}$ em adultos saudáveis. (MACKOWIAK; WASSERMAN; LEVINE, 1992). Já *guidelines* de neutropenia febril definiu como única medição de $\pm 38,3^{\circ}\text{C}$ ou uma temperatura de $\pm 38,0^{\circ}\text{C}$ por $\pm 1\text{ h}$ (HUGUES et al., 2002). Desse modo, existe atualmente uma ampla gama de definições para febre na literatura e sem um consenso, com variação dependendo da população específica de pacientes. (KUSHIMOTO et al., 2014)

Febre é uma estratégia de combate a inflamação sistêmica, uma resposta adaptativa a certas condições e benéfica em algumas situações, principalmente no início de uma infecção, representando uma luta ativa contra o patógeno. Seria também protetora quando não há ameaça imediata de um déficit energético substancial. A febre garante o ataque ativo contra o patógeno. (ROMANOVSKY; SZÉKELY, 1998)

Rumbus et al. (2017) afirmam que a associação definitiva de febre e a taxa de mortalidade em uma grande população permanece desconhecida com base nos dados de sua revisão. Além disso, análises estatísticas de estudos em humanos, concluem que a febre parece benéfica. Porém não sugere uma relação de causa-efeito, mas como um parâmetro vital de gravidade e do progresso da inflamação, e como tal, como um sinal de alerta, que pode ajudar os médicos a avaliar o resultado da infecção.

Segundo Kushimito et al. (2014), anormalidades da temperatura corporal estão entre os sintomas mais comumente observados em pacientes críticos e ocorrem devido a várias etiologias infecciosas e não infecciosas. A presença de febre pode não contribuir para o aumento da mortalidade em pacientes críticos e a temperatura corporal elevada sozinha pode não influenciar a gravidade ou mortalidade da doença.

Pesquisa on-line mostrou que geralmente são consideradas patológicas temperaturas abaixo de 36,0 ° C ou acima de 38,0 ° C. Mostrou que até 90% dos entrevistados médicos se preocupavam com temperaturas elevadas e utilizavam antipiréticos (BEVERLY; WALTER; CARRARETTO, 2016)

2.7 FREQUÊNCIA CARDÍACA

A frequência cardíaca é regulada pelo sistema nervoso autônomo e reflete as demandas metabólicas do corpo (REIL; BÖHM, 2007). Durante uma infecção ou sepse, ocorre aumento da frequência cardíaca como mecanismo de adaptação. Devido à ativação simpática excessiva e ao controle parassimpático deprimido, pacientes com síndrome de disfunção de múltiplos órgãos apresentam frequência cardíaca normalmente elevada. (AZIMI; VINCENT, 1986). Mesmo assim, o aumento compensatório desta é frequentemente insuficiente para manter um débito cardíaco adequado durante uma fase muito precoce da sepse. (RUDIGER; SINGER, 2013)

Em pacientes com doença cardiovascular, mas também na população em geral, o aumento da frequência cardíaca representa um importante indicador de mortalidade, aumentando o risco quando mais elevada. (VUKADINOVIĆ et al., 2017)

Revisão sistemática mostrou que, durante a sepse, a capacidade de modificar a frequência cardíaca – resposta cronotrópica – de acordo com os requisitos sistêmicos é frequentemente prejudicada e que a medida da frequência cardíaca pode ser uma ferramenta útil para prever o risco de morte na sepse. (CASTILHO et al., 2018)

Por fim, já sabemos que a sepse induz: desregulação do sistema nervoso autônomo com alteração na variabilidade da frequência cardíaca, menor resposta cardíaca às catecolaminas intrínsecas, e desregulação autonômica, incluindo apoptose neuronal e glial

dentro dos centros autonômicos do coração que pode contribuir para disfunção miocárdica relacionada a sepse. (LV; WANG, 2016)

2.8 FREQUÊNCIA RESPIRATÓRIA E PRESSÃO PARCIAL DO GÁS CARBÔNICO

A frequência respiratória representa o número de incursões respiratórias realizada pelo paciente durante um minuto. Já a pressão parcial do gás carbônico (pCO_2) é um valor encontrado ao se coletar uma gasometria arterial. Há muitas divergências sobre qual valor é considerado anormal.

No primeiro consenso de sepse (BONE et al., 1992) foi proposto que seriam considerados alterados no SIRS valores de frequência respiratória maiores que vinte ou pressões parciais de gás carbônico menores que 32 mmHg. Estas alterações representariam um taquipneia e uma tentativa do paciente de hiperventilar.

A publicação do SEPSIS 3 mudou discretamente os valores considerados anormais da frequência respiratória no qSOFA passando a considerar alterado valores maiores ou iguais a 22 irpm. (SINGER et al., 2016)

Outras publicações já sugeriram outros valores de corte para a frequência respiratória. Publicação de Uganda inclusive sugere que só seja considerado alterado quando maior que trinta. (ASIIMWE; ABDALLAH; SSEKITOLEKO, 2015)

Isso difere de outro importante escore de alerta precoce usado em departamentos de emergência, o NEWS. Neste se pontua inclusive valores normais de frequência respiratória, com pontuações mais altas nos extremos: muito alta ou muito baixa. (CHANG et al., 2018)

2.9 ALTERAÇÃO NA CONTAGEM DE GLÓBULOS BRANCOS

Uma alteração na contagem de glóbulos brancos pode ser um aumento do número absoluto, chamado de leucocitose, ou uma diminuição do número absoluto, chamado de leucopenia. Na publicação do SIRS ficou convencionado que a contagem de leucócitos maior

que 12000 ou menor que 4000 /mm³ ou mais de 10% de formas imaturas deveria ser considerado anormal e um dos critérios indicativos de sepse. (BONE et al., 1992).

Os neutrófilos são a primeira linha de defesa na proteção do corpo contra infecções, um componente fundamental da imunidade inata e essencial para contenção e erradicação microbiana, logo, são essenciais durante a sepse. Eles também fazem importantes contribuições para o recrutamento, ativação e programação de células dendríticas e macrófagos. (NATHAN, 2006)

No outro extremo, a leucopenia corresponde a diminuição de glóbulos brancos na corrente sanguínea, ocorre também as custas da neutropenia que corresponde a diminuição dos neutrófilos e é associada a um risco aumentado de infecção, neutropenia febril e maior mortalidade. (LYMAN; KUDERER; DJULBEGOVIC, 2002). Alguns trabalhos associam a presença de leucopenia como fator de risco independente para um prognóstico sombrio.

Por se tratar de uma contagem que exige tecnologia para coleta de amostras sanguíneas e posterior avaliação, vem recebendo críticas como critério para sepse em países pobres. Como mostra um estudo realizado no Brasil em que foi excluída 60% de uma amostra por não existir registros do leucograma na admissão (TANIGUCHI et al., 2017).

2.10 PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA

O valor da pressão arterial sistólica foi considerado como parâmetro para identificar sepse grave por várias décadas, porém foi na publicação do segundo consenso que passou a ser considerado sinal clínico de disfunção orgânica quando um paciente apresentava PAS < 90 mmHg. (LEVY et al., 2003) Contudo, não existia um consenso quanto ao valor de corte da pressão arterial sistólica. (SEYMOUR, ROSENGART; 2015)

Com a publicação do SEPSIS 3, a PAS menor ou igual a 100 mmHg passou a ser considerado um sinal de alteração na hemodinâmica do paciente e um item do qSOFA (SINGER et al., 2016).

O sistema cardiovascular desempenha um papel importante na patogênese da sepse e a disfunção miocárdica é comumente encontrada em mais da metade dos pacientes com sepse. Além disso, pacientes em sepse apresentam um estado hiperdinâmico persistente até a morte e alterações hemodinâmicas são devidas à diminuição da pré-carga, pós-carga reduzida,

disfunção miocárdica, redistribuição do fluxo sanguíneo entre órgãos e comprometimentos da microcirculação resultando em hipotensão e taquicardia. (LV; WANG, 2016)

2.11 ESCALA DE COMA DE GLASGOW (ECG)

Publicada pela primeira vez em 1974 pela Universidade de Glasgow, é usada para descrever objetivamente o prejuízo de consciência em pacientes agudos. A escala avalia os pacientes de acordo com três aspectos de responsividade: abertura dos olhos, respostas motoras e verbais. Cada um desses parâmetros recebe um valor que no final é somado gerando um escore total de coma de Glasgow. (JAIN; IVERSON, 2020)

Inicialmente foi usada para pacientes que sofriam traumatismos e com hemorragia subaracnóidea. Após isso, a Escala de Coma de Glasgow e sua pontuação total foram incorporadas em inúmeras diretrizes clínicas e pontuações de avaliação como Advanced Trauma Life Support (ATLS), APACHE II e finalmente no SOFA e qSOFA. O escore total da ECG tem valores entre três e 15, sendo três o pior e 15 o mais alto. (JAIN; IVERSON, 2020)

3 JUSTIFICATIVA

Devido a publicação de novos conceitos sobre sepse e as mudanças no método de avaliação do paciente com suspeita desta síndrome, é necessário comparar se o novo escore *qSOFA* possui maior capacidade de prever mortalidade do que os antigos critérios SIRS em um cenário diferente da publicação original que são as enfermarias de um hospital público universitário.

4 HIPÓTESE

O escore *qSOFA* e/ou os critérios *SIRS* podem prever a mortalidade em pacientes internados em enfermarias com suspeita diagnóstica de sepse.

5 DEFINIÇÃO DOS OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GERAL

Analisar o escore *qSOFA* e os critérios *SIRS* quanto à capacidade de prever mortalidade em até 30 dias em pacientes internados que iniciaram terapia antibiótica com hipótese diagnóstica de sepse nas enfermarias de um hospital público universitário.

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Em pacientes internados com suspeita de sepse que iniciaram terapia antimicrobiana nas enfermarias de hospital público universitário:

- Descrever as características sociodemográficas (sexo, idade, raça/cor);
- Descrever as comorbidades, sítio da infecção e antibiótico utilizado;
- Descrever quais alterações clínicas (temperatura corporal, pressão arterial sistólica, frequência cardíaca, frequência respiratória, alteração do nível de consciência) e laboratoriais (leucograma, número de plaquetas, creatinina sérica e bilirrubina sérica) são estatisticamente significativas no grupo de pacientes que foram a óbito.
- Comparar o escore *qSOFA* e os critérios *SIRS* quanto a capacidade de prever disfunção orgânica e mortalidade em 30 dias;
- Verificar a associação entre as alterações clínicas e laboratoriais e o risco de óbito em 30 dias.

6 MATERIAIS E MÉTODOS

6.1 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo observacional e analítico tipo coorte que comparou o escore *qSOFA* e os critérios *SIRS* quanto à capacidade de prever mortalidade em até 30 dias nos pacientes internados nas enfermarias de um hospital público universitário que começaram terapia antibiótica por suspeita de sepse.

6.2 OPERACIONALIZAÇÃO DA PESQUISA

6.2.1 Local de estudo

O Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE) foi inaugurado no dia 14 de setembro de 1979. Em dezembro de 2013, a Universidade Federal de Pernambuco assinou o contrato de adesão à Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (Ebserh) passou a gerir o hospital universitário.

O HC-UFPE é um hospital público, faz parte do Sistema Único de Saúde (SUS), presta serviço de atenção de nível secundário e terciário e é referência no estado de Pernambuco nas áreas clínicas, cirúrgicas e materno-infantil. Além disso, faz parte da estrutura, unidades de terapia intensiva adulto, neonatal e cirúrgica. No total, o hospital contém 413 leitos de enfermaria e 25 leitos de cuidados intensivos.

O HC-UFPE não presta atendimento de urgência e emergência, não sendo, portanto, referência no estado de Pernambuco para este tipo de demanda.

O hospital exige que, para todo paciente internado que necessite iniciar uma terapia com antibióticos, seja preenchida pelo médico assistente uma ficha de solicitação de antimicrobiano. Esta ficha é enviada à Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) que analisa cada caso, aprova ou não a manutenção do antibiótico solicitado e cadastra cada paciente afim de manter um registro organizado.

A partir deste registro foi possível ter acesso aos prontuários armazenados no SAME (Serviço de Arquivo Médico e Estatística) e, por consequência, às informações dos usuários coletadas nesta pesquisa.

Todo o estudo foi aprovado nos comitês de ética e pesquisa das instituições envolvidas. Número do Parecer: 3.186.659

6.2.2 População Estudada

Pacientes com dezoito anos ou mais, de ambos os sexos, que iniciaram terapia com antibióticos pela primeira vez durante sua internação entre os meses de maio a outubro de 2018.

6.2.3 Amostra

Foram solicitados um total de 578 prontuários, sendo que destes não foi possível encontrar um número de 171 prontuários e outros 163 entraram nos critérios de exclusão; um total de 244 foram incluídos.

6.2.4 Critérios de Inclusão

- Indivíduos com dezoito anos ou mais internados nas enfermarias clínicas, cirúrgicas e de ginecologia;
- Indivíduos que usaram terapia com antibiótico(s);

6.2.5 Critérios de Exclusão

Foram excluídos:

- Pacientes com tempo de internamento inferior a 48 horas;
- Pacientes com ausência de informações pois não foram encontradas a evolução clínica médica ou da enfermagem.
- Indivíduos que não iniciaram terapia com antibiótico(s), mas que apenas trocaram o esquema antibiótico;
- Pacientes que fizeram uso de terapia antibiótica de forma profilática;

- Pacientes internados nas enfermarias pediátricas, obstétricas e unidades de terapia intensiva.

6.3 PODER DA AMOSTRA

Para determinar o poder da amostra foram geradas as variáveis: concordância entre cada categoria do qSOFA e do SIRS: alterado (≥ 2) e normal (< 2) com a ocorrência ou não de óbito. A partir destas variáveis foi determinado os percentuais das discordâncias entre os dois métodos e o OR; com estas informações e o tamanho amostral de 244 pesquisados, sendo calculado poder de 99,9 para erro de 1,0%. O cálculo do poder foi obtido pelo programa G*Power 3.1 para o teste bilateral com distribuição exata.

6.3.1 Métodos estatísticos

Os dados foram analisados descritivamente através de frequências absolutas e percentuais para as variáveis categóricas e das medidas: média, desvio padrão, mediana e percentis 25 e 75 para as variáveis numéricas. Para avaliar associação entre duas variáveis categóricas foi utilizado o teste Qui-quadrado de Pearson ou o teste Exato de Fisher quando a condição para utilização do teste Qui-quadrado não foi verificada. A margem de erro utilizada na decisão dos testes estatísticos foi de 5%.

Foi realizado regressão logística múltipla para a prevalência de óbito. Das variáveis analisadas no estudo bivariado, dez apresentaram $p < 0,20$ e foram incluídas no modelo inicial: faixa etária, câncer, sítio abdominal, sítio respiratório, febre, pressão arterial sistólica, ECG, leucometria, creatinina e qSOFA. Por meio do processo de seleção pelo “passo para trás” com $p < 0,20$, para continuar no modelo foram mantidas as variáveis: faixa etária, câncer, sítio abdominal, sítio respiratório, febre, leucometria e qSOFA.

Para determinar o poder discriminatório do escore qSOFA e dos critérios SIRS foram obtidas curvas ROC, área sob a curva e realizado o teste estatístico específico comparativo entre as duas curvas. Em cada uma foram calculadas as medidas percentuais: sensibilidade,

especificidade, valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN) e acurácia em relação ao óbito.

6.3.2 Plano de tabulação e figura para análise de dados

Os dados foram digitados na planilha EXCEL 2010 (Microsoft Corporation, Redmond/Washington/Estados Unidos) e o programa utilizado para obtenção dos cálculos estatísticos foi o IMB SPSS na versão 23.

7 RESULTADOS

Artigo a ser submetido a revista *European Journal Of Clinical Microbiology And Infectious Diseases*

Escore qSOFA tem desempenho melhor que os critérios SIRS para prever mortalidade em pacientes internados nas enfermarias de um hospital universitário em Recife, Pernambuco

INTRODUÇÃO

A sepse é responsável por um grande número de atendimentos nas emergências e internações em unidades de terapia intensiva (UTIs). Nas últimas décadas observou-se um aumento da incidência da sepse com um grande impacto financeiro [1,2]. Por outro lado, foi constatada uma diminuição da mortalidade nos países desenvolvidos possivelmente pelo reconhecimento e tratamento precoce além do uso de antibióticos de amplo espectro [2, 3].

No Brasil e na América Latina são escassos os dados epidemiológicos sobre incidência e desfechos da sepse [4], levando a uma inadequação da investigação, prevenção e realização de medidas corretivas. Registros de hospitais de países com recursos limitados confirmam que ainda é alta a taxa de mortalidade por sepse [5].

Até a década de 80, o diagnóstico da sepse exigia a evidência de uma hemocultura, leucocitose ou leucopenia e critérios clínicos como alterações na pressão arterial e na temperatura [6]. Em 1992, publicou-se consenso que definiu a *Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS)* e que sepse seria, então, a presença desta resposta inflamatória associada a um processo infeccioso presumido em atividade [7]. Os critérios escolhidos eram fáceis de serem utilizados na beira do leito do paciente, não exigiam tecnologia sofisticada ou tempo excessivo [8].

Os parâmetros foram escolhidos por serem bastante sensíveis a diversas situações clínicas pró-inflamatórias, contudo, careciam de especificidade para a presença de infecção [9], de modo que até 93% dos pacientes apresentaram pelo menos dois critérios SIRS durante a internação em UTIs [10].

Em fevereiro de 2016 foi publicado uma proposta para as novas definições e critérios para sepse, definindo-a como uma disfunção orgânica potencialmente fatal causada por uma resposta desregulada do hospedeiro a uma infecção. O *SEPSIS 3* também sugeriu o uso do qSOFA (*quick Sequential Organ Failure Assessment*) no departamento de emergência ou na internação, pois apresentou validade preditiva estatisticamente maior do que os critérios SIRS [11]. Essas definições, no entanto, foram baseadas em um banco de dados de pacientes adultos em países de alta renda, logo, sua aplicabilidade em ambientes com menos recursos é desconhecida [12]. Em regiões de baixa e média renda, algumas sociedades não endossaram essa nova definição onde as prioridades para melhorar a qualidade dos cuidados podem diferir daquelas de regiões de alta renda [12,13].

O qSOFA não foi prospectivamente validado e por isso algumas publicações não recomendam sua utilização para triagem de pacientes com suspeita de sepse, mas sim para identificar aqueles com maior risco de óbito. Afirmam também que a mortalidade em países em desenvolvimento ainda é muito elevada e que o objetivo de um escore deva ser a identificação precoce deste agravo [12,14].

A importância de se detectar sepse precocemente se dá pela rápida evolução desfavorável nestes pacientes [15] e existe a preocupação de que o qSOFA possa adiar o diagnóstico e o reconhecimento da sepse até que a disfunção orgânica esteja estabelecida [16]. Alguns hospitais estão preocupados com o rastreamento de sepse em pacientes internados em suas enfermarias a fim de que condutas sejam tomadas precocemente [17,18]. Investigações mais aprofundadas com pacientes internados em enfermarias sobre prognóstico associados aos critérios diagnósticos são essenciais. Muitos pacientes são tratados inicialmente nas enfermarias, com taxa de mortalidade alta e há uma expansão de programas de rastreamento da sepse nestes ambientes [19,20].

Considerando estes fatos, o objetivo do presente estudo foi comparar o escore qSOFA e os critérios SIRS quanto a capacidade de prever mortalidade em até 30 dias nos pacientes internados que iniciaram terapia antibiótica com suspeita diagnóstica de sepse nas enfermarias de um hospital público universitário no Brasil.

MATERIAIS E MÉTODOS

DESENHO DE ESTUDO

Realizamos um estudo de coorte observacional retrospectivo incluindo pacientes com idade igual ou superior a 18 anos internados nas enfermarias de um hospital universitário entre os meses de maio a outubro de 2018.

SELEÇÃO DOS PACIENTES

Foram incluídos pacientes que iniciaram terapia com antibiótico e que possuíam SIRS ≥ 2 e/ou qSOFA ≥ 2 . Foram excluídos pacientes por ausência de informações nas evoluções clínicas; troca do esquema antibiótico; internações ocorridas nas enfermarias pediátricas, obstétricas e UTIs.

Do total de 578 prontuários de pacientes internados entre maio de 2018 e dezembro de 2018, 171 prontuários não foram possíveis de serem encontrados, outros 163 entraram nos critérios de exclusão, sobrando um total de 244 analisados.

CONFIGURAÇÃO DE ESTUDO

Realizado em hospital público de ensino situado na cidade de Recife, Pernambuco, Brasil. As informações foram obtidas de prontuários dos pacientes no arquivo médico. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do HC-UFPE. Número do Parecer: 3.186.659

DEFINIÇÃO E COLETA DE VARIÁVEIS

Foram coletados dados demográficos (idade, sexo e raça), comorbidades, dados clínicos (temperatura, frequência cardíaca, frequência respiratória, pressão arterial sistólica, alteração do estado mental pela escala de coma de Glasgow) e laboratoriais (leucograma e quantidade de formas imaturas, plaquetometria, creatinina sérica, bilirrubinas séricas), antibiótico utilizado e local da infecção.

Para o cálculo de disfunção orgânica foi utilizado o escore SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*). Logo, foi considerado alterado a presença de dois ou mais pontos neste escore (SOFA \geq 2).

As definições dos critérios SIRS e o escore qSOFA seguem a seguir:

Quadro 1 – Definições dos critérios SIRS e do escore qSOFA

	Definição
<i>Critérios SIRS</i>	Presença de dois ou mais: - Temperatura corporal axilar $\geq 37,8^\circ$ C - Frequência cardíaca > 90 batimentos por minuto - Frequência respiratória > 20 irpm ou PaCO ₂ < 32 mmHg - Contagem de leucócitos $> 12\ 000$ células / μ L ou < 4000 / μ L ou presença de 10% ou mais de formas imaturas
<i>Escore qSOFA</i>	Presença de dois ou mais: - Pressão arterial sistólica ≤ 100 mmHg - Qualquer valor na ECG < 15 - Frequência respiratória ≥ 22 irpm

SIRS: Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica. **qSOFA:** quick Sequential Organ Failure Assessment score. **Irpm:** incursões respiratórias por minuto. **PaCO₂:** pressão parcial do gás carbônico arterial. **ECG:** Escala de Coma de Glasgow.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram analisados descritivamente através de frequências absolutas e percentuais para as variáveis categóricas e das medidas: média, desvio padrão, mediana e percentis 25 e 75 para as variáveis numéricas. Para avaliar associação entre duas variáveis categóricas foi utilizado o teste qui-quadrado de Pearson ou o teste exato de Fisher. A margem de erro utilizada na decisão dos testes estatísticos foi de 5%.

Foi realizado regressão logística múltipla para a prevalência de óbito. Das variáveis analisadas no estudo bivariado, dez apresentaram $p < 0,20$ e foram incluídas no modelo inicial: faixa etária, câncer, sítio abdominal, sítio respiratório, febre, pressão arterial sistólica (PAS), ECG, leucometria, creatinina e qSOFA. Por meio do processo de seleção pelo “passo para trás”, com $p < 0,20$, para continuar no modelo foram mantidas as variáveis: faixa etária, câncer, sítio abdominal, sítio respiratório, febre, leucometria e qSOFA. Destas, com exceção da leucometria, as demais foram significativas a 5,0%. Ressalta que as variáveis bilirrubina e frequência respiratória foram incluídas, porém por serem muito relacionadas com o qSOFA não foram analisadas pelo programa.

Outros resultados obtidos com o ajuste da regressão foram: modelo aceito ($p < 0001$); modelo se mostrou bem ajustado aos dados segundo o teste de Lemeshow ($p = 0,978$); classificação correta de óbito ou não em 84,2% dos pacientes.

Para determinar o poder discriminatório do qSOFA e SIRS foram obtidas curvas ROC (Receiver Operating Characteristic), área sob a curva ROC (AUROC) e realizado o teste estatístico específico comparativo entre as duas curvas. Em cada uma foram calculadas as medidas percentuais: sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN) e acurácia em relação ao óbito.

Os dados foram digitados na planilha EXCEL e o programa utilizado para obtenção dos cálculos estatísticos foi o IMB SPSS na versão 23.

RESULTADOS

A tabela 1 mostra que a idade média da população era de 52,3 anos e 134 (54,9%) eram do sexo feminino; a maioria (72,5%) era da raça / cor parda; a faixa etária 60 anos ou mais foi a mais prevalente (39,3%). Os dados coletados eram principalmente das enfermarias: oncologia (17,6%), nefrologia (15,6%) e clínica médica (13,1%).

Além disso, observamos na mesma tabela que a maioria (84,8%) tinha alguma comorbidade, sendo as mais frequentes: câncer (31,6%), hipertensão arterial sistêmica (29,1%) e diabetes mellitus (20,1%). Os sistemas mais acometidos pela infecção foram: respiratório (25,3%), urinário (22,9%) e abdominal (18,5%).

Nesta mesma tabela, do total de pacientes, 75 (30,7%) apresentaram um qSOFA \geq 2, enquanto 233 (95,5%) pacientes apresentaram duas ou mais alterações nos critérios SIRS. Além disso, 68 (27,9%) pacientes foram a óbito.

Tabela 1 – Características da amostra, enfermaria de origem, comorbidades, antibiótico utilizado, sítio presumido da infecção, ocorrência de óbito, alteração no escore qSOFA e alteração nos critérios SIRS em pacientes internados em enfermarias de um hospital público universitário com suspeita de sepse

	<i>Total (%)</i> 244 (100%)
Dados demográficos	
Idade média (anos)	52,3
Faixa etária	
18 a 39	76 (31,1)
40 a 59	72 (29,5)
60 ou mais	96 (39,3)
Sexo	
Masculino	110 (45,1)
Feminino	134 (54,9)
Raça	
Branca	14 (5,7)
Parda	177 (72,5)
Negra	13 (5,3)
Não informado	40 (16,4)
Enfermaria de origem	
Oncologia	43 (17,6)
Nefrologia	38 (15,6)
Clínica Médica	32 (13,1)
Reumatologia	23 (9,4)
Cirurgia geral	20 (8,2)
Outros	85 (34,6)
Não informado	2 (0,8)
Portador de alguma comorbidade	
Sim	207 (84,8)
Não	37 (15,2)
Comorbidades	
Câncer	77 (31,6)
Hipertensão arterial sistêmica	71 (29,1)

<i>Diabetes Mellitus</i>	49 (20,1)
<i>Doença auto-imune em uso de imunossupressor</i>	44 (18,0)
<i>Doença renal crônica</i>	28 (11,5)
<i>Outros</i>	58 (31,4)
Antibióticos utilizados	
<i>Piperacilina-tazobactam</i>	70 (28,1)
<i>Ceftriaxona</i>	65 (26,6)
<i>Ciprofloxacino</i>	35 (14,3)
<i>Outros</i>	160
Sítio presumido da infecção	
<i>Respiratório</i>	63 (25,3)
<i>Urínario</i>	57 (22,9)
<i>Abdominal</i>	46 (18,5)
<i>Pele e partes moles</i>	29 (11,6)
<i>Outros</i>	40 (16)
<i>Indeterminado</i>	14 (5,6)
Óbito	
<i>Sim</i>	68 (27,9)
<i>Não</i>	176 (72,1)
qSOFA alterado (≥ 2)	
<i>Sim</i>	75 (30,7)
<i>Não</i>	169 (69,3)
SIRS alterado (≥ 2)	
<i>Sim</i>	233 (95,5)
<i>Não</i>	11 (4,5)

SIRS: Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica. qSOFA: quick Sequential Organ Failure Assessment score

Em relação às variáveis clínicas, observamos na tabela 2, a presença de febre foi registrada em 109 (44,7%) pacientes, 203 (83,2%) tinham a frequência cardíaca alterada, a frequência respiratória foi considerada alterada (> 20) pelo SIRS em 99 (41,5%) pacientes e pelo qSOFA (≥ 22) em 96 (40,3%) pacientes. A pressão arterial sistólica alterada (≤ 100) em 141 (57,8%) dos pacientes e a ECG foi alterada em 38 (15,3%) pacientes. Mais da metade dos pacientes tinham alteração na leucometria (62,7%), ou por leucocitose (49,2%) ou leucopenia (13,5%). Também podemos observar associação significativa ($p < 0,05$) entre a ocorrência de óbito com: aumento da frequência respiratória, presença de um valor da ECG alterado, ausência de febre, hiperbilirrubinemia, ter idade maior ou igual a 60 anos e ser portador de doença oncológica.

Além disso, podemos observar no grupo de pacientes que foi a óbito uma associação significativa com o grupo de pacientes com qSOFA alterado ($p < 0,001$). Não foram encontradas diferenças significativas segundo os critérios SIRS entre os pacientes que foram a óbito e naqueles com disfunção orgânica. Pelo escore qSOFA, o odds ratio foi de 3,61 para óbito.

Tabela 2 - Os preditores independentes de óbito em 30 dias em pacientes internados em enfermarias de um hospital público universitário com suspeita de sepse

<i>Variável</i>	<i>ÓBITO</i>		<i>BIVARIADA</i>		<i>AJUSTADA</i>		
	<i>Sim</i>	<i>Não</i>	<i>Grupo total</i>	<i>OR (IC 95%)</i>	<i>Valor de p</i>	<i>OR (IC 95.0%)</i>	<i>Valor de p</i>
	<i>N (%)</i>	<i>N (%)</i>					
<i>Temperatura</i>					0,011*		0,017*
≥ 37,8° C	21 (31,8)	88 (50,0)	109	1,00		1,00	
< 37,8° C	45 (68,1)	88 (50,0)	133	2,14 (1,19 a 3,92)		3,06 (1,22 A 7,65)	
<i>Total</i>	66	176	242				
<i>Frequência cardíaca</i>					0,685		
> 90 bpm	56 (82,3)	147 (84,4)	203	1,00			
≤ 90 bpm	12 (17,6)	27 (15,5)	49	1,17 (0,55 a 2,46)			
<i>Total</i>	68	174	242				
<i>Frequência respiratória</i>					< 0,001*		
≤ 20 irmp	24	115	139	1,00			
> 20 irmp	43	56	99	3,68 (2,03 a 6,66)			
<i>Total</i>	67	171	238				
<i>Frequência respiratória</i>					< 0,001*		
< 22 irmp	25 (37,3)	117 (68,4)	142	1,00			
≥ 22 irmp	42 (62,6)	54 (31,5)	96	3,64 (2,02 a 6,57)			
<i>Total</i>	67	171	238				
<i>Pressão arterial sistólica</i>					0,136		
> 100 mmHg	23 (34,3)	79 (44,8)	102	1,00			
≤ 100 mmHg	44 (65,6)	97 (55,1)	141	1,56 (0,87 a 2,29)			
<i>Total</i>	67	176	243				
<i>ECG</i>					< 0,001*		
15	48 (70,5)	158 (89,7)	206	1,00			
< 15	20 (29,4)	18 (10,2)	38	3,66 (1,79 a 7,47)			
<i>Total</i>	68	176	244				
<i>Leucograma</i>					0,053		0,137
≥ 4.000 e ≤ 12.000/mm ³	17 (26,1)	69 (39,6)	86	1,00		1,00	
< 4.000 ou > 12.000 /mm ³	48 (73,8)	105 (60,3)	153	1,86 (0,98 a 3,49)		1,99 (0,80 a 4,93)	

Total	65	174	239			
Plaquetas					0,909	
≥ 150.000	48 (75,0)	131 (75,7)	179	1,0		
< 150.000	16 (25,0)	42 (24,2)	58	1,04 (0,53 a 2,02)		
Total	64	173	237			
Creatinina					0,179	
< 1,2	31 (50,0)	100 (59,8)	131	1,00		
≥ 1,2	31 (50,0)	67 (40,1)	98	1,49 (0,83 a 2,68)		
Total	62	167	229			
Bilirrubinas					0,041**	
< 1,2	21 (65,6)	61 (83,5)	82	1,00		
≥ 1,2	11 (34,3)	12 (16,4)	23	2,66 (1,02 – 6,93)		
Total	32	73	105			
Faixa etária				3,34 (1,87 a 5,97)	< 0,001*	0,001*
≥ 60 anos	41 (60,2)	55 (31,2)	96	1,00	3,95 (1,74 a 8,93)	
Menor de 60	27 (39,7)	121 (68,7)	148		1,00	
	68	176	244			
Câncer				7,18 (3,87 a 13,34)	< 0,001*	< 0,001*
Sim	43 (63,2)	34 (19,3)	77	1,00	8,47 (3,73 a 19,71)	
Não	25 (36,7)	142 (80,6)	167		1,00	
	68	176	244			
Sítio respiratório				1,68 (0,90 a 3,13)	0,104	0,046*
Sim	22 (34,9)	41 (24,2)	63	1,00	2,48 (1,02 a 6,08)	
Não	41 (65,0)	128 (75,7)	169		1,00	
	63	169	232			
Q-SOFA					< 0,001*	0,001*
≥ 2	35 (51,4)	40 (22,7)	75	3,61 (1,99 a 6,52)	3,98 (1,72 a 9,21)	
< 2	33 (48,5)	136 (77,2)	169		1,00	
Total	68	176	244			
SIRS					1,000	
≥ 2	65 (95,5)	168 (95,4)	233	1,03 (0,27 a 4,01)		
< 2	3 (4,4)	8 (4,5)	11			
Total	68	176	244			
DISFUNÇÃO						

		ORGÂNICA (SOFA ≥ 2)				
		SIM	NÃO			
qSOFA						0,013*
≥ 2		27 (23,0)	48 (37,7)	75	1,00	
< 2		90 (76,9)	79 (62,2)	169	2,02 (1,16 a 3,55)	
Total		117	127	244		
SIRS						0,287
≥ 2		110 (94,0)	123 (96,8)	233	1,96 (0,56 – 6,87)	
< 2		7 (5,9)	4 (3,1)	11		
Total		117	127	244		

SIRS: Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica. qSOFA: quick Sequential Organ Failure Assessment score. OR: odds ratio. ECG: Escala de Coma de Glasgow. SOFA: Sequential Organ Failure Assessment. IC: Intervalo de Confiança

(*) Associação significativa ao nível de 5,0%

(1) Através do teste Qui-quadrado de Pearson

(2) Através do teste Exato de Fisher.

A Tabela 3 mostra o desempenho dos critérios SIRS e do escore qSOFA quando utilizados para detectar mortalidade e disfunção orgânica. Foi constatado uma sensibilidade mais elevada para a mortalidade quando utilizado os critérios SIRS em relação ao escore qSOFA (95,6% x 51,5%), enquanto a especificidade foi bem mais elevada na escala qSOFA (77,9% x 4,5%). Quando aplicados para detectar disfunção orgânica, percebemos uma maior sensibilidade dos critérios SIRS (94% x 23%).

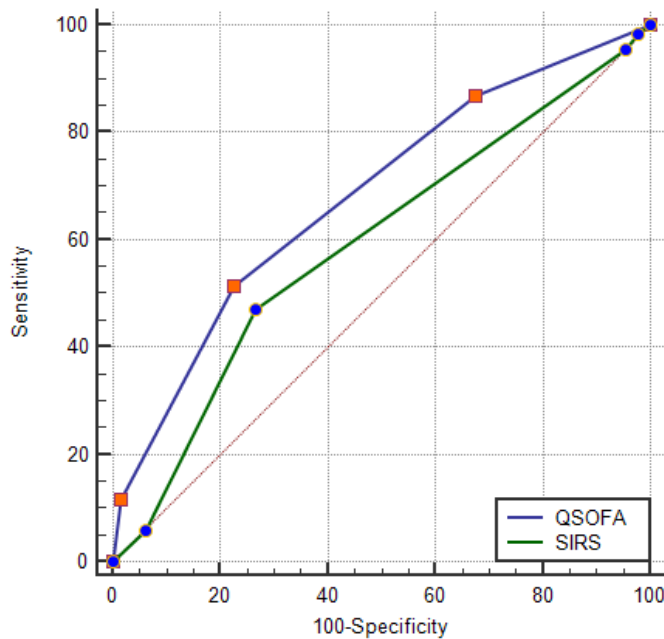
Tabela 3 – Sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e acuraria do qSOFA e SIRS em relação à ocorrência de óbito e disfunção orgânica em pacientes internados em enfermarias de um hospital público universitário com suspeita de sepse

ÓBITO					
<i>Variável</i>	S% (n1/n)	E% (n1/n)	VPP% (n1/n)	VPN% (n1/n)	Acurácia% (n1/n)
qSOFA (≥ 2)	51,5	77,9	46,7	80,5	70,1
SIRS (≥ 2)	95,6	4,5	27,9	72,7	29,9
DISFUNÇÃO ORGÂNICA (SOFA ≥ 2)					
qSOFA (≥ 2)	23,0	62,2	36,0	46,7	43,4
SIRS (≥ 2)	94,0	3,1	49,3	36,2	46,7

S: Sensibilidade, E: especificidade, VPP: valor preditivo positivo, VPN: valor preditivo negativo. SIRS: Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica. qSOFA: quick Sequential Organ Failure Assessment score. SOFA: Sequential Organ Failure Assessment.

A análise da curva ROC mostra que a AUROC do qSOFA foi 0,68 (0,60 a 0,77, IC 95%, $p < 0,001$). Em relação aos critérios SIRS, a AUROC foi 0,59 (0,51 a 0,67, $p = 0,028$). Não foi verificada diferença significativa ($p = 0,056$) entre as duas curvas pelo teste DeLong. (Gráfico 1)

Gráfico 1 Curva ROC das variáveis qSOFA e SIRS em relação ao óbito em pacientes internados em enfermarias de um hospital público universitário com suspeita de sepse



DISCUSSÃO

O presente estudo revela que a média de idade da nossa população foi de 52,3 anos, com mais de um terço dos pacientes com 60 anos ou mais, sendo a maioria do sexo feminino e de raça/cor parda. Esses resultados refletem as características da população brasileira que vem envelhecendo nas últimas décadas, sendo maioria do sexo feminino (51,8%) e da raça parda (46,8%). Existe a possibilidade de que a predominância da raça parda tenha ocorrido por se tratar de um hospital público, já que este grupo está em maior nível de vulnerabilidade econômica e social [21, 22].

Por ser um hospital referência para algumas especialidades clínicas, observamos uma porcentagem predominante de pacientes nestas áreas (oncologia, nefrologia e clínica médica). Conseqüentemente, o perfil da população do estudo incluía uma imensa maioria (84,8%) com alguma comorbidade clínica, sendo a doença oncológica mais comum e com associação com óbito ($p < 0,001$). Por fim, os sítios de infecção respiratório e urinário refletem a incidência encontrada em outros estudos [18, 23, 24].

Nosso estudo demonstrou que as variáveis aumento da frequência cardíaca, pressão arterial sistólica baixa, alteração do número de leucócitos (leucocitose e leucopenia),

plaquetopenia, aumento da creatinina não foram associadas ao óbito. A publicação de Del Castillo et al. encontrou, como nosso estudo, que uma frequência respiratória alterada e qualquer alteração na ECG foram significativamente diferentes entre sobreviventes e não sobreviventes [23]. Chamou a atenção que a presença de febre se associou negativamente ao óbito. É possível frisar que em nosso estudo tenha sido negligenciado alterações na temperatura em pacientes com hipotermia, segundo o SIRS. Além destes, ter idade maior ou igual a 60 anos, ter câncer e infecções do sistema respiratório também foram associados a mortalidade com significância estatística.

Os preditores independentes de óbito em trinta dias através da realização da análise multivariada por regressão logística foram: ter 60 anos ou mais, ter uma doença oncológica, infecção respiratória e não ter febre. A presença do qSOFA alterado foi um preditor independente de óbito com significância estatística ($p < 0,05$), com um OR de 3,61 (1,99 - 6,52). Divergindo disso, apresentar alteração nos critérios SIRS não foi associado ao óbito ou a presença de disfunção orgânica.

A nossa análise dos critérios SIRS mostra sua sensibilidade alta para detectar disfunção orgânica, objetivo necessário num teste de triagem. Kaukonen et al. em 2015 e Finkelsztejn et al. em 2017 já tinham encontrado valores de sensibilidade de 87% e 89% para a presença de dois ou mais critérios após um ou três dias de acompanhamento, respectivamente [25, 26]. Outra análise retrospectiva em um pronto-socorro de um hospital terciário confirma esta sensibilidade elevada [27]. Quando analisamos o escore qSOFA, percebemos sua sensibilidade baixa para detectar disfunção orgânica, mesmo que com uma especificidade melhor. Outras publicações já haviam confirmado tendência semelhante [28,29].

Nosso estudo fornece evidências adicionais sobre a acurácia moderada do qSOFA e o uso limitado dos critérios SIRS na identificação de pacientes internados em enfermarias com risco de evoluírem para óbito. Ele também revela que os critérios SIRS possuem elevada sensibilidade, mas as custas de pouca especificidade para este mesmo objetivo. Foi, portanto, o escore qSOFA quem mostrou ter melhor precisão prognóstica e melhor valor de discriminação em nosso estudo.

Em 2016 Singer e colaboradores formaram uma força-tarefa que publicou as novas definições de sepse a partir de um banco de dados com mais de 74 mil pacientes em hospitais comunitários e acadêmicos nos EUA. Essa publicação sugeriu que o escore qSOFA fosse

usado como uma ferramenta para ambientes fora de UTIs a fim de que o diagnóstico de sepse fosse considerado [11]. Porém algumas sociedades e institutos, como o Instituto Latino Americano de sepse, não endossaram este uso [14].

A identificação precoce de pacientes com suspeita de sepse é fundamental para que o tratamento adequado seja iniciado o mais brevemente possível evitando assim que ocorra a deterioração dos sistemas orgânicos de forma irreversível [12, 30]. Apesar de ser um diagnóstico comumente suscitado nos departamentos de emergência e com indicação de tratamento em UTIs, vem crescendo a quantidade de pacientes que recebem esse diagnóstico e são tratados em leitos de enfermarias, principalmente em países de poucos recursos e número limitado de leitos de terapia intensiva [17].

Os nossos resultados revelam que o escore qSOFA apresentou uma especificidade maior que os critérios SIRS, porém com uma sensibilidade bem mais baixa. Logo, como teste de triagem não pode ser utilizado, pois a consequência de um erro diagnóstico seria desastrosa para o paciente. O mais importante é que tenhamos um teste bastante sensível para excluir a possibilidade de sepse [23]. Análises retrospectivas de outros estudos também já mostraram a sensibilidade fraca do escore qSOFA [28, 29, 31, 32, 33]. Ranzani et al. em uma coorte retrospectiva de pacientes com pneumonia adquirida na comunidade, acompanhada em dois hospitais universitários espanhóis, encontrou resultados semelhantes [34]. A especificidade mais elevada do escore qSOFA pode inferir uma vantagem naquele que é o maior defeito dos antigos critérios SIRS [24, 31]. Isto se confirma em outra pesquisa realizada em um ambiente com recursos limitados que incluiu pacientes com infecções bacterianas e malária no Gabão [35].

Os critérios SIRS foram escolhidos por um grupo de pesquisadores em 1992 [7] e desde então foram alvo de inúmeras críticas nas últimas três décadas [19, 25, 36, 37]. Nosso estudo confirmou a alta sensibilidade destes critérios já mostrada em outras publicações recentes realizadas que analisaram retrospectivamente bancos de dados de pacientes em departamentos de emergências [26, 38, 39, 40]. Resultados semelhantes foram encontrados no estudo de coorte prospectiva de Freund et al. realizado em quatro países europeus [24]. Esses critérios foram escolhidos por serem facilmente colhidos a beira do leito e exigirem um simples leucograma, contudo carecem de especificidade quando mais de 90% dos pacientes em algum momento do internamento apresentam dois ou mais critérios SIRS [10, 40, 41] com especificidade muito baixa para predizer óbito em outras análises retrospectivas [38, 40, 42].

Considerando a importância da capacidade preditiva medida pela curva ROC para mostrar qual teste tem melhor capacidade de prever mortalidade, pode ser mais apropriado julgar os resultados e comparar o desempenho utilizando a área sob a curva ROC. Baseado nisso, nosso estudo encontrou uma área sob a curva do qSOFA de 0,68 (0,60 a 0,77, $p < 0,001$), considerada uma acurácia prognóstica moderada, e que foi maior que os critérios SIRS, de 0,59 (0,51 a 0,67, $p = 0,028$), correspondendo a uma acurácia prognóstica fraca.

O SEPSIS-3, que sugeriu o qSOFA como escore de prognóstico, encontrou uma AUROC semelhante para pacientes em UTIs (0,66) e em pacientes nas enfermarias e nos DEs obteve melhor resultado (0,81) [43]. Outras análises retrospectivas de banco de dados de pacientes nos DEs publicadas recentemente ratificam nossos resultados tanto em coortes pequenas [38, 40, 44, 45], quanto em grandes coortes [34, 39]. Estudos prospectivos realizados em departamentos de emergências [46] e UTIs [47] encontraram capacidade preditiva medida pela AUROC semelhante; assim como na análise de uma coorte específica composta somente de pacientes com mais de 75 anos [23]. Além destes, uma meta-análise com mais de 400 mil pacientes de Lo et al. e outra de Jiang et al., que revisaram publicações em diferentes cenários hospitalares, encontram resultados semelhantes [48, 49]. Em relação aos critérios SIRS, a AUROC com fraca acurácia para o prognóstico é ratificado por outras publicações [26, 28, 34], inclusive em uma extensa coorte com mais de 180 mil pacientes [50].

São poucos os estudos que foram realizados com pacientes de enfermarias como o nosso. Amland e Sutariya, numa coorte retrospectiva realizada em oito centros médicos nos EUA com pacientes em enfermarias, encontraram uma AUROC semelhante para o qSOFA (0,69, IC 95% = 0,66 a 0,73) [51]. Já Burnham e Kollef, em uma análise retrospectiva com pacientes internados em enfermarias com infecções de corrente sanguínea por *Enterobacteriaceae*, identificaram uma AUROC para o qSOFA de 0,71 (0,66 - 0,77) [52]. Nossos resultados foram superiores a estudo de LeGuen e colaboradores que numa coorte retrospectiva, com N semelhante ao nosso, encontraram um valor da AUROC de 0,59 [53]. Outra análise retrospectiva com pacientes em enfermarias mostrou capacidade de discriminação da mortalidade em 30 dias do qSOFA semelhante com AUROC de 0,71 (0,65 - 0,77). Além disso, nesse mesmo estudo, os critérios SIRS obtiveram um valor de AUROC de 0,60 (0,54 - 0,67), semelhante ao nosso [33].

O presente estudo tem várias limitações. Nossa pesquisa foi realizada em um único centro com uma amostra pequena. Por fim, por se tratar de um estudo retrospectivo, percebemos a ausência de alguns parâmetros por uma falta de uniformidade no preenchimento dos prontuários pela equipe médica.

Por fim, concluímos que os critérios SIRS parecem ser capazes de rastrear e diagnosticar sepse, porém as custas de pouca especificidade e sem valor prognóstico. O escore qSOFA possui uma capacidade moderada de prever mortalidade, melhor que os critérios SIRS, em pacientes nas enfermarias de um hospital público universitário; uma ferramenta simples, rápida, barata e independente de tecnologia que pode ser usada à beira do leito para identificar pacientes que podem se beneficiar de intervenções e manejos precoces. Novos estudos prospectivos ainda são necessários para que confirmemos tais hipóteses.

REFERÊNCIAS

1. McLYMONT, N.; GLOVER, G.W. Scoring systems for the characterization of sepsis and associated outcomes. **Annals of translational medicine**, Hong Kong, v. 4, n. 24, p. 527, dez. 2016.
2. HARRISON, D.A.; WELCH, C.A.; EDDLESTON, J.M. The epidemiology of severe sepsis in England, Wales and Northern Ireland, 1996 to 2004: secondary analysis of a high quality clinical database, the ICNARC Case Mix Programme Database. **Critical care**, London, v. 10, n. 2, p. R42, mar. 2006.
3. MAZZONE, A. et al. Clinical Features, Short-Term Mortality, and Prognostic Risk Factors of Septic Patients Admitted to Internal Medicine Units: Results of an Italian Multicenter Prospective Study. **Medicine (Baltimore)**, Baltimore, v. 95, n. 4, p. e2124, jan. 2016.
4. RUIZ, G.O.; CASTELL, C.D. Epidemiologia das infecções graves nas unidades de terapia intensiva latino-americanas. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, Rio de Janeiro, v. 28, n. 3, p. 261-263, jul. 2016.
5. INSTITUTO LATINO-AMERICANO DE SEPSE. **Implementação de protocolo gerenciado de sepse. Protocolo clínico**. São Paulo: ILAS. 2018. Disponível em: <https://ilas.org.br/assets/arquivos/ferramentas/protocolo-de-tratamento.pdf> Acesso em: 19 setembro 2020.
6. BALK, R.A.; BONE, R.C. The septic syndrome. Definition and clinical implications. **Critical Care Clinics**, Philadelphia, v. 5, n. 1, p. 1-8, jan. 1989.
7. BONE, R.C. et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. **Chest**. Park Ridge, v. 101, n. 6, p. 1644-1655, 1992.
8. BALK, R.A. Systemic inflammatory response syndrome (SIRS): where did it come from and is it still relevant today? **Virulence**, [S. l.]: v. 5, n. 1, p. 20-6, nov. 2013. DOI:10.4161/viru.27135 Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.4161/viru.27135> Acesso em: 19 setembro 2020.
9. VINCENT, J.L. Dear SIRS, I'm sorry to say that I don't like you... **Critical Care Medicine**, New York, v. 25, n. 2, p. 372-374, 1997.

10. SPRUNG, C.L. et al. An evaluation of systemic inflammatory response syndrome signs in the Sepsis Occurrence In Acutely Ill Patients (SOAP) study. **Intensive Care Medicine**, New York, v. 32, n. 3, p. 421-427, 2006.
11. SINGER, M. et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). **JAMA**, Chicago, v. 315, n. 8, p. 801-810, 2016.
12. SARTELLI, M. et al. Raising concerns about the Sepsis-3 definitions. **World journal of emergency surgery**, London, v. 13, n. 6, jan. 2018.
13. CORTÉS-PUCH, I.; HARTOG, C.S. Opening the Debate on the New Sepsis Definition Change Is Not Necessarily Progress: Revision of the Sepsis Definition Should Be Based on New Scientific Insights. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, New York, v. 194, n. 1, p. 16-18, 2016.
14. INSTITUTO LATINO AMERICANO DE SEPSE. **Roteiro de implementação de protocolo assistencial gerenciado**. 4ª edição. São Paulo: ILAS, 2018. Disponível em: <https://ilas.org.br/assets/arquivos/ferramentas/roteiro-de-implementacao.pdf> Acesso em: 19 setembro 2020.
15. ANDALUZ, D.; FERRER, R. SIRS, qSOFA, and organ failure for assessing sepsis at the emergency department. **Journal of Thoracic Disease**, Guangzhou, v. 9, n. 6, p. 1459-1462, 2017.
16. SERAFIM, R. et al. Comparison of the Quick-SOFA and Systemic Inflammatory Response Syndrome Criteria for the Diagnosis of Sepsis and Prediction of Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Chest**, Park Ridge, v. 153, n. 3, p. 646-655, 2018.
17. SAWYER, A.M. et al. Implementation of a real-time computerized sepsis alert in nonintensive care unit patients. **Critical care medicine**, New York, v. 39, n. 3, p. 469-473, 2011.
18. DREIHER, J. et al. Temporal trends in patient characteristics and survival of intensive care admissions with sepsis: a multicenter analysis. **Critical care medicine**, New, York, v. 40, n.3, p. 855-860, mar. 2012.
19. CHURPEK, M.M. et al. Incidence and Prognostic Value of the Systemic Inflammatory Response Syndrome and Organ Dysfunctions in Ward Patients. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, New York, v. 192, n. 8, p. 958-964, 2015.

20. ESTEBAN, A. et al. Sepsis incidence and outcome: Contrasting the intensive care unit with the hospital ward*. **Critical Care Medicine**, New York, v. 35, n. 5. p. 1284-1289, mai. 2007.
21. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Diretoria de Pesquisas, Coordenação de Trabalho e Rendimento, Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios Contínua 2012/2019**. Rio de Janeiro: IBGE, 2018.
22. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Desigualdades Sociais por Cor ou Raça no Brasil. Estudos e Pesquisas Informação Demográfica e Socioeconômicas**. n.41, Rio de Janeiro: IBGE, 2018.
23. DEL CASTILLO J.G. et al. Prognostic accuracy of SIRS criteria, qSOFA score and GYM score for 30-day-mortality in older non-severely dependent infected patients attended in the emergency department. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, Berlin, v. 36, n. 12, p. 2361-2369, dez. 2017.
24. FREUND, Y. et al. Prognostic Accuracy of Sepsis-3 Criteria for In-Hospital Mortality Among Patients With Suspected Infection Presenting to the Emergency Department. **JAMA**, Chicago, v. 317, n. 3, p. 301-308, jan. 2017.
25. KAUKONEN, K.M.; BAILEY, M.; BELLOMO, R. Systemic Inflammatory Response Syndrome Criteria for Severe Sepsis. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 373, n. 9, p. 881, aug. 2015.
26. FINKELSZTEIN, E.J., et al. Comparison of qSOFA and SIRS for predicting adverse outcomes of patients with suspicion of sepsis outside the intensive care unit. **Critical Care**, London, v. 21, n. 1. mar. 2017.
27. USMAN, O.A.; USMAN, A.A.; WARD, M.A. Comparison of SIRS, qSOFA, and NEWS for the early identification of sepsis in the Emergency Department. **American Journal of Emergency Medicine**, Philadelphia, v. 37, n. 8, p. 1490-1497, aug. 2019.
28. PARK, H.K., et al. Quick sequential organ failure assessment compared to systemic inflammatory response syndrome for predicting sepsis in emergency department. **Journal of Critical Care**, Philadelphia, v. 42, p. 12-17, dez. 2017.

29. WILLIAMS, J.M. et al. Systemic Inflammatory Response Syndrome, Quick Sequential Organ Function Assessment, and Organ Dysfunction: Insights From a Prospective Database of ED Patients With Infection. **Chest**, Park Ridge, v. 151, n. 3, p. 586-596, mar. 2017.
30. SIMPSON, S.Q. SIRS in the Time of Sepsis-3. **Chest**, Park Ridge, v. 153, n. 1, p. 34-38, out. 2017
31. CHEN, Y.X.; WANG, J.Y.; GUO, S.B. Use of CRB-65 and quick Sepsis-related Organ Failure Assessment to predict site of care and mortality in pneumonia patients in the emergency department: a retrospective study. **Critical Care**, London, v. 20, n. 1, p. 167, jun. 2016.
32. HENNING, D.J. et al. An Emergency Department Validation of the SEP-3 Sepsis and Septic Shock Definitions and Comparison With 1992 Consensus Definitions. **Annals of Emergency Medicine**, Lansing, v. 70, n. 4, p. 544-552, out. 2017.
33. PIANO, S. et al. Assessment of Sepsis-3 criteria and quick SOFA in patients with cirrhosis and bacterial infections. **Gut**, London, v. 67, n. 10, p. 1892-1899, out. 2018.
34. RANZANI, O.T., et al. New Sepsis Definition (Sepsis-3) and Community-acquired Pneumonia Mortality. A Validation and Clinical Decision-Making Study. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, New York, v. 196, n. 10, p. 1287-1297, nov. 2017.
35. HUSON, M.A., et al. Predictive value of the qSOFA score in patients with suspected infection in a resource limited setting in Gabon. **Travel Medicine and Infectious Disease**, Amsterdam, v. 15, p. 76-77, jan. 2017.
36. HORECZKO T.; GREEN, J.P.; PANACEK, E.A. Epidemiology of the Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) in the emergency department. **Western Journal of Emergency Medicine**, California, v. 15, n. 3, p. 329-336, 2014.
37. OPAL, S.M. The uncertain value of the definition for SIRS. Systemic inflammatory response syndrome. **Chest**, Park Ridge, v. 113, n. 6, p. 1442-1443, jun. 1998.
38. APRIL, M.D. et al. Sepsis Clinical Criteria in Emergency Department Patients Admitted to an Intensive Care Unit: An External Validation Study of Quick Sequential Organ Failure Assessment. **Journal of Emergency Medicine**, New York, v. 52, n. 5, p. 622-631, 2017.

39. CHURPEK, M.M., et al. Quick Sepsis-related Organ Failure Assessment, Systemic Inflammatory Response Syndrome, and Early Warning Scores for Detecting Clinical Deterioration in Infected Patients outside the Intensive Care Unit. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, New York, v. 195, n. 7, p. 906-911, abr. 2017.
40. HAYDAR, S., et al. Comparison of QSOFA score and SIRS criteria as screening mechanisms for emergency department sepsis. **American Journal of Emergency Medicine**, Philadelphia, v. 35, n. 11, p. 1730 -1733, nov. 2017.
41. FANG, X., et al. Clinical Evaluation of Sepsis-1 and Sepsis-3 in the Intensive Care Unit. **Chest**, Park Ridge, v. 153, n. 5, p. 1169-1176, maio, 2018.
42. KHWANNIMIT, B.; BHURAYANONTACHAI, R.; VATTANAVANIT, V. Comparison of the performance of SOFA, qSOFA and SIRS for predicting mortality and organ failure among sepsis patients admitted to the intensive care unit in a middle-income country. **Journal of Critical Care**, Philadelphia, n. 44, p. 156-160, abr. 2018.
43. SEYMOUR, C.W. et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) **JAMA**, Chicago, v. 315, n. 8, p. 762-774, 2016.
44. GUIRGIS, F.W., et al. Development of a Simple Sequential Organ Failure Assessment Score for Risk Assessment of Emergency Department Patients With Sepsis. **Journal of Intensive Care Medicine**, Crambridge, v. 35, n. 3, p. 270-278, mar. 2017
45. WANG, J.Y., et al. Predictive performance of quick Sepsis-related Organ Failure Assessment for mortality and ICU admission in patients with infection at the ED. **American Journal of Emergency Medicine**, Philadelphia, v. 34, n. 9, p. 1788-93, set. 2016.
46. DE GROOT, B., et al. The most commonly used disease severity scores are inappropriate for risk stratification of older emergency department sepsis patients: an observational multi-centre study. **Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency**. [S. l.]: v. 25, n. 1:91. set. 2017.
47. HO, K.M.; LAN, N.S. Combining quick Sequential Organ Failure Assessment with plasma lactate concentration is comparable to standard Sequential Organ Failure Assessment score in predicting mortality of patients with and without suspected infection. **Journal of Critical Care**, Philadelphia, v. 38, p. 1–5, abr. 2017.

48. LO, R.S.L., et al. qSOFA is a Poor Predictor of Short-Term Mortality in All Patients: A Systematic Review of 410,000 Patients. **Journal of Clinical Medicine**, Basel, v. 8, n. 1, p. 61, jan. 2019.
49. JIANG J., et al. Role of qSOFA in predicting mortality of pneumonia: A systematic review and meta-analysis. **Medicine (Baltimore)**, Baltimore, n. 97, v. 40, :e12634, out. 2018. DOI: [10.1097 / MD.00000000000012634](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012634). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6200542/> Acesso em: 21 de outubro 2020.
50. RATH, E.P., et al. Prognostic Accuracy of the SOFA Score, SIRS Criteria, and qSOFA Score for In-Hospital Mortality Among Adults With Suspected Infection Admitted to the Intensive Care Unit. **JAMA**, Chicago, v. 317, n. 3, p. 290-300, jan. 2017.
51. AMLAND, R.C.; SUTARIYA, B.B. Quick Sequential [Sepsis-Related] Organ Failure Assessment (qSOFA) and St. John Sepsis Surveillance Agent to Detect Patients at Risk of Sepsis: An Observational Cohort Study. **American Journal of Medical Quality**, Baltimore, v. 33, n. 1, p. 50-57, jan. 2018.
52. BURNHAM, J.P.; KOLLEF, M.H. qSOFA score: Predictive validity in Enterobacteriaceae bloodstream infections. **Journal of Critical Care**, Philadelphia, v. 43, p. 143-147, fev. 2018.
53. LEGUEN, M.et al. qSOFA investigators. Frequency and significance of qSOFA criteria during adult rapid response team reviews: A prospective cohort study. **Resuscitation**, London, v. 122, p. 13-18, jan. 2018.

8 CONCLUSÃO

1. A população foi composta predominantemente por adultos médios, do sexo feminino, da raça / cor parda, pois reflete a população atendida no nosso serviço.
2. A maioria da população possuía alguma comorbidade, sendo a mais comum câncer pois o nosso serviço é referência também para pacientes com doenças oncológicas.
3. O sistema respiratório foi o principal sítio acometido pois é a infecção mais comum na sepse e piperacilina-tazobactam o antibiótico mais utilizado pelo perfil de resistência microbiana do nosso serviço.
4. A análise multivariada demonstrou que ter 60 anos ou mais, ter uma doença oncológica, infecção respiratória ou em cavidade abdominal, não ter febre e um qSOFA alterado constituíram-se em preditores independentes de óbito em 30 dias.
5. O escore qSOFA possui uma capacidade moderada de predizer mortalidade, melhor que os critérios SIRS, em pacientes com hipótese diagnóstica de sepse em um hospital público universitário, sendo, portanto, melhor para predizer mortalidade em enfermarias.

BEVERLY, A.; WALTER, E.; CARRARETTO, M. Management of hyperthermia and hypothermia in sepsis: A recent survey of current practice across UK intensive care units. **Journal of the Intensive Care Society**, London, v. 17, n. 1, p. 88-89, 2016.

BONE, R.C. et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. **Chest**, Park Ridge, v. 101, n. 6, p. 1644-1655, 1992.

CARNEIRO, A.H.; PÓVOA, P.; GOMES, J.A. Dear Sepsis-3, we are sorry to say that we don't like you. Dear Sepsis-3, we are sorry to say that we don't like you. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, Rio de Janeiro, v. 29, n. 1, p. 4-8, 2017.

CASTILHO, F.M. et al. Heart rate variability as predictor of mortality in sepsis: A systematic review. **PLoS One**, San Francisco, v. 13(9), p. e0203487, 2018. DOI: 10.1371/journal.pone.0203487. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6133362/> Acesso em: 19 setembro 2020.

CHAKRABORTY, R.K.; BURNS, B. Systemic Inflammatory Response Syndrome. **StatPearls [Internet]**. C abr 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547669/> Acesso em: 19 setembro 2020.

CHANG, S.H. et al. Performance Assessment of the Mortality in Emergency Department Sepsis Score, Modified Early Warning Score, Rapid Emergency Medicine Score, and Rapid Acute Physiology Score in Predicting Survival Outcomes of Adult Renal Abscess Patients in the Emergency Department. **BioMed Research International**, [S. l.]: v. 6983568, set, 2018.

CHURPEK, M.M. et al. Incidence and Prognostic Value of the Systemic Inflammatory Response Syndrome and Organ Dysfunctions in Ward Patients. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, New York, v. 192, n. 8, p. 958-964, 2015.

den UIL, C.A. et al. The microcirculation in health and critical disease. **Progress in cardiovascular diseases**, New York, v. 51, n. 2, p. 161-70, 2008.

CORTÉS-PUCH, I.; HARTOG, C.S. Opening the Debate on the New Sepsis Definition Change Is Not Necessarily Progress: Revision of the Sepsis Definition Should Be Based on New Scientific Insights. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, New York, v. 194, n. 1, p. 16-18, 2016.

DREIHER, J. et al. Temporal trends in patient characteristics and survival of intensive care admissions with sepsis: a multicenter analysis. **Critical care medicine**. v. 40, n.3, p. 855-860, mar. 2012.

ESTEBAN, A. et al. Sepsis incidence and outcome: Contrasting the intensive care unit with the hospital ward. **Critical Care Medicine**, New York, v. 35, n. 5. p. 1284-1289, mai. 2007.

ESTELLA, A. et al. Prognostic accuracy of qsofa according to the site of infection in older patient attended in Emergency Department. **European Journal of Internal Medicine**, Amsterdam, v. 50, e13-e15, abr. 2018.

FRIEDMAN, G; SILVA, E; VINCENT J.L. Has the mortality of septic shock changed with time. **Critical Care Medicine**, New York, v. 26, n. 12, p. 2078-2086, 1998.

HARRISON, D.A.; WELCH, C.A.; EDDLESTON, J.M. The epidemiology of severe sepsis in England, Wales and Northern Ireland, 1996 to 2004: secondary analysis of a high quality clinical database, the ICNARC Case Mix Programme Database. **Critical care**, London, v. 10, n. 2, p. R42, mar. 2006.

HORECZKO T.; GREEN, J.P.; PANACEK, E.A. Epidemiology of the Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) in the emergency department. **Western Journal of Emergency Medicine**, California, v. 15, n. 3, p. 329-336, 2014.

HUGHES, W.T. et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v. 34, n. 6, p. 730-751, 2002.

INSTITUTO LATINO-AMERICANO DE SEPSE. **Roteiro de implementação de protocolo assistencial gerenciado**. 4ª edição. São Paulo: ILAS. 2018a. Disponível em:

<https://ilas.org.br/assets/arquivos/ferramentas/roteiro-de-implementacao.pdf> Acesso em: 19 setembro 2020.

INSTITUTO LATINO-AMERICANO DE SEPSE. **Implementação de protocolo gerenciado de sepse. Protocolo clínico.** São Paulo: ILAS. Ago. 2018b. Disponível em: <https://ilas.org.br/assets/arquivos/ferramentas/protocolo-de-tratamento.pdf> Acesso em: 19 setembro 2020.

JAIN, S; IVERSON, L.M. Glasgow Coma Scale. In: StatPearls. Treasure Island (FL): **StatPearls Publishing.** [S. l.]: June, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513298/> Acesso em: 19 setembro 2020.

KAUKONEN, K. et al. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000-2012. **JAMA**, Chicago, v. 311, n. 13, p. 1308-1316, abr. 2014.

KAUKONEN, K.M.; BAILEY, M.; BELLOMO, R. Systemic Inflammatory Response Syndrome Criteria for Severe Sepsis. **The New England journal of medicine**, Boston, v. 373, n. 9, p. 881, aug. 2015.

KLEVENS, R.M. et al. Estimating health care-associated infections and deaths in U.S. hospitals, 2002. **Public Health Reports**, Boston, v. 122, n. 2, p. 160-166, 2007.

KUSHIMOTO, S. et al. Body temperature abnormalities in non-neurological critically ill patients: a review of the literature. **Journal of Intensive Care**, [S. l.]: v. 2, n. 1, p. 14, 2014.

KWIZERA, A. et al. Recognition of Sepsis in Resource-Limited Settings. In: DONDORP A.; DÜNSER M.; SCHULTZ M. (eds) **Sepsis Management in Resource-limited Settings.** Springer, Cham, 2019. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-030-03143-5_4. Disponível em: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-03143-5_4#citeas. Acesso em: 19 setembro 2020.

LAGU, T. et al. Hospitalizations, costs, and outcomes of severe sepsis in the United States 2003 to 2007. **Critical Care Medicine**, New York, v. 40, n. 3, p. 754-761, mar. 2012.

LAI, N.A.; KRUGER, P. The predictive ability of a weighted systemic inflammatory response syndrome score for microbiologically confirmed infection in hospitalised patients with suspected sepsis. **Critical Care and Resuscitation**, Bedford Park, v. 13, n. 3, p. 146-150, 2011.

LEVY, M.M. et al. 2011 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. **Critical Care Medicine**, New York, v. 31, n. 4, p. 1250-1256, 2003.

LV. X; WANG, H. Pathophysiology of sepsis-induced myocardial dysfunction. **Military Medical Research**, London, v. 3, n. 30, 2016.

LYMAN, G.H.; KUDERER, N.M., DJULBEGOVIC, B. Prophylactic granulocyte colony-stimulating factor in patients receiving dose-intensive cancer chemotherapy: a meta-analysis. **American Journal of Medicine**, New York, v. 112, n. 5, p. 406-411, 2002.

MACHADO, F.R. et al. The epidemiology of sepsis in Brazilian intensive care units (the Sepsis PREvalence Assessment Database, SPREAD): an observational study. **The Lancet Infectious diseases**, New York, v. 17, n. 11, p. 1180-1189, ago. 2017.

MACKOWIAK, P.A.; WASSERMAN, S.S.; LEVINE, M.M. A critical appraisal of 98.6 degrees F, the upper limit of the normal body temperature, and other legacies of Carl Reinhold August Wunderlich. **JAMA**, Chicago, v. 268, n. 12, p. 1578-1580, 1992.

MAGILL, S. S. et al. Changes in Prevalence of Health Care-Associated Infections in U.S. Hospitals. **The New England journal of medicine**, Boston, v. 379, n. 18, p. 1732-1744, nov. 2018.

MAZZONE, A. et al. Clinical Features, Short-Term Mortality, and Prognostic Risk Factors of Septic Patients Admitted to Internal Medicine Units: Results of an Italian Multicenter Prospective Study. **Medicine (Baltimore)**, Baltimore, v. 95, n. 4, p. e2124, jan. 2016.

McLYMONT, N.; GLOVER, G.W. Scoring systems for the characterization of sepsis and associated outcomes. **Annals of translational medicine**, Hong Kong, v. 4, n. 24, p. 527, dez. 2016.

MICEK, S.T. et al. Before-after study of a standardized hospital order set for the management of septic shock. **Critical Care Medicine**, New York, v. 34, n. 11, p. 2707-2713, 2006.

MOSKOWITZ, A. et al. The Misapplication of Severity-of-Illness Scores toward Clinical Decision Making. **American journal of respiratory and critical care medicine**, New York, v. 194, n. 3, p. 256-258, ago. 2016.

NATHAN, C. Neutrophils and immunity: challenges and opportunities. **Nature Reviews Immunology**, London, v. 6, n. 3, p. 173-182, 2006.

OPAL, S.M. The uncertain value of the definition for SIRS. Systemic inflammatory response syndrome. **Chest**, Park Ridge, v. 113, n. 6, p. 1442-1443, jun. 1998.

QUARTIN, A.A. Magnitude and Duration of the Effect of Sepsis on Survival. **JAMA**, Chicago, v. 277, n. 13, p. 1058–1063, abr. 1997.

RANGEL-FRAUSTO, M.S. et al. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. **JAMA**, Chicago, v. 273, n. 2, p. 117-123, 1995.

REIL, J.C.; BÖHM, M. The role of heart rate in the development of cardiovascular disease. **Clinical Research in Cardiology**, Darmstadt, v. 96, n. 9, p. 585-592, 2007.

RHODES, A. et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. **Intensive Care Medicine**, New York, v. 43, n. 3, p. 304-377, 2017.

RIVERS, E. et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. **The New England journal of medicine**, Boston, v. 345, n. 19, p. 1368-1377, 2001.

ROMANOVSKY, A.A.; SZÉKELY, M. Fever and hypothermia two adaptive thermoregulatory responses to systemic inflammation. **Medical Hypotheses**, Edinburgh, v. 50, n. 3, p. 219-226, 1998.

RUDIGER, A.; SINGER, M. The heart in sepsis: from basic mechanisms to clinical management. **Current Vascular Pharmacology**. [S. l.]: v. 11, n. 2, p. 187-195, 2013.

RUIZ, G.O.; CASTELL, C.D. Epidemiologia das infecções graves nas unidades de terapia intensiva latino-americanas. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, Rio de Janeiro, v. 28, n. 3, p. 261-263, jul. 2016.

RUMBUS, Z. et al. Fever Is Associated with Reduced, Hypothermia with Increased Mortality in Septic Patients: A Meta-Analysis of Clinical Trials. **PLoS ONE**, San Francisco, v. 12, n. 1, e0170152, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170152>. Acesso em: 19 setembro 2020.

SALES JUNIOR, J.A.L. et al. An epidemiological study of sepsis in Intensive Care Units: Sepsis Brazil study. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, Rio de Janeiro, v. 18, n. 1, p. 9-17, mar. 2006.

SARTELLI, M. et al. Raising concerns about the Sepsis-3 definitions. **World Journal of Emergency Surgery**, London, v. 13, n. 6, jan. 2018.

SAWYER, A.M. et al. Implementation of a real-time computerized sepsis alert in nonintensive care unit patients. **Critical Care Medicine**, New York, v. 39, n. 3, p. 469-473, 2011.

SERAFIM, R. et al. Comparison of the Quick-SOFA and Systemic Inflammatory Response Syndrome Criteria for the Diagnosis of Sepsis and Prediction of Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Chest**, Park Ridge, v. 153, n. 3, p. 646-655, 2018.

SEYMOUR, C.W.; ROSENGART, M.R. Septic Shock: Advances in Diagnosis and Treatment **JAMA**, Chicago, v. 314, n. 7, p. 708-717, 2015.

SEYMOUR, C.W. et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) **JAMA**, Chicago, v. 315, n. 8, p. 762-774, 2016.

SHAPIRO, N. et al. The association of sepsis syndrome and organ dysfunction with mortality in emergency department patients with suspected infection. **Annals of Emergency Medicine**, Lansing, v. 48, n. 5, p. 583-590.e1, 2006.

SILVA, E. et al. Brazilian Sepsis Epidemiological Study (BASES study). **Critical care**, Londron, v. 8, n. 4, p. R251-260, jun. 2004.

SIMPSON, S.Q. New Sepsis Criteria: A Change We Should Not Make. **Chest**, Park Ridge, v. 149, n. 5, p. 1117-1118, 2016.

SIMPSON, S.Q. SIRS in the Time of Sepsis-3. **Chest**, Park Ridge, v. 153, n. 1, p. 34-38, out. 2017

SINGER, M. et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). **JAMA**, Chicago, v. 315, n. 8, p. 801-810, 2016.

SPRUNG, C.L. et al. An evaluation of systemic inflammatory response syndrome signs in the Sepsis Occurrence In Acutely Ill Patients (SOAP) study. **Intensive Care Medicine**, New York, v. 32, n. 3, p. 421-427, 2006.

STEVENSON, E.K. et al. Two decades of mortality trends among patients with severe sepsis: a comparative meta-analysis. **Critical Care Medicine**, New York, v. 42, n. 3, p. 625-631, mar. 2014.

SZAKMANY, T. et al. Defining sepsis on the wards: results of a multi-centre point-prevalence study comparing two sepsis definitions. **Anaesthesia**, London, v. 73, n. 2, p. 195-204, 2018.

TANIGUCHI, L.U. et al. Critérios para síndrome de resposta inflamatória sistêmica e predição de mortalidade hospitalar em pacientes críticos: estudo retrospectivo de coorte. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, Rio de Janeiro, v. 29, n. 3, p. 317-324, set. 2017.

VINCENT, J.L. Dear SIRS, I'm sorry to say that I don't like you... **Critical Care Medicine**, New York, v. 25, n. 2, p. 372-374, 1997.

VINCENT, J.; MORENO, R. Clinical review: scoring systems in the critically ill. **Critical care**. London, v. 14, n. 2, mar. 2010.

VINCENT, J. et al. Sepsis definitions: time for change. **Lancet**, London, v. 381 n. 9868, p. 774-775, mar. 2013.

VINCENT J.; MARTIN, G.S.; LEVY, M.M. qSOFA does not replace SIRS in the definition of sepsis. **Critical Care**, London, v. 20, n. 1, p. 210, 2016.

VUKADINOVIĆ, A.N. et al. Heart rate and its reduction in chronic heart failure and beyond. **European Journal of Heart Failure**, New York, v. 19, n. 10, p. 1230-1241, 2017.

YEALY, D.M. et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 370, n. 18, p. 1683-93, 2014.

YENDE, S. et al. Long-Term Quality of Life Among Survivors of Severe Sepsis: Analyses of Two International Trials. **Critical Care Medicine**, New York, v. 44, n8, p. 1461-1467, 2016.

ANEXO A - PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

UFPE - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DE PERNAMBUCO -



Continuação do Parecer: 3.186.659

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Houve uma mudança do método em relação ao projeto original. Não haverá mais entrevista direta com o paciente. Os dados serão coletados dos prontuários. Os pesquisadores solicitam deste modo dispensa de apresentação do TCLE.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

TCLE - solicitado dispensa

Cronograma - readequado para novo início de coleta

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências

Considerações Finais a critério do CEP:

PROJETO APROVADO - APÓS ANÁLISE PENDÊNCIA PELOS RELATORES

As exigências foram atendidas e o protocolo está APROVADO, sendo liberado para o início da coleta de dados. Solicitamos o comparecimento ao NAP para adquirir a Carta de Encaminhamento, caso a pesquisa seja realizada no âmbito do Hospital das Clínicas. Informamos que a APROVAÇÃO DEFINITIVA do projeto só será dada após o envio do Relatório Final da pesquisa. O pesquisador deverá fazer o download do modelo de Relatório Final para enviá-lo via "Notificação", pela Plataforma Brasil. Siga as instruções do link "Para enviar Relatório Final", disponível no site do CEP/HC/UFPE. Após apreciação desse relatório, o CEP emitirá novo Parecer Consubstanciado definitivo pelo sistema Plataforma Brasil.

Informamos, ainda, que o (a) pesquisador (a) deve desenvolver a pesquisa conforme delineada neste protocolo aprovado, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao voluntário participante (item V.3., da Resolução CNS/MS Nº 466/12).

Eventuais modificações nesta pesquisa devem ser solicitadas através de EMENDA ao projeto, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.