UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO
DEPARTAMENTO DE GESTÃO DE ORGANIZAÇÕES DE SAÚDE

ALEX JUNIOR FERREIRA

**Impacto das novas definições (Sepsis-3) na linha de cuidado da
sepse em um hospital privado**

RIBEIRÃO PRETO - SÃO PAULO

2019

ALEX JUNIOR FERREIRA

Impacto das novas definições (Sepsis-3) na linha de cuidado da sepse em um hospital privado

Versão Original

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - FMRP/USP para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Área de Concentração: Gestão de Organizações de Saúde

Orientador: Prof. Dr. Carlos Henrique Miranda

RIBEIRÃO PRETO – SÃO PAULO

2019

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Ficha catalográfica

Ferreira, Alex Junior

Impacto das novas definições (Sepsis-3) na linha de cuidado da sepse em um hospital privado. Ribeirão Preto, 2019.

68 p. : il. ; 30 cm

Dissertação de Mestrado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Gestão de Organizações de Saúde.

Orientador: Miranda, Carlos Henrique.

1. Sepse. 2. Sepsis-3. 3. SIRS. 4. Unidade de Terapia Intensiva. 5. Gestão hospitalar.

Nome: Ferreira, Alex Junior

Título: Impacto das novas definições (Sepsis-3) na linha de cuidado da sepse em um hospital privado

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - FMRP/USP para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Área de Concentração: Gestão de Organizações de Saúde

Aprovado em:

Banca examinadora

Prof. Dr.

Instituição: FMRP/USP

Julgamento: _____

Prof. Dr.

Instituição: USP

Julgamento: _____

Prof. Dr.

Instituição: FMRP/USP

Julgamento: _____

*Dedico este trabalho aos meus pais,
que sempre me apoiaram e em
todos os momentos estiveram ao meu lado,
não deixando que eu desistisse dos meus sonhos.*

*Agradeço a Deus e às grandes mentes, que
sempre se fizeram presentes guiando meu caminho.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, porque Dele, por Ele e para Ele são todas as coisas, e o qual sempre foi o autor da minha vida e do meu destino.

Agradeço às grandes mentes e mestres ascensionados pela orientação e por terem me permitido a conclusão deste trabalho.

Aos meus pais, Maria e Carlos, pois estes foram o meu maior exemplo, sempre me ensinando que devemos correr atrás dos nossos sonhos e buscar aquilo que queremos, independentemente de qualquer dificuldade que possamos encontrar durante o caminho.

Ao meu irmão Fabio Junior, que sempre me mostrou que a vida deve ser leve e divertida.

Ao meu orientador Prof. Dr. Carlos Henrique Miranda pela dedicação, paciência e confiança.

Ao Hospital São Lucas Ribeirão Preto, por ter me permitido a realização deste trabalho e melhoria em nossos serviços.

A todo o corpo clínico do Hospital São Lucas, que além de amigos de trabalho foram professores e contribuíram com meu crescimento profissional.

Agradeço aos meus amigos farmacêuticos, Juliana e Jéssica, e meus amigos de trabalho, Bianca e Emerson, pois sempre estiveram do meu lado e me incentivaram a ser um profissional melhor e a realizar meus sonhos.

Aos colegas de Mestrado, em especial Aline Moraes, Francine Victal, Cleber Delibera, Mariana Laurindo, Luciane Brito, pela amizade, parceria, desabafos, momentos de alegria e descontração durante toda a trajetória do mestrado.

Agradeço aos meus amigos, em especial Renato Camozzi e Christian Gobis, o qual nossa amizade vai muito além de simples conversas, são anjos enviados por Deus, e se tornaram fundamentais na minha vida, me ensinaram a vê-la de uma forma diferente, sempre colocando-se a disposição para compartilhar minhas dores, tristezas e alegrias. Estes sempre estiveram ao meu lado nos momentos em que mais precisei me lembrando de que além de toda dedicação, também temos que tirar um momento para relaxar para que não surtasse. Obrigado por todo ombro amigo, todo carinho e acima de tudo sempre me ouvir e me aconselhar.

Agradeço a todos os demais amigos que sempre torceram por mim, e estão ao meu lado durante estes anos.

Agradeço por ultimo a todos os funcionários, colegas e amigos do departamento de Gestão de Organizações de Saúde da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto pelo apoio e amizade.

*“Esta noite deixei me absorver pela meditação sobre a natureza celeste.
Eu admirava o número, a disposição, o curso daqueles globos infinitos.
Entretanto, eu admirava ainda mais a inteligência infinita que preside
este vasto mecanismo.
Eu dizia a mim mesmo...
É preciso que sejamos bem cegos pra não ficarmos extasiados com tal
espetáculo, tolos e ingênuos para não reconhecermos seu autor e loucos
para não adorá-lo.”
(ISAAC NEWTON)*

RESUMO

FERREIRA, A. J. Impacto das novas definições (Sepsis-3) na linha de cuidado da sepse em um hospital privado. 2019. 68 f. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2019.

Introdução: A sepse é uma síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS), de caráter multifatorial e com consequências graves para a sobrevivência dos pacientes, gerando um alto custo hospitalar e um aumento no tempo de internação na UTI. Entretanto, em 2016, o último consenso de sepse (sepsis-3) trouxe alterações nas definições e nos conceitos quando comparado com o consenso de 2013 (sepsis-2), com adição de novos escores definidores do diagnóstico, baseando-se em exames laboratoriais e alterações fisiológicas. Para otimização dos recursos e garantia de um tratamento mais adequado ao paciente com sepse, recomenda-se a criação de uma linha de cuidado em sepse dentro dos ambientes hospitalares. **Objetivos:** Avaliação do perfil de pacientes incluídos dentro de uma linha de cuidado em sepse e avaliar o impacto institucional da utilização dos novos critérios de sepse (Sepse-3) nas taxas de hospitalização geral e ocupação de leitos de terapia intensiva. **Métodos:** Estudo prospectivo, unicêntrico, onde foram avaliados pacientes incluídos em um protocolo institucional de sepse do Hospital São Lucas de Ribeirão Preto. Através da revisão deste protocolo e do prontuário médico foram adquiridos os dados demográficos, clínicos e a evolução intra-hospitalar. Em todos os pacientes foram aplicados o critério antigo (sepsis-2) e o critério novo (sepsis-3). Foi obtido o número total de internações hospitalares e o número total de internações na UTI - Unidade de Terapia intensiva no período do estudo. **Resultados:** Foram incluídos 525 pacientes no período de janeiro de 2017 a dezembro de 2017, sendo 49% do sexo masculino, com mediana de idade de 76 anos (62-86), sendo a maioria com infecção comunitária (72%) e pneumonia (58%), como o principal local de infecção. A taxa de mortalidade intra-hospitalar foi de 35%. A sepse foi responsável por 4,4% do total de internações hospitalares e por 18% das internações em UTI. Utilizando-se a classificação atual se observou uma mortalidade intra-hospitalar de 10% no grupo com infecção sem disfunção de órgãos, 33% no grupo com sepse e 73% no grupo com choque séptico ($p < 0,0001$). Na reavaliação em 48 horas, dos 72 pacientes que não preencheram inicialmente os critérios de sepse, foi observado que 18 pacientes (25%) passaram a preencher estes critérios e um paciente (1%) preencheu critérios de choque séptico. O quick SOFA apresentou melhor acurácia para a triagem de sepse do que os critérios de SIRS (área sob a curva ROC (AUC-ROC) de 0,65 (IC95%: 0,59-0,71) vs. 0,53 (IC95% 0,47-0,59); $p = 0,001$). O escore SOFA foi o que apresentou maior acurácia prognóstica para determinação da mortalidade intra-hospitalar [AUC-ROC: 0,76; IC95%: 0,71-0,80], o quick-SOFA apresentou uma acurácia prognóstica intermediária (AUC: 0,65; IC95%: 0,60 - 0,700) e o SIRS apresentou a menor acurácia prognóstica (AUC: 0,57; IC95%: 0,51 - 0,610), $p < 0,0001$. Em relação ao cumprimento do *bundle* de primeira hora, respectivamente no grupo com infecção sem disfunção de órgãos, sepse e choque séptico foi 100%, 100% e 100% $p = 1,0$ para a coleta de lactato; foi 94%, 98% e 97%; $p = 0,159$ para o início do antibiótico; foi 39%, 29% e 39%, $p = 0,08$ para a expansão com cristalóide e foi 00%, 12% e 95%, $p < 0,0001$ para o início do vasopressor. **Conclusões:** A sepse representa importante causa de ocupação dos leitos de terapia intensiva. O quick SOFA foi mais adequado que o SIRS para triagem de pacientes com sepse. A classificação atual divide os pacientes em sub-grupos (infecção sem disfunção de órgãos, sepse e choque séptico) com prognósticos distintos. O cumprimento do *bundle* da primeira hora é uma ferramenta que permite avaliar a qualidade assistencial prestada no contexto da sepse.

Palavras-chave: sepse; sepsis-3; SIRS; Unidade de Terapia Intensiva; gestão hospitalar.

ABSTRACT

FERREIRA, A. J. **Impact of the new definitions (Sepsis-3) on the sepsis care line in a private hospital.** 2019. 68 f. Dissertation (Masters) - Medical School of Ribeirão Preto - University of São Paulo, Ribeirão Preto, 2019.

Introduction: Sepsis is a multifactorial systemic inflammatory response syndrome (SIRS) with severe consequences for patient survival, generating a high hospital cost and an increase in ICU length of stay. However in 2016, the last sepsis consensus (sepsis-3) brings changes in definitions and concepts when compared to the consensus of 2013 (sepsis-2) with the addition of new diagnostic-defining scores based on laboratory tests and physiological changes. To optimize resources and ensure a more appropriate treatment for the sepsis patient, it is recommended to create a sepsis care line within hospital settings. **Objectives:** To evaluate the profile of patients included in a sepsis care line and to evaluate the institutional impact of the use of the new sepsis criteria (Sepsis-3) on the rates of general hospitalization and occupation of intensive care beds. **Methods:** A prospective, unicentric study where patients included in an institutional sepsis protocol of Hospital São Lucas de Ribeirão Preto were evaluated. Through the revision of this protocol and medical records, demographic, clinical and intrahospital evolution were acquired. In all patients, the old criterion (sepsis-2) and the new criterion (sepsis-3) were applied. The total number of hospital admissions and the total number of hospitalizations in the Intensive Care Unit (ICU) during the study period were obtained. **Results:** 525 patients were included in the period from January 2017 to December 2017, of which 49% were male, with a median age of 76 years (62-86), the majority of whom had a community infection (72%) and pneumonia (58%) as the main site of infection. The in-hospital mortality rate was 35%. Sepsis accounted for 4.4% of all hospital admissions and 18% of ICU admissions. Using the current classification, an in-hospital mortality of 10% was observed in the group with infection without organ dysfunction, 33% in the sepsis group and 73% in the septic shock group. ($p < 0.0001$). In the 48-hour re-evaluation of the 72 patients who did not initially meet the sepsis criteria, 18 patients (25%) met these criteria and one patient (01%) fulfilled septic shock criteria. The quick SOFA showed better accuracy for sepsis screening than the SIRS criteria (area under the ROC curve (AUC-ROC) of 0.65 (95% CI: 0.59-0.71) vs. 0.53(95%CI: 0,47-0,59); $p=0,001$). The SOFA score was the one with the highest prognostic accuracy for the determination of intrahospital mortality (AUC-ROC: 0.76, 95%CI: 0.71-0.80), the quick-SOFA showed an intermediate prognostic accuracy (AUC: 0.65, CI: 0.60-0.700) and the SIRS presented the lowest prognostic accuracy (AUC: 0.57, 95% CI 0.51-0.610); $p < 0.0001$, respectively. In relation to the first-hour bundle, respectively, in the group with infection without organ dysfunction, sepsis and septic shock, it was 100%, 100% and 100%, $p = 1.0$ for the collection of lactate ($p = 0.05$), the percentage of patients it was 94%, 98% and 97%, $p = 0.159$ for the beginning of the antibiotic, 39%, 29% and 39%, $p < 0.0001$ for the beginning of the vasopressor. **Conclusions:** Sepsis represents an important cause of occupancy of the ICU beds. The quick SOFA was more adequate than the SIRS for the screening of patients with sepsis. The current classification divides patients into subgroups (infection without organ dysfunction, sepsis and septic shock) with distinct prognoses. First-hour bundle compliance is a tool to assess the quality of care provided in the context of sepsis.

Keywords: sepsis; sepsis-3; SIRS; intensive care unit; hospital management.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Critérios de diagnóstico para Sepses - Consenso SCCM/ACCP 2001	17
Tabela 2 - Pontuação do SOFA	18
Tabela 3 - Comparação entre a definição antiga e a nova de sepsis, sepsis grave e choque séptico	18
Tabela 4 - Características demográficas, clínicas e laboratoriais dos pacientes incluídos no protocolo de sepsis (T0).	30
Tabela 5 - Comparação entre os pacientes internados na UTI vs. enfermaria	36
Tabela 6 - Comparação entre os pacientes admitidos com suspeita de sepsis sobreviventes vs. não sobreviventes à internação hospitalar	37
Tabela 7 - Comparação das características demográficas, clínicas e laboratoriais relacionadas ao tratamento entre os pacientes que preencheram os critérios de sepsis pelos critérios de SIRS e Sepsis-3.	40
Tabela 8 - Comparação de variáveis entre os grupos que abriram protocolo de sepsis e não preencheram critérios de disfunção de órgãos	41
Tabela 9 - Comparação entre pacientes que receberam reposição volêmica e não receberam	44

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Gráfico circular mostrando o número de pacientes cuja causa de internação foi suspeita de sepse em relação ao número total de internações hospitalares observadas no ano de 2017.	32
Gráfico 2 - Gráfico circular mostrando o número de pacientes cuja internação na UTI foi por suspeita de sepse em relação ao número total de internações na UTI no ano de 2017.	33
Gráfico 3 - Gráfico circular mostrando o local onde os pacientes com suspeita de sepse foram hospitalizados durante a internação hospitalar.	33
Gráfico 4 - Gráfico de barras mostrando a classificação dos pacientes no momento de abertura do protocolo institucional de sepse, de acordo com os critérios de SIRS e SEPSE-3.0	34
Gráfico 5 - Gráfico de barras mostrando a taxa de mortalidade intra-hospitalar dos pacientes, de acordo com a classificação SEPSIS 3.0 e SIRS.	38
Gráfico 6 - Gráfico de barras mostrando a porcentagem de pacientes que completaram as recomendações do <i>bundle</i> de uma hora no tratamento da sepse	43
Gráfico 7 - Gráfico de barras comparando a taxa de mortalidade intra-hospitalar entre pacientes que receberam expansão volêmica adequada (≥ 30 ml/kg) versus pacientes que não receberam expansão volêmica recomendada (< 30 ml/kg)	45
Gráfico 8 - Gráfico de barras comparando a taxa de mortalidade intra-hospitalar entre pacientes que receberam expansão volêmica adequada (≥ 30 ml/kg) versus pacientes que não receberam expansão volêmica recomendada (< 30 ml/kg) nos pacientes com sepse e choque séptico.....	45
Gráfico 9 – Reavaliação dos pacientes em 24 horas que não preencheram critérios no momento da abertura	46

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Distribuição das UTIs participantes do estudo de Junior et al., 2006	21
Figura 2 - Critérios de inclusão e exclusão de pacientes utilizados no estudo.....	25
Figura 3 - Fluxograma dos pacientes incluídos nesta investigação.....	29
Figura 4 - Curva ROC comparando à acurácia diagnóstica dos critérios de SIRS e do qSOFA para rastreamento de pacientes com suspeita de sepse incluídos no protocolo institucional ...	35
Figura 5 - Curva ROC comparando a acurácia diagnóstica do qSOFA para rastreamento de sepse em pacientes dentro de uma UTI e fora da UTI (pronto-atendimento+enfermaria).....	35
Figura 6 - Curva ROC comparando os diferentes escores de sepse para predição da mortalidade intra-hospitalar.....	39
Figura 7 - Comparação dos escores de Sepsis-1, Sepsis-3, qSOFA, Sepse Grave na Sepse 1 e News ≥ 6 na predição da mortalidade.	53
Figura 8 - Comparação dos valores crescentes de lactate com a mortalidade dos pacientes ..	54

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AUC	Área sobre a curva
Bpm	Batimentos por minuto
Cr	Creatinina
FC	Frequência cardíaca
FiO ₂	Fração inspirada de oxigênio
FR	Frequência respiratória
GSC	Glasgow
IC	Intervalo de confiança
ICC	Insuficiência cardíaca congestiva
ILAS	Instituto Latino Americano da Seps
INR	Internacional normalizes ratio
mmHg	Milímetro de mercúrio
PAD	Pressão arterial diastólica
PAM	Pressão arterial média
PAO ₂	Pressão parcial de oxigênio no sangue arterial
PAS	Pressão arterial sistólica
pCO ₂	Pressão parcial de gás carbônico arterial
PVC	Pressão venosa central
rpm	Respiração por minuto
SIRS	Síndrome da resposta inflamatória sistêmica
TTP	Tempo de tromboplastina parcial
UTI	Unidade de terapia intensiva
°C	Graus Celsius

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
2. REVISÃO DA LITERATURA	16
2.1 RESPOSTA INFLAMATÓRIA SISTÊMICA: SIRS, SEPSE, SEPSE GRAVE, CHOQUE SÉPTICO	16
2.2 EPIDEMIOLOGIA	19
2.3 TAXA DE MORTALIDADE	20
2.4 TAXA DE OCUPAÇÃO	21
2.5 LINHA DE CUIDADO EM SEPSE	22
3. OBJETIVO GERAL	24
3.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	24
4. MÉTODOS	25
4.1 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	25
4.2 LOCAL DO ESTUDO	25
4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	25
4.4 VARIÁVEIS ANALISADAS	26
4.4.1 Identificação	26
4.4.2 Dados fisiológicos	26
4.4.3 Exames laboratoriais	26
4.5 ESCORES CALCULADOS	27
4.6 DADOS ADMINISTRATIVOS	27
4.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA	27
5. RESULTADOS	29
5.1 CARACTERIZAÇÃO DOS PACIENTES INCLUÍDOS	29
5.2 CLASSIFICAÇÃO DOS PACIENTES BASEADA NO CRITÉRIO DE SIRS VS. SEPSIS-3	34
5.3 COMPARAÇÃO DOS CRITÉRIOS DE SIRS VS. QUICK SOFA PARA RASTREAMENTO DE PACIENTES COM SUSPEITA DE SEPSE	34
5.4 COMPARAÇÃO ENTRE OS PACIENTES COM SUSPEITA DE SEPSE MANEJADOS NA ENFERMARIA EM RELAÇÃO AOS PACIENTES MANEJADOS NA UTI	35
5.5 COMPARAÇÃO ENTRE OS PACIENTES COM SUSPEITA DE SEPSE SOBREVIVENTES VS. NÃO SOBREVIVENTES	37
5.6 COMPARAÇÃO DAS MORTALIDADES INTRA-HOSPITALARES, DE ACORDO COM A CLASSIFICAÇÃO DO SEPSIS-3	38
5.7 COMPARAÇÃO ENTRE OS PACIENTES COM SUSPEITA DE SEPSE SOBREVIVENTES VS. NÃO SOBREVIVENTES	39
5.8 PACIENTES QUE ABRIRAM PROTOCOLO DE SEPSE E NÃO PREENCHERAM CRITÉRIOS	41
5.9 CUMPRIMENTO DE <i>BUNDLES</i>	42
5.9.1 <i>Bundle</i> de uma hora no tratamento da sepse	42
5.10 COMPARAÇÃO ENTRE OS PACIENTES QUE RECEBERAM EXPANSÃO VOLÊMICA RECOMENDADA (30 ML/KG) E PACIENTES QUE NÃO RECEBERAM EXPANSÃO DE VOLUME RECOMENDADA	43
6. DISCUSSÃO	47
6.1 CARACTERIZAÇÃO DOS PACIENTES	47
6.2 CLASSIFICAÇÃO DOS PACIENTES BASEADA NO CRITÉRIO DE SIRS VS. SEPSIS-3 E SIRS VS. qSOFA	49

6.3	COMPARAÇÃO ENTRE OS PACIENTES COM SUSPEITA DE SEPSE MANEJADOS NA ENFERMARIA EM RELAÇÃO AOS PACIENTES MANEJADOS NA UTI	49
6.4	COMPARAÇÃO ENTRE OS PACIENTES COM SUSPEITA DE SEPSE SOBREVIVENTES VS. NÃO SOBREVIVENTES	51
6.5	CUMPRIMENTO DE <i>BUNDLES</i>	54
6.6	LINHA DE CUIDADO EM SEPSE	55
7.	CONCLUSÃO	58
	REFERÊNCIAS	59
	ANEXO A- Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da FMRP-USP	65
	ANEXO B – Autorização do Hospital São Lucas para realização do estudo	66
	ANEXO C- Aprovação do Centro de Estudos da FMRO - USP	67
	ANEXO D - Fluxo de Sepsis 2017 - Hospital São Lucas	68
	ANEXO E- Formulário de abertura do protocolo de Sepsis - Hospital São Lucas.....	69

1. INTRODUÇÃO

A sepse é uma doença grave com altos índices de mortalidade e de elevados custos hospitalares principalmente relacionadas aos elevados custos de internação em UTIs - Unidades de Terapia Intensiva (CARVALHO et al., 2010; JUNCAL *et al.*, 2011). Esta é uma das principais causas de morte nos Estados Unidos variando com taxas entre 20% e 80% e com um gasto de aproximadamente \$ 24,3 milhões de dólares em 2007. Além disso, observa-se um aumento de gastos hospitalares de 91,3% nos últimos 10 anos em relação ao paciente séptico (CARVALHO et al., 2010). A sepse é responsável por 2,9% das admissões hospitalares e 10% das admissões em UTI (ANNETTA et al., 2009).

No século XXI, a sepse tem sido considerada uma doença de alta frequência e altos índices de mortalidade (CARIBÉ, 2013), sendo reconhecida como um problema de saúde pública e um desafio para as organizações de saúde, quando comparada com outras doenças de maior domínio público, como AIDS, câncer e tuberculose (CARIBÉ, 2013; BARRETO et al., 2016).

Os pacientes diagnosticados abrangem todas as faixas etárias e gêneros (BARRETO et al., 2016) e geralmente necessitam de um maior tempo de internação na UTI quando comparado com pacientes que apresentam outros tipos de comorbidades (CARIBÉ, 2013). Os pacientes diagnosticados em sepse grave e choque séptico apresentam altos índices de mortalidade gerando um elevado gasto nos setores públicos e privados e importante impacto social (BARRETO et al., 2016).

No Brasil, alguns estudos mostram um aumento destes casos, onde cerca de 25% dos pacientes nas UTIs atendem aos critérios de sepse grave ou choque séptico e conforme a piora do quadro ocorre um aumento dos índices de mortalidade (SALES JÚNIOR et al., 2006; DOMBROVSKIY et al., 2007; WESTPHA, 2010).

Um estudo realizado no período de maio de 2001 a janeiro de 2002 em UTIs situadas nas regiões Sul e Sudeste do país, pelo Brazilian Sepsis Epidemiological Study (BASES), mostrou uma incidência de sepse e sepse grave de 61,4 e 35,6 por 1.000 pacientes/dia, respectivamente (SILVA et al., 2004).

Vários fatores parecem contribuir para esta casuística, como: crescente população de idosos; maior sobrevivência frente às diversas doenças crônicas; emprego mais frequente de técnicas invasivas (cateteres vesicais e intravasculares, tubos endotraqueais, etc); e o maior

número de pacientes imunossuprimidos e de infecções hospitalares (PEREIRA JÚNIOR et al., 1998)

Existiam diferentes definições de sepse, sepse grave e choque séptico, o que dificultavam muito a comparação de estatísticas entre diferentes hospitais, avaliação de diferentes investigações e até mesmo a implantação de protocolos de tratamento (FARIA; FILHO; RIBAS, 2011). Em 2002, foi criado o Survival Sepsis Campaign, uma iniciativa junto a European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), o International Sepsis Fórum (ISF) e a Society of Critical Care, que criou definições para sepse, sepse grave e choque séptico e definiu recomendações para ressuscitações e linhas de cuidado (DELLINGER, R. P. et al., 2004). Em 2013, foi publicada a penúltima versão, onde praticamente se manteve as mesmas definições com pequenos ajustes (DELLINGER, R. P. et al., 2013).

O estudo Progress (Promoting Global Research Excellence in Severe Sepsis) envolvendo pacientes com diagnóstico de sepse mostrou diferentes taxas de mortalidade dependendo do país avaliado e no Brasil foi observada uma elevada taxa de mortalidade hospitalar (BEALE et al., 2009). Devido a estas altas taxas no Brasil, assim como em diversos outros países, estimulou-se a iniciativa do Surviving Sepsis Campaign (Campanha Sobrevivendo à Sepse), cujo principal objetivo é a redução da mortalidade envolvendo os setores da saúde pública e privada (CARIBÉ, 2013).

Contudo, em 2016 foi publicado a “Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)” no periódico internacional JAMA (FINKELSZTEIN et al., 2017). Este documento modificou profundamente as tradicionais definições de sepse que serão destacadas mais à frente no texto. Apesar de inúmeras ressalvas, inclusive do Instituto Latino-Americano de Sepse, esta se tornou a nova definição de sepse mundialmente aceita (DELLINGER, R. P. et al., 2004).

O objetivo desta presente investigação foi descrever os dados gerados pela implantação de uma linha de cuidado hospitalar de sepse e avaliar o impacto institucional desta nova definição nas taxas de internação hospitalar e de internação na UTI.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 RESPOSTA INFLAMATÓRIA SISTÊMICA: SIRS, SEPSE, SEPSE GRAVE, CHOQUE SÉPTICO

O termo sepse, segundo Salles e colaboradores (1991), foi utilizado inicialmente na Grécia antiga para descrever casos onde havia putrefação associada à morte ou doença. Posteriormente, este termo foi associado à condição clínica resultante de uma infecção bacteriana e septicemia, com a presença destes microrganismos na corrente sanguínea (SALLES et al., 1999).

Tilney e colaboradores (1973) utilizaram os termos “falência sistêmica sequencial” e “falência orgânica sistêmica progressiva, múltipla ou sequencial” em pacientes que evoluíram a óbito (BAUE, 1975). Desta forma, estas terminologias caracterizavam os pacientes das unidades de emergência e das UTIs denominando estes quadros como “sepse ou síndrome séptica” (SALLES et al., 1999).

No ano de 1991, a American College of Chest Physician e Society of Critical Care Medicine (ACCP/SCCM) realizaram uma conferência, com o objetivo de reduzir a mortalidade causada por esta doença e o estabelecimento de critérios diagnósticos, para uma avaliação mais consistente que permitisse guiar o tratamento. A partir deste momento surgiu a definição prática da resposta inflamatória sistêmica eliminando o termo septicemia e propondo os termos: SIRS (Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica, do inglês Systemic Inflammatory Response Syndrome), infecção, bacteremia, sepse, sepse grave e choque séptico.

A SIRS é desencadeada quando há uma resposta exagerada do organismo frente ao dano tecidual seja ele químico, físico ou biológico, podendo ter como consequências alteração da permeabilidade endotelial, tônus vascular, hipercoagulabilidade e fibrinólise desordenada (ISOLA, 2014).

Para que o paciente seja classificado dentro deste critério, ele deve apresentar pelo menos dois critérios de SIRS: temperatura superior a 38°C ou inferior a 36°C; frequência cardíaca (FC) superior a 90 bpm (batimento por minuto); frequência respiratória (FR) superior a 20 rpm (respiração por minuto) e/ou pressão parcial de gás carbônico arterial ($p\text{CO}_2$) menor que 32mmHg (milímetro de mercúrio) e/ou necessidade de ventilação mecânica; contagem de leucócitos maior que 12.000 ou inferiores a 4.000/mm³ ou 10% de células imaturas (JUNCAL et al., 2011; YOSHIHARA et al., 2011; FARIAS et al., 2013;).

Para o paciente ser classificado dentro do critério de sepse é necessário que ele apresente pelo menos dois critérios de SIRS e um foco infeccioso confirmado ou presumido, sem necessidade de identificação do agente infeccioso (YOSHIHARA et al., 2011; FARIAS et al., 2013).

O quadro de sepse grave é quando a sepse está associada a uma hipoperfusão tecidual ou disfunção orgânica, a qual se caracteriza por acidose láctica, oligúria, alteração do nível de consciência (escala de Glasgow) ou hipotensão arterial (PAS - Pressão Arterial Sistólica) <90mmHg) sem necessidade do uso de aminas vasoativas (FARIA; FILHO; RIBAS, 2011).

O choque séptico é definido quando ocorre o quadro de hipotensão ou hipoperfusão induzido pela sepse, sendo refratária a ressuscitação volêmica adequada e sendo necessária a introdução de aminas vasoativas (FARIA; FILHO; RIBAS, 2011). Neste caso, a hipotensão é definida como PAS inferior a 90mmHg ou redução de 40mmHg dos níveis tensionais basais, ou pressão arterial média (PAM) inferior a 60 mmHg (Instituto Latino-Americano de Sepse/Conselho Federal de Medicina, 2015) (INSTITUTO LATINO AMERICANO PARA ESTUDOS DA SEPSE (ILAS), 2014).

Tabela 1 - Critérios de diagnóstico para Sepse - Consenso SCCM/ACCP 2001

Tipo de Variáveis	Parâmetros
Geral	Febre (>38,3°C) ou hipotermia (<36°C) Taquicardia (FC >90 bpm) Taquipneia Alteração do estado mental Edema ou balanço hídrico positivo (>20mL/kg/24horas) Hiperglicemia (glicemia >120mg/dL)
Inflamatórias	Leucitose (>12000 mm ³), leucopenia (<4000mm ³) ou desvio à esquerda Elevação da procalcitonina > 2 DP acima do valor normal ou proteína C reativa > 2 DP acima do valor normal
Hemodinâmicos	Hipotensão arterial - PAS < 90mmHg, PAM < 70mmHg ou redução da PAS > 40mmHg em adolescentes; ou PAS/PAM < 2 DP abaixo do normal para a idade Saturação venosa baixa Débito cardíaco aumentado > 3,5L/min
Disfunção orgânica	Hipoxemia (PaO ₂ /FiO ₂ < 300) Redução do débito urinário (<0,5mL/kg/h) ou elevação de creatinina (>0,5mg/dL) Alteração da coagulação INR > 1,5 ou TTP > 60s ou plaquetopenia (< 100.000/mm ³) Intolerância à dieta Alteração da função hepática (aumento de bilirrubinas > 4mg/dL)
Perfusão tecidual	Hiperlactatemia (lactato >2mmol/L) Diminuição do enchimento dos capilares ou livedos

Fonte: Adaptado de 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference, Crit Care Med 2003; 31:1250

O diagnóstico da sepse é sugerido pelos achados clínicos e laboratoriais inespecíficos, que foram definidos em 2001 no segundo consenso realizado pela Society Critical Care

Medicine (SCCM) e o American College of Chest Physicians (ACCP), que acrescentou sinais e sintomas para aumentar a especificidade das definições, conforme Tabela 1 (LEVY *et al.*, 2003).

Em 2016, foi publicado no periódico internacional JAMA (Journal of American Medical Association) junto com duas entidades internacionais (Society of Critical Care Medicine e a European Society of Intensive Care Medicine) uma nova definição de sepse e choque séptico. Sendo que a definição de sepse grave foi abolida deste novo consenso. Para esta nova definição utiliza-se um escore de avaliação de disfunção orgânica denominada SOFA (Sequential Organ Failure Assessment Score) o qual avalia anormalidades em diferentes sistemas do organismo como mostrado na tabela 2 (SHANKAR-HARI; PHILLIPS; LEVY; SEYMOUR; LIU; DEUTSCHMAN; ANGUS; RUBENFELD; SINGER; *et al.*, 2016).

Tabela 2 - Pontuação do SOFA

Sistema	SCORE				
	0	1	2	3	4
PaO ₂ /FiO ₂ Hg	≥ 400	<400	<300	< 200 com suporte respiratório	< 100 com suporte respiratório
Plaquetas, x 10 ³ /μL	≥ 150	< 150	< 100	< 50	< 20
Bilirrubina mg/dL	<1,2	1,2- 1,9	2,0 – 5,9	6,0 – 11,9	>12
Cardiovascular	P.A.M ≥ 70mmHg	P.A.M <70 mmHg	Dopamina < 5 Dobutamina (qualquer dose)	Dopamina 5,1 – 15 Ou epinefrina ≤ 0,1 ou Norepinefrina ≤ 0,1	Dopamina > 15 Ou epinefrina > 0,1 ou Norepinefrina > 0,1
Escala Glasgow	15	13 – 14	10 – 12	6 - 9	< 6
Creatinina, mg/dL	<1,2	1,2 – 1,9	2,0 – 3,4	3,5 – 4,9	>5,0
Débito urinário mg/dL				<500	<200

Fonte: Adaptado de <http://isaem.net/sepsis-3-novas-definicoes-de-sepse/>

Tabela 3 - Comparação entre a definição antiga e a nova de sepse, sepse grave e choque séptico

CLASSIFICAÇÃO	DEFINIÇÃO ANTIGA	DEFINIÇÃO NOVA
SEPSE	2 ou mais sinais de SIRS + Foco infeccioso	Suspeita + 2 ou 3 pontos no qSOFA ou Aumento de 2 ou mais no SOFA
SEPSE GRAVE	Sepse + PAS <90 ou PAM 65 Lactato >2,0 mmol/L RNI > 1,5 ou KTTp >60s Bilirrubina >2,0 mg/dL Débito urinário < 0,5 mL/Kg/h Creatinina > 2,0 mg/dL Plaquetas < 100.000 SaO ₂ < 90% em AA.	DEFINIÇÃO EXCLUÍDA
CHOQUE SÉPTICO	Sepse + hipotensão com revolução volêmica	Sepse + vasopressores para PAM > 65 e Lactato > 2 mmol/L após reanimação volêmica.

Fonte: Adaptado de <http://isaem.net/sepsis-3-novas-definicoes-de-sepse/>

Para definição de sepse é necessária a presença de um foco infeccioso definido e uma elevação do escore do SOFA ≥ 2 . O conceito de sepse grave foi abandonado a partir do momento em que se considera todos os casos de sepse como grave. E para definição de choque séptico inclui-se a necessidade de uma dosagem de lactato > 2 mmol/L associado à necessidade de vasopressor para manter a PAM > 65 mmHg. O escore simplificado (qSOFA) é utilizado para triagem dos casos de sepse no departamento de emergência e geralmente um escore maior ou igual a 2 indica um risco maior de mortalidade ou de permanência prolongada na UTI. Os parâmetros avaliados no quick SOFA são: PAS menor que 100 mmHg, frequência respiratória maior que 22/min e alteração do estado mental (GCS < 15), onde cada variável recebe uma pontuação de 0 a 3 no escore.

Uma grande polêmica foi criada após a instituição destes novos critérios, que são menos sensíveis, porém mais específicos e vão ao encontro da necessidade dos países desenvolvidos onde o diagnóstico de sepse é superestimado, até mesmo, pelo maior ressarcimento financeiro por parte das seguradoras de saúde. Por outro lado, nos países subdesenvolvidos, muitas vezes, a sepse é sub-diagnosticada e ainda são necessárias ferramentas de maior sensibilidade para o seu diagnóstico. Outra crítica é a necessidade de exames complementares como dosagem de creatinina, contagem de plaquetas e dosagem de lactato nestas novas definições, o que pode ser de difícil acesso em algumas regiões do planeta. Apesar de todas as críticas, esta nova definição está em uso e apresenta as vantagens de melhor caracterização do diagnóstico definitivo de sepse e seleção dos pacientes mais graves com disfunção de órgãos significativa.

2.2 EPIDEMIOLOGIA

A sepse apresenta um desafio para os sistemas de saúde em todo o mundo, tanto do ponto de vista social como econômico (CARVALHO; TROTTA, 2003), sendo a segunda causa de mortalidade nas UTIs não cardiológicas em todo o mundo, decorrente da disfunção de múltiplos órgãos (PEREIRA JÚNIOR et al., 1998).

Consideram-se como fatores de risco de evolução para sepse grave e choque séptico: cirurgia abdominal, pontuação APACHE II (Acute Physiological Score - Chronic Health Evaluation - II) elevada, presença de cateter arterial, nutrição parenteral, uso de antibióticos e presença de tubo orotraqueal (FOCACCIA, 2005).

A incidência de sepse grave nos Estados Unidos foi de 751 mil casos/ano (ANGUS et al., 2001) e nos últimos 20 anos teve um aumento de 82,7 para 240,4/1000 mil habitantes

(CARVALHO; TROTTA, 2003). Para os países membros da União Europeia estimou-se uma incidência de 37% (VINCENT et al., 2006). Em 1979, o Brasil apresentava uma densidade de incidência de sepse de 57,9/1000 pacientes dia (SILVA et al., 2004; SIQUEIRA-BATISTA et al., 2011).

O número de casos de sepse anualmente no Brasil é de aproximadamente 200 mil casos por ano. Com a evolução de tratamentos mais agressivos ocorre uma melhoria na sobrevida de pacientes portadores de doenças crônicas e graves, assim como um maior tempo de hospitalização e aumento da incidência de sepse nestes pacientes (BARROS; MAIA; MONTEIRO, 2016).

O relatório publicado em 2003 da Campanha Sobrevivendo à Sepse relata que foram notificados 398 mil casos de sepse no Brasil, que geraram um gasto aproximado de R\$ 17,3 bilhões anuais (BARRETO et al., 2016; BARROS; MAIA; MONTEIRO, 2016).

Apesar disto, todos estes dados epidemiológicos são oriundos de estudos que consideram a definição antiga de sepse.

2.3 TAXA DE MORTALIDADE

Angus e colaboradores (2001) descrevem que a sepse e choque séptico encontram-se associados às altas taxas de mortalidade e elevados custos hospitalares. A mortalidade causada por septicemia nos anos de 1996 foi, respectivamente, 38,8% para homens e 35,9% para mulheres e nos anos de 2000, 36,7% e 33,9%, respectivamente (LIMA-COSTA; PEIXOTO; GIATTI, 2010).

O Estados Unidos apresentam uma mortalidade média de 28,6% (ANGUS et al., 2001) e os países da União Europeia a média é de 24,1%, sendo que nestes pacientes com sepse grave e choque séptico, a mortalidade foi de 32,2 e 54,1%, respectivamente (VINCENT et al., 2006).

No Brasil, sepse é a segunda principal causa de mortalidade em UTIs cujas taxas são maiores (56%) que aquelas observadas em outros países em desenvolvimento (45%) e de países desenvolvidos (30%) (SIQUEIRA-BATISTA et al., 2011).

A taxa de mortalidade encontra-se entre 35 a 45% para sepse grave e 52 a 65% para o choque séptico (BARROS; MAIA; MONTEIRO, 2016). Em um estudo realizado numa unidade de terapia intensiva no período de 1978 e 1994 a sepse foi responsável por 18,6% dos óbitos, seguido por leucemia e tumores (EINLOFT et al., 2002).

No Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, no período de abril a dezembro de 2007, a frequência de mortalidade nos pacientes com sepse foi 15,4%, 34,6% e 50% naqueles com sepse clínica, sepse grave e choque séptico, respectivamente, sendo 60% dos óbitos relacionados com a sepse hospitalar (CARVALHO et al., 2010).

Um estudo realizado em 2016 em 65 UTIs privadas e públicas (SALES JÚNIOR et al., 2006), de 3.125 pacientes participantes 521 foram diagnosticados com sepse, sepse grave ou choque séptico e destes obteve-se uma mortalidade de 28 dias de 46,6% (figura 1).

O estudo global de Noritomi e colaboradores (2014), com 12.570 pacientes, encontrou uma taxa de mortalidade de 49,6%, sendo que o Brasil apresenta elevadas taxas de mortalidade (67,4%) quando comparado com outros países como Alemanha (43,4%), Canadá (50,4%), entre outros.

O relatório publicado pelo ILAS (2018) relata que pelo menos 430 mil brasileiros têm sepse todos os anos sendo que, desses, 200 mil sobrevivem, porém, muitas vezes, desenvolvem complicações após a alta hospitalar e 40% são readmitidos no hospital.

Figura 1 - Distribuição das UTIs participantes do estudo de Junior et al., 2006

	Total	Região Sudeste	Região Sul	Regiões:Nordeste, Norte e Centro-oeste
Hospitais (n e %)	65	40 (61,5)	8 (12,3)	17 (26,1)
H. Privado (n)	42	26	3	13
H. Público (n)	23	14	5	4
Pacientes (n e %)	521	344 (66)	103 (19,8)	74 (14,2)
Idade média (IQ)	61,7 (39-79)	63,9 (53-78)	56,1 (42-70)	58,3 (38,5-75,5)
Sexo M/F (%)	55,7/44,3	56,3/43,7	52,4/47,6	58,6/41,4
APACHE II médio (IQ)	20 (15-25)	19 (14-23)	23,5 (18-29)	22,2 (16,8-27)
SOFA D1 médio (IQ)	7 (4-10)	6,7 (4-9)	7,9 (5-10)	7,3 (5-10)
Tempo de internação médio (IQ)	15 (5-22)	16,5 (6-22)	12,2(5-18)	16 (7-23,8)
Mortalidade global (%)*	46,6	43	52,4	55,4
Sepse (%) **	19,6	21	21,4	10
Sepse grave (%)**	29,6	27,6	29,1	40
Choque séptico (%)**	50,8	51,4	49,5	50

Fonte: JUNIOR, J.A.L.S; et al. Sepse Brasil: Um estudo epidemiológico da Sepse em Unidades de Terapia Intensiva brasileiras. **Rev. Brasileira Terapia Intensiva**, v. 1; n. 18, p. 9-17, jan/mar, 2006.

Um estudo feito em 2016 mostra que a estimativa de custo de um caso de sepse nos Estados Unidos é de cerca de US\$ 38 mil; na Europa entre US\$ 26 mil e US\$ 32 mil; e no Brasil o custo é US\$ 10.595, com um gasto diário médio de US\$ 1.028, sendo que o custo diário de pacientes não sobreviventes foi persistentemente mais elevado, corroborando a ideia da associação entre gravidade e custos (VIANA; MACHADO; SOUZA, 2016).

2.4 TAXA DE OCUPAÇÃO

Nos Estados Unidos, de 2% a 11% das internações hospitalares em UTIs são devidas ao quadro séptico (SALES JÚNIOR et al., 2006). O estudo Sepse Brasil de 2003, abrangendo

75 UTIs de 17 estados brasileiros, mostrou que 17% dos leitos de terapia intensiva são ocupados por esses pacientes (TANRIOVER et al., 2006).

Aproximadamente 10 a 15% dos leitos das UTIs no Brasil são ocupados por pacientes com sepse (PENINCK; MACHADO, 2012). A equipe multidisciplinar deve realizar uma assistência crítica, ágil e precisa a partir de um embasamento teórico para que identifique e implemente medidas eficientes e eficazes para proporcionar um modelo de cuidado apropriado em pacientes com sepse a fim de manter uma assistência de qualidade (PENINCK; MACHADO, 2012).

2.5 LINHA DE CUIDADO EM SEPSE

Segundo ILAS (2019), os dados nacionais atuais mostram que a taxa de mortalidade por sepse é elevada quando comparada com os dados de mortalidade mundial, com 30% dos leitos de UTIs ocupados por sepse com letalidade de 55%. Diante destes dois fatos, a CSS - Campanha de Sobrevivência à Sepse, em duas novas diretrizes, recomenda fortemente que as instituições tenham estratégias para detecção de pacientes com sepse e planejamento de ações que visam à redução da mortalidade e sobrevida destes pacientes (INSTITUTO LATINO AMERICANO PARA ESTUDOS DA SEPSE (ILAS), 2019).

Desta forma, a implementação de linhas de cuidados são necessárias buscando melhorias da qualidade no atendimento e baseadas em indicadores definidos (ANDREWS et al., 2017). A implementação dessas linhas de cuidados e/ou protocolos assistenciais gerenciados, que se baseiam nestas diretrizes, trazem reduções na letalidade, conforme publicado por (NORITOMI et al., 2014), que demonstra uma redução na letalidade de 55% para 26% ao longo dos trimestres do processo, além de uma redução de custos por internação de pacientes de US\$ 29,3 mil para US\$ 17,5 mil, no último trimestre avaliado.

Desta forma, o ILAS lançou seu Programa de Melhoria de Qualidade em Sepse, com objetivo de melhorar a qualidade assistencial dos pacientes, o qual auxilia de maneira gratuita instituições interessadas na implementação desta linha de cuidado (INSTITUTO LATINO AMERICANO PARA ESTUDOS DA SEPSE (ILAS), 2019).

Para criar uma linha de cuidado e/ou gerenciamento de protocolo assistencial são necessárias algumas etapas, conforme publicado pelo ILAS (2019):

- Mapeamento dos processos: mapear os processos já existentes dentro da instituição e fazer as mudanças necessárias para a implementação, inclusive de alterações de infraestrutura;

- Criação de um time de sepsis na instituição de caráter multidisciplinar e com representantes de todos os setores envolvidos no atendimento ao paciente séptico (coordenador local; diretorias; coordenação de enfermagem; chefias médicas e de enfermagem das unidades de emergências, internação e UTI; time de resposta rápida; qualidade; farmacêutico clínico e hospitalar; laboratório; centro cirúrgico e CCIH - Comissão de Controle de Infecção Hospitalar);
- Definição de estratégias de ações setoriais: nesta fase é necessário redigir o protocolo e/ou linha de cuidado, com as definições e atribuições de cada profissional e setor dentro da linha de cuidado, assim como o protocolo de tratamento;
- Definição do guia de terapia antimicrobiana empírica: este item é de extrema importância dentro do pacote de uma hora, sendo que para tal é importante que a CCIH defina quais são os esquemas antimicrobianos para os principais focos de infecção de origem comunitária, como os associados à assistência à saúde. Deve-se considerar a microbiota bacteriana da instituição. Nesta fase é importante que o profissional farmacêutico faça o estabelecimento do protocolo e o seguimento adequado das prescrições, acompanhados de auditorias destas prescrições para verificação da adequação ao protocolo institucional;
- Indicadores: definir quais indicadores serão trabalhados e mensurados para efetividade do protocolo, assim como a meta de cada indicador;
- Coleta de dados: definir a periodicidade da mensuração dos dados;
- Intervenção: baseia-se em verificar e resolver impasses relativos aos processos, medir os resultados institucionais e realizar as melhorias necessárias através de planos de ações visando à solução dos problemas encontrados;
- Implementação: esta fase visa implementar o protocolo dentro da instituição e todas as ferramentas associadas a este processo, sempre com início concomitante com a coleta de dados para analisar a avaliação da performance institucional, auditoria e *feedback*;
- Treinamento contínuo: o programa de educação continuada deverá estar voltado para treinamento das diversas categorias dos profissionais em saúde envolvidos no protocolo.

3. OBJETIVO GERAL

Gestão dos dados de pacientes incluídos em uma linha de cuidado de sepse em um hospital privado de Ribeirão Preto.

3.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar a representatividade de pacientes sépticos na taxa de ocupação dos leitos hospitalares e de uma Unidade de Terapia Intensiva;
- Avaliar o perfil clínico dos pacientes que necessitam de hospitalização em Unidade de Terapia Intensiva;
- Comparar diferentes critérios para triagem dos pacientes com sepse;
- Comparar os critérios de diagnóstico de sepse (SIRS vs. Sepsis-3);
- Avaliar a qualidade assistencial em sepse através da porcentagem de pacientes que contemplaram o *bundle* de recomendação da primeira hora;
- Avaliar a qualidade assistencial através das taxas de mortalidade intra-hospitalar;
- Avaliar a performance de escores prognósticos para predição de mortalidade intra-hospitalar nesta população;
- Caracterizar a evolução de pacientes com infecção que não preenchem inicialmente os critérios de sepse.

4. MÉTODOS

4.1 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O presente trabalho foi aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da FMRP-USP - FMRP/USP sob o parecer nº 3213/2017 (Anexo A) e também pelo Diretor Clínico do Hospital São Lucas de Ribeirão Preto.

4.2 LOCAL DO ESTUDO

Estudo unicêntrico e prospectivo realizado no Hospital São Lucas de Ribeirão Preto, hospital privado de 80 leitos de enfermaria e 28 de terapia intensiva, que são divididos na especialidades geral, cardiovascular e neo/pediátrico. O hospital foi escolhido por existir na instituição, desde o ano de 2011, o gerenciamento do protocolo de sepse, onde todo paciente com suspeita de sepse é aberto este protocolo e o acompanhamento para avaliar o cumprimento das metas propostas pelo Survival Sepsis Campaign (Anexo B)

4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Como critérios de inclusão, os pacientes selecionados deveriam cumprir com as seguintes condições:

Os critérios de inclusão utilizados encontram-se na figura XXX.

Figura 2 - Critérios de inclusão e exclusão de pacientes utilizados no estudo

Fonte: Autor

4.4 VARIÁVEIS ANALISADAS

O método de trabalho consistiu na checagem dos dados a partir do atendimento inicial (T0) e 24 horas após esta primeira abordagem (T24), no prontuário eletrônico do paciente. Todos os dados fisiológicos e laboratoriais foram avaliados em ambos os tempos T0 e T24 e tabulados no programa Microsoft Excel 2016.

4.4.1 Identificação

- a. Número prontuário;
- b. Idade;
- c. Gênero;
- d. Data de internação e da alta;
- e. Evolução para alta ou óbito;
- f. Comorbidades;
- g. Uso de drogas vasoativas (noradrenalina, dopamina e/ou dobutamina);
- h. Foco infeccioso;
- i. Setor da abertura do protocolo;
- j. Antimicrobiano administrado.

4.4.2 Dados fisiológicos

- a. **Cardiovascular:** frequência cardíaca (FC) em batimentos por minuto (bpm); temperatura central (Temp) em graus Celsius (°C); pressão arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM), todas em mmHg;
- b. **Respiratório:** frequência respiratória em número de respirações por minuto (rpm);
- c. **Nervoso:** escala de coma de Glasgow;
- d. **Urinário:** diurese em mL.

4.4.3 Exames laboratoriais

- a. leucograma;
- b. hemograma;
- c. gasometria arterial;
- d. Proteína C reativa;

- e. Creatinina;
- f. Bilirrubina total;
- g. Lactato;
- h. Culturas (hemocultura, uroculturas, culturas gerais).

4.5 ESCORES CALCULADOS

Em todos os pacientes incluídos no estudo foram aplicados o antigo critério (sepsis-2/SIRS) e os novos critérios (sepsis-3) de sepse através do cálculo do SIRS, SOFA e do quick SOFA. O escore de Charlson foi calculado para avaliação do número de comorbidades crônicas dos pacientes. Considerou-se como padrão-ouro para definição de sepse os critérios atuais (sepsis-3) por meio da documentação de um foco infeccioso associado a um escore de SOFA $\geq$ 2.

4.6 DADOS ADMINISTRATIVOS

Os dados numéricos referentes ao número total de pacientes hospitalizados no Hospital São Lucas no período referente ao estudo, assim como, o número total de pacientes internados na UTI neste mesmo período, foram adquiridos junto ao serviço de administração deste hospital.

4.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis categóricas foram expressas em frequências e porcentagens. As variáveis quantitativas com distribuição normal foram expressas em média $\pm$ desvio padrão e aqueles com outro tipo de distribuição foram expressas em mediana e intervalo interquartil (percentil 25- percentil-75). O teste the Shapiro-Wilk foi usado para avaliação do tipo de distribuição das variáveis. Para comparação entre duas ou mais variáveis categóricas foi utilizado o teste do qui-quadrado. Para comparação entre duas variáveis quantitativas com distribuição normal foi utilizado o teste t de Student não pareado e o teste não paramétrico de Mann-Whitney para outros tipos de distribuição. Para comparação entre três ou mais variáveis quantitativas foi utilizado o teste de ANOVA para variáveis com distribuição normal e o teste de Kruskal-Wallis seguido do pós-teste de Dunn's para variáveis com outro tipo de distribuição. Para comparação da acurácia diagnóstica e prognóstica dos diferentes escores foi construída a curva ROC (Característica de Operação do Receptor) e calculado a área sob a curva. Para

comparação entre diferentes curvas ROC foi utilizado o teste de DeLong. Para todos os testes utilizados, considerou-se significância estatística um valor de $p < 0,05$. A análise dos dados e construção dos gráficos apresentados nos resultados foi realizada utilizando o programa Stata versão 13 (StataCorp., 2013).

5. RESULTADOS

5.1 CARACTERIZAÇÃO DOS PACIENTES INCLUÍDOS

Foram avaliados 818 pacientes inseridos no protocolo institucional de sepse no período de janeiro a dezembro de 2017. Destes pacientes, 525 (64,2%), os dados foram analisados por apresentarem os critérios de inclusão propostos pelo estudo.

Figura 3 - Fluxograma dos pacientes incluídos nesta investigação.

Fonte: Autor

A tabela 4 mostra as características demográficas e clínicas dos pacientes incluídos no estudo. Destaca-se a presença de pacientes idosos com uma mediana de idade de 76 anos (IQR: 63-86), com distribuição semelhante entre os gêneros sendo 259 pacientes (49%) do gênero masculino. Houve predomínio da infecção comunitária, que foi responsável em 379 dos casos (72%). O foco infeccioso mais prevalente foi o pulmonar (58%), seguido pelo urinário (18%) e abdominal (10%).

Na abertura do protocolo, 21% dos pacientes já estavam em uso de noradrenalina e 06% de dobutamina. A pressão arterial sistólica <90 mmHg foi observada em 66 pacientes (13%). Em relação às comorbidades, foi observada a presença de hipertensão arterial em 35% dos pacientes, insuficiência cardíaca em 11%, diabetes em 11%, insuficiência renal crônica

em 10%, acidente vascular encefálico em 09% e DPOC em 6%. A mediana do escore de Charlson foi 2 (IQR:0-3).

Em relação aos escores analisados, a mediana do SOFA foi 5 (IQR: 3-8), a pontuação do SIRS foi 2 (IQR:1-3) e do quick SOFA foi 1 (IQR:0-2). A maioria dos pacientes inseridos no protocolo de sepse foram oriundos do pronto-atendimento (52%), seguido pela UTI (38%) e pela enfermaria (10%). A duração da internação hospitalar apresentou uma mediana de 10 dias (IQR:5-21) e a duração da internação na UTI apresentou uma mediana de 2 dias (IQR:0-6), com uma taxa de mortalidade intra-hospitalar de 35%.

Tabela 4 - Características demográficas, clínicas e laboratoriais dos pacientes incluídos no protocolo de sepse (T0).

VARIÁVEIS		INSERIDOS (N = 525)
Características demográficas		
Gênero masculino; n(%)		259 (49)
Idade anos; mediana (IQR)		76 (62 – 86)
Faixa etária, n(%)	<20	6 (1,1)
	20-29	23 (4,4)
	30-39	16 (3,0)
	40-49	17 (3,2)
	50-59	51 (9,7)
	60-69	81 (15,4)
	70-79	111 (21,1)
	80-89	150 (28,6)
	90-99	65 (12,4)
	100-102	5 (1,0)
Apresentações clínicas		
Local de infecção		
Comunitária, n(%)		379 (72)
Hospitalar, n(%)		146 (28)
Foco infeccioso		
Pulmonar; n(%)		306 (58)
Urinário; n(%)		93(18)
Abdominal; n(%)		53 (10)
Outros; n(%)		63 (14)
Drogas vasoativas		
Noradrenalina; n(%)		108 (21)
Dobutamina, n(%)		33 (6)
Exames físicos		
PAS (mmHg); mediana (IQR)		120 (100 – 140)
PAD (mmHg); mediana (IQR)		70 (57 – 80)
FC (bpm); mediana (IQR)		93 (78 – 110)

... continua

VARIÁVEIS		INSERIDOS (N = 525)
FR (ipm); mediana (IQR)		19 (17 – 22)
PAM (mmHg); mediana (IQ)		85 (73 – 97)
PAS < 90 mmhg, n(%)		66 (13)
Comorbidades		
HAS, n.(%)		339 (35)
ICC, n.(%)		107(11)
Diabetes, n.(%)		106(11)
IRC, n.(%)		96(10)
AVC, n.(%)		87(9)
Dislipidemias, n.(%)		85(9)
DPOC, n.(%)		53(6)
Neoplasia, n.(%)		48(5)
IAM, n(%)		35(4)
Cirrose, n(%)		5(1)
Exames laboratoriais		
Lactato (mg/dL); mediana (IQR)		1,7 (1,2 – 2,6)
Glóbulos brancos, mediana (IQR)		12400 (8210 – 18610)
Creatinina, mediana (IQR)		1,12 (0,8 – 0,84)
Escore		
Chalrson, mediana (IQR)		2 (0 – 3)
Chalrson categoria, n(%)		
	0	147(28,0)
	1	94(17,9)
	2	103(19,6)
	3	66(12,6)
	4	42(8,0)
	5	25(4,8)
	6	24(4,6)
	7	9(1,7)
	8	6(1,1)
	9	4(0,8)
	10	1(0,2)
	11	4(0,8)
SIRS, mediana (IQR)		2 (1 -3)
qSOFA, mediana (IQR)		1 (0 – 2)
SOFA, mediana (IQR)		5 (3 – 8)
Hospitalização		
Duração internação UTI; dias; mediana (IQR)		2 (0 – 6)
Duração internação em dias; mediana (IQR)		10 (5 - 21)
Mortalidade intra-hospitalar; n(%)		184 (35)
Setor		
Pronto-atendimento, n(%)		270 (52)
UTI, n(%)		201 (38)

... continua

VARIÁVEIS	INSERIDOS (N = 525)
Enfermaria, n(%)	54 (10)

PAS: Pressão Arterial Sistólica; PAD: Pressão Arterial Diastólica; FC: Frequência Cardíaca; FR: Frequência Respiratória; PAM: Pressão Arterial Média; HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica; ICC: Insuficiência Cardíaca Congestiva; IRC: Insuficiência Renal Crônica; AVC: Acidente Vascular Cerebral; DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; IAM: Infarto Agudo do Miocárdio; IQR: Intervalo Interquartil

Fonte: Autor

5.1.2 IMPACTO DOS PACIENTES COM SUSPEITA DE SEPSE NO VOLUME DE INTERNAÇÃO HOSPITALAR E NA TAXA DE OCUPAÇÃO DA UTI

No ano de 2017 foram internados 11.993 pacientes na instituição sendo que 525 pacientes (4%) foram devidos à suspeita de sepse, conforme mostrado no gráfico 1.

Gráfico 1 - Gráfico circular mostrando o número de pacientes cuja causa de internação foi suspeita de sepse em relação ao número total de internações hospitalares observadas no ano de 2017.

Fonte: Autor

Das 1872 internações na UTI, 338 (18%) foram devido a suspeita de sepse, conforme mostrado no gráfico 2.

Gráfico 2 - Gráfico circular mostrando o número de pacientes cuja internação na UTI foi por suspeita de sepse em relação ao número total de internações na UTI no ano de 2017.

Fonte: Autor

Em relação ao local onde os pacientes com suspeita de sepse foram hospitalizados durante o tratamento, foi observado que a maioria destes pacientes foram internados na UTI (64%), porém uma porcentagem significativa (36%) foram manejados em leitos de enfermaria.

Gráfico 3 - Gráfico circular mostrando o local onde os pacientes com suspeita de sepse foram hospitalizados durante a internação hospitalar.

5.2 CLASSIFICAÇÃO DOS PACIENTES BASEADA NO CRITÉRIO DE SIRS VS. SEPSIS-3

O gráfico 4 mostra a classificação dos pacientes na abertura do protocolo de sepse. Observa-se que com a utilização do sepsis-3 houve redução do número de pacientes classificados como infecção sem disfunção de órgão (190 vs. 72 pacientes), $p<0,0001$ e houve um aumento do número de pacientes classificados com sepse (255 vs. 389 pacientes), $p<0,0001$, contudo, não houve uma mudança significativa na classificação de pacientes com choque séptico (80 vs. 64 pacientes), $p=0,1512$.

Gráfico 4 - Gráfico de barras mostrando a classificação dos pacientes no momento de abertura do protocolo institucional de sepse, de acordo com os critérios de SIRS e SEPSE-3.0

Fonte: Autor

5.3 COMPARAÇÃO DOS CRITÉRIOS DE SIRS VS. QUICK SOFA PARA RASTREAMENTO DE PACIENTES COM SUSPEITA DE SEPSE

Considerando como padrão-ouro, a atual definição de sepse (sepsis-3), observamos que o quick SOFA apresentou melhor acurácia diagnóstica para prever os pacientes que preencheram os critérios para sepse que os critérios de SIRS (AUC: 0,65; 95%IC: 0,59 - 0,71 versus 0,53; (95%IC: 0,47 - 0,59); $p= 0,0015$. Quando comparamos o desempenho do quick SOFA para rastreamento de sepse entre os pacientes internados na unidade de terapia intensiva versus fora da unidade de terapia intensiva (enfermaria e pronto-atendimento) não se observou diferença estatisticamente significativa (AUC: 0,68; IC95%: 0,51 - 0,80 versus 0,65; IC95%: 0,58 - 0,70), $p>0,05$.

Figura 4 - Curva ROC comparando à acurácia diagnóstica dos critérios de SIRS e do qSOFA para rastreamento de pacientes com suspeita de sepse incluídos no protocolo institucional

Fonte: Autor

Figura 5 - Curva ROC comparando a acurácia diagnóstica do qSOFA para rastreamento de sepse em pacientes dentro de uma UTI e fora da UTI (pronto-atendimento+enfermaria).

Fonte: Autor

5.4 COMPARAÇÃO ENTRE OS PACIENTES COM SUSPEITA DE SEPSE MANEJADOS NA ENFERMARIA EM RELAÇÃO AOS PACIENTES MANEJADOS NA UTI

A tabela 5 compara dois grupos de pacientes, os que foram internados na UTI (n = 338) vs. os que não necessitaram da UTI (n = 187) e foram manejados na enfermaria durante toda a internação hospitalar.

Os pacientes que foram manejados na UTI eram mais jovens [81anos(64-88) vs. 74 (62-84); $p=0,005$] e apresentavam mais disfunção de órgãos. Como mostrado por um escore SOFA mais elevado [3(2-5) vs. 6(3-10), $p<0,0001$], tinham uma maior prevalência de infecção hospitalar (11% vs. 37%; $p<0,0001$), fizeram mais uso de droga vasoativa (noradrenalina) (1,6% vs. 31%, $p<0,0001$), apresentaram uma maior mortalidade hospitalar (13% vs. 47%; $p <0,001$) e uma maior duração da internação hospitalar [7dias (4-14) vs. 13 dias (7-24); $p<0,0001$].

Em relação à classificação proposta pelo sepsis-3, observou-se uma menor prevalência de infecção sem disfunção de órgãos na UTI (22% vs. 09%; $p<0,0001$) e uma maior prevalência de choque séptico na UTI (00% vs. 19%, $p<0,0001$), contudo, foi observada uma diferença significativa em relação ao diagnóstico de sepse (78% vs. 72%, $p < 0,0001$).

Tabela 5 - Comparação entre os pacientes internados na UTI vs. enfermaria

VARIÁVEIS	NÃO UTI (N= 187)	UTI (N= 338)	P
Características demográficas			
Gênero masculino; n(%)	86 (46)	173 (51)	0,254
Idade anos; mediana (IQR)	81 (64-88)	74 (62-84)	0,005
Apresentações clínicas			
Local de infecção			
Comunitária, n(%)	167 (89)	212 (63)	< 0,0001
Hospitalar, n(%)	20 (11)	126 (37)	< 0,0001
Foco infeccioso			
Pulmonar; n(%)	100 (53)	206 (61)	0,692
Urinário; n(%)	53 (28)	40 (12)	0,692
Abdominal; n(%)	13 (07)	40 (12)	0,692
Outros; n(%)	21 (11)	52 (15)	0,692
Drogas vasoativas			
Noradrenalina; n(%)	03 (1,6)	105 (31)	< 0,0001
Exames laboratoriais			
Lactato (mg/dL); mediana (IQR)	1,54 (1,1 – 2,3)	1,8 (1,2 – 2,8)	0,0097
Escore			
Chalrson, mediana (IQR)	1 (0 – 3)	2 (0 – 3)	0,05
SOFA, mediana (IQR)	3 (2-5)	6 (3-10)	< 0,0001
Infecção sem Disf. Orgãos	42 (22)	30 (9)	0,01
Sepse	145 (78)	244 (72)	0,18
Choque séptico	00(00)	64 (19)	< 0,0001
Hospitalização			
Duração internação em dias; mediana (IQR)	7 (4-14)	13 (7-24)	< 0,0001
Mortalidade intra-hospitalar; n(%)	25 (13)	159 (47)	< 0,0001

IQR: Intervalo Interquartil

Fonte: Autor

5.5 COMPARAÇÃO ENTRE OS PACIENTES COM SUSPEITA DE SEPSE SOBREVIVENTES VS. NÃO SOBREVIVENTES

A tabela 6 mostra as características da comparação de pacientes sobreviventes (n = 341) e não sobreviventes (n = 184).

Não foram observadas diferenças significativas em relação à idade [75 anos (58-86) vs. 77 anos (67-86); $p=0,06$] e em relação ao sexo (50% vs. 48%; $p=0,612$), assim como, também não houve diferença em relação à distribuição do sítio de infecção ($p=0,587$). Os pacientes não sobreviventes apresentaram maior disfunção de órgãos avaliada pelo escore SOFA [8(5-13) vs. 4(2-6), $p<0,0001$] e por níveis mais elevados de lactato arterial [1,8 mg/dl (1,2 – 2,8) vs. 1,54 mg/dl (1,1 - 2,3), $p = 0,0097$, maior número de comorbidades crônicas avaliadas pelo escore de Charlson [2(1-4) vs.1(0-3), $p=0,004$], maior prevalência de choque séptico (26% vs. 05%, $p<0,0001$) e menor prevalência de infecção sem disfunção de órgãos (04% vs. 19%, $p<0,0001$) e, consequentemente, maior utilização de noradrenalina (40% vs. 10%, $p <0,0001$).

Tabela 6 - Comparação entre os pacientes admitidos com suspeita de sepse sobreviventes vs. não sobreviventes à internação hospitalar

VARIÁVEIS	SOBREVIVENTES (N=341)	NÃO SOBREVIVENTES (N=184)	P
Características demográficas			
Gênero masculino; n(%)	171 (50)	88 (48)	0,612
Idade anos; mediana(IQR)	75 (58 -86)	77 (67 – 86)	0,006
Apresentações clínicas			
Foco infeccioso			
Pulmonar; n(%)	187 (55)	119 (65)	0,687
Urinário; n(%)	77 (23)	16 (09)	0,687
Abdominal; n(%)	30 (09)	23 (12)	0,687
Outros; n(%)	47 (14)	26 (14)	0,687
Drogas vasoativas			
Noradrenalina; n(%)	34 (10)	74 (40)	< 0,0001
Exames físicos			
PAS (mmHg); mediana (IQR)	124 (105 – 140)	112 (96 – 134)	0,003
PAD (mmHg); mediana (IQR)	70 (60- 80)	60 (50 – 72)	< 0,0001
FC (bpm); mediana (IQR)	92 (78 -110)	94 (77 - 110)	0,53
FR (ipm); mediana (IQR)	19 (17 - 22)	20 (17 – 23)	0,53
Exames laboratoriais			

... continua

VARIÁVEIS	SOBREVIVENTES (N=341)	NÃO SOBREVIVENTES (N=184)	P
Lactato (mg/dL); mediana(IQR)	1,54 (1,1 – 2,3)	1,8 (1,2 – 2,8)	0,0097
Escores			
Chalrson, mediana (IQR)	1 (0 – 3)	2 (1 – 4)	0,004
SOFA, mediana (IQR)	4 (2 – 6)	8 (5 – 13)	<0,0001
Infecção sem Disf. Órgãos, n(%)	65 (19)	07 (04)	<0,0001
Sepse, n(%)	259 (76)	130 (71)	0,18
Choque séptico, n(%)	17 (05)	47 (26)	<0,0001

PAS: Pressão Arterial Sistólica; PAD: Pressão Arterial Diastólica; FC: Frequência Cardíaca; FR: Frequência Respiratória; IQR: Intervalo Interquartil

Fonte: Autor

5.6 COMPARAÇÃO DAS MORTALIDADES INTRA-HOSPITALARES, DE ACORDO COM A CLASSIFICAÇÃO DO SEPSIS-3

Avaliando a mortalidade intra-hospitalar, de acordo com a classificação proposta pelo sepsis-3, observou-se uma menor taxa de mortalidade (9,72%) no grupo com infecção sem disfunção de órgãos, uma taxa de mortalidade intermediária (33,42%) no grupo classificado como sepse e uma elevada mortalidade (73,44%) no grupo classificado como choque séptico ($p < 0,0001$). Os critérios sepsis-3 separaram adequadamente o prognóstico entre os três grupos. Utilizando a definição de SIRS não se observou uma diferença significativa em relação à mortalidade intra-hospitalar entre o grupo com infecção sem disfunção de órgãos e sepse ($p = 0,64$). Vide gráfico 5.

Gráfico 5 - Gráfico de barras mostrando a taxa de mortalidade intra-hospitalar dos pacientes, de acordo com a classificação SEPSIS 3.0 e SIRS.

Fonte: Autor

5.6.1 COMPARAÇÃO ENTRE OS DIFERENTES ESCORES PARA PREDIÇÃO DA MORTALIDADE INTRA-HOSPITALAR

Comparando os diferentes escores para a avaliação prognóstica, observou-se que o escore SOFA foi o que apresentou melhor acurácia prognóstica para determinação da mortalidade intra-hospitalar (AUC: 0,76; IC95%: 0,71 - 0,80), o quick-SOFA apresentou uma acurácia prognóstica intermediária (AUC: 0,65; IC95%: 0,60 - 0,700) e o SIRS apresentou a menor acurácia prognóstica (AUC: 0,57; IC95%: 0,51 - 0,610); $p < 0,0001$.

Figura 6 - Curva ROC comparando os diferentes escores de sepse para predição da mortalidade intra-hospitalar

Fonte: Autor

5.7 COMPARAÇÃO ENTRE OS PACIENTES COM SUSPEITA DE SEPSE SOBREVIVENTES VS. NÃO SOBREVIVENTES

A tabela 7 mostra as características demográficas, clínicas e relacionadas ao tratamento dos pacientes, que preencheram o diagnóstico de sepse baseado nos critérios de SIRS, comparado com aqueles que preencheram este diagnóstico baseado nos critérios de sepsis-3. Os pacientes do grupo sepsis-3 apresentaram uma idade discretamente mais elevada em relação ao outro grupo (73 ± 10 anos vs. 70 ± 19 anos, $p = 0,004$) e uma frequência cardíaca discretamente menor (94 ± 23 bpm vs. 103 ± 23 , $p < 0,0001$), contudo, não foi observada nenhuma outra diferença em relação às demais características comparadas.

Tabela 7 - Comparação das características demográficas, clínicas e laboratoriais relacionadas ao tratamento entre os pacientes que preencheram os critérios de sepse pelos critérios de SIRS e Sepsis-3.

VARIÁVEIS	SIRS (N=335)	SEPSIS-3 (N=453)	P
Características demográficas			
Gênero masculino; n(%)	173 (52)	253 (51)	0,95
Idade anos; mediana(IQR)	70 ± 19	73 ± 10	0,004
Mediana(IQR)	74 (62 – 74)	76 (65 – 86)	
Apresentações clínicas			
Local Infecção			
Comunitária, n(%)	234 (70)	312 (69)	0,77
Hospitalar, n(%)	101 (30)	141 (31)	0,77
Foco infeccioso			
Pulmonar; n(%)	197 (59)	270 (60)	0,79
Urinário; n(%)	64 (19)	74 (16)	
Abdominal; n(%)	31 (09)	47 (10)	
Outros; n(%)	43 (13)	62 (14)	
Drogas vasoativas			
Noradrenalina; n(%)	77 (23)	108 (24)	0,78
Dobutamina, n(%)	21 (06)	31 (07)	0,75
Exames físicos			
PAS (mmHg); mediana (IQR)	121 ± 30	120 ± 29	0,64
PAD (mmHg); mediana (IQR)	68 ± 20	66 ± 18	0,14
FC (bpm); mediana (IQR)	103 ± 23	94 ± 23	< 0,0001
Exames laboratoriais			
Lactato (mg/dL); mediana (IQR)	2 (1,3 – 2)	1,7 (1,2 – 2,7)	0,11
PCR inicial	107 (41 – 208)	99 (39 – 208)	0,90
Escore			
Chalrson, mediana (IQR)	2 (0 – 3)	2 (1 – 3)	0,67
SOFA, mediana (IQR)	5 (3 – 9)	6 (3 – 9)	0,11
Setor; n (%)			
UTI	121 (36)	191 (42)	0,2
Enfermaria	47 (14)	48 (11)	
Pronto-atendimento	167 (50)	214 (47)	
Hospitalização			
Internação UTI, n(%)	218 (65)	308 (68)	0,39
Mortalidade intra-hospitalar, n(%)	128 (38)	177 (39)	0,80
Duração internação UTI; dias; mediana (IQR)	2 (0 – 2)	2 (0 – 7)	0,77
Duração internação em dias; mediana(IQR)	11 (5 – 11)	11 (6 – 21)	0,49
Cumprimento dos bundles			
Expansão volêmica, n(%)	112 (33)	136 (30)	0,31
Administração de antimicrobiano em 1 hora, n(%)	329 (98)	444 (98)	0,84

PAS: Pressão Arterial Sistólica; PAD: Pressão Arterial Diastólica; FC: Frequência Cardíaca; FR: Frequência Respiratória; IQR: Intervalo Interquartil

Fonte: Autor

5.8 PACIENTES QUE ABRIRAM PROTOCOLO DE SEPSE E NÃO PREENCHERAM CRITÉRIOS

A tabela 8 mostra as características dos pacientes que foram inseridos no protocolo, porém não preencheram critérios de sepse ou choque séptico ($n = 72$). A maioria deste grupo foi do sexo feminino, com mediana de idade de 72 anos (IRQ:37-87), a maior parte oriunda do pronto-atendimento (76%) e predominantemente com infecção comunitária (93%) e com sítio de infecção pulmonar (50%), seguida por urinário (26%).

A duração da internação hospitalar apresentou uma mediana de seis dias (IQR:4-11), sendo que 30 pacientes (42%) necessitaram internação na UTI e apresentaram uma taxa de mortalidade intra-hospitalar de 10%.

Importante destacar que na reavaliação de 24 horas, a maioria dos pacientes (74%) continuavam não preenchendo os critérios de sepse, 18 pacientes (25%) preencheram os critérios de sepse na segunda avaliação e um paciente (1%) preencheu critério de choque séptico.

Tabela 8 - Comparação de variáveis entre os grupos que abriram protocolo de sepse e não preencheram critérios de disfunção de órgãos

VARIÁVEIS	NÃO PREENCHERAM CRITÉRIOS (N= 72)
Características demográficas	
Gênero masculino; n(%)	26 (36%)
Idade anos; mediana(IQR)	72 (37 – 87)
Apresentações clínicas	
Local de infecção	
Comunitária, n(%)	67 (93)
Hospitalar, n(%)	05 (07)
Foco infeccioso	
Pulmonar; n(%)	36 (50)
Urinário; n(%)	19 (26)
Abdominal; n(%)	06 (08)
Outros; n(%)	11 (15)
Drogas vasoativas	
Noradrenalina; n(%)	0 (0)
Exames físicos	
PAS (mmHg); mediana (IQR)	129 (110 – 140)
PAD (mmHg); mediana (IQR)	76 (64 – 80)
FC (bpm); mediana (IQR)	90 (76-114)
FR (ipm); mediana (IQR)	19 (17 - 21)

... continua

VARIÁVEIS	NÃO PREENCHERAM CRITÉRIOS (N= 72)
Escores	
SOFA, mediana (IQR)	1 (0 – 1)
Hospitalização	
Duração internação UTI; dias; mediana (IQR)	30 (42)
Duração internação em dias; mediana(IQR)	6 (4 – 11)
Mortalidade intra-hospitalar; n(%)	7 (10)
Setor	
Pronto-atendimento, n(%)	55 (76)
UTI, n(%)	11 (15)
Enfermaria, n(%)	06 (08)

IQR: Intervalo Interquartil

Fonte: Autor

5.9 CUMPRIMENTO DE *BUNDLES*

5.9.1 *Bundle* de uma hora no tratamento da sepse

Em relação ao cumprimento do *bundle* de uma hora, observa-se elevada taxa de adesão ao início da antibioticoterapia na primeira hora, com 94% no grupo com infecção sem disfunção de órgãos, 98% nos pacientes com sepse e 97% nos pacientes com choque séptico ($p=0,159$). Também se observa elevada taxa de adesão à dosagem do lactato, com 100% de adesão nos três grupos avaliados ($p=1,0$). Em relação à expansão volêmica (30ml/Kg), na primeira hora observa-se baixa adesão com 39% no grupo com infecção sem disfunção de órgãos, 29% no grupo com sepse e 39% no grupo com choque séptico ($p=0,08$). Contudo, chama-se atenção principalmente a baixa adesão à expansão volêmica neste terceiro grupo (choque séptico), onde a expansão volêmica está mais indicada. Em relação ao uso de drogas vasoativas, observa-se 0% de utilização no grupo com infecção sem disfunção de órgãos, 12% no grupo com sepse e 95% no grupo com choque séptico ($p<0,0001$), conferindo uma alta adesão no grupo de maior risco (choque séptico), onde de fato está indicado o uso deste tipo de medicamento. Vide gráfico 6.

Gráfico 6 - Gráfico de barras mostrando a porcentagem de pacientes que completaram as recomendações do *bundle* de uma hora no tratamento da sepse

Fonte: Autor

5.10 COMPARAÇÃO ENTRE OS PACIENTES QUE RECEBERAM EXPANSÃO VOLÊMICA RECOMENDADA (30 ML/KG) E PACIENTES QUE NÃO RECEBERAM EXPANSÃO DE VOLUME RECOMENDADA

A tabela 9 compara os pacientes que não receberam expansão volêmica recomendada (n = 360) e aqueles que receberam expansão volêmica (n = 164) recomendada (≥ 30 ml/kg). Não se observa diferença em relação à idade e ao sexo, assim como em relação ao local do foco infeccioso. Os pacientes que receberam expansão volêmica adequada apresentaram uma PAS e PAM discretamente menor que o outro grupo, contudo, sem diferença estatisticamente significativa. Observa-se níveis de lactato discretamente mais elevado no grupo que recebeu expansão volêmica adequada [1,9 mg/dl (IC95%: 1,3-3,5) vs. 1,6 mg/dl (IC95%: 1,2-2,3), $p=0,001$], contudo, não foi observada diferença em relação ao escore SOFA entre os grupos. Em relação ao local do atendimento, observa-se que a maior porcentagem dos pacientes oriundos do pronto-atendimento recebeu expansão volêmica adequada (68% vs. 44%; $p<0,0001$), contudo, as taxas observadas nos outros locais de atendimento não foram diferentes.

Comparando-se os pacientes que receberam expansão volêmica adequada versus aqueles que não receberam expansão volêmica adequada, não foi observada diferença significativa na taxa de mortalidade intra-hospitalar (32% vs. 36%, $p=0,506$). Em análise que

se exclui os pacientes que não preencheram os critérios de disfunção de órgãos na avaliação inicial, também não foi observada diferença na taxa de mortalidade entre os grupos (38% vs. 40%, $p=0,648$).

Tabela 9 - Comparação entre pacientes que receberam reposição volêmica e não receberam

VARIÁVEIS	EXPANSÃO VOLÊMICA (<30 ml/kg) (n = 360)	EXPANSÃO VOLÊMICA (≥30ml/kg) (n = 164)	P
Características demográficas			
Gênero masculino; n(%)	172 (48)	86 (52)	0,366
Idade anos; mediana (IQR)	76 (63 - 86)	76 (62-86)	0,886
Apresentações clínicas			
Local de infecção			
Hospitalar; n(%)	117 (33)	28 (17)	<0,0001
Foco infeccioso			
Pulmonar; n(%)	220 (61)	85 (52)	0,451
Urinário; n(%)	52 (14)	41 (25)	
Abdominal; n(%)	31 (09)	22 (34)	
Outros; n(%)	16 (5)	10 (7)	
Corrente sanguínea; n(%)	22 (06)	06 (44)	
Drogas vasoativas			
Noradrenalina; n(%)	75 (21)	33(20)	0,0863
Exames físicos			
PAS (mmHg); mediana (IQR)	123 (103 – 140)	116 (99 – 134)	0,08
PAD (mmHg); mediana (IQR)	70 (57 – 80)	68 (59 – 80)	0,331
FC (bpm); mediana (IQR)	94 (78 – 110)	92 (75 – 110)	0,501
FR (ipm); mediana (IQR)	10 (17 -22)	19 (17 -22)	0,958
PAM (mmHg); mediana (IQR)	87 (73 -99)	83 (70 -97)	0,07
Exames laboratoriais			
Lactato (mg/dL); mediana (IQR)	1,6 (1,2 – 2,3)	1,9 (1,3 – 3,5)	0,001
Creatina, mediana (IQR)	1,1 (0,79 – 1,91)	1,12 (0,81 – 1,70)	0,781
Escore			
Chalrson, mediana (IQR)	2 (0 – 4)	1 (0 – 3)	0,003
SOFA, mediana (IQR)	5 (3 – 8)	5 (2 – 8)	0,338
Hospitalização			
Setor			
Pronto-atendimento; n(%)	158 (44)	111 (68)	< 0,0001
UTI; n(%)	163 (18)	37 (23)	< 0,0001
Enfermaria; n(%)	39 (11)	15 (09)	< 0,0001
Bundles			
Antimicrobiano em 1 hora, n(%)	351 (98)	160 (98)	0,987

IQR: Intervalo Interquartil

Fonte: Autor

Gráfico 7 - Gráfico de barras comparando a taxa de mortalidade intra-hospitalar entre pacientes que receberam expansão volêmica adequada (≥ 30 ml/kg) versus pacientes que não receberam expansão volêmica recomendada (< 30 ml/kg)

Fonte: Autor

Gráfico 8 - Gráfico de barras comparando a taxa de mortalidade intra-hospitalar entre pacientes que receberam expansão volêmica adequada (≥ 30 ml/kg) versus pacientes que não receberam expansão volêmica recomendada (< 30 ml/kg) nos pacientes com sepse e choque séptico.

Fonte: Autor

Gráfico 9 – Reavaliação dos pacientes em 24 horas que não preencheram critérios no momento da abertura
Fonte: autor

6. DISCUSSÃO

6.1 CARACTERIZAÇÃO DOS PACIENTES

A sepse é um importante problema de saúde da população, tendo em vista sua alta letalidade e morbidade. Em relação ao gerenciamento dos recursos financeiros dos serviços de saúde, esta condição clínica repercute em elevados custos e recursos dispendidos.

A população prevalente dos pacientes incluídos neste estudo foi de idosos com uma mediana de idade de 76 anos (IQR: 63-86) corroborando com os estudos de Silva e colaboradores (2004), com mediana de 65,2 anos, Barreto e colaboradores (2016), média de 64,1 anos e em UTIs com faixa etária entre 51 e 70 anos (MOURA et al., 2003). Um estudo realizado de janeiro de 1995 a dezembro de 2007, com 7.332 pacientes, apontou uma média de idade de $66 \pm 6,5$ anos (OLIVEIRA et al., 2010). Outro estudo em coorte primária incluiu 1.719 casos de sepse, com idade mediana de 62 anos (intervalo interquartil = 51-71 anos) (VAN VUGHT et al., 2016). O relatório com os dados de 2018, publicado pelo ILAS (2019), mostra uma média de 64,7 anos para dados brasileiros, 66,9 anos para os hospitais privados e 60,6 para hospitais públicos. Como também observado em nosso estudo, a idade média dos pacientes hospitalizados com suspeita de sepse é mais elevada nos hospitais privados.

Em relação às características dos participantes, chamou atenção o fato de a maior parte dos casos diagnosticados com a doença se concentrar na faixa etária acima de 60 anos. Essa população é particularmente vulnerável à doença por grande parte dela já ser portadora de doenças crônicas ou outras comorbidades, pela debilidade e pelo comprometimento funcional. Além disso, nos pacientes idosos há uma redução natural da imunidade inata e adquirida, o que aumenta a suscetibilidade dessas pessoas à infecção.

De um modo geral, o maior número de pacientes com sepse se concentra no gênero masculino (ANDREWS et al., 2017; BEALE et al., 2009; SILVA; OTHERO, 2004), fato discordante deste estudo que apresentou uma maior incidência de sepse entre mulheres. Ao compararmos os dados encontrados com os hospitais públicos, observamos que o gênero feminino reduz para 43,9% e do Brasil de 49,6%.

A incidência de sepse foi de 4% (525) dos pacientes admitidos na instituição e de 18% (338) dos pacientes que foram admitidos na UTI. Já a mortalidade intra-hospitalar do estudo foi de 35% (184) e o tempo de internação uma mediana de 10 dias. O tempo de internação corrobora como estudo de Barreto e colaboradores (2016), que teve uma mediana de 17 dias e com estudo realizado por CARVALHO e colaboradores (2010), com 22 dias de internação.

A taxa de mortalidade global no ano de 2018 para hospitais privados, públicos e dados brasileiros foi de 23,2%, 40,6% e 29,1% respectivamente, a qual foi bem próxima a encontrada no presente estudo no ano de 2017, com uma taxa de 35%, sendo superior aos hospitais privados e dados brasileiros e inferior aos hospitais públicos.

Destes pacientes, observamos que 64% precisaram de internação em leito de UTI, com mediana de tempo de internação de dois dias corroborando com os achados de Silva e colaboradores (2004), com dois dias de internação em UTI.

O sítio de infecção mais notificado foi de origem comunitária (72%), diferente do encontrado por CARVALHO e colaboradores (2010), o qual encontrou apenas 28% de origem comunitária. O foco infeccioso mais prevalente foi o pulmonar (58%), seguido pelo urinário (18%) e abdominal (10%), corroborando com o estudo de Barreto e colaboradores (2016) 76,8%, 8,4% e 3,2%. Os achados do presente estudo corroboram com os dados brasileiros de 2018 para hospitais privados com 45,7%, 21,1% e 13,3%, respectivamente. Estas prevalências encontradas também seguem os dados brasileiros e de hospitais públicos 47,6%, 18,7% e 12,4% e 51,3%, 13,9% e 10,7%, respectivamente.

A presença de comorbidades pode refletir a maior suscetibilidade da população com doenças crônicas em desenvolver sepse (FARIAS; JUNIOR; BRAIDE; MACIEIRA; ARAÚJO; VIANA; CORREIA, 2013).

Em relação aos escores de disfunção orgânica analisados no presente estudo, observou-se em nossa investigação um escore SOFA com mediana de 5 (IQR: 3-8) comparado com uma média de $3,9 \pm 3,4$; $5,5 \pm 3,7$ e $3,4 \pm 3,1$, com os dados brasileiros, de hospitais públicos e privados fornecidos pelo ILAS 2019, respectivamente.

No estudo realizado por Machado e colaboradores (2017) foi relatado uma taxa de utilização de vasopressores em 28% dos pacientes, o que corrobora com o encontrado no presente estudo com uma taxa de 27%.

No presente estudo, o pronto-atendimento foi a principal porta de entrada para o diagnóstico dos pacientes em sepse, seguido pela unidade de terapia intensiva. Estes mesmo achado foi encontrado em um hospital do Ceará, o qual detectou uma taxa de 30 a 50% de pacientes diagnosticados no departamento de emergência. Já no estudo de Machado e colaboradores (2017) foi detectado um achado de 15,3% nas UTIs e 50,7% no departamento de emergência. Outro estudo realizado em Recife no Brasil encontrou uma taxa de 85,8% de sepse no momento da internação (KOURY; LACERDA; NETO, 2006).

6.2 CLASSIFICAÇÃO DOS PACIENTES BASEADA NO CRITÉRIO DE SIRS VS. SEPSIS-3 E SIRS VS. qSOFA

O estudo realizado por Finkelsztein e colaboradores (2016) demonstrou que o escore SOFA é mais indicado para caracterizar um paciente séptico. Nos dados encontrados verificamos que com os critérios do sepsis-3 observa-se uma melhor classificação de pacientes com sepse quando comparado com a classificação de SIRS. A definição de sepsis-3 desconsiderou a presença de SIRS o que reduziu a sensibilidade para que pudesse ter um aumento na especificidade do diagnóstico, o qual pode ser aplicado com pacientes adultos (DE SOUZA, D. C.; BRANDÃO; PIVA, 2018).

Podemos observar que o qSOFA apresentou melhor acurácia diagnóstica para predizer os pacientes que preencheram os critérios para sepse que os critérios de SIRS nas UTIs, o qual pode ser utilizada como alerta para investigação mais criteriosa do corpo clínico para pacientes que possam ou não ter infecção (FINKELSZTEIN et al., 2017), porém para pacientes internados em enfermarias não apresenta diferenças, mas pode ser uma ferramenta útil para médicos e outros profissionais que estão nas unidades de internação para possíveis casos de infecção. No entanto, basear-se apenas no qSOFA como ferramenta de rastreio nas enfermarias pode atrasar o diagnóstico da sepse e o início de intervenções baseadas em evidências conhecidas por melhorarem os resultados relacionados com a sepse (BRABRAND; HAVSHØJ; GRAHAM, 2016; HAYDAR et al., 2017).

O estudo de Wang e colaboradores (2016) observou que o qSOFA possui uma sensibilidade de 84% para admissão de pacientes em UTI quando comparado com os que apresentaram mortalidade de 28 dias, com 61,8% (AUC: 0,605 - 0,723) na coorte geral. Este valor foi semelhante a [AUC: 0,66 (0,64 - 0,68)] em pacientes de UTI e menor que a [AUC: 0,81 (0,80 - ,82)] em pacientes não-UTI para predizer mortalidade no estudo original (WANG et al., 2016).

6.3 COMPARAÇÃO ENTRE OS PACIENTES COM SUSPEITA DE SEPSE MANEJADOS NA ENFERMARIA EM RELAÇÃO AOS PACIENTES MANEJADOS NA UTI

Ao compararmos os grupos que foram manejados na UTI com aqueles que não necessitaram de leitos em UTI, observou-se que a maior parte dos pacientes em nosso estudo (64%) foi tratado em UTI. Algumas investigações, como por exemplo, os achados em um

hospital em Beijing, em 2016, que obteve apenas 22% de pacientes internados em UTI (WANG et al., 2016), provavelmente o diagnóstico mais tardio de sepse e a maior disfunção orgânica aliada a maior disponibilidade de leitos de terapia intensiva em um hospital privado podem explicar estes achados.

Os pacientes que necessitaram de cuidados intensivos eram mais jovens (73 anos), com maior prevalência de infecção hospitalar (37% vs. 11%), com maior uso de aminas vasoativas (31% vs. 1,6%), mortalidade hospitalar (47% vs. 13%) e duração hospitalar (13 vs. 7 dias), o que corrobora com os achados de Wang e colaboradores (2016), com mediana de 73 anos, uso de vasopressores em 22% e uma mortalidade de 28 dias de 52,3% dos pacientes em UTI contra 20,1% de pacientes que permaneceram na enfermaria (WANG et al., 2016) e no estudo de Sales Júnior e colaboradores (2006), com o uso de vasopressores em 66,2% dos pacientes.

No estudo realizado nas UTIs do Brasil em 2003, observou-se uma idade média de 61,7 anos, com 55,7% do gênero masculino, tempo de internação média de 15 dias (SALES JÚNIOR et al., 2006) e no estudo realizado em seis países da Europa observou-se uma faixa etária de 64 anos (ALBERTI et al., 2002). A taxa de mortalidade intra-hospitalar para os pacientes admitidos na UTI foi de 22,5% no estudo de Whittaker e colaboradores (2015) e uma mortalidade de 28 dias de 52,3% no estudo de Wang e colaboradores (2016), o que corroborou com o encontrado no presente estudo de 47% na UTI e no estudo de Sales Júnior e colaboradores (2006), com uma taxa de mortalidade de 46,6%.

Um estudo realizado nas UTIs na Espanha demonstrou que a pontuação no escore SOFA reduziu com o passar do tempo de 9,6 pontos no primeiro para 6,6 pontos para o 15º dia (BLANCO et al., 2008).

Um estudo feito em diferentes países encontrou diversas taxas de mortalidade de pacientes com sepse na UTI, sendo Portugal e Reino Unido com os maiores índices (32%) e Bélgica e Escandinávia com os menores índices de mortalidade por sepse, 21% e 19%, respectivamente (VINCENT et al., 2006).

O principal local de aquisição de sepse no presente estudo foi de origem comunitária, tanto para os pacientes que não necessitaram de UTI como para aqueles que precisaram de cuidados intensivos, 89% e 63%, respectivamente, com menor representatividade no segundo grupo, o qual foi muito parecido com os achados em um estudo brasileiro que encontrou uma taxa de infecção nosocomial de 9,7% (JÚNIOR et al., 2017). Porém, se analisarmos apenas o que apresentou um foco hospitalar de infecção, observa-se que o grupo que necessitou de UTI foi maior do que no outro grupo. Este achado corrobora com o estudo realizado em em

hospital na Turquia em 2006, onde relata que metade dos casos foram adquiridos no ambiente hospitalar (TANRIOVER et al., 2006).

Um índice de Charlson semelhante foi encontrado no estudo em Beijing (China) com 5 vs. 4 pontos para pacientes admitidos na UTI vs. enfermaria (WHITTAKER et al., 2015). Ao avaliar o lactato no estudo de Whittaker e colaboradores (2015), observa-se que os pacientes da UTI tiveram um valor de lactato inicial maior que o dos pacientes na enfermaria, 3,6mmol/dL vs. 2,4 mmol/dL, porém, no presente estudo encontramos um valor de lactato muito parecido entre os grupos com 1,83 mmol/dl vs. 1,54 mmol/dL, respectivamente.

Em relação à classificação proposta pelo sepsis-3, observou-se uma menor prevalência de infecção sem disfunção de órgãos na UTI (22% vs. 09%, $p=0,01$) e uma maior prevalência de choque séptico na UTI (00% vs. 19%, $p<,001$), contudo, não foi observada uma diferença significativa em relação ao diagnóstico de sepse (78% vs. 72%, $p=0,18$). O estudo na Pensilvânia encontrou uma pontuação média de SOFA na UTI de 6 pontos vs. 4 pontos na enfermaria, o que corrobora com os achados do presente estudo de 6 pontos vs. 3 pontos, respectivamente (WHITTAKER et al., 2015).

6.4 COMPARAÇÃO ENTRE OS PACIENTES COM SUSPEITA DE SEPSE SOBREVIVENTES VS. NÃO SOBREVIVENTES

A sepse acomete principalmente pessoas com idade superior a 65 anos, fato justificado pelo crescimento numérico desta população aliada a sua maior suscetibilidade (FEIJÓ et al., 2006).

Estudos realizados comparando pacientes sobreviventes e não sobreviventes encontraram uma faixa etária entre 75 e 77 anos para não sobreviventes e 73 anos para sobreviventes, com prevalência do sexo masculino (SZAKMANY et al., 2017; WANG et al., 2016) e 45% dos não sobreviventes necessitaram de internação na UTI enquanto apenas 15% dos não sobreviventes precisaram (WANG et al., 2016), o que corrobora com o encontrado no presente estudo com faixa etária de 75 e 77 anos, porém uma distribuição de gêneros praticamente igual entre os grupos de 50%.

O grupo não sobrevivente necessitou de mais vasopressores, fato parecido encontrado no estudo de Wang e colaboradores (2016) e Sales Júnior e colaboradores (2006). O principal foco infeccioso para ambos os grupos foi o pulmonar, o que é muito comum por se tratar de

pessoas mais idosas e com maiores índices de comorbidades associadas com uma pontuação no Charlson de dois pontos para os não sobreviventes.

A pontuação do SOFA e qSOFA foi quase duas vezes maior no grupo não sobrevivente (7 a 4 e 2 vs. 1) e os pacientes não sobreviventes tiveram uma maior classificação em choque séptico (265), este fato corrobora com os achados de Szakmany e colaboradores (2017), o qual obtiveram valores de qSOFA ≥ 2 para 23% dos não sobreviventes e 11% dos sobreviventes. Neste mesmo estudo, observou-se que 86% dos pacientes que foram à óbito tiveram uma pontuação no SOFA ≥ 2 contra 67% dos que sobreviveram, o que justifica a maior probabilidade de óbito nestes pacientes com maior disfunção orgânica.

O estudo de Finkelsztejn e colaboradores (2017) relata uma mortalidade intra-hospitalar de pacientes qSOFA-positivos maior dos que não pontuaram no qSOFA (27% vs. 6%; $p < 0,01$), com uma mortalidade intra-hospitalar de pacientes com zero, um, dois ou três critérios de qSOFA de 0%, 7%, 18% e 45%, respectivamente ($p < 0,001$). Neste mesmo estudo, ao compararmos a mortalidade intra-hospitalar usando qSOFA (AUC: 0,74; IC95%: 0,66 - 0,81) foi significativamente maior em comparação com os critérios SIRS (AUC: 0,59; IC95%: 0,51 - 0,67; $p = 0,03$), onde qSOFA ≥ 2 apresentou sensibilidade de 90% e especificidade de 42% para mortalidade intra-hospitalar em comparação com sensibilidade de 93% e especificidade de 12% para SIRS ≥ 2 (FINKELSZTEIN et al., 2017).

No estudo, os pacientes que tiveram os escores de SIRS, com a pontuação de 0 a 4, observou-se a distribuição de 5% 23%, 36%, 31% e 5% para os não sobreviventes e de 5%, 32%, 33%, 22% e 7% para os sobreviventes e uma pontuação no SOFA ≥ 2 em 86% e 67% para não sobreviventes e sobreviventes, respectivamente (SZAKMANY et al., 2017).

No estudo realizado por Szakmany et al (2017), que comparou a sensibilidade e especificidade dos critérios do SEPSIS-1 (SIRS), SEPSIS-3 e qSOFA para avaliação da mortalidade em 30 dias, observou-se que o critérios Sepsis-3 com melhor valor de sensibilidade, porém baixa especificidade, conforme figura 7.

Table 2 Diagnostic performances of different sepsis definitions and clinical tools for the prediction of mortality at 30 days.

	SEPSIS-1	SEPSIS-3	qSOFA ≥ 2	SEPSIS-1 severe sepsis	NEWS ≥ 6
Sensitivity; % (95%CI)	68 (56–78)	86 (76–92)	22 (14–33)	92 (83–97)	41 (30–53)
Specificity; % (95%CI)	47 (41–53)	32 (27–38)	89 (85–92)	24 (19–29)	73 (67–77)
Positive predictive value; % (95%CI)	25 (19–31)	25 (20–30)	34 (22–49)	24 (19–29)	30 (26–35)
Negative predictive value; % (95%CI)	85 (78–90)	90 (82–95)	82 (77–85)	92 (83–97)	70 (65–74)
Positive likelihood ratio (95%CI)	1.28 (1.06–1.54)	1.27 (1.13–1.43)	1.99 (1.17–3.39)	1.21 (1.11–1.33)	1.49 (1.08–2.06)
Negative likelihood ratio (95%CI)	0.68 (0.49–0.95)	0.43 (0.25–0.76)	0.88 (0.78–0.99)	0.32 (0.15–0.71)	0.81 (0.67–0.98)

SEPSIS-1, 1992 definition of sepsis criteria as defined by Bone et al. [6]; SEPSIS-3, Third International Consensus Definition of sepsis criteria [1]; qSOFA, quick Sequential Organ Failure Assessment score; SEPSIS-1 severe sepsis, sepsis with organ dysfunction as defined by Bone et al. [6]; NEWS, National Early Warning Score.

Figura 7 - Comparação dos escores de Sepsis-1, Sepsis-3, qSOFA, Sepse Grave na Sepse 1 e News ≥ 6 na predição da mortalidade.

Fonte: Retirado de: Szakmany et al. **Defining sepsis on the wards: results of a multi- centre point-prevalence study comparing two sepsis definitions.** pg. doi:10.1111/anae.14062. Anaesthesia 2017

O estudo publicado na revista JAMA, em 2016, encontrou uma discriminação para mortalidade hospitalar com SOFA (AUC: 0,74; IC95%: 0,73 - 0,76) superior ao SIRS (AUC: 0,64; IC95%: 0,62-0,66). Estes dados foram semelhantes ao encontrado em nosso estudo que encontrou um escore de SOFA com maior acurácia prognóstica para mortalidade intra-hospitalar (AUC: 0,76; IC95%: 0,71 - 0,80) e o SIRS com melhor acurácia prognóstica (AUC: 0,57; IC95%: 0,51 - 0,61) (SEYMOUR et al., 2016).

Outro estudo publicado no periódico JAMA, buscou avaliar o contruto e a validade de critérios existentes e novos associados à sepse, sendo que para tal estudo foram comparados os escores SOFA, LODS (Logistic Organ Dysfunction System) e SIRS para identificação de sepse, que encontraram nestes dois primeiros uma maior concordância estatística entre si ($\alpha = 0,87$; 95% CI, 0,87- 0,88), porém menor com SIRS ($\alpha = 0,43$ [IC95%: 0,41 - 0,46] para SOFA; $\alpha = 0,41$ IC95%: 0,38 - 0,43] para LODS). Ao comparar os escores de SIRS e SOFA, dois ou mais critérios vs. com menos de dois critérios, para os pacientes na UTI, foi observado uma elevação na taxa de mortalidade de uma a duas vezes contra um aumento de três a 11 vezes, entretanto, a validade preditiva para mortalidade hospitalar usando SOFA (AUC: 0,74; IC95%: 0,73 - 0,76) e LODS (AUC: 0,75; IC95%: 0,73 - 0,76; $p=0,20$) não foi estatisticamente diferente, mas foi estatisticamente maior que do SIRS (AUC: 0,64; IC95%: 0,62 - 0,66; $p<0,001$, para qualquer um dos LODS SOFA vs. SIRS). Neste mesmo estudo, uma mudança no SOFA ≥ 2 pontos foi significativamente maior em comparação com SIRS (AUC: 0,70; IC95%: 0,68 - 0,71; $p<0,001$ vs. critérios SIRS). Entre os pacientes que evoluíram a óbito, 98% destes apresentavam uma pontuação no SOFA ≥ 2 (95% IC, 97% - 99%); e 91% para mesma pontuação no SIRS (IC 95%, 89% - 92%). (SEYMOUR et al., 2016).

6.5 CUMPRIMENTO DE *BUNDLES*

O reconhecimento da sepse como uma das principais causas de morbimortalidade evitáveis, fez surgir nas últimas décadas iniciativas na melhoria da qualidade baseada em protocolos gerenciados (SOUZA, D. R. X. de, 2018).

O guideline do Surviving Sepsis Campaign traz como meta principal o cumprimento dos *bundles*, o qual é de vital importância para um desfecho favorável para os pacientes identificados em tal condição (DELLINGER, R.; LEVY; RHODES, 2013; DELLINGER, R. P. et al., 2004, 2008, 2013). Estes guidelines buscam que a sepse seja identificada e tratada o mais precocemente possível e seu desfecho seja favorável, preconizando as melhores práticas baseadas em evidências, para melhorar o tratamento da sepse e reduzir a alta taxa de mortalidade associada à esta condição (DELLINGER, R.; LEVY; RHODES, 2013; MEDEIROS et al., 2015).

Em relação ao cumprimento do *bundle* de uma hora, observa-se elevada taxa de adesão na coleta inicial do nível de lactato com a mortalidade (FILHO et al., 2016), o qual uma elevação nos valores de lactato aumenta linearmente a mortalidade (OSBORN, 2017). Este aumento no nível sérico de lactato de 2 para 10 mmol/L aumenta a mortalidade hospitalar de 1,4 (IC95%: 1,35-1,45) a 3,03 (IC95%: 2,68-3,45) (SHANKAR-HARI; PHILLIPS; LEVY; SEYMOUR; LIU; DEUTSCHMAN; ANGUS; RUBENFELD; SINGER, 2016), conforme figura 9.

Table 4. Characteristics of Serum Lactate Level Cutoff Values for Complete Case Analysis and Imputation Analysis Using Surviving Sepsis Campaign Database

Characteristic	Serum Lactate Level, mmol/L					
	>2		>3		>4	
	Died/Total	% (95% CI)	Died/Total	% (95% CI)	Died/Total	% (95% CI)
Complete Case Analysis (n = 18 795)						
Hospital mortality, %	5757/18 795	30.6 (29.9-31.4)	6101/18 795	32.5 (31.8-33.2)	6456/18 975	34.3 (33.7-35.0)
Sensitivity, %	5372/6509	82.5 (81.6-83.4)	3779/6509	58.1 (56.8-59.3)	2811/6509	43.2 (42.0-44.4)
Specificity, %	2748/12 286	22.4 (21.6-23.1)	6418/12 286	52.2 (51.4-53.1)	8564/12 286	69.7 (68.9-70.5)
PPV, %	5372/14 910	36.0 (35.3-36.8)	3779/9647	39.2 (38.2-40.2)	2811/6533	43.0 (41.8-44.2)
NPV, %	2748/3885	70.7 (69.3-72.2)	6418/9148	70.1 (69.2-71.1)	8564/12 286	69.8 (69.0-70.7)
Imputed Missing Serum Lactate Level (n = 22 182)						
Hospital mortality, %	6965/22 182	31.4 (30.8-32.0)	7363/22 182	33.2 (32.6-33.8)	7772/22 182	35.0 (34.4-35.7)
Sensitivity, %	6457/7748	83.3 (82.5-84.2)	4461/7748	57.6 (56.5-58.7)	2931/7748	37.8 (36.7-38.9)
Specificity, %	3341/14 434	23.1 (22.5-23.8)	7833/14 434	54.3 (53.5-55.1)	10 801/14 434	74.8 (74.1-75.5)
PPV, %	6457/17 550	36.8 (36.1-37.5)	4461/11 062	40.3 (39.4-41.2)	2931/6564	44.6 (43.4-45.8)
NPV, %	3341/4634	72.1 (70.8-73.4)	7833/11 120	70.4 (69.6-71.3)	10 801/15 618	69.2 (68.4-69.9)

Abbreviations: NPV, negative predictive value; PPV, positive predictive value.

SI conversion factor: To convert serum lactate values to mg/dL, divide by 0.111.

Figura 8 - Comparação dos valores crescentes de lactate com a mortalidade dos pacientes

Fonte: Retirado de SHANKAR-HARI; PHILLIPS; LEVY; SEYMOUR; LIU; DEUTSCHMAN; ANGUS; RUBENFELD; SINGER, 2016

Em relação à administração do antibiótico na primeira hora, observou-se uma elevada taxa em nossa investigação nos três grupos analisados. Este é um importante foco de qualidade, devido a crescente evidência científica de que quando mais rápido se administra o antibiótico, menor são as taxas de mortalidade.

Apesar de não ser o objetivo deste estudo, não conseguiu-se demonstrar um impacto na mortalidade à adesão à expansão volêmica de 30 ml/kg. O estudo realizado no Estados Unidos, The Early Goal Direct Therapy (EGDT), demonstrou a redução da mortalidade com a administração de bolus de fluido intravenoso por protocolo para atingir a pressão venosa central adequada (RIVERS et al., 2001; SIMPSON; LAMONTAGNE; SHANKAR-HARI, 2017). Três recentes estudos multicêntricos não encontraram diferenças, mas podem ter alcançado menores diferenças entre grupos na administração de fluidos devido à incorporação da administração precoce de fluidos no tratamento usual da sepse em contextos com recursos intensos (LEVY et al., 2014; NGUYEN et al., 2016)

Um estudo realizado com diversos países, o qual o Brasil foi participante, encontrou que 94% dos pacientes com sepse recebiam fluidos, 76,1% vasopressores e 99,3% uso de antimicrobianos (BEALE et al., 2009). Um outro estudo mostrou que a administração de antimicrobianos entre as três e 12 primeiras horas tiveram uma maior chance, ou seja, 14% maior de morte intra-hospitalar do que seguiram o *bundle* de três horas (probabilidade e proporção, 1,14; IC95%: 1,06 a 1,22; p=0,001) (SEYMOUR et al., 2017).

A dosagem do lactato, a administração precoce do antibióticos e a coleta de hemoculturas poderão ser uma ferramenta para avaliação da qualidade assistencial do atendimento de um caso suspeito de sepse independente da classificação do paciente em infecção sem disfunção de órgãos, sepse ou choque séptico. Contudo, a administração de fluidos (30 ml/kg) e a administração de vasopressor acaba sendo uma intervenção mais restrita para avaliação da qualidade assistencial no subgrupo em que o diagnóstico de choque séptico foi aventada, onde de fato estas medidas estão indicadas (SEYMOUR et al., 2016).

O estudo realizado por Blanco e colaboradores (2008) demonstrou que a administração de antimicrobianos foi apropriada em 78,9% dos casos de sepse grave o que corrobora com os achados deste estudo com 97% de aderência ao *bundle*.

6.6 LINHA DE CUIDADO EM SEPSE

As novas definições da CSS - Campanha de Sobrevivência a Sepsis recomendam que todas as instituições possuam estratégias e o gerenciamento de pacientes com sepsis (MACHADO et al., 2019). A implementação de protocolos gerenciados na linha de cuidado da sepsis, baseados nas diretrizes, causam um impacto na evolução e sobrevida destes pacientes (MACHADO et al., 2019), como demonstrado na publicação do ILAS (2019), que mostra uma redução na letalidade de 55% para 26% no trimestre avaliado, além da redução de custo através de uma análise farmacoeconômica.

O estudo de Medeiros e colaboradores (2015) relata que o protocolo clínico multiprofissional deve ser entendido por todos os profissionais e a importância dessas estratégias dentro da instituição, que devem ser acompanhadas por meio de indicadores de processo e de resultados, para que sejam avaliados o perfil e comportamento da equipe à adesão às boas práticas em saúde preconizadas pela instituição ou pelos guidelines, que devem ser acompanhados periodicamente.

O estudo de Rivers e colaboradores (2001) mostrou que a implementação de um protocolo guiado por metas a mortalidade de pacientes com sepsis grave foi reduzida para 16% e destacou a necessidade do cumprimento dos *bundles*, principalmente nas primeiras horas de diagnóstico.

O estudo de Souza (2018) demonstrou um tempo aproximado de 10 meses para implementação do protocolo gerenciado, que constituiu desde a concepção até a coleta de dados. Este mesmo estudo relata que ocorreu uma melhoria da assistência aos pacientes com redução da taxa de permanência hospitalar de 16 dias para 13,7 dias e uma redução de mortes associadas à sepsis na pré-intervenção de 36% para 26%.

A alta rotatividade de colaboradores dentro da instituição pode ser um desafio ao implementar e gerenciar uma linha de cuidado, isto pode ocorrer devido à resistência do corpo clínico a aderir às medidas propostas e ao tempo hábil para treinamento e entendimento de novos colaboradores (MACHADO et al., 2019; MEDEIROS et al., 2015; SOUZA, D. R. X. de, 2018).

Em nível nacional, em 2017, foi realizado um estudo que avaliou 63 instituições públicas e privadas em todo o país, a partir do banco de dados do ILAS, e reportou que as estratégias implementadas (criação de um time de sepsis, treinamentos, estratégias de auditoria/feedback, entre outros) foram associadas com maior conformidade com *bundles* de tratamento da sepsis e com redução do número de mortes, que foi sustentada pelo menos no primeiro ano de intervenção (MACHADO et al., 2017).

Em relação aos dados gerenciais observados, poderiam ser propostas algumas medidas de intervenção objetivando um aumento do índice de conformidade as recomendações do bundle de primeira hora, principalmente relacionado a coleta de hemocultura, tendo como meta (80%) e aumento da expansão volêmica nos pacientes com choque séptico com uma meta de 80%, alinhado a um objetivo geral de redução de 10% da mortalidade de 35% para 25%.

Algumas limitações podem ser apontadas como o fato de ser um estudo unicêntrico de um hospital privado. Contudo, o objetivo foi avaliar os indicadores que podem ser gerados para monitorização da qualidade assistencial a partir de uma linha de cuidado criada em um hospital isolado. Houve um perda considerável de pacientes (7%) sem informação ou exames laboratoriais adequados no prontuário para aplicação dos escores (SOFA, qSOFA e SIRS).

7. CONCLUSÃO

A sepse representa importante causa de ocupação dos leitos de terapia intensiva. O quick SOFA parece mais adequado que o SIRS para triagem de pacientes com suspeita de sepse. A classificação atual (sepsis-3) divide os pacientes em sub-grupos (infecção sem disfunção de órgãos, sepse e choque séptico) com prognósticos bem distintos. O cumprimento do *bundle* da primeira hora é uma ferramenta que permite avaliar a qualidade assistencial prestada no contexto da sepse

REFERÊNCIAS

- ALBERTI, C. et al. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. **Intensive Care Medicine**, v. 28, n. 2, p. 108–121, 2002.
- ANDREWS, B. et al. Sepsis clinical criteria in emergency department patients admitted to an intensive care unit: an external validation study of quick sequential. **Journal of Critical Care**, v. 34, n. 1, p. 1–10, 2017. Disponível em: <<http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00003246-200810000-00012>>.
- ANGUS, D. C. et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. **Critical care medicine**, v. 29, n. 7, p. 1303–1310, 2001.
- ANNETTA, M. et al. Use of corticosteroids in critically ill septic patients : a review of mechanisms of adrenal insufficiency in sepsis and treatment. **Current drug targets**, v. 10, n. 9, p. 887–894, 2009.
- BARRETO, F. M. C. et al. Sepsis in a university hospital: a prospective study for the cost analysis of patients' hospitalization. **Rev Esc Enferm USP**, v. 50, n. 2, p. 302–308, 2016.
- BARROS, L. L. dos S.; MAIA, C. do S. F.; MONTEIRO, M. C. Fatores de risco associados ao agravamento de sepse em pacientes em Unidade de Terapia Intensiva. **Cadernos Saúde Coletiva**, v. 24, n. 4, p. 388–396, 2016. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1414-462X2016000400388&lng=pt&tlng=pt>.
- BEALE, R. et al. Promoting global research excellence in severe sepsis (PROGRESS): Lessons from an international sepsis registry. **Infection**, v. 37, n. 3, p. 222–232, 2009.
- BLANCO, J. et al. Incidence, organ dysfunction and mortality in severe sepsis: A Spanish multicentre study. **Critical Care**, v. 12, n. 6, p. 1–14, 2008.
- BRABRAND, M.; HAVSHØJ, U.; GRAHAM, C. A. Validation of the qSOFA score for identification of septic patients: A retrospective study. **European Journal of Internal Medicine**, v. 36, p. e35–e36, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2016.09.004>>.
- CARIBÉ, R. A. **Sepse e choque séptico em adultos de unidade de terapia intensiva: aspectos epidemiológicos, farmacológicos e prognósticos**. 2013. 167 f. Universidade Federal de Pernambuco, 2013.
- CARVALHO, P. R. a; TROTTA, E. D. a. Avanços no diagnóstico e tratamento da sepse Advances in sepsis diagnosis and treatment. **Jornal de Pediatria**, v. 79, p. 195–204, 2003.
- CARVALHO, R. H. et al. Sepse, sepse grave e choque séptico: Aspectos clínicos, epidemiológicos e prognóstico em pacientes de unidade de terapia intensiva de um hospital universitário. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 43, n. 5, p. 591–

593, 2010.

DE SOUZA, D. C.; BRANDÃO, M. B.; PIVA, J. P. From the international pediatric sepsis conference 2005 to the sepsis-3 consensus. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 30, n. 1, p. 1–5, 2018.

DELLINGER, R.; LEVY, M.; RHODES, A. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. **Intensive care ...**, v. 41, n. 2, p. 580–637, 2013. Disponível em:
<<http://www.vollman.com/pdf/ersepsis.pdf%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23353941%5Cnhttp://link.springer.com/article/10.1007/s00134-012-2769-8>>.

DELLINGER, R. P. et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. 2008, [S.l: s.n.], 2008. p. 296–327.

DELLINGER, R. P. et al. Surviving Sepsis Campaign. **Critical Care Medicine**, v. 41, n. 2, p. 580–637, 2013. Disponível em:
<<http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00003246-201302000-00024>>.

_____. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. **Intensive Care Medicine**, v. 30, n. 4, p. 536–555, 2004.

DOMBROVSKIY, V. Y. et al. Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: A trend analysis from 1993 to 2003. **Critical Care Medicine**, v. 35, n. 5, p. 1244–1250, 2007.

EINLOFT, P. R. et al. Perfil epidemiológico de dezesseis anos de uma unidade de terapia intensiva pediátrica. **Revista de Saude Publica**, v. 36, n. 6, p. 728–733, 2002.

FARIA, A. L. S.; FILHO, P. P. G.; RIBAS, R. M. Sepse grave e choque séptico na unidade de terapia intensiva de adultos do hospital de clínicas da Universidade Federal de Uberlândia : avaliação dos critérios de definição , etiologia e fenótipos de resistência. **Saúde Coletiva**, v. 8, n. 49, p. 83–87, 2011.

FARIAS, L. L.; JUNIOR, F. M. L. P. .; BRAIDE, A. S. G.; MACIEIRA, C. L.; ARAÚJO, M. V. U. M.; VIANA, M. C. C.; CORREIA, J. W. PERFIL CLÍNICO E LABORATORIAL DE PACIENTES COM SEPSE, SEPSE GRAVE E CHOQUE SÉPTICO ADMITIDOS EM UMA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA. **Rev. Saúde Pública Santa Cat., Florianópolis**, v. 6, n. 3, p. 50–60, 2013.

_____. Sepse Grave E Choque Séptico Admitidos Em Uma. **Rev. Saúde Pública Santa Cat., Florianópolis**, v. 6, n. 3, p. 50–60, 2013.

FEIJÓ, C. A. R. et al. Morbimortalidade do idoso internado na Unidade de Terapia Intensiva de Hospital Universitário de Fortaleza. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 18, n. 3, p. 263–267, 2006.

FILHO, R. R. et al. Blood Lactate Levels Cutoff and Mortality Prediction in Sepsis—Time for a Reappraisal? a Retrospective Cohort Study. **Shock**, v. 46, n. 5, p. 480–485, 2016. Disponível em: <<http://insights.ovid.com/crossref?an=00024382-201611000-00003>>.

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**, v. 21, n. 1, p. 73, 2017. Disponível em: <<http://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-017-1658-5>>.

HAYDAR, S. et al. Comparison of QSOFA score and SIRS criteria as screening mechanisms for emergency department sepsis. **American Journal of Emergency Medicine**, v. 35, n. 11, p. 1730–1733, 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.ajem.2017.07.001>>.

INSTITUTO LATINO AMERICANO PARA ESTUDOS DA SEPSE (ILAS). Implementação de protocolos gerenciados sepse 2018. p. 9, 2019.

_____. **Sepse: um problema de saúde pública**. [S.l: s.n.], 2014. Disponível em: <<http://www.diamundialdasepse.com.br/assets/arquivos/livro-um-problema-de-saude-publica.pdf>>.

ISOLA, J. G. M. P. **Parâmetros clínicos e laboratoriais relacionados ao prognóstico em cães com gastroenterite hospitalizados**. 2014. 155 f. Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, 2014.

JUNCAL, V. R. et al. Impacto clínico do diagnóstico de sepse à admissão em UTI de um hospital privado em Salvador, Bahia. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 37, n. 1, p. 85–92, 2011. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132011000100013&lng=pt&tlng=pt>.

JÚNIOR, E. et al. Incidência De Sepse Nosocomial Em Adultos De Uma Unidade De Terapia Intensiva, Tubarão (Sc), Em 2013. **Arq. Catarin Med.**, v. 46, n. 4, p. 17–26, 2017.

KOURY, J. C. de A.; LACERDA, H. R.; NETO, A. J. de B. Características da População com Sepse em Unidade de terapia intensiva de Hospital terciário e Privado da Cidade do Recife *. **Rbti**, v. 18, n. 1, p. 52–58, 2006.

LEVY, M. M. et al. Surviving Sepsis Campaign: association between performance metrics and outcomes in a 7.5-year study. **Intensive Care Medicine**, v. 40, n. 11, p. 1623–1633, 2014.

LIMA-COSTA, M. F.; PEIXOTO, S. V.; GIATTI, L. Tendências da mortalidade entre idosos brasileiros (1980 - 2000). **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 13, n. 4, p. 217–228, 2010.

MACHADO, F. R. et al. Quality improvement initiatives in sepsis in an emerging country: Does the institution's main source of income influence the results? an analysis of 21,103 patients. **Critical Care Medicine**, v. 45, n. 10, p. 1650–1659, 2017.

_____. Roteiro de implementação de protocolo assistencial gerenciado de sepse. Programa de melhoria de qualidade. **Instituto Latino Americano de Sepse**, v. 5, p. 39, 2019.

MEDEIROS, A. P. De et al. Implementação de um protocolo clínico gerenciado de sepse grave e choque séptico. **Revista Qualidade HC**, p. 109–120, 2015.

MOURA, J. M. et al. Diagnóstico de sepse em pacientes após internação em unidade de terapia intensiva. v. 24, n. 3, p. 55–60, 2003.

NGUYEN, H. B. et al. Early goal-directed therapy in severe sepsis and septic shock: Insights and comparisons to ProCESS, ProMiSe, and ARISE. **Critical Care**, v. 20, n. 1, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1186/s13054-016-1288-3>>.

NORITOMI, D. T. et al. Implementation of a multifaceted sepsis education program in an emerging country setting: Clinical outcomes and cost-effectiveness in a long-term follow-up study. **Intensive Care Medicine**, v. 40, n. 2, p. 182–191, 2014.

OLIVEIRA, D. C. De et al. Sepse no Pós-Operatório de Cirurgia Cardíaca : Descrição do Problema. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 94, n. 3, p. 352–356, 2010.

OSBORN, T. M. Severe Sepsis and Septic Shock Trials (ProCESS, ARISE, ProMiSe): What is Optimal Resuscitation? **Critical Care Clinics**, v. 33, n. 2, p. 323–344, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ccc.2016.12.004>>.

PENINCK, P. P.; MACHADO, R. C. Implementation of Sepsis Algorithm By Nurses in the Intensive Care Unit. v. 13, n. 1, p. 187–99, 2012.

PEREIRA JÚNIOR, G. A. et al. Fisiopatologia da sepse e suas implicacoes terapeuticas. **Medicina**, v. 31, n. 3, p. 349–362, 1998.

RIVERS, E. et al. EARLY GOAL-DIRECTED THERAPY IN THE TREATMENT OF SEVERE SEPSIS AND SEPTIC SHOCK. **The New England journal of medicine**, v. 345, n. 19, p. 1368–1377, 2001.

SALES JÚNIOR, J. A. L. et al. Sepse Brasil: Estudo Epidemiológico da Sepse em Unidades de terapia intensiva Brasileiras* An Epidemiological Study of Sepsis in Intensive Care Units. Sepsis Brazil Study. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 18, n. 1, p. 9–17, 2006.

SALLES, M. J. C. et al. Síndrome da resposta inflamatória sistêmica/sepse – revisão e estudo da terminologia e fisiopatologia. **Revista Associação Médica Brasileira**, v. 45, n. 1, p. 86–92, 1999.

SEYMOUR, C. W. et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis. **Jama**, v. 315, n. 8, p. 762, 2016. Disponível em: <<http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2016.0288>>.

_____. Time to Treatment and Mortality during Mandated Emergency Care for Sepsis. **New England Journal of Medicine**, v. 376, n. 23, p. 2235–2244, 2017. Disponível em: <<http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1703058>>.

SHANKAR-HARI, M.; PHILLIPS, G. S.; LEVY, M. L.; SEYMOUR, C. W.; LIU, V. X.; DEUTSCHMAN, C. S.; ANGUS, D. C.; RUBENFELD, G. D.; SINGER, M. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock. **Jama**, v. 315, n. 8, p. 775, 2016. Disponível em: <<http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2016.0289>>.

_____. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock (Sepsis 3). **Jama**, v. 315, n. 8, p. 775–787, 2016. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26903336>>.

SILVA, E. et al. Brazilian Sepsis Epidemiological Study (BASES study). **Critical care**

(London, England), v. 8, n. 4, p. R251–R260, 2004.

SILVA, E.; OTHERO, J. B. Consenso Brasileiro de Seps. **Revista Brasileira Terapia Intensiva**, v. 16, n. 2, p. 96–256, 2004.

SIMPSON, N.; LAMONTAGNE, F.; SHANKAR-HARI, M. Septic shock resuscitation in the first hour. **Current Opinion in Critical Care**, v. 23, n. 6, p. 561–566, 2017. Disponível em: <<http://insights.ovid.com/crossref?an=00075198-201712000-00018>>.

SIQUEIRA-BATISTA, R. et al. Seps: atualidades e perspectivas. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 23, n. 2, p. 207–216, 2011.

SOUZA, D. R. X. de. **Avaliação e melhoria do provesso de cuidado do paciente com sepse em um serviço de emergência**. 2018. 50 f. Universidade Federal do Rio Grande do Norte, 2018. Disponível em:

<https://repositorio.ufrn.br/jspui/bitstream/123456789/26590/1/Avaliaçãomelhoriaprocessosouza_2018.pdf>.

SZAKMANY, T. et al. Defining sepsis on the wards: results of a multi-centre point-prevalence study comparing two sepsis definitions. **Anaesthesia**, v. 55, p. 1–10, 2017. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/anae.14062>>.

TANRIOVER, M. D. et al. Epidemiology and outcome of sepsis in a tertiary-care hospital in a developing country. **Epidemiology and Infection**, v. 134, n. 2, p. 315–322, 2006.

TILNEY NL, BAILEY GL, M. A. Sequential system failure after rupture of abdominal aortic aneurysms: anunsolved problem in postoperative care. **Annals of surgery**, v. 178, n. 178, p. 117–122, 1973.

VAN VUGHT, L. A. V. et al. Incidence, risk factors, and attributable mortality of secondary infections in the intensive care unit after admission for sepsis. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 315, n. 14, p. 1469–1479, 2016.

VIANA, R. A. P. P.; MACHADO, F. R.; SOUZA, J. L. A. **Sepse um problema de Saúde Pública. A atuação e colaboração da Enfermagem na rápida indentificação e tratamento da doença**. [S.l: s.n.], 2016. Disponível em: <<http://www.coren-sp.gov.br/sites/default/files/sepse.pdf>>.

VINCENT, J.-L. et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. **Critical care medicine**, v. 34, n. 2, p. 344–53, 2006. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16424713>>.

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**, v. 34, n. 9, p. 1788–1793, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2016.06.015>>.

WESTPHA, A. K. P. D. P. J. F. E. S. G. A. Estimativa do impacto econômico da implantação de um protocolo hospitalar para detecção e tratamento precoce de sepse grave em hospitais públicos e privados do sul do Brasil. **Rev Bras Ter Intensiva**, v. 22, n. 3, p. 213–219, 2010.

WHITTAKER, S.-A. et al. Epidemiology and outcomes in patients with severe sepsis

admitted to the hospital wards. **Journal of Critical Care**, v. 30, n. 1, p. 78–84, 2015.
Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0883944114002883>>.

YOSHIHARA, J. C. et al. Análise descritiva dos pacientes com sepse grave ou choque séptico e fatores de risco para mortalidade. **Semina: Ciências Biológicas e da Saúde**, v. 32, n. 2, p. 127–134, 2011. Disponível em:
<<http://www.uel.br/revistas/uel/index.php/seminabio/article/view/3508>>.

ANEXO A- Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da FMRP-USP

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA
DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Ribeirão Preto, 11 de maio de 2017

Ofício nº 1385/2017
CEP/MGV

Prezados Senhores,

O trabalho intitulado **"AVALIAÇÃO DO IMPACTO INSTITUCIONAL DA UTILIZAÇÃO DA NOVA DEFINIÇÃO DE SEPSE (SEPSIS-III) COMPARADA COM A DEFINIÇÃO TRADICIONAL (SIRS) EM PACIENTES HOSPITALIZADOS COM SEPSE DE UM HOSPITAL PÚBLICO VERSUS UM HOSPITAL PRIVADO"** – versão 2, de 25/04/2017, foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, em sua 449ª Reunião Ordinária realizada em 08/05/2017 e enquadrado na categoria: APROVADO, bem como a solicitação de dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, de acordo com o Processo HCRP nº 3213/2017.

Este Comitê segue integralmente a Conferência Internacional de Harmonização de Boas Práticas Clínicas (ICH-GCP), bem como a Resolução nº 466/12 CNS/MS.

Lembramos que devem ser apresentados a este CEP, o Relatório Parcial e o Relatório Final da pesquisa.

Atenciosamente,

DRª. MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
Coordenadora do Comitê de Ética em
Pesquisa do HCRP e da FMRP-USP

Ilustríssimos Senhores
CARLOS HENRIQUE MIRANDA (Orientador)
ALEX JÚNIOR FERREIRA
Depto. de Clínica Médica

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
Campus Universitário – Monte Alegre
14048-900 – Ribeirão Preto – SP

Comitê de Ética em Pesquisa de HCRP e FMRP-USP
FMA 00002733; IRD-00002188 e
Registro Plataforma Brasil (CONEP nº 5440)
(016) 3382-2226
cep@hcrp.usp.br

www.hcrp.usp.br

ANEXO B – Autorização do Hospital São Lucas para realização do estudo

TERMO DE AUTORIZAÇÃO DA INSTITUIÇÃO

Eu, Dr. Vanderlei Fellippe de Almeida, abaixo assinado, gerente médico responsável pelo Hospital São Lucas, e Enf. Taisa Melo Monteiro Chenci, Gerente de Práticas Assistenciais responsável pelo Hospital São Lucas, autorizamos a realização do estudo "Avaliação do impacto institucional da utilização da nova definição de SEPSE (SEPSIS-III) comparada com a definição tradicional (SIRS) em pacientes hospitalizados com sepse de um hospital público vs. um hospital privado" a ser conduzido pelos pesquisadores abaixo relacionados. Fomos informados pelo responsável do estudo sobre as características e objetivos da pesquisa, bem como das atividades que serão realizadas na instituição que represento. Esta instituição está ciente de suas corresponsabilidades como instituição coparticipante do presente projeto e de seu compromisso no resguardo da segurança e do bem-estar dos participantes de pesquisa envolvidos, dispondo de infraestrutura necessária para a garantia de tal segurança e bem-estar.

Ribeirão Preto, 1º de fevereiro de 2017.

Dr. Vanderlei Fellippe de Almeida
Gerente Médico
Grupo São Lucas
CRM 45.244

Assinatura e carimbo do Responsável Institucional

Taisa Melo Monteiro
ENFERMEIRA
COREN-SP 71.77

Taisa Melo Monteiro

Assinatura e carimbo do Gerente de Práticas Assistenciais

Lista Nominal de Pesquisadores:
Farmacêutico Alex Júnior Ferreira
Prof. Dr. Carlos Henrique Miranda

ANEXO C- Aprovação do Centro de Estudos da FMRO - USP

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO UNIDADE DE EMERGÊNCIA CENTRO DE ESTUDOS DE EMERGÊNCIA EM SAÚDE
Fone: (16) 36021225 / Fax: (16) 36021248 cees@hcrp.fmrp.usp.br www.hcrp.fmrp.usp.br		Rua Bernardino de Campos, 1000 14015-130 Ribeirão Preto SP

CENTRO DE ESTUDOS DE EMERGÊNCIA EM SAÚDE DA U.E.- HCFMRP-USP**PARECER**

O trabalho intitulado **“Avaliação do impacto institucional da utilização da nova definição de SEPSE (SEPSIS-III) comparada com a definição tradicional (SIRS) em pacientes hospitalizados com sepse de um hospital público vs. um hospital privado”**, apresentado sob a responsabilidade do Prof^o Dr^o. Carlos Henrique Miranda como Projeto de Pesquisa a ser realizado na Unidade de Emergência, pelo farmacêutico clínico UTI do Hospital São Lucas RP Alex Júnior Ferreira, foi aprovado pelo Conselho Científico do CIES.

Ribeirão Preto, 10 de fevereiro de 2017.

Prof. Dr. OCTÁVIO MARQUES PONTES NETO
Coordenador do CEES UE-HCFMRP-USP

ANEXO D - Fluxo de Sepse 2017 - Hospital São Lucas

<h2 style="margin: 0;">FLUXOGRAMA</h2>	Cód: FLX- 145 Revisão: 04 Página 1 de 2	Unidade(s): INSTITUCIONAL Data de início: 11/04/2011 Data desta versão: 03/02/2017
Referência: Atendimento a Sepse	Elaborador / Função: Dra. Juliana Paitach Médica Coordenadora das UTIs Adulto Enfo. Danilo Damasceno da Silva Coordenador do PA Enfa. Mariana Cadelca Leone Enfermeira da UTI Adulto Enfa. Silvana Rodrigues V. Teixeira Coordenadora da Clínica Médica e Cirúrgica Lucilena Françolin Gerente de Qualidade Edmar Oliveira Gerente do RD Diagnóstico	Aprovador / Função: Dr. Augusto Cesar Passanezi Gerente Médico Enfa. Taisa M. Monteiro Gerente de Práticas Assistenciais Dr. Roberto Cardoso de O. Santos Diretor de Práticas Médicas Assistenciais

```

graph TD
    A([Identificação de dor ou mais sinais de SIRS]) --> B[Abre Ficha e Acionar o médico]
    B --> C{Infecção presumida ou clinicamente manifesta em alguma topografia?}
    C -- NÃO --> D([Discutir outros diagnósticos e terapia específica.])
    C -- SIM --> E[Coletar Exa Protocolo + antibioticoterapia após coletado exame para cultura.]
    E --> F{Sepse confirmada?}
    F -- NÃO --> G([Monitoramento do tratamento, com avaliação diária do antibiótico (Suspensão, escalonamento ou descalonamento)])
    F -- SIM --> H{Hiperlactatemia (lactato ≥ 2 mmol/l ou PAS < 90mmHg)}
    H -- NÃO --> G
    H -- SIM --> I[Prova Volêmica (30ml/kg de solução cristalóide)]
    I --> J{Mantém Hipotensão?}
    J -- NÃO --> K([Seguir tratamento para Sepse e avaliar internação em unidade de terapia intensiva.])
    J -- SIM --> L([Seguir Tratamento para Choque Séptico com avaliação diária do antibiótico (Suspensão, escalonamento ou descalonamento) e INDICAR internação em Unidade de Terapia Intensiva (UTI).])
          
```

SINAIS CLÍNICOS:
 FC ≥ 90 ou ≤ 50
 FR ≥ 20 ou ≤ 10
 TEMP ≥ 38,3°C ou ≤ 36°C
 PAS ≥ 90
 PAD ≥ 60

LEUCOCITOSE ≥ 12000 ou LEUCOPENIA ≤ 4000
 GLICOSE ≥ 140 (Ausência de Diabetes Mellitus)

ALTERAÇÃO DO ESTADO MENTAL: CEFALÉIA COM RIGIDEZ DE NUCA, AGITAÇÃO, CONFUSÃO, SONOLÊNCIA

ATENÇÃO a partir da suspeita o antibiótico deverá ser feito em até 1h

SE PACIENTE DE PRONTO ATENDIMENTO NECESSÁRIO INTERNAÇÃO HOSPITALAR

Qualquer dúvida referente ao protocolo, consultar o médico infectologista

DATA - ELABORAÇÃO 31/03/2011	DATA - APROVAÇÃO 31/03/2011	DATA - VIGÊNCIA 11/04/2011
---------------------------------	--------------------------------	-------------------------------

Rua Bernardino de Campos, 1426 – Vila Seixas – Ribeirão Preto, SP

COPIA CONTROLADA

ANEXO E- Formulário de abertura do protocolo de Sepsis - Hospital São Lucas

ACOMPANHAMENTO DO PROTOCOLO DA SÉPSE

ETIQUETA

DATA DA DETECÇÃO DA SIRS/SEPSE: ____/____/____

SETOR: _____

DIAGNÓSTICO INICIAL: _____ PESO ESTIMADO: _____ KG

2 ou mais sinais de alerta para identificação de SIRS	Valores Observados	
<ul style="list-style-type: none"> •Febre (temperatura central > 38,3°C) •Hipotermia (temperatura central < 36°C) •Frequência cardíaca > 90/min ou > 2 DP acima do valor normal para a idade •Taquipnéia •Alterações do estado mental •Edema importante ou balanço hídrico positivo (>20 ml/kg em 24 hs) •Hiperglicemia (glicemia >120 mg/dL) na ausência de diabetes 	PA _____ mm/hg Pulso _____ bpm Temp _____ °C F. Resp. _____ rpm	- Edema importante ou balanço hídrico positivo (>20 ml/kg em 24 hs) () Sim () Não - Alterações do estado mental () Sim () Não - Hiperglicemia (glicemia >120 mg/dL) na ausência de diabetes () Sim () Não
1- HORÁRIO DE IDENTIFICAÇÃO DA SIRS		Hs
2- MÉDICO QUE AVALIOU _____ HS SEPSE () SEPSE GRAVE () CHOQUE SÉPTICO () SE MÉDICO "NÃO" AVALIOU JUSTIFICATIVA: _____		
3- REAVALIAÇÃO EM ATÉ 6 HS () SIM () NÃO		
4- HORÁRIO DE IDENTIFICAÇÃO DA SEPSE GRAVE		HS
5- HORÁRIO DO INÍCIO DA CONDUTA MÉDICA		Hs
6- HORÁRIO DE INÍCIO DA REPOSIÇÃO VOLÊMICA * INÍCIO _____HS VOLUME INFUNDIDO: _____ML SE NÃO USAR VOLUME JUSTIFICAR: _____		
7- HORÁRIO DA COLETA DO SANGUE (LACTATO E OUTROS) - HORÁRIOS: COLETA _____HS RESULTADO _____HS		
8- HORÁRIO DO INÍCIO DA ADMINISTRAÇÃO DO ANTIBIÓTICO		HS
ENCAMINHADO PARA (SETOR): _____ TEMPO DE INTERNAÇÃO _____ DIAS CONDIÇÕES DE SAÍDA: ALTA () ÓBITO () REGULAÇÃO () - DATA: ____/____/____		
NOME DO RESPONSÁVEL PELO PREENCHIMENTO		
*Reposição volêmica = mínimo de 20ml/kg de peso		