UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

ESCOLA DE ENFERMAGEM DE RIBEIRÃO PRETO

LAURA MENEZES SILVEIRA

Caracterização sociodemográfica e clínica e variabilidade glicêmica
de pacientes com sepse grave e choque séptico internados em uma
Unidade de Terapia Intensiva

RIBEIRÃO PRETO

2014

LAURA MENEZES SILVEIRA

Caracterização sociodemográfica e clínica e variabilidade glicêmica
de pacientes com sepse grave e choque séptico internados em uma
Unidade de Terapia Intensiva

I

(Versão Corrigida)

Dissertação apresentada à Escola de
Enfermagem de Ribeirão Preto da
Universidade de São Paulo, para obtenção do
título de Mestre em Ciências, Programa de
Pós-Graduação Enfermagem Fundamental.

Linha de pesquisa: Processo de Cuidar do
Adulto com Doenças Agudas e Crônico-
Degenerativas.

Orientador: Angelita Maria Stabile

RIBEIRÃO PRETO

2014

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

Silveira, Laura Menezes

Caracterização sociodemográfica e clínica e variabilidade glicêmica de pacientes com sepse grave e choque séptico internados em uma Unidade de Terapia Intensiva. Ribeirão Preto, 2014.

94 p. : il. ; 30 cm

Dissertação de Mestrado, apresentada à Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Enfermagem Fundamental.

Orientador: Angelita Maria Stabile

1. Choque Séptico. 2. Sepse Grave. 3. Variabilidade Glicêmica. 4. Unidade de Terapia Intensiva. 5. Paciente Crítico.

SILVEIRA, Laura Menezes

Caracterização sociodemográfica e clínica e variabilidade glicêmica de pacientes com sepse grave e choque séptico internados em uma Unidade de Terapia Intensiva.

Dissertação apresentada à Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Mestre em Ciências, Programa de Pós-Graduação Enfermagem Fundamental.

Aprovado em/...../.....

Comissão Julgadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

DEDICATÓRIA

Aos meus pais Júlio e Silvana, pelo amor e apoio incondicional, pelo estímulo e dedicação à minha formação educacional e por me ensinarem a enfrentar a vida com dignidade, simplicidade, humildade e honestidade. Agradeço por acreditarem nos meus sonhos, fazer parte deles e permanecerem presentes na superação dos meus medos e limitações. É imensurável o amor e gratidão que sinto.

AGRADECIMENTOS

À Deus pela oportunidade de conhecer pessoas tão especiais e guiar meu caminho na busca e realização dessa conquista.

À minha orientadora Dr^a Angelita Maria Stabile pelo companheirismo, pela franqueza, tolerância e por ser tão humana no decorrer desse período, tornando a convivência leve e amiga. Obrigada por confiar no meu trabalho e ajudar na realização desse sonho através dos seus saberes; tenha todo o meu respeito e admiração.

Ao Dr Anibal Basile por autorizar a realização desse estudo na Unidade de Terapia Intensiva a qual é responsável e ser tão solícito aos nossos pedidos.

À Dr^a Carla Regina de Souza Teixeira e a Dr^a Evelin Capellari Cárnio pelas sugestões e contribuições para a elaboração e a realização desse trabalho.

À Professora Miyeko Hayashida e ao estatístico Jonas Bodini Alonso por auxiliarem na construção do banco de dados e nas análises estatísticas.

À equipe do serviço de arquivo médicos do HC pela atenção dispensada durante a coleta de dados facilitando o desenvolvimento desse estudo.

Ao meu namorado Luciano, ao meu irmão Sérgio e todos os amigos que estiveram sempre ao meu lado me motivando e entendendo os momentos de minha ausência.

À minha avó Margarida que no auge dos seus 83 anos de experiência esteve sempre ao meu lado com todo seu carinho e amor incondicional. São pessoas essenciais na minha vida.

Aos meus amigos e colegas de trabalho do Hospital São José, Hospital e Maternidade São Joaquim, Lar São Vicente e IFMUZ- Sul de Minas que se

solidarizaram nos momentos que a tarefa estava árdua. Em especial, as queridas Daniela Cruz, Ana Carla Cotian e a Juliana Campos.

À grandes mulheres que conheci ao longo da vida e aprendi a admirar pela persistência, Dr^a Vilma Contato Rossi, Professora Nilsa Teodoro de Sousa e minha “*teacher*” Juliana Silva que sempre torceram por mim.

A todos que ajudaram e por ventura não tenham sido mencionados, deixo meu agradecimento.

*“É preciso força pra sonhar e perceber
que a estrada vai além do que se vê”.*

Marcelo Camelo – Los Hermanos.

RESUMO EM PORTUGUÊS

SILVEIRA, Laura Menezes. **Caracterização sociodemográfica e clínica e variabilidade glicêmica de pacientes com sepse grave e choque séptico internados em uma Unidade de Terapia Intensiva.** 2014. 92 f. Dissertação (Mestrado). Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2014.

A sepse é uma patologia que desperta interesse crescente em virtude dos altos índices de morbidade e mortalidade e pelo impacto socioeconômico decorrente dos diversos cuidados dispensados ao paciente acometido pela doença. Pressupõe-se que a implementação de cuidados específicos embasados em diretrizes poderiam ser inseridos, avaliados e difundidos no campo da saúde a fim de se obter diagnóstico precoce com maior efetividade terapêutica, minimizando danos à saúde e aumentando a sobrevivência dos pacientes sépticos. Dentre esses cuidados, destaca-se nesse estudo o controle da glicemia durante o quadro séptico e a relação da variabilidade glicêmica com desfecho clínico da doença. O objetivo desse estudo foi traçar o perfil sociodemográfico e clínico e verificar a variabilidade glicêmica dos pacientes com diagnóstico de sepse grave e choque séptico em uma unidade de terapia intensiva (UTI). O método do estudo teve delineamento de abordagem descritiva, exploratório, retrospectivo. Os dados foram obtidos por meio de revisão de prontuários dos pacientes internados em uma UTI para adultos, de um hospital público de cuidados terciários e diagnosticados com sepse grave ou choque séptico no ano de 2012. A variabilidade glicêmica foi avaliada por dois métodos: desvio padrão (DP) e a amplitude média das excursões glicêmicas (MAGE). Foram incluídos no estudo 116 pacientes. A caracterização sociodemográfica e clínica mostrou que a maioria dos pacientes era do sexo masculino (57,8%), com média de idade de 59 anos, 81,9% era da raça branca e 50,9% viviam em união consensual. A comorbidade prevalente foi a hipertensão arterial sistêmica (51,7%) e o tratamento cirúrgico foi a causa mais frequente de internação (55,2%). A maioria apresentou infecção de origem comunitária (66,3%), sendo os fungos leveduriformes os microrganismos mais frequentes (13,7%). A duração média da internação foi de 36,4 (DP = 27,9, mediana=31) dias. A condição dos pacientes ex-tabagistas foi associada ao óbito ($p=0,004$). Entre os pacientes sobreviventes a análise da glicose corporal média mostrou média de 134,6 mg/d e entre os pacientes não sobreviventes a média foi de 154,8 mg/dl. Dos pacientes não sobreviventes 39,8% apresentaram um episódio de hipoglicemia < 60 mg/dl. A ocorrência de episódios de hipoglicemia e hipoglicemia grave foi mais frequente nos pacientes não sobreviventes. Quando comparados com os pacientes não diabéticos os diabéticos apresentaram maior VG. Este estudo demonstrou características semelhantes a outros que investigaram a população crítica com diagnóstico de sepse grave e choque séptico, mostrou que apesar dos avanços no cuidado a esses pacientes, o número de óbitos continua inaceitavelmente alto. Há necessidade do controle glicêmico no paciente com sepse grave e choque séptico, a fim de evitar grande variabilidade nos valores da glicemia.

Palavras chave: Sepse. Choque séptico. Variabilidade glicêmica. Unidade de terapia intensiva. Paciente crítico.

ABSTRACT

SILVEIRA, Laura Menezes. **Sociodemographic and clinical and glycemic variability in patients with severe sepsis and septic shock admitted to an Intensive Care Unit.** 2014. f 92. Thesis (Master). Nursing School of Ribeirão Preto, University of São Paulo, Ribeirão Preto, 2014.

Sepsis is a condition that arouses increasing interest because of the high morbidity and mortality and the socioeconomic impact of the various treatment provided to patients affected by the disease. It is assumed that the implementation of care grounded in specific guidelines could be inserted, evaluated and disseminated in the health field in order to obtain early diagnosis with greater therapeutic effectiveness while minimizing damage to health and increasing survival of septic patients. Among such care, stands out in this study glycemic control during sepsis and the relationship of glycemic variability with clinical outcome of the disease. The aim of this study was to trace the sociodemographic and clinical profile and verify glycemic variability in patients with severe sepsis and septic shock in the intensive care unit (ICU). The method of the study design was descriptive, exploratory and retrospective approach. The data were obtained through review of medical records of patients admitted to an adult ICU of a public tertiary hospital care and diagnosed with severe sepsis or septic shock in 2012. Glycemic variability was assessed by two methods. Standard deviation (SD) and the mean amplitude of glycemic excursions (MAGE). 116 patients were included in the study. The sociodemographic and clinical characterization showed that most patients were male (57.8%), mean age 59 years, 81.9% were white and 50.9% lived in a consensual union. A prevalent comorbidity was hypertension (51.7%) and surgical treatment was the most frequent cause of hospitalization (55.2%). Most patients with infection of Community origin (66.3%), and the yeast fungi the most frequent microorganisms (13.7%). The mean duration of hospitalization was 36.4 (SD = 27.9, median 31) days. The condition of former smokers was associated with death ($p = 0.004$). Among the surviving patients the analysis of average body glucose showed a mean 134.6 mg / from non-surviving patients, the mean was 154.8 mg / dl. Of not surviving patients 39.8% had an episode of hypoglycemia <60 mg / dl. The occurrence of hypoglycemia and severe hypoglycemia was more frequent in non-survivors. Compared with nondiabetic patients, diabetics had higher VG. This study showed similar characteristics to others who investigated the critical population with severe sepsis and septic shock, showed that despite the advances in the care of these patients, the number of deaths remains unacceptably high. There is need of glycemic control in patients with severe sepsis and septic shock, in order to avoid large variability in blood glucose values.

Keywords: Sepsis. Septic shock. Glycemic variability. Intensive care unit. Critical patient.

RESUMEN

SILVEIRA, Laura Menezes. **Variabilidad sociodemográficas y clínicas y de la glucemia en pacientes con sepsis grave y shock séptico ingresados en una Unidad de Cuidados Intensivos**. 2014. f 92. Tesis (Master). Escuela de Enfermería de Ribeirão Preto de la Universidad de São Paulo, Ribeirão Preto, 2014.

La sepsis es una condición que despierta un interés creciente debido a la alta morbilidad y mortalidad y el impacto socioeconómico de los distintos tratamientos a los pacientes afectados por la enfermedad. Se supone que la implementación de la atención basada en directrices específicas podría insertarse, evaluación y difusión en el campo de la salud con el fin de obtener un diagnóstico precoz con mayor eficacia terapéutica y reducir al mínimo los daños a la salud y el aumento de la supervivencia de los pacientes sépticos. Entre esos cuidados, se destaca en este control glucémico estudio durante la sepsis y la relación de la variabilidad de la glucemia con el resultado clínico de la enfermedad. El objetivo de este estudio fue el de trazar el perfil sociodemográfico y clínico y verificar la variabilidad de la glucemia en pacientes con sepsis grave y shock séptico en la unidad de cuidados intensivos (UCI). El método de diseño del estudio fue de enfoque descriptivo, exploratorio y retrospectivo. Los datos se obtuvieron mediante la revisión de historias clínicas de los pacientes ingresados en una UCI de adultos de un hospital de tercer nivel de atención pública y con diagnóstico de sepsis grave o shock séptico en 2012. La variabilidad glucémica fue evaluada por dos métodos. Desviación estándar (SD) y la amplitud media de excursiones glucémico (MAGE). 116 pacientes fueron incluidos en el estudio. La caracterización sociodemográfica y clínica demostró que la mayoría de los pacientes eran hombres (57,8%), edad media de 59 años, 81,9% eran blancos y el 50,9% vivían en unión consensual. La comorbilidad prevalente fue la hipertensión arterial (51,7%) y el tratamiento quirúrgico fue la causa más frecuente de hospitalización (55,2%). La mayoría de los pacientes con infección de origen comunitario (66,3%), y los hongos de la levadura de los microorganismos más frecuentes (13,7%). La duración media de la hospitalización fue de 36,4 (DP = 27,9, mediana=31 días). La condición de ex fumadores se asoció con la muerte ($p = 0,004$). Entre los pacientes que sobreviven al análisis de la glucosa en el cuerpo promedio mostró una media de 134,6 mg / de los pacientes no supervivientes, la media fue de 154,8 mg / dl. De no sobrevivir pacientes 39.8% tenían un episodio de hipoglucemia <60 mg / dl. La aparición de la hipoglucemia y la hipoglucemia severa fue mayor en los no supervivientes. En comparación con los pacientes no diabéticos, los diabéticos tuvieron mayor VG. Este estudio mostró características similares a otros que investigaron la población crítica con sepsis grave y shock séptico, mostró que a pesar de los avances en el cuidado de estos pacientes, el número de muertes sigue siendo inaceptablemente alta. No hay necesidad de control de la glucemia en pacientes con sepsis grave y shock séptico, con el fin de evitar la gran variabilidad de los valores de glucosa en sangre.

Palabras clave: Sepsis. El shock séptico. Variabilidad glucémica. Unidad de cuidados intensivos. Paciente crítico.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características dos pacientes internados com sepse grave ou choque séptico na UTI de um hospital do interior paulista segundo a idade, sexo, raça, coabitação domiciliar, comorbidades e hábitos de vida. Ribeirão Preto, 2012.....	43
Tabela 2 - Tipo de tratamento e origem da infecção de pacientes internados com sepse grave ou choque séptico na UTI de um hospital do interior paulista. Ribeirão Preto, 2012.	44
Tabela 3 - Diagnóstico no momento da internação de pacientes com sepse grave ou choque séptico internados na UTI de um hospital do interior paulista. Ribeirão Preto, 2012.	45
Tabela 4 - Tempo de internação hospitalar, tempo de internação na UTI e tempo de internação na enfermaria e associação com o desfecho em pacientes com sepse grave e choque séptico, sobreviventes e não sobreviventes. Ribeirão Preto, 2012.	46
Tabela 5 - Especialidade da intervenção cirúrgica, frequência, porcentagem de sobreviventes e não sobreviventes. Ribeirão Preto, 2012.	46
Tabela 6 - Frequência do uso de dispositivos invasivos em pacientes sobreviventes e não sobreviventes internados em UTI com sepse grave e choque séptico. Ribeirão Preto, 2012.	47

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Método de seleção dos prontuários.....	37
Figura 2 - Glicose corporal média de pacientes sobreviventes e não sobreviventes com sepse grave e choque séptico internados em UTI. Ribeirão Preto, 2012.....	48
Figura 3 - Tipo de intervenção realizada após cada verificação da glicemia caplar em pacientes internados com sepse grave ou choque séptico. Ribeirão Preto, 2012.....	49
Figura 4 - Tipo de nutrição que o paciente estava recebendo no momento de cada verificação da glicemia. Ribeirão Preto, 2012.....	50
Figura 5 - Variabilidade glicêmica avaliada pelo DP nos pacientes com diagnóstico de sepse grave ou choque séptico, sobreviventes e não sobreviventes. Ribeirão Preto, 2012.	51
Figura 6 - Variabilidade glicêmica avaliada pela MAGE nos pacientes com diagnóstico de sepse grave ou choque séptico, sobreviventes e não sobreviventes. Ribeirão Preto, 2012.	51
Figura 7- Variabilidade glicêmica avaliada pelo DP dos pacientes diabéticos e não diabéticos com diagnóstico de sepse grave ou choque séptico. Ribeirão Preto, 2012.....	52
Figura 8 - Variabilidade glicêmica avaliada pela MAGE dos pacientes diabéticos e não diabéticos com diagnóstico de sepse grave ou choque séptico conforme. Ribeirão Preto, 2012.	53

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AACE – American Association of Clinical Endocrinologists
ACCP - American College of Chest Physicians
ACE – American College Endocrinology
ADA – American Association of Diabetes
Bpm/min – Batimentos por minute
BASES - Estudo Brasileiro de Epidemiologia e Sepsis
CARS – Síndrome da Resposta Anti-inflamatória Compensatória
CDC - Center for Disease Control
CGMS - Sistema de monitorização contínua da glicose
CID- Classificação Internacional de Doenças
DM- Diabetes Mellitus
EU – Estados Unidos
FiO₂ - Fração inspirada de oxigênio
GL - Glicogenólise
GLI – Índice de labilidade glicêmica
GLUCOCONTROL – Glucose Control
GNG- Gliconeogênese
GLUT - Transportador de glicose
ILAS - Instituto Latino Americano de Sepsis
IL1 – Interleucina 1
IL2 – Interleucina 2
IL6 – Interleucina 6
IL8 – Interleucina 8
IL12 – Interleucina 12
LPS – lipopolissacarídeo
LTA – lipotecóico
LTB₄- Leucotrieno B₄
MAGE – Média da amplitude da excursão glicêmica
ml/kg – miligramas por kilo
ml/kg/h – mililitros por kilo por hora
mmHg – milímetros de mercúrio

NE- Nutrição Enteral

NICE-SUGAR- Normoglycemia in Intensive Care Evaluation and Survival Using Glucose Algorithm Regulation

PAF – fator de agregação plaquetária

PAM – Pressão arterial média

PAMPs – Padrão de reconhecimento associado aos patógenos

PMRP - Padrões moleculares relacionados aos patógenos

PaO² - Pressão parcial de oxigênio no sangue

PAS – Pressão arterial sistólica

RI- resistência a insulina

RNI – Razão normalizada internacional

RRP – Receptores de reconhecimento padrão

SCCM – Society of Critical Care Medicine

DP- Desvio Padrão da Média

SDMO – Síndrome da Disfunção de Múltiplos Órgãos

SIDA – Síndrome da Imunodeficiência Aguda

SIRS – Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica

SPSS- Statistical Package for the Social Sciences

SSC – Surviving Sepsis Campaign/ Campanha Sobrevivência a Sepsis

SUS - Sistema Único de Saúde

TLRs – Receptores Toll-like

TNF α – Fator necrose tumoral alfa

TNF β – Fator necrose tumoral beta

TTP – Tempo de tromboplastina parcial

UTI – Unidade de Terapia Intensiva

VG – Variabilidade glicêmica

WISEP- Prospective randomized multicenter study on the influence of colloid vs crystalloid volume resuscitation and of intensive vs conventional insulin therapy on outcome in patients with severe sepsis and septic shock

LISTA DE SÍMBOLOS

> - Maior

< - Menor

μl – Microlitro

μmol/l –Micromol por litro

° C - Celsius

%- sinal de porcentagem

s' - segundos

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	18
1.1 Definições e critérios para diagnóstico da sepse	19
1.2 Aspectos epidemiológicos	23
2 REVISÃO DA LITERATURA	26
2.1 Fisiopatologia da sepse	26
2.2 Sepse, alterações metabólicas e glicemia	29
2.3 Hiperglicemia e Variabilidade glicêmica no paciente séptico ...	31
2 OBJETIVOS.....	34
2.1 Objetivo Geral	34
2.2 Objetivos Específicos	34
3 MÉTODO.....	35
3.1 Delineamento	35
3.2 Local de Estudo	35
3.3 População de estudo	36
3.4 Coleta de dados	38
3.4.1 Avaliação da Glicose corporal média e Variabilidade glicêmica	39
3.5 Análise estatística	40
4 RESULTADOS.....	42
4.1 Caracterização sociodemográfica e clínica	42
4.2 Glicose corporal média e Variabilidade glicêmica	48
5 DISCUSSÃO	54
5.1 Associação das variáveis sociodemográficas e desfecho clínico	54
5.2 Glicose corporal média dos pacientes com sepse grave ou choque séptico	61

5.3 Variabilidade glicêmica e desfecho	64
5.4 Variabilidade glicêmica e diabetes mellitus	66
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	68
7 CONCLUSÃO	69
8 PROPOSIÇÃO	70
REFERÊNCIAS.....	71
APÊNDICES	88
Apêndice A - Instrumento de Coleta de Dados	88
ANEXOS	90
Anexo A – Ofício de solicitação para desenvolvimento da pesquisa na UTI.....	90
Anexo B - Parecer comitê de ética e pesquisa	91
Anexo C – Solicitação de dispensa do Termo de Consentimento Livre e esclarecido.....	93

1 INTRODUÇÃO

A sepse é uma patologia complexa que desperta interesse crescente em virtude dos altos índices de morbidade e mortalidade. Destaca-se ainda pelo impacto socioeconômico decorrente dos diversos cuidados dispensados ao paciente acometido pela doença, sendo este considerado como crítico, e, na maioria das vezes, com necessidade de ser tratado em Unidades de Terapia Intensiva (UTI).

O conhecimento acerca da diversidade de definições que a envolvem, das características das pessoas acometidas, da evolução clínica da doença, dos critérios diagnósticos e tratamentos são pontos de grande relevância que repercutem na qualidade da assistência oferecida e impactam diretamente nos desfechos clínicos. O enfermeiro, é um facilitador do diagnóstico precoce do quadro séptico, além de ser um elo com a equipe médica para que esta inicie precocemente o tratamento do paciente em estado grave. Ele deve ser capaz de acompanhar o paciente em toda sua evolução, reconhecer mudanças, alterações e anormalidades durante a sua permanência na unidade. Pressupõe-se que a implementação de cuidados específicos embasados em diretrizes poderiam ser inseridos, avaliados e difundidos no campo da saúde a fim de se obter diagnóstico precoce com maior efetividade terapêutica, minimizando danos a saúde e aumentando a sobrevida dos pacientes sépticos. Dentre esses cuidados, este estudo, destaca a importância do controle da glicemia durante o quadro séptico a fim de minimizar a variabilidade glicêmica (VG). Acredita-se que a VG uma condição prejudicial ao doente crítico sendo necessário contemplar essas alterações em investigações profundas para obter a significância de seus efeitos. A partir dos resultados, seria possível inserir na assistência esses cuidados como rotina, para prevenir complicações e com intuito de reduzir a mortalidade.

1.1 Definições e critérios para diagnóstico da sepse

O termo sepse é normalmente utilizado de forma genérica, entretanto, ela se apresenta com diferentes níveis de gravidade a depender do tempo decorrido desde as suas primeiras manifestações clínicas. A sepse distingue-se em síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS), sepse, sepse grave, choque séptico e síndrome da disfunção de múltiplos órgãos (SDMO) (American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference, 1992; Bone *et al.*, 1992; Rangel-Frausto, 2005).

Um ponto chave na recuperação dos pacientes com sepse é a pronta identificação dos sinais e sintomas e o início precoce do tratamento. Entretanto, para o diagnóstico precoce é necessário que haja um consenso por parte dos profissionais de saúde acerca das definições. As definições atualmente empregadas consideram que a sepse, sepse grave e o choque séptico representam estágios evolutivos da mesma condição o que não significa necessariamente um aumento da gravidade do processo infeccioso e sim da gravidade da resposta inflamatória sistêmica (RANGEL-FRAUSTO, 2005). Em 1991, as organizações *Society of Critical Care Medicine* (SCCM) e o *American College of Chest Physicians* (ACCP) realizaram um Consenso de Sepse, no qual propuseram uma uniformização da nomenclatura, com o objetivo de diminuir a variabilidade de termos e esclarecer as constantes descobertas e espectros da doença (BONE *et al.*, 1992). Entre esses termos estão: a colonização que se refere à presença de microrganismos em um determinado local, sem que esteja ocorrendo dano ao hospedeiro; a infecção referindo-se a presença de um determinado agente que esteja causando dano ao hospedeiro (está presente resposta inflamatória ao microrganismo) e a bacteremia que ocorre quando bactérias viáveis estão presentes no sangue, podendo esta ser transitória; é possível ainda caracterizar viremia, fungemia e parasitemia (AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS/SOCIETY OF CRITICAL CARE MEDICINE CONSENSUS CONFERENCE, 1992; LEVY *et al.*, 2003).

A presença de agentes patogênicos na corrente sanguínea em conjunto com a resposta inflamatória sistêmica inespecífica do hospedeiro a essa invasão é chamada de SIRS. Apesar de ser considerada a fase inicial da

sepsse, a SIRS não está necessariamente associada à presença de um agente invasor e pode também ocorrer em resposta a lesões variadas como trauma, grandes queimaduras, pancreatite e processos cirúrgicos; a evolução deste quadro associado a uma infecção por um microrganismo suspeita ou confirmada é chamada sepsse; quando a sepsse evolui com complicações e disfunção de órgãos, hipoperfusão tissular, oligúria entre outros agravos é chamada sepsse grave e, ainda, quando associada à disfunção hemodinâmica (hipotensão arterial não responsiva a reposição fluidos) que pode ser precoce, quando dura menos de uma hora (em resposta à infusão de solução cristalóide) ou tardia, com duração maior que uma hora e/ou necessidade de uso de aminas vasoativas, é caracterizada como choque séptico (LEVY et al., 2003).

O choque séptico pode culminar na SDMO que é caracterizada por alterações da função de órgãos de modo que a homeostase não pode ser mantida sem intervenção terapêutica podendo ser primária, se consequente à própria injúria (p. ex., insuficiência respiratória secundária à pneumonia comunitária grave) e secundária, se oriunda não da injúria, mas da resposta orgânica do hospedeiro à condição mórbida (p. ex., síndrome do desconforto respiratório agudo em enfermo com pancreatite aguda necrótica). A SDMO é notavelmente um marcador de mau prognóstico, interferindo negativamente no desfecho de pacientes com infecção (BLOOS; REINHART, 2014).

Além dos critérios para diagnóstico da sepsse estabelecidos em 1991, desde 2001 são levados em consideração os marcadores biológicos, sendo estes adicionados como novos critérios para auxiliar no diagnóstico (LEVY et al., 2003). Assim, para a detecção precoce do quadro séptico, manifestações sistêmicas devem ser consideradas (DELLINGER et al., 2013; SCHORR, ZANOTTI; DELLINGER, 2014), tais como: febre (temperatura corporal $>38,3^{\circ}\text{C}$), hipotermia (temperatura basal $< 36^{\circ}\text{C}$), frequência cardíaca (> 90 bpm/min ou mais do que dois desvio padrão (DP) acima do valor normal para a idade, taquipnéia, estado mental alterado, edema significativo ou balanço fluido positivo (> 20 ml/kg acima de 24hs), hiperglicemia (glicose no plasma > 140 mg/dl ou $7,7$ mmol/l na ausência de diabetes). Também são considerados marcadores inflamatórios tais como leucocitose (contagem de glóbulos brancos $> 12000 \mu\text{l}$), leucopenia (contagem de glóbulos brancos $< 4000 \mu\text{l}$), contagem

de glóbulos brancos normal com mais do que 10% de formas imaturas) proteína C reativa no plasma acima do valor normal, procalcitonina no plasma mais do que dois DP acima do valor normal. Quando a sepse evolui para as condições mais graves são consideradas variáveis hemodinâmicas como hipotensão arterial (PAS < 90 mmHg, PAM < 70 mmHg ou redução de 40 mmHg em adultos ou menos, abaixo do nível normal para a idade; variáveis de disfunção de órgãos como a hipoxemia arterial ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ < 300), oligúria aguda (diurese < 0,5 ml/kg/h por pelo menos 2h apesar da reposição fluida adequada), aumento da creatinina (> 0,5 mg/dl ou 44 $\mu\text{mol/l}$), anormalidades na coagulação (RNI > 1,5 ou TTP > 60 s'), íleo paralítico (ausência de sons intestinais), trombocitopenia (contagem de plaquetas inferior a 100,000 μl^{-1}), hiperbilirrubinemia (bilirrubina no plasma > que 4 mg/dl ou > 70 $\mu\text{mol/l}$) e as variáveis de perfusão tissular: hiperlactatemia (> 1 mmol/l), diminuição do enchimento capilar ou mosqueamento) (LEVY et al., 2003; DELLINGER et al., 2013).

Além das definições e dos critérios para o diagnóstico dessa patologia, as características do indivíduo, como a presença de doenças crônicas, idade avançada, sexo masculino e raça negra parecem estar particularmente relacionadas com o desenvolvimento da sepse (MAYR, 2014). Diante desses aspectos também foi criado o sistema "PIRO" com intuito de desenvolver de um sistema de estagiamento para a sepse que caracterize melhor a síndrome, levando em consideração as condições *predisponentes* "P" à patologia como fatores genéticos, doenças pré-existent; a natureza dos *insultos* "I" podendo este ser trauma, isquemia, infecção entre outros; a magnitude da *resposta* "R" do hospedeiro que considera os marcadores genéticos, mediadores específicos concomitantes à disfunção; e falência *orgânica* "O" (LEVY et al., 2003). O conceito PIRO é útil para a classificação dos pacientes sépticos, visando o desenvolvimento de estudos para a compreensão da fisiopatologia e o aprimoramento da terapêutica (ROSOLEM et al., 2010).

A formalização dos conceitos e definições e a evolução das pesquisas voltadas para essa temática tornaram-se crescentes na última década, com intuito de minimizar os agravos e impactos sociais decorrentes da sepse, assim, houve também a otimização da abordagem ao paciente com empenho da SCCM e da *European Society of Intensive Care Medicine* no *International*

Sepsis Forum as quais promoveram discussões que culminaram na formação de um Comitê Internacional o qual lançou a “*Surviving Sepsis Campaign*” (Campanha Sobrevivendo à Sepse – SSC) que objetivava reduzir a mortalidade por sepse em 25% até o ano de 2010, utilizando abordagens rápidas com ações terapêuticas precoces e protocolizadas. A partir de 2002, foi divulgado o “*Clinical Management Guidelines*”, um guia/protocolo para direcionar o diagnóstico e tratamento do paciente com sepse grave ou choque séptico. O *guideline* foi posteriormente revisado em 2004, 2008 e mais recentemente, em 2012, pois, apesar de ter ocorrido uma redução nos casos de sepse e de óbitos em todo mundo como previsto pela SSC a meta não foi alcançada no período determinado.

A SSC preconiza no *guideline* medidas que devem ser implementadas no tratamento de sepse imediatamente após o diagnóstico, são elas: ressuscitação inicial, antibioticoterapia, fluidoterapia, controle da fonte da infecção, administração de vasopressores, controle da infecção, terapia inotrópica, corticosteróides, administração de hemoderivados (eritrócitos e plaquetas), ventilação mecânica, sedação, analgesia, bloqueio neuromuscular, profilaxia de trombose venosa profunda, controle glicêmico, aporte nutricional, substituição renal, tratamento com bicarbonato e profilaxia de úlcera por estresse. Essas medidas devem ser iniciadas conforme a necessidade e prioridade do paciente e são agrupadas em *bundles* ou “pacotes”, os quais contêm intervenções que são recomendadas nas primeiras 3 horas e nas 6 horas subsequentes ao diagnóstico e conforme nível de evidência da eficácia da intervenção, sendo que esta última pode ser classificada como alta (nota A), moderada (nota B), baixa (nota C) ou muito baixa (nota D), adicionalmente, as intervenções podem ser classificadas como forte (nota 1) ou fraca (nota 2) (DELLINGER et al., 2013).

Acredita-se que o conhecimento desses conceitos e definições seja importante para equipe que atua diretamente na assistência aos pacientes. A destreza para a realização do diagnóstico preciso interfere diretamente na evolução do paciente e no seu desfecho.

1.2 Aspectos epidemiológicos

Apesar dos inúmeros avanços científicos e tecnológicos nos últimos anos, a sepse é uma condição clínica preocupante, pois está associada a altos níveis de morbidade e mortalidade, além dos altos custos que representa para os sistemas de saúde em todo o mundo.

Nos Estados Unidos (EU), a sepse é uma das principais causas de morte estando entre a 10ª e a 13ª mais frequente (MARTIN et al., 2003), sendo a mais comum entre os pacientes graves internados em UTI não coronariana (MAYR, 2014). Em 1990, o Centro de Controle e Prevenção de Doenças (*Center for Disease Control-CDC*) calculou que nos EU a incidência era de 450 mil casos de sepse por ano e mais de 100 mil mortes. Já em 2001, a incidência elevou-se e foi estimada em 751 mil casos a cada ano, ou 300 casos a cada 100 mil habitantes, com uma taxa de mortalidade hospitalar de 28,6% e mortalidade na UTI de 34,1% nos pacientes com sepse grave (ANGUS et al., 2001; TELES et al., 2008). Um estudo mais recente, realizado nos EU, mostrou que apesar de todos os esforços ainda é alta a incidência de casos de sepse grave sendo que o número de diagnósticos anual atingiu 571 mil casos (Wang et al., 2007). Anualmente, ocorrem aproximadamente 18 milhões de casos no mundo (JAIMES, 2005), sendo que a cada quatro pessoas diagnosticadas com sepse, uma é por ela vitimada (DELLINGER et al., 2008).

Na Europa, estudos recentes relataram um quadro similar ao norte americano. Um estudo envolvendo mais de quatorze mil pacientes em 28 UTI evidenciou que 28% das infecções foram classificadas como sepse, 24% foram classificadas como sepse grave e 30% como choque séptico com taxa de mortalidade de 16,9% a 53,6% (ALBERTI et al., 2002). Em outro estudo realizado na França (ANNANE et al., 2003) observou-se que 8,2% dos pacientes internados em UTI desenvolveram choque séptico, sendo a taxa de mortalidade de 60,1%, o que pode ser considerado uma taxa muito alta. Recentemente, foram divulgados resultados de um estudo envolvendo pacientes com sepse grave de 37 países, o qual evidenciou diferentes taxas de mortalidade de acordo com a realidade de cada localidade, mesmo assim os

valores encontrados foram altos variando entre 39,2% e 49,6% de mortalidade (BEALE et al., 2009).

No Brasil, 400.000 pessoas recebem o diagnóstico de sepse anualmente e estima-se que 25% dos leitos de UTI disponíveis sejam ocupados com paciente sépticos (SILVA et al., 2004). A taxa de mortalidade pode alcançar 50% dos pacientes que apresentam sepse nas UTI brasileiras, adicionalmente, a incidência da doença aumentou entre 8% e 13% em relação à década passada, sendo responsável por mais óbitos do que alguns tipos de câncer, como o de mama e o de intestino (ILAS, 2014). O Estudo Brasileiro de Epidemiologia da Sepse (BASES) mostrou que a taxa de mortalidade dos pacientes com SIRS, sepse, sepse grave e choque séptico é de 24,2%, 33,9%, 46,9% e 52,2%, respectivamente (SILVA et al., 2004; SOGAYAR et al., 2008).

Outro estudo realizado no Brasil pelo Instituto Latino-Americano de Sepse (ILAS) avaliou prospectivamente os custos do tratamento de pacientes sépticos nas UTI brasileiras (públicas e privadas), levando-se em consideração os custos e os modelos de tratamento de pacientes sépticos admitidos em 21 UTI nacionais. Nesse estudo foi possível perceber que houve dificuldade para realizar o diagnóstico, sendo que os critérios diagnósticos de sepse grave foram atingidos em 85 (16,2%) dos 524 pacientes avaliados e choque séptico estava presente em outros 395 pacientes (75,4%). A taxa de mortalidade global foi de 44,3%, enquanto as taxas de mortalidade estratificadas por tipo de UTI, pública ou privada, foram de 49,2% e 37,7%, respectivamente (SOGAYAR et al., 2008).

Em uma análise de 75 UTI em regiões diferentes do Brasil foram encontradas taxas de mortalidade de 16,7% para sepse, 34% para sepse grave e 65,3% para choque séptico (SALES JUNIOR, 2006).

Especialistas propõem que a mortalidade é decorrente da resposta descontrolada do sistema imunológico do hospedeiro, e não somente da ação do patógeno (BONE; GRODZIN; BALK, 1997). Além disso, sua alta incidência está associada ao aumento da expectativa de vida (a síndrome é mais frequente e mais letal em pacientes idosos), aumento do número de pacientes imunocomprometidos, uso indiscriminado de antibióticos e consequente aumento da resistência bacteriana e aumento da frequência de procedimentos invasivos (MARTIN et al., 2003; RANGEL-FRAUSTO, 2005).

A incidência de sepse também pode ser decorrente de uma série de fatores específicos como as condições clínicas dos pacientes e a presença de comorbidades, as quais podem alterar o funcionamento do sistema imunológico e ainda aumentar o risco de sepse nosocomial em pacientes que permanecem por períodos prolongados nas unidades de saúde (DANAI et al., 2006). Mais recentemente, foi reconhecido que a raça, a etnia e o gênero também podem contribuir para o risco diferencial para o desenvolvimento de sepse (ESPER et al., 2006; MAYR et al., 2010). Em geral, os homens têm maior risco de desenvolver sepse do que as mulheres, independentemente da idade (ESPER et al., 2006). Os mecanismos por trás da incidência diferencial com base na raça e etnia são menos claras, mas em geral as raças não brancas estão em maior risco de desenvolver sepse comparado com caucasianos (ESPER et al., 2006; DOMBROVSKIY et al., 2007a).

O agente infeccioso prevalente foi avaliado em um grande estudo realizado nos EU, e as bactérias Gram-positivas foram mais frequentes na UTI, sendo o pulmão o local mais acometido pela infecção (MARTIN et al., 2003), em outro estudo mais recente realizado no Brasil, contrariando esse achado, as bactérias Gram-negativas estiveram mais presentes na mostra estudada (ZANON et al., 2008). Independente do grupo Gram ao qual os microrganismos pertencem, é necessário conhecer, investigar e identificar precocemente o foco infeccioso causador do quadro séptico para que se inicie as medidas de controle da fonte (drenagem de abscesso, desbridamento de tecido necrosado infectado, remoção de dispositivo potencialmente contaminado, controle da infecção microbiana) logo após a ressuscitação inicial, afim de obter-se melhores prognósticos do paciente (JIMENEZ; MARSHALL, 2001; KALIL, 2008; DELLINGER et al., 2013).

Os dados epidemiológicos com relação à sepse reafirmam a dimensão do seu impacto em todo o mundo, tanto nas unidades de saúde quanto a influência na sociedade. Portanto, espera-se que a sepse seja uma condição de monitoração e intervenções contínuas das entidades científicas que tenham como objetivo reduzir sua incidência e óbitos decorrentes dela.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Fisiopatologia da sepse

Até 1980 a maioria dos estudos sugeria que a resposta ao quadro séptico era decorrente exclusivamente da reação inflamatória excessiva à infecção e utilizavam como parâmetros pesquisas realizadas com animais que tinham como objetivo controlar a hiperatividade inflamatória e reduzir a mortalidade por sepse. Na década seguinte, essa hipótese foi reavaliada, visto que não houve redução no número de óbitos por sepse. Posteriormente, várias pesquisas foram realizadas com humanos (DEBETS et al., 1989; PRUITT et al., 1996; OBERHOLZER; MOLDAWER, 2000) e mostraram que vários mediadores inflamatórios eram indetectáveis na circulação nos pacientes sépticos. A partir desta constatação, concluíram que a abolição dos fenômenos inflamatórios, ao invés de ser benéfica, resultava em respostas deletérias ao organismo.

Nesse sentido, considera-se a fisiopatologia da sepse como um processo complexo, sistêmico, amplificado e desregulado (FUNK; PARRILLO; KUMAR, 2009), que envolve inúmeros seguimentos de respostas orgânicas que podem variar conforme as peculiaridades de cada indivíduo, entretanto, a disfunção imunológica e a insuficiência bioenergética tem grande importância nesse processo. É necessário levar em consideração, que a agressividade do patógeno depende do tipo e local invadido, enquanto a resistência e imunocompetência do hospedeiro são determinadas por múltiplos fatores como a idade, sexo, predisposição genética, estado nutricional, uso de medicamentos, uso de drogas e condições subjacentes (SALOMÃO et al., 2014) interferindo no curso fisiopatológico da resposta inflamatória.

O organismo se defende de agressões e agentes invasores por meio de duas linhas de defesa. A primeira é viabilizada pelas barreiras naturais (pele, mucosas, secreções, peristaltismo) que são essenciais para a prevenção da invasão por microrganismos, contudo essas barreiras são falhas, pois podem

estar alteradas ou prejudicadas por condições como queimaduras, uso de cateteres, feridas operatórias, tornando o indivíduo exposto à infecção (SALOMÃO et al., 2014.).

A segunda linha de defesa ocorre pela ação do sistema imunológico em resposta à interação entre microrganismos e hospedeiro. Neste momento ocorre o reconhecimento de moléculas chamados padrões moleculares relacionados aos patógenos (PMRP), as quais são estruturas moleculares não variáveis expressas por grupos de patógenos, que são consideradas cruciais para a virulência e/ou sobrevivência do agente (FLOHE et al., 2006). Nas bactérias Gram-positivas estão presentes as exotoxinas, as quais são ácido lipoteicoico (LTA) e os peptideoglicanos; nas bactérias Gram-negativas encontra-se o lipopolissacarídeo (LPS) (HALLMAN; RAMET; EZEKOWITZ, 2001; OPAL; ESMON, 2003; WERLING; JUNGI, 2003).

Os PMRP são identificados por receptores de reconhecimento de padrão (RRP), dentre os quais se destacam os receptores responsáveis pelo reconhecimento de padrões moleculares dos patógenos (*pathogen-associated molecular patterns* - PAMPs), (CASTELLHEIM et al., 2009). Esses receptores possuem inúmeras funções, e dentre eles destacam-se os receptores *Toll-like* (TLRs) que tem alta especificidade e são capazes de ativar componentes celulares e humorais da resposta inflamatória (ADEREM; ULEVITCH, 2000).

A partir daí, as células fagocitárias (macrófagos, monócitos e granulócitos polimorfonucleares) liberam vários componentes envolvidos nesse processo: mediadores lipídicos como fator de agregação plaquetária – (PAF) e o leucotrieno B₄ (LTB₄); citocinas, quimiocinas, entre outros que irão causar o aumento da infiltração dos leucócitos nos vasos sanguíneos até atingir o sítio da infecção (DECKER, 2004).

A produção e secreção de inúmeras citocinas pró-inflamatórias, tais como interleucinas 1 (IL-1), 2 (IL-2), 6 (IL-6), 8 (IL-8), 12 (IL-12), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e beta (TNF- β), são eventos considerado cruciais no desenvolvimento de sepse por auxiliarem na eliminação do patógeno, entretanto, a produção excessiva desses mediadores inflamatórios leva à inflamação descontrolada, que pode resultar na liberação excessiva de mediadores antiinflamatórios, resultando em anergia e imunossupressão (HOTCHKISS; KARL, 2003; RITTIRSCH; HOESEL; WARD, 2007) as quais na

sepsis recebem diferentes denominações: imunoparalisia, janela de imunodeficiência, ou síndrome da resposta antiinflamatória compensatória (CARS, sigla em inglês) (ALVAREZ-PEREZ, 2009).

Com relação à anergia ou insuficiência bioenergética, considera-se que esta tenha um papel importante na SDMO. Acredita-se que ocorra um desequilíbrio entre oferta e consumo de oxigênio devido à disfunção mitocondrial (geralmente com maior consumo de oxigênio pela célula) e alterações microvasculares (fluxo de oxigenação irregular) durante o quadro séptico que podem levar a alterações que resultariam em morte celular e consequentemente, disfunção orgânica (SALOMÃO et al., 2014).

O processo inflamatório em resposta ao patógeno resulta em aumento da liberação de hormônios contrarreguladores e de citocinas pró-inflamatórias, os quais podem causar um estado de resistência à insulina (RI), levando ao aumento da glicemia. A falência de órgãos, o uso de drogas como corticóides, uso excessivo de nutrição parenteral e solução glicosada também são fatores que contribuem para a elevação da glicemia, para o aumento da produção de glicose e ao desenvolvimento de RI. A hiperglicemia prejudica a resposta inflamatória por diminuir a fagocitose, a aderência dos granulócitos, a quimiotaxia dos neutrófilos, a fixação dos complementos e a produção de radicais superóxidos (KAVANAGH; MCCOWEN, 2010).

Além da elevação da glicemia decorrente da resposta inflamatória e dos tratamentos implementados, ocorre ainda a inibição da liberação de insulina e de sua ação nos tecidos, intensificando a gliconeogênese (GNG), a glicogenólise (GL) e inibindo a captação tecidual de glicose dependente de insulina (MONTORI, BISTRAN, MCMAHON, 2002). A hiperglicemia resultante leva a um desequilíbrio do sistema imunológico e da resposta inflamatória que se torna inespecífica, resultando em estresse oxidativo, disfunção mitocondrial, morte celular e injúria tecidual com consequente falência de órgãos (MONTORI; BISTRAN; MCMAHON, 2002; TURINA; FRY; POLK, 2005; LANGOUCHE; VAN DEN BERGHE, 2005; VANHOREBEEK, LANGOUCHE; VAN DEN BERGHE, 2007).

2.2 Sepses, alterações metabólicas e glicemia

A oscilação da glicemia é comum nos pacientes com sepse e é considerada um marcador de mau prognóstico para pacientes graves, tanto clínicos quanto cirúrgicos (PITROWSKY et al., 2009). A doença crítica está associada a inúmeros distúrbios endócrinos e metabólicos, como exemplo, a alteração do metabolismo dos carboidratos (MIZOCK, 2001).

O estresse imposto por qualquer tipo de doença ou lesão aguda leva a desregulação da homeostase da glicose com o desenvolvimento de intolerância à glicose, resistência à insulina e hiperglicemia. Na sepse, as alterações metabólicas, os altos níveis de hormônios reguladores do estresse, como cortisol e glucagon bem como hormônio do crescimento (GH), catecolaminas e mediadores inflamatórios como as citocinas participam deste aumento da GNG, por aumentar a lipólise e proteólise, aumentando a gravidade do estado crítico da maioria dos pacientes internados em UTI (VANHOREBEEK; LANGOUCHE; VAN DEN BERGHE, 2007).

O consumo de glicose pelo organismo na condição basal é viabilizado em maior parte (80%) por meio da captação não mediada por insulina (CNMI) pelo sistema nervoso central (SNC) e em menor parcela (20%) é mediado pela captação mediada pela insulina (CMI) pelo sistema músculo esquelético (CATANIA, 2007). A glicose é transportada para as células por uma série de transportadores, GLUT 1 a 12, sendo o GLUT-4 o principal transportador de glicose para tecidos como o adiposo, o muscular e o cardíaco. O GLUT-4 é responsivo e dependente da insulina, já outros transportadores como o GLUT-1, 2 e 3 não são insulino-dependentes (KOVALASKE; GANDHI, 2009).

O GLUT-1 é responsável pela captação de glicose basal nos tecidos, o GLUT-2 tem baixa afinidade pela glicose e atua como um sensor de glicose principalmente no fígado e pâncreas e o GLUT-3 realiza a captação de glicose no sistema nervoso. A glicose é produzida através da quebra de glicogênio no fígado e pela GNG. O jejum prolongado provoca o esgotamento dos níveis de glicogênio tornando a produção de glicose no fígado inviável. A glicemia plasmática é controlada pelas interações hormonais, neurais e por mecanismos

de regulação hepática. A insulina é responsável por estimular a CMI e induzir a síntese de glicogênio, reduzindo a glicemia. Por outro lado, as catecolaminas, GH, cortisol e glucagon (hormônios contra reguladores) estimulam a GL e a GNG provocando o aumento da glicemia (CATANIA, 2007).

A liberação de citocinas pró-inflamatórias como IL-6 e TNF- α limita a resposta periférica de tecidos dependentes de insulina promovendo, assim, uma resistência a sua ação (ZANDER et al., 2007). Este processo fisiológico se torna não adaptativo, promovendo manutenção de níveis elevados de glicose nos pacientes críticos (VAN DEN BERGHE, 2004). O aumento da GL promove a redução de glicogênio, os níveis de glucagon aumentam e as catecolaminas estimulam a GNG hepática, o cortisol atua potencializando a ação do glucagon e das catecolaminas no fígado. Além disso, o cortisol influencia no transporte da glicose atuando no bloqueio do GLUT-4. O GH encontra-se aumentando na sepse sendo este considerado um fator hiperglicemiante. A redução dos estoques de glicogênio na fase inicial da sepse gera a hiperglicemia (CATANIA, 2007).

A hiperglicemia metabólica é decorrente da GL muscular e lipólise e da GNG subsequente a GL no fígado (NORBURY; JESCHKE; HERNDON, 2007; DAY et al., 2008). Outra mudança metabólica na sepse é hiperlactatemia devido a GL muscular causada pelos hormônios contra reguladores e pelas citocinas. A maior parte do lactato produzido é reciclado no fígado pelo ciclo de Cori (ciclo de conversão de glicose em lactato em tecidos musculares) (LEVY, 2006; NORBURY; JESCHKE; HERNDON, 2007).

Todas essas alterações metabólicas prejudicam a capacidade do hospedeiro no combate a infecção pelo impacto negativo sobre a imunidade inata, levando a redução da fagocitose, a formação de espécies reativas de oxigênio, aumento da concentração de citocinas pró inflamatórias IL-1, IL-6 e do TNF- α , comprometendo a geração de óxido nítrico (NO) endotelial (MIZOCK, 2001; TURINA; FRY; POLK, 2005).

Outros fatores também contribuem para as alterações da glicemia na sepse como a presença de comorbidades como diabetes *mellitus* (DM) e obesidade, alguns fármacos (glicocorticóides, tiazídicos, fenitoína, vasopressores, etc), administração excessiva de glicose, distúrbios eletrolíticos

(hipocalemia, uremia), o aporte glicídico aumentado em dietas enterais e parenterais e soluções dialíticas (KOVALASKE; GANDHI, 2009).

Recentemente, também foi relatado que a variabilidade do nível de glicose no sangue está associado de forma independente com a mortalidade hospitalar em pacientes sépticos (ALI et al., 2008; WAESCHLE et al., 2008) e que gravidade da sepse tem um forte efeito sobre a variabilidade glicêmica no sangue (LEVY, 2006).

2.3 Hiperglicemia e variabilidade glicêmica no paciente séptico

A hiperglicemia é um evento comum presente em 50 a 85% dos pacientes internados em UTI (MELO, 2010), e ela ocorre independente do paciente ser ou não diabético (MIZOCK, 2001). Sabe-se que a hiperglicemia em situações de doença aguda, como a sepse, é um mecanismo adaptativo para garantir a oferta de glicose para órgãos como o encéfalo e as células fagocíticas, que a utilizam como substrato energético exclusivo, adicionalmente, ela é um mecanismo compensatório para hipovolemia. Com o aumento das pesquisas voltadas a essa questão, vários efeitos prejudiciais da hiperglicemia foram demonstrados, tais como distúrbios eletrolíticos, dificuldades no controle da volemia, o aumento do estresse oxidativo, piora da cicatrização, aumento do catabolismo do músculo esquelético, disfunção imunológica, hiperatividade e alterações lipídicas (CAPPI; SORIANO, 2010). Embora a hiperglicemia esteja associada a desfechos desfavoráveis, as intervenções para normalizar a glicemia têm gerado resultados divergentes, devido ao risco de causar hipoglicemia, a qual pode ser ainda deletéria do que a hiperglicemia.

Atualmente, é inadmissível a ocorrência de hiperglicemia no paciente grave devido aos muitos malefícios no tocante ao aumento da morbidade, bem como é imprescindível que, após a estabilização do quadro, se inicie o controle glicêmico adequado, com o cuidado de evitar grandes oscilações dos níveis de glicemia que são tão deletérios ou até mais do que a própria hiperglicemia (FINFER et al., 2009).

Estudiosos afirmam que picos e quedas frequentes da glicemia somam mais de um fator de risco aos pacientes com sepse, demonstrando a importância de checar não somente o valor médio de glicemia, como também a variação da mesma (CERIELLO et al., 2008)

Diante dessas alterações prejudiciais ao organismo, vários estudos foram desenvolvidos a fim de avaliar o resultado do controle glicêmico durante a sepse. A partir de 2004, o controle glicêmico foi incorporado ao *guideline* da SSC, onde permanece até hoje. Também em 2004, o *American College of Endocrinology* (ACE) e a *American Association of Clinical Endocrinologists* (AACE), em colaboração com a *American Association of Diabetes* (ADA) e outras organizações médicas, elaboraram recomendações para o tratamento da hiperglicemia no paciente hospitalizado. Em 2006, o ACE e a ADA em parceria, definiram um consenso sobre o controle glicêmico no paciente hospitalizado (American College of Endocrinology and American Diabetes Association Consensus statement on inpatient diabetes and glycemic control, 2006). Com a intervenção dessas sociedades o controle glicêmico passou a ser sugerido em todas as unidades de atenção ao paciente crítico (DELLINGER et al., 2004; MACKENZIE et al., 2005).

O controle glicêmico é possível por meio da verificação dos níveis de glicose no sangue, podendo este ser realizado pela coleta de sangue venoso, arterial ou capilar. A frequência da aferição é determinada de acordo com a variação da glicemia, com a criticidade do paciente e com os protocolos de cada instituição.

O controle permite a verificação da VG no paciente crítico, a qual tem grande influência na redução dos índices de mortalidade nas UTI por possibilitar intervenções mais rápidas e efetivas (KRINSLEY, 2008; BRUNNER et al., 2012). A análise VG demonstra as flutuações da glicemia em determinado período. As oscilações glicêmicas possuem efeito direto sobre a degradação de proteínas, a qual gera estresse oxidativo que por sua vez é extremamente prejudicial ao organismo (MONNIER; COLETTE; OWENS, 2008), principalmente durante a resposta imunológica no quadro séptico. Um estudo realizado por (EGI et al., 2006), demonstrou que a variabilidade nos níveis glicêmicos está associada com maior mortalidade hospitalar. Esta evidência é suportada por estudos *in vitro*, nos quais flutuações agudas nos

níveis de glicose induziram lesão endotelial e apoptose celular (RISSO et al., 2001).

A monitoração contínua da glicemia permite a avaliação do metabolismo e sua interferência na terapêutica utilizada, possibilitando uma intervenção mais rápida e eficaz. A partir dos níveis obtidos é possível reavaliar a terapêutica instituída mediante ajustes nas doses de insulina, proporcionando melhora da qualidade de vida e diminuição das complicações decorrentes do descontrole metabólico.

A equipe deve sempre estar atenta e preparada para identificar e compreender os fatores que levam a ocorrência de instabilidade glicêmica em pacientes críticos, a fim de elaborar estratégias para controlar essa combinação de fatores e assim, realizar o controle glicêmico eficaz. Dessa maneira, é possível prevenir complicações e reduzir a mortalidade por meio de cuidados mais intensivos e da observação individual, contínua e integral de acordo com as necessidades de cada paciente (SANTOS et al. 2009).

Nesse sentido, a identificação da glicose corporal média e identificação da VG do paciente com sepse grave ou choque séptico favoreceriam o planejamento da assistência de enfermagem, pois instrumentalizariam o enfermeiro a identificar os pacientes com maiores riscos de complicações decorrentes da glicemia alterada.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

O objetivo deste estudo foi identificar o perfil sociodemográfico e clínico, glicose corporal média e a variabilidade glicêmica do paciente com sepse grave ou choque séptico internado em uma UTI de um hospital de nível terciário e a associação dessas variáveis com o desfecho clínico (alta ou óbito).

2.2 Objetivos Específicos

- Verificar as características sociodemográficas e clínicas dos pacientes com diagnóstico de sepse grave ou choque séptico internados em uma UTI;
- Verificar se há associação das variáveis sociodemográficas e clínicas com o desfecho clínico;
- Verificar a glicose corporal média dos pacientes internados na UTI com diagnóstico de sepse grave ou choque séptico;
- Avaliar a variabilidade glicêmica por meio da verificação do desvio padrão (DP) dos valores glicêmicos e da amplitude média da excursão glicêmica (MAGE);
- Verificar se há associação entre a VG e o desfecho dos paciente com quadro séptico;
- Verificar se há associação entre a VG e a presença de diabetes mellitus.

3 MÉTODO

3.1 Delineamento

Trata-se de um estudo retrospectivo, exploratório e descritivo e o tratamento dos dados teve e a abordagem metodológica quantitativa que estuda os fenômenos a partir da mensuração e quantificação dos mesmos (POLIT, 2004). A abordagem exploratória tem como objetivo esclarecer modificar conceitos a partir da formulação de problemas, ou hipóteses que poderão ser utilizadas em estudos posteriores (GIL, 2006).

3.2 Local de Estudo

Os dados foram obtidos por meio de revisão de prontuários de pacientes internados na UTI para adultos de um hospital público de cuidados terciários e de alta complexidade em nível ambulatorial e hospitalar, que compreende cuidados de prevenção, tratamento e reabilitação, de natureza clínica e/ou cirúrgica, serviços complementares de diagnóstico e tratamento, em diversas especialidades médicas, localizado no interior do estado de São Paulo. A instituição onde foi realizada a pesquisa, destina-se ao atendimento dos usuários do Sistema Único de Saúde (SUS) e é vinculado a Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto para fins de pesquisa, ensino e prestação de serviços médico-hospitalares e possui aproximadamente 876 leitos (FMUSP, 2014).

A UTI possui 14 leitos para atendimento de pacientes adultos e de ambos os sexos. Os leitos atendem a pacientes clínicos e cirúrgicos. Os pacientes são alocados em três salas sendo 5 leitos destinados a pacientes cardiopatas, 4 clínicos geral e 5 cirúrgicos.

A unidade possui em sua equipe multidisciplinar 9 médicos, 13 enfermeiros, 26 técnicos em enfermagem, 21 auxiliares de enfermagem, 5 fisioterapeutas, 1 psicólogo, 1 nutricionista, 1 assistente social e ainda 5

residentes médicos em terapia intensiva. Os turnos de trabalho variam sendo o diurno de 6 horas (7 às 13 ou 13 às 19 horas), 8 (7 às 16 ou 10 às 19 horas) e noturno de 12 horas (19 às 7 horas).

3.3 População de estudo

Para a primeira busca foi considerado com critérios de inclusão pacientes com idade superior a 18 anos, diagnosticados com sepse grave ou choque séptico, que tiveram permanência de no mínimo por 24 horas na unidade no período de janeiro 2011 a dezembro 2012.

A seleção dos pacientes foi realizada através da busca no sistema eletrônico de registros do hospital, utilizando o critério para o código de classificação internacional de doenças (CID) A41 (outras septicemias), A41.0 (Septicemia por *Staphylococcus aureus*), A41.1 (septicemia por outros estafilococos especificados); A41.2 (septicemia por outros estafilococos não especificados), A41.3 (septicemia por *Haemophilus influenzae*), A41.4 (Septicemia por anaeróbios), A41.5 (septicemia por outros microrganismos gram negativos), A41.8 (outras septicemias especificadas) e A41.9 (septicemia não especificada) a qual foi gerado a relação de 791 pacientes. Após a primeira análise dessa relação, percebeu-se que alguns prontuários se repetiam na busca e quando a busca foi realizada utilizando-se o CID 41.9 essa relação se tornava mais homogênea. Portanto foram excluídos os prontuários repetidos totalizando 426 pacientes. Devido a impossibilidade de revisão de todos esses prontuários no período disponível para a conclusão da pesquisa, foi ainda delimitado na busca, o período de internação entre janeiro e dezembro de 2012 com diagnóstico de sepse grave ou choque séptico totalizando 206 prontuários.

Durante a revisão individual de cada prontuário, a fim de tornar a seleção mais homogênea, foi levado em consideração alguns critérios de exclusão, sendo eles: gestantes, portadores da síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) e politraumatizados. Do total de prontuários obtidos e revisados, 90 foram excluídos pelos seguintes motivos: cinco prontuários apresentavam dados incompletos; 56 prontuários em que não havia o relato

descrito de sepse na evolução médica; cinco por falta de registros de glicemia; quatro de pacientes gestantes; oito de pacientes portadores de SIDA; dez de pacientes diagnosticados com sepse, mas que não foram tratados na UTI e dois prontuários não disponíveis para análise no período da coleta dos dados. Assim, 116 prontuários foram analisados e incluídos neste estudo. O método de seleção pode ser visualizado na figura 1.

Figura 1 - Método de seleção dos prontuários revisados.

3.4 Coleta de dados

Os dados foram coletados no segundo semestre de 2013, considerando o período de internação janeiro a dezembro de 2012. Após a identificação do diagnóstico médico registrado no prontuário, os dados de cada paciente foram coletados até o seu desfecho clínico, ou seja, alta hospitalar ou óbito, por meio de um formulário elaborado para esta finalidade contendo variáveis sociodemográficas: idade, sexo, raça, coabitação; e clínicas: data de internação hospitalar, data do diagnóstico sepse grave ou choque séptico, data de internação na UTI, tempo de internação (UTI, enfermaria, total) comorbidades (hipertensão arterial sistêmica, DM, hepatite tipo B ou tipo C, cardiopatia, obesidade), hábitos de vida (tabagismo/ex-tabagismo, etilismo/ex-etilismo, sedentarismo) imunossupressão prévia, microrganismo e topografia, presença de dispositivos invasivos (cânula traqueal, cateter venoso central, sonda vesical) bem como necessidade de troca desses dispositivos.

A fim de classificar a origem da infecção, os episódios de sepse foram classificados em: a) adquirido na comunidade: infecção identificada com menos de 48 horas após a internação no hospital ou UTI; b) adquirida no hospital: infecção identificada após 48 horas de internação no hospital (CARVALHO et al., 2010).

Foram identificadas as hipóteses diagnósticas relatadas no prontuário no momento da internação e na ocasião do diagnóstico do quadro de sepse grave ou choque séptico, e ainda se o paciente foi submetido ao tratamento clínico ou cirúrgico. Os microrganismos relacionados ao quadro séptico e sua topografia também foram elencados quando essas informações estavam presentes no prontuário.

Com relação ao controle glicêmico, foram coletadas dos prontuários todas as medidas de glicemia registradas na folha de prescrição médica realizados por meio do teste de glicosimetria capilar desde o primeiro dia de internação na UTI até o final da permanência na unidade. O glicosímetro utilizado para a verificação da glicemia no período da coleta conforme informações da equipe da UTI é da marca Abbot optium, o qual possui

sensibilidade para valores glicêmicos entre 20 e 500 mg/dl, sendo estes os valores considerados para os valores “*low*”, ou seja valores menores que 20 mg/dl e “*high*” para valores maiores que 500 mg/dl. Adicionalmente, também foi anotada a intervenção realizada para cada valor de glicemia podendo esta ser: sem intervenção medicamentosa, administração de insulina por via endovenosa em infusão contínua ou via endovenosa em *bolus*, administração de glicose ou administração de insulina via subcutânea. Além disso, também foi anotado o tipo de nutrição que o paciente estava recebendo no momento de cada medida: nutrição por via oral, nutrição enteral, nutrição parenteral ou jejum.

O instrumento utilizado para a coleta de dados pode ser observado no Apêndice A.

3.4.1 Avaliação da Glicose corporal média e Variabilidade glicêmica (VG)

A glicose corporal média (glicemia corporal média) foi realizado a partir da média obtida de todas as medidas de glicemia capilar de cada paciente e após foram utilizadas essas médias para o cálculo da média de considerando os 116 pacientes.

Para análise da variabilidade glicêmica foi calculado o DP de todas as medidas de glicemia capilar de cada paciente. O DP é descrito como um marcador de VG, sendo considerado um forte preditor de mortalidade em comparação com as avaliação apenas dos valores médios da glicose corporal (KRINSLEY, 2008). Do ponto de vista estatístico, DP é considerado o padrão ouro para avaliar as oscilações glicêmicas em torno de um valor médio de glicemia ao longo de um período de 24 horas, utilizando o sistema de monitorização contínua da glicose (CGMS) este é considerado a ferramenta mais apropriada para avaliar a variabilidade glicêmica (SERVICE; O'BRIEN; RIZZA, 1987; KILPATRICK; RIGBY; ATKIN, 2006). Este método avalia as flutuações menores e maiores, mas não permite a diferenciação dos maiores dos menores. Entretanto, outros métodos foram desenvolvidos para estimar a variabilidade da glicemia levando em consideração a determinação das diferenças entre os níveis máximos e mínimos de glicemia. Neste estudo

utilizou-se amplitude média da excursão glicêmica (MAGE) considerado um método simples para avaliar as oscilações de glicemia conforme a DP entre os dias de internação. Para essa análise foi considerado todas as medidas e todo o período de internação do paciente na UTI, sendo o total 6730 medições. A MAGE é um método abrangente para se obter a variabilidade das excursões glicêmicas entre os dias de internação, a partir do seu cálculo é possível estimar as principais elevações e reduções da glicemia. A MAGE é definida como a média dos valores absolutos de qualquer valor de glicemia a partir de medições consecutivas desde que sejam mais elevadas do que o desvio padrão de todo o conjunto de valores de glicose. A MAGE leva a ordem de medições em conta, mas não o tempo que decorre entre as medições (MEEYNAR et al.; 2012; SERVICE et al., 1970; SERVICE; O'BRIEN; RIZZA, 1987). Esse método de avaliação possui como vantagens não ser um parâmetro dependente do valor médio de glicemia, além de ser possível quantificar grandes oscilações de glicemia e excluir menores (MONNIER; COLETTE; OWENS, 2008). A medição deste parâmetro, o que foi provado independente de glicemia média, é de particular interesse uma vez que quanto maior for a MAGE, maior será a instabilidade glicêmica (SERVICE et al., 1970; SERVICE; O'BRIEN; RIZZA, 1987).

3.5 Análise estatística

Os dados foram digitados com a técnica de dupla digitação no Microsoft Excel para Windows 2010. Após a validação da planilha, os dados foram importados para o Programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 17.0. Foram realizadas análises descritivas de frequência simples para variáveis nominais ou categóricas, e análise de tendência central (média e mediana) e dispersão (desvio-padrão) para as variáveis contínuas. Os testes Qui-quadrado e Exato de Fisher foram utilizados para verificar possíveis associações entre as variáveis sociodemográficas e clínicas e a variável-desfecho (alta hospitalar ou óbito). E o teste de Mann-Whitney foi utilizado para comparação das diferenças estatísticas em o grupo de pacientes

sobreviventes em não sobreviventes. Foi adotado o valor de $p < 0,05$ para avaliar o nível significância estatística entre as análises.

A análise da glicose corporal média foi verificada a normalidade da distribuição pelo teste de Kolmogorov–Smirnov. A diferença estatística entre as médias dos grupos foi analisada pelo teste t não pareado.

Para o teste de hipóteses entre a variabilidade glicêmica e o desfecho, utilizou-se o software R e o teste estatístico de Mann-Whitney para avaliar as diferenças estatísticas no grupo de pacientes sobreviventes e não sobreviventes.

Adicionalmente foi testada a associação entre a variabilidade glicêmica e o desfecho nos pacientes diabéticos e não diabéticos.

3.6 Considerações éticas

Para realização da pesquisa, foi solicitada autorização do responsável pela UTI onde ocorreu o estudo. Posteriormente, o estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto – USP (Anexo A e Anexo B), respectivamente.

Para a coleta de dados, foi solicitada a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido pela dificuldade que teríamos em entrar em contato com os pacientes ou familiares, no caso de pacientes que foram a óbito. Pelo fato do hospital onde foi realizado o estudo ser uma instituição de nível terciário que atende pacientes de todo o estado de São Paulo e até de outros estados, provavelmente muitos dos pacientes dos quais analisaremos os prontuários não residem na cidade de Ribeirão Preto (Anexo C).

Este projeto foi registrado na Plataforma Brasil sob o número CAAE 10898713.0.0000.5393 e aprovado pelos Comitês de Ética competentes, encontrando-se dentro dos padrões éticos de pesquisa em seres humanos, conforme resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde.

RESULTADOS

4.1 Caracterização sociodemográfica e clínica

Foram incluídos neste estudo 116 pacientes. Após a análise dos dados dos prontuários constatou-se que a maioria dos pacientes era do sexo masculino 57,8% (n=67), da raça branca 81,9% (n=95) e casada ou vivendo em união consensual 50,9% (n=59). A idade média do total de pacientes foi de 59 anos (DP=16,9; mediana=62; intervalo de 19 a 89 anos), e houve predominância de pacientes com mais de 60 anos de idade 58,6%; (n=68). A idade média dos pacientes que sobreviveram foi de 51,7 anos (DP=18,1; mediana= 55,0; intervalo de 21 a 81 anos) e a dos pacientes que foram a óbito foi de 61,9 anos (DP= 15,8; mediana= 63,5; intervalo de 19 a 89 anos), sendo estes valores estatisticamente diferentes (p= 0,015), entretanto, não foi observada associação estatística entre a idade e o desfecho (p=0,052). Adicionalmente, houve predominância dos participantes descritos como da raça branca 81,9% (n=95) e 50,9% (n=59) viviam com companheiro.

A hipertensão arterial foi a comorbidade mais frequente nos pacientes do estudo 51,7%; (n=60). Podemos observar ainda um número reduzido de pacientes etilistas 7,8%; (n=9) e tabagistas 13,8%; (n=16). Dentre as variáveis sociodemográficas e clínicas, apenas a condição do paciente ser ex-tabagista foi associada ao óbito (p=0,004). A caracterização sociodemográfica e clínica detalhada, assim como a associação entre essas variáveis e o desfecho encontram-se na (Tabela 1).

Nos prontuários analisados, foi possível identificar a presença de outras doenças crônicas, mas pela diversidade de patologias citadas, estas foram categorizadas como outras patologias crônicas e estiveram presentes em 52,5% da população. As patologias mais citadas foram: hipotireoidismo, hipertireoidismo, doença de chron, lúpus, doença pulmonar obstrutiva crônica, osteoporose, cirrose hepática, artrite reumatoide, anemia falciforme, entre outras. As informações sobre as categorias as quais as outras doenças crônicas pertenciam, estão detalhadas na (Tabela 2).

Tabela 1 - Características dos pacientes internados com sepse grave ou choque séptico na UTI de um hospital do interior paulista segundo a idade, sexo, raça, coabitação domiciliar, comorbidades e hábitos de vida. Ribeirão Preto, 2012.

Variáveis	População	Sobreviventes	Não Sobreviventes	p valor*
Idade (anos)	n=116	n=28	n=88	0,052*
19 – 59	41,3% (48)	57,1% (16)	36,4% (32)	
60 ou mais	58,6% (68)	42,9% (12)	63,6% (56)	
Sexo				1,000*
Masculino	57,8% (67)	57,1% (16)	57,9% (51)	
Feminino	42,2% (49)	42,9% (12)	42,0% (37)	
Raça				0,969*
Branco	81,9% (95)	82,1% (23)	81,8% (72)	
Não Branco	18,1% (21)	17,9% (05)	18,2% (16)	
Coabitação				0,590*
Vive com companheiro	50,9% (59)	46,4% (13)	53,4% (47)	
Vive sem companheiro	47,4% (55)	53,6% (15)	44,3% (39)	
Ignorado	1,7% (02)	0,0% (00)	2,3% (02)	
Comorbidades				
Hipertensão Arterial	51,7% (60)	17,9% (05)	62,5% (55)	0,199*
Diabetes <i>Mellitus</i>	27,5% (32)	10,7% (03)	33,0% (29)	0,408*
Obesidade	19,8% (23)	3,4% (04)	21,6% (19)	0,925*
Doença Renal Crônica	17,2% (20)	0,9% (01)	21,6% (19)	0,151 [#]
Cardiopatias	13,7% (16)	17,2% (02)	15,9% (14)	0,757 [#]
Hepatopatias	6,0% (07)	0,0% (00)	8,0% (07)	0,188 [#]
Outras Doenças Crônicas	52,5% (61)	11,2% (13)	41,4% (48)	0,480*
Hábitos de Vida				
Etilista	7,8% (09)	3,6% (01)	9,1% (08)	0,429 [#]
Ex Etilista	10,3% (12)	7,1% (02)	11,4% (10)	0,491 [#]
Tabagista	13,8% (16)	14,3% (04)	13,6% (12)	1,000 [#]
Ex Tabagista	26,7% (31)	10,7% (03)	31,8% (28)	0,004 [#]

* Teste Qui-quadrado. [#]Teste Exato de Fisher

O tipo de tratamento predominante que motivou a internação foi o cirúrgico 55,2% (n= 64), seguido do clínico 44,8% (n=52). A infecção de origem comunitária foi responsável por 66,4% (n=77) das internações, seguida da infecção hospitalar com 33,6% (n=39). Já o número de óbitos foi maior entre os

pacientes que tiveram infecção de origem comunitária 67,0% contra a infecção hospitalar 32,9%.

Tabela 2 - Tipo de tratamento e origem da infecção de pacientes internados com sepse grave ou choque séptico na UTI de um hospital do interior paulista. Ribeirão Preto, 2012.

Variáveis	População	Sobreviventes	Não Sobreviventes
	(n=116)	(n=28)	(n=88)
Tipo de Tratamento			
Clínico	44,8% (52)	42,8% (12)	45,5% (40)
Cirúrgico	55,2% (64)	67,8% (19)	51,1% (45)
Origem da Infecção			
Comunitária	66,4% (77)	64,2% (18)	67,0% (59)
Nosocomial	33,6% (39)	35,7% (10)	32,9% (29)

Nos prontuários analisados identificou-se o diagnóstico ou hipótese diagnóstica no momento da internação conforme relatado pelo médico no prontuário. É possível perceber que houve grande variedade de causas, sendo as mais frequentes as causas oncológicas 27,5% (n=32), seguida pelas causas relacionadas ao trato gastrointestinal 25,8% (n=30) e trato respiratório 16,1% (n=21). No momento da internação o mesmo paciente poderia ter mais de uma hipótese diagnóstica, portanto não foi possível estabelecer relação entre a hipótese diagnóstica inicial e o desfecho clínico.

Tabela 3 - Diagnóstico no momento da internação de pacientes com sepse grave ou choque séptico internados na UTI de um hospital do interior paulista. Ribeirão Preto, 2012.

Causas/Hipóteses Diagnóstico (n=182)	Frequência (n=116)
Oncológicas	27,5% (32)
Gastrointestinal	25,8% (30)
Respiratórias	16,1% (21)
Cardiovasculares	14,6% (17)
Sintomáticas	13,7% (16)
Dermatológica	8,6% (10)
Sepse grave/Choque séptico	7,7% (09)
Cirúrgicas Eletivas	6,0% (07)
Trato Urinário	5,1% (06)
Pós Operatório Tardio	5,1% (06)
Ortopédicas	5,1% (06)
Outros	18,9% (22)

O número de óbitos na UTI foi de 78 (67,2%) e na enfermaria de 10 (8,6%) do total dos pacientes internados e diagnosticados com sepse grave e choque séptico. Entre os pacientes que evoluíram para o óbito na enfermaria, a causa do óbito pode não estar relacionada com a sepse grave ou choque séptico e sim com doenças pré-existentes.

Considerando o tempo total de internação, a média encontrada foi de 36,4 dias (DP=27,9; mediana=31 dias), com variação de 2 a 146 dias. Destaca-se que houve diferença estatisticamente significativa entre o tempo de internação total dos pacientes que foram a óbito e dos que sobreviveram ($p=0,019$). Adicionalmente, o tempo de internação na enfermaria também diferiu entre os pacientes que foram a óbito e os que sobreviveram, sendo maior nos sobreviventes ($p=0,004$). Não houve diferença no tempo de internação na UTI entre os pacientes ($p=0,320$). As informações referentes ao tempo de internação total, tempo de internação na UTI e na enfermaria dos pacientes que sobreviveram e que foram a óbito estão detalhadas na (Tabela 4).

Tabela 4 - Tempo de internação hospitalar, tempo de internação na UTI e tempo de internação na enfermaria e associação com o desfecho em pacientes com sepse grave e choque séptico, sobreviventes e não sobreviventes. Ribeirão Preto, 2012.

Variável	População n=116	Sobreviventes n=28	Não sobreviventes n=88	p valor
Tempo internação na UTI (dias)				0,320*
Média (D. P.)	13,1 (11,1)	14,6 (12,1)	12,6 (10,7)	
Mediana (Min.- Máx.)	10,0 (1-53)	11,0 (2- 50)	10,0 (1-53)	
Tempo internação na Enfermaria (dias)				0,004*
Média (D. P.)	23,4 (24,7)	32,3 (25,2)	20,5 (23,9)	
Mediana (Min.- Máx.)	15,5 (0-142)	27,5 (4-94)	12,5 (0-142)	
Tempo de internação hospitalar (dias)				0,019*
Média (D. P.)	36,4 (27,9)	47,7 (32,0)	32,9 (25,7)	
Mediana (Min.- Máx.)	31,0 (2-146)	43,0 (6-129)	28,5 (2-146)	

* Teste não paramétrico de Mann-Whitney

Considerando apenas os pacientes com abordagem cirúrgica e sua procedência, observou-se que 39,1% (n=25) de indivíduos eram provenientes da gastroenterologia sendo que o número de óbitos nesse grupo foi de 84% (n=21). As informações referentes à procedência dos pacientes podem ser observadas na (Tabela 5).

Tabela 5 - Especialidade da intervenção cirúrgica, frequência, porcentagem de sobreviventes e não sobreviventes. Ribeirão Preto, 2012.

Especialidade	Frequência (n=64)	Sobreviventes (n= 16)	Não Sobreviventes (n=48)
Gastroenterologia	39,1% (25)	25,0% (04)	43,8% (21)
Neurocirurgia	15,6% (10)	18,8% (03)	14,6% (07)
Urologia	9,4% (06)	25,0% (04)	4,2% (02)
Cirurgia Torácica	9,4% (06)	0,0% (00)	12,5% (06)
Vascular	7,8% (05)	6,3% (01)	8,3% (04)
Ortopedia	7,8% (05)	12,5% (02)	6,3% (03)
Ginecologia	3,1% (02)	6,3% (01)	2,1% (01)
Cirurgia Cabeça e pescoço	3,1% (02)	6,3% (01)	2,1% (01)
Oftalmologia	1,6% (01)	0,0% (00)	2,1% (01)
Outros	3,1% (02)	0,0% (00)	4,2% (02)

Entre a população estudada foi evidenciado que a maioria dos pacientes necessitou de dispositivos invasivos durante a permanência na UTI, ou seja, 94,8% (n=110) necessitaram de ventilação mecânica, 83,6% (n=97) utilizaram

sonda vesical de demora e 82,7% (n=96) utilizaram o cateter venoso central (Tabela 6).

Tabela 6 - Frequência do uso de dispositivos invasivos em pacientes sobreviventes e não sobreviventes internados em UTI com sepse grave e choque séptico. Ribeirão Preto, 2012.

Variável	Frequência	Sobreviventes	Não sobreviventes
	(n=116)	(n=28)	(n=88)
Dispositivos invasivos			
Ventilação Mecânica	94,8% (110)	100,0% (28)	93,2% (82)
Sonda Vesical Demora	83,6% (97)	85,7% (24)	83,0% (73)
Cateter Venoso Central	82,7% (96)	78,6% (22)	84,1% (74)

Entre os pacientes analisados, em 21,5% (n=25) havia registro de imunossupressão prévia, 71,5% (n=83) não estavam em uso de imunossupressores e 6,9% (n=8) não havia registro desta informação no prontuário. Dos pacientes com histórico de imunossupressão prévia 32% (n=8) evoluíram para o óbito e 68% (n=17) sobreviveram ao quadro séptico. Adicionalmente, entre os pacientes que não receberam imunossupressão prévia 75,9 (n=63) morreram e apenas 24% (n=20) sobreviveram.

Nos prontuários analisados, observou-se a presença de 36 microrganismos diferentes registrados na evolução médica, sendo os mais frequentes os Fungos leveduriformes 13,7% (n=16) seguido por *Staphylococcus epidermidis* 10,3% (n=12) e *Klebsiella sp* 10,3% (n=12), *Staphylococcus aureus* 6,8% (n=08), *Escherichia Coli* 6,0% (n=07) e *Pseudomonas aeruginosas* 5,1% (n=06). A topografia mais comum para as infecções foi a corrente sanguínea 30,1% (n=35), seguida pelo trato urinário 23,2% (n=27) e trato respiratório 16,3% (n=19). Ao todo foram identificadas 17 topografias documentadas. Vale ressaltar que um mesmo paciente poderia ter registrado mais de um microrganismo. Em 58 prontuários não havia registro documentado sobre o microrganismo e sua topografia. Contudo, não foi realizada pesquisa sobre os microrganismo em outros bancos de dados. A variedade de microrganismos encontrados nos registros e ausência de registros em metade dos prontuários analisados impossibilitou o estabelecimento de entre o foco infeccioso e o desfecho final.

4.2 Glicose corporal média e variabilidade glicêmica

Considerando as medidas de glicemia de todos os pacientes obteve-se o total de 6730 medidas, sendo que o mínimo encontrado para foi de 2 e máximo 326 medidas.

A média de glicemia corporal dos pacientes mostrou-se diferente entre os grupos de sobreviventes e não sobreviventes ($p=0,0234$). Entre os pacientes sobreviventes a análise da glicose corporal média mostrou média de 134,6 mg/dl (DP=35,4; mediana=138,6) sendo o valor mínimo encontrado 90 e máximo 228 mg/dl. Entre os pacientes não sobreviventes a média encontrada foi de 154,8 mg/dL (DP= 53,52; mediana=163,1) o valor mínimo foi de 60 e máximo 312 mg/dl. A glicose corporal média do pacientes sobreviventes e não sobreviventes pode ser visto na (Figura 2). Adicionalmente, observamos que 39,8% ($n=35$) dos pacientes que não sobreviveram apresentaram pelo menos um episódio de hipoglicemia (menor que 60 mg/dL), enquanto apenas 10,7% ($n=03$) pacientes que sobreviveram apresentaram hipoglicemia durante a internação no CTI. Além disso, 25% ($n=22$) dos pacientes do grupo não sobreviventes apresentaram pelo menos um episódio de hipoglicemia grave (<40 mg/dL) contra 7,1% ($n=01$) dos pacientes que sobreviveram.

Figura 2 - Glicose corporal média de pacientes sobreviventes e não sobreviventes com sepse grave e choque séptico internados em UTI. Ribeirão Preto, 2012.

Para as análises das intervenções realizadas após cada verificação da glicemia foram consideradas: não houve intervenção medicamentosa 53,8% (n=3627), administração de insulina via endovenosa 25,7% (n=1736), infusão contínua de insulina endovenosa 18,5% (n=1245), administração de glicose via endovenosa 1,8% (n=122) (Figura 3).

Figura 3 - Tipo de intervenção realizada após cada verificação da glicemia caplar em pacientes internados com sepse grave ou choque séptico. Ribeirão Preto, 2012.

Também foi considerado o tipo de nutrição que os pacientes estavam recebendo no momento da verificação da glicemia, a qual poderia ser: nutrição enteral 74,3% (n=5040), nutrição parenteral 13,5% (n=915), jejum 6,1% (n=414), parenteral e oral associadas 3,4% (n=230), nutrição oral 11% (n=81), enteral e oral associadas 1% (n=73). A representação gráfica do tipo de nutrição que o paciente estava recebendo no momento de cada verificação da glicemia pode ser vista na (Figura 4).

Figura 4 - Tipo de nutrição que o paciente estava recebendo no momento de cada verificação da glicemia. Ribeirão Preto, 2012.

Em relação à análise da VG avaliada pelo DP, a média da VG na população foi de 41,5; (DP= 24,9; mediana= 47,9) com mínimo de 7,7 e máximo 157,7.

A diferença estatística em relação à VG e o desfecho clínico, utilizando como parâmetro o DP, mostrou que os pacientes que não sobreviveram a um episódio de sepse grave ou choque séptico apresentaram VG significativamente maior do que os pacientes que sobreviveram ($p=0,001$). Para os pacientes que sobreviveram o valor médio do DP foi de 35,2 (DP=16,8; mediana=30,4), para os pacientes que não sobreviveram foi de 51,5 DP=26,1; mediana 45,0).

A representação gráfica da variabilidade glicêmica dos pacientes sobreviventes e não sobreviventes conforme o DP pode ser vista na (Figura 4).

Figura 5 - Variabilidade glicêmica avaliada pelo DP nos pacientes com diagnóstico de sepse grave ou choque séptico, sobreviventes e não sobreviventes. Ribeirão Preto, 2012.

Quando a VG foi avaliada pela MAGE, não foi observada diferença estatisticamente significativa ($p=0,169$) entre os pacientes que sobreviveram e os que não sobreviveram. O valor médio da MAGE para os sobreviventes foi de 135,2, (DP= 53,7; mediana=127,0) e para os que não sobreviveram a média encontrada foi de 168,1 (DP= 95,9; mediana= 149,0) (Figura 6).

Figura 6 - Variabilidade glicêmica avaliada pela MAGE nos pacientes com diagnóstico de sepse grave ou choque séptico, sobreviventes e não sobreviventes. Ribeirão Preto, 2012.

Entretanto, a MAGE e o DP foram estatisticamente diferentes para pacientes diabéticos e não diabéticos, sendo ($p=0,000$) para o DP e ($p=0,000$) para a MAGE.

Nos pacientes diabéticos a média do DP foi de 59,5 (DP= 24,2; mediana=64,1) e para os pacientes não diabéticos a média foi de 42,4 (DP=23,7; mediana=34,7). Em relação à MAGE, entre os pacientes diabéticos a média foi de 230 (DP=112,6; mediana=194,5) e para os não diabéticos a média foi de 134 (DP=60,7; mediana 119,0). As representações gráficas da VG avaliada pelo DP e pela MAGE em pacientes diabéticos e não diabéticos podem ser observadas na (Figura 7) e (Figura 8), respectivamente.

Figura 7 - Variabilidade glicêmica avaliada pelo DP dos pacientes diabéticos e não diabéticos com diagnóstico de sepse grave ou choque séptico. Ribeirão Preto, 2012.

Figura 8 - Variabilidade glicêmica avaliada pela MAGE dos pacientes diabéticos e não diabéticos com diagnóstico de sepse grave ou choque séptico conforme. Ribeirão Preto, 2012.

5 DISCUSSÃO

5.1 Associação das variáveis sociodemográficas e desfecho clínico

Após o levantamento das características sociodemográficas e clínicas da população, entre os pacientes com quadro séptico, observou-se maior número pessoas com idade superior a 60 anos e que foram submetidos a procedimento cirúrgico. Nota-se ainda o grande número de pacientes portadores de doenças crônicas como hipertensão arterial sistêmica e diabetes *mellitus*, entre outras.

Neste estudo não foi observada diferença estatisticamente significativa no número de óbitos entre mulheres e homens. Entretanto, estudos internacionais indicam que o sexo masculino é mais susceptível ao quadro séptico (ISSA et al., 2008; YOSHIHARA et al., 2011). Em geral, os homens recebem tratamentos mais invasivos e agressivos (VALENTIN et al., 2003) e, além disso, fatores hormonais podem interferir na evolução e no desfecho da sepse nesse gênero. Em estudos experimentais laboratoriais foi observada melhor resposta imunológica e maior tolerância a sepse nas fêmeas, quando comparadas a machos. Acredita-se que a fêmeas possuam resposta imunológica mais adequada, sendo esta relacionada com a baixa concentração de hormônios andrógenos, os quais possuem ações imunossupressoras ou também, pelas concentrações maiores de estrógenos (OLSEN; KOVACS, 1996), os andrógenos interferem na resposta imunológica e reduzem a função cardíaca. Ao contrário dos andrógenos, os estrógenos, facilitam as respostas orgânicas no paciente em sepse (ANGELE et al., 2014). Um estudo realizado com humanos analisou os mediadores inflamatórios e a relação prognóstico/gênero, e demonstrou melhores desfechos para as mulheres. No mesmo estudo os níveis de mediadores inflamatórios encontrados nas mulheres foi menor comparado aos homens (SCHRÖDER et al., 1998; ANGSTWURM; GAERTNER; SCHOPHOL, 2005)

Apesar de a maioria dos estudos indicarem que os homens são mais suscetíveis a sepse e, quando a adquirem morrerem mais, alguns pesquisadores afirmam que o sexo masculino possui fator protetor, pois

observaram taxa de mortalidade maior no sexo feminino (DOMBROVSKIY et al., 2007b; FARIAS, 2014), sendo assim, o gênero associado às diversas terapias implementadas e as características clínicas dos pacientes, devem ser considerados em estudos dessa natureza preferencialmente com maior número de participantes, a fim de analisar melhor e esclarecer as discrepâncias e sua interferência no desfecho final.

Em relação à idade, houve maior ocorrência de sepse em indivíduos com idade igual ou superior a 60 anos, similar a média encontrada em estudos nacionais e internacionais (GIRARD; OPAL; ELY, 2005; NOGUEIRA et al., 2012; WANG et al., 2012), adicionalmente, foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre a idade dos pacientes que sobreviveram e dos que foram a óbito, porém a idade não foi estatisticamente associada ao desfecho, apesar de ter se aproximado da significância estatística ($p=0,052$). A vulnerabilidade do idoso ao desenvolvimento da sepse se deve a imunonescência (MOTA et al., 2010), causada pelo envelhecimento natural e consequente diminuição progressiva da reserva funcional orgânica, tornando a manutenção do equilíbrio homeostático prejudicada, deixando o idoso mais susceptível a adquirir outras doenças e a desenvolver complicações (MAIA; DUARTE; LEBRÃO, 2006).

Outras condições são responsáveis pelo aumento da ocorrência da sepse em indivíduos adultos considerados extremos de idade como a institucionalização, atividade funcional reduzida, a função imunológica alterada (GIRARD; OPAL; ELY, 2005), o aumento da expectativa de vida, os avanços tecnológicos que facilitam o prolongamento da vida, a necessidade de procedimentos invasivos e o grande número de comorbidades presentes nessa faixa etária (MARTIN; MANNINO; MOSS, 2006), além disso, os sinais e sintomas da sepse nessa população podem ser atípicos, levando a um diagnóstico difícil e demorado.

Idosos que residem em instituições de longa permanência são mais propensos ao desenvolvimento de infecções, pois apresentam microbiota mais resistente (RAJAGOPALAN; YOSHIKAWA, 2001; RUSSO; IASIMONE; AMBROSINO, 2002). Pacientes institucionalizados possuem maior colonização orofaríngea com bacilos Gram-negativos e, em combinação com a dificuldade

de expectoração e a redução da função de transporte mucociliar, resulta em taxas crescentes de pneumonia nosocomial (GIRARD; OPAL; ELY, 2005).

Estudiosos afirmam que nos idosos as infecções por microrganismos Gram-negativos são mais frequentes e, em geral afetam trato respiratório e geniturinário o que na maioria das vezes também causa a necessidade de intervenções mais invasivas, que comprometem as barreiras naturais da imunidade criando uma porta de entrada para microorganismos patogênicos (MARTIN; MANNINO; MOSS, 2006).

A desnutrição é comum em pacientes idosos, como resultado de inatividade, falta de mobilidade, limitação funcional, dietas pobres ou restritas, doença crônica, demência, depressão, má dentição e polifarmácia (JENSEN; MCGEE; BINKLEY, 2001; AHMED; HABOUBI, 2010). Diante dessas características da população idosa, esta geralmente tem necessidade a longa permanência nas UTI, impactando em alto consumo dos recursos (MAIA; DUARTE; LEBRÃO, 2006; DE ROOIJ et al., 2007), além disso, o idoso que sobrevive à sepse pode ter sequelas comuns relacionadas ao comprometimento cognitivo e surgimento de novo quadro séptico e, dificilmente, ele retorna a sua rotina normal (IWASHYNA et al., 2010). Portanto, as características do idoso citadas acima interferem diretamente na resposta imunológica à presença de um microorganismo invasor, aumentando a incidência de sepse e a mortalidade nessa população (SHAW et al., 2010).

Apesar de várias condições favorecerem a maior chance de morte, quando associada à sepse em pacientes mais velhos, muitos pacientes idosos respondem adequadamente às estratégias de diagnóstico quando implementadas em tempo hábil (GIRARD; OPAL; ELY, 2005). Por todas essas constatações da literatura, acredita-se que a maior incidência e sepse e mortalidade nas pessoas com idade avançada seja motivado pelo desenvolvimento de pesquisas voltadas a essa população a fim de despertar atenção da equipe no acompanhamento desse pacientes principalmente quando estão em condições de instabilidade orgânica. Pressupõe-se que a sepse no idoso pode se tornar um evento cada vez mais frequente, com necessidade de maior atenção a essa população, visando identificar precocemente os sinais e sintomas dessa patologia a fim de minimizar o tempo

de internação e, conseqüentemente, os custos, complicações e possíveis sequelas decorrentes do retardo no diagnóstico.

Os indivíduos de raça branca foram maioria neste estudo e em outros (MADSEN et al., 2014; MARTIN et al., 2003), apesar de não ter sido observada associação estatisticamente significativa entre a raça e o desfecho neste estudo. Entretanto, outros estudos mostram maiores taxas de mortalidade em pacientes não brancos. No estudo de (DOMBROVSKIY et al., 2007b), observou-se maior predisposição dos homens negros de morrer por sepse. Todavia, pelo fato da raça ser uma variável auto referida, podem ocorrer vieses, podendo este ser um fator de limitação em análises dessa natureza.

Em relação à coabitação, os pacientes que viviam com companheiro prevaleceram neste estudo (MARTIN et al., 2003). Por outro lado, um estudo de coorte realizado por Seymour e colaboradores (2010) demonstrou que a hospitalização por sepse e o óbito são mais frequentes entre viúvos, solteiros e separados judicialmente, independente de outros fatores demográficos. Acredita-se que a influência racial e de coabitação devem ser características a serem consideradas, porém não isoladamente, pois, a suscetibilidade ao quadro séptico está relacionada a outros fatores e o seu acometimento pode variar no caso da raça, conforme a população predominante na região de estudo.

Dentre as comorbidades encontradas destacaram-se a hipertensão arterial sistêmica o DM, a obesidade e a doença renal crônica, porém, essas comorbidades não foram estatisticamente associadas ao desfecho (alta ou óbito). Outro estudo também destacou a presença de diversas comorbidades na população estudada, com destaque para as hepatopatias (VALEIRO, 2014). A presença de doenças crônicas pode agravar o quadro de sepse, e ainda, ter um papel importante na decisão médica em relação a escolha terapêutica (SCHUETZ et al., 2011).

Já a doença renal é um quadro preocupante, pois aumenta a morbimortalidade no quadro séptico, determinando um prognóstico ruim, com taxas de mortalidade de até 80% (THIJS; THIJS, 1998), (BRIVET et al., 1996), (BAGSHAW; GEORGE; BELLOMO, 2008). O desenvolvimento de sepse em portadores de insuficiência renal crônica é ainda mais deletério, já que durante a terapêutica ocorre aumento dos níveis de creatinina e, adicionalmente, há a

necessidade do uso diferentes drogas que podem agravar as lesões renais pré-existent (OKAMOTO, 2014).

Neste estudo, 19,8% dos pacientes eram obesos. A obesidade é considerada um fator de risco principalmente quando associada a condições mórbidas, incluindo diabetes, doenças cardiovasculares e doenças respiratórias, bem como os efeitos de câncer. As consequências da obesidade na susceptibilidade a sepse grave e os resultados não são bem descritos, mas há evidências de que pacientes obesos são mais suscetíveis a infecções e mais propensos a desenvolver complicações graves decorrentes das infecções (FALAGAS; KOMPOTI, 2006). Apesar de a obesidade ser considerada um fator de risco para a sepse, um estudo multicêntrico que envolveu 2882 pacientes demonstrou que pacientes obesos receberam doses mais baixas de agentes antimicrobianos e volumes menores de fluidos, adicionalmente, tiveram mortalidade hospitalar menor quando comparado aos indivíduos de peso normal (ARABI et al., 2013). Outro estudo envolvendo 792 mostrou que a obesidade mórbida foi um fator protetor contra o óbito por sepse. Esta constatação contradiz relatos que a obesidade é prejudicial para a sobrevivência, embora o mecanismo desta proteção não tenha sido esclarecido, o fator de proteção pode estar relacionado a RI, possivelmente através de mediadores do sistema endócrino (KUPERMAN et al., 2013).

Dentre os hábitos de vida, apenas o fato de o paciente ser ex-tabagista foi estatisticamente associado ao óbito. É sabido que o hábito de fumar tem efeitos prejudiciais locais e sistêmicos, alterando a barreira protetora natural do sistema respiratório e prejudicando a atividade do sistema imunológico. Os tabagistas têm maior risco de doença invasiva pneumocócica, pneumonia, periodontite, infecções cirúrgicas, tuberculose, gripe, doença meningocócica e tendem mais a evoluir para estados críticos do que os pacientes não tabagistas. Os dados sobre o impacto do tabagismo sobre sepse são controversos e limitados e mostram aspectos relacionados ao tabagismo e as infecções bacterianas, indicando interações entre tabagismo e outros fatores ambientais que podem afetar o curso das doenças infecciosas (HUTTUNEN; HEIKKINEN; SYRJANEN, 2011). Nesse estudo, apesar da associação do ex-tabagismo com o óbito, não foram obtidas informações da duração do tabagismo por esses pacientes, portando não é possível fazer inferências.

A mortalidade encontrada neste estudo foi de 75,8%, sendo maior do que a observada na literatura nacional e internacional. Na Europa, foi encontrada mortalidade total nos casos de sepse, sepse grave e choque séptico de 27%, 32,2% e 54,1%, respectivamente, e no Brasil 15,%, 34,6% e 50%, respectivamente (CARVALHO et al., 2010). A mortalidade elevada encontrada pode ser explicada pelo quadro severo dos pacientes admitidos na UTI. A literatura aponta para taxas do diagnóstico de choque séptico de 52,1%, assim como sendo esta a maior causa de morte em UTI (68,9%) (SILVA et al., 2004). O estudo Sepse Brasil evidenciou que a mortalidade em pacientes com choque séptico no Brasil é de 65,3%, sendo considerada uma das mais elevadas no mundo (VAN DER MAAREL-WIERINK et al., 2011). Uma possível explicação para a alta mortalidade de pacientes com sepse grave e choque séptico pode ser o retardo no diagnóstico da sepse, sendo diagnosticados apenas aqueles pacientes em quadro avançado e que possuíam maior possibilidade de ir a óbito, portanto, a taxa de mortalidade pode ter sido superestimada.

O tempo total de internação diferiu significativamente entre os pacientes que sobreviveram e os que foram a óbito. O tempo médio de internação na UTI neste estudo foi semelhante ao observado em outros estudos nacionais nos quais o tempo médio de internação foi de nove (YOSHIHARA et al., 2011) e 15 dias (SALES JUNIOR, 2006). O estudo de KOURY et al., (2007) mostrou que o tempo de internação hospitalar anterior à admissão na UTI estava associado com maior mortalidade. Um estudo internacional mostrou que os pacientes que sobreviveram tiveram permanência maior na UTI (SANTANA CABRERA et al., 2008). Quanto ao tipo de tratamento o qual foi o motivo da internação dos pacientes envolvidos, evidenciou-se que a maioria foi internada para tratamento de condições cirúrgicas, dado similar ao encontrado em um estudo alemão (VAN GESTEL et al., 2004), porém houve mais óbitos entre os pacientes submetidos a tratamento clínico. As características do agente agressor e das condições de defesa do paciente podem variar, gerando uma resposta inflamatória sistêmica do organismo, que pode sobrecarregar seu sistema imunológico, causando lesões em diversos sistemas (cardiovascular, respiratório, entre outros) (NGUYEN et al., 2006).

A partir desses dados encontrados na literatura, pode-se prever que o quadro séptico associado ao trauma cirúrgico bem como, todos os riscos que envolvem tal procedimento, predispõe ao maior risco de complicações entre esses pacientes.

Entre os pacientes envolvidos neste estudo, a maioria necessitou do uso de dispositivos invasivos como ventilação mecânica e uso de catéteres venosos e sondas, os quais alteram as defesas naturais do hospedeiro contra a infecção (WURTZ et al., 1995), podendo ter um impacto negativo nos índices de infecção nosocomial (LISBOA et al., 2007; PINA et al., 2010). Com a evolução tecnológica dispõe-se cada vez mais de dispositivos médicos para monitorização e/ou para intervenção, por outro lado, estes dispositivos são tidos como causas comuns de infecções na corrente sanguínea, nos pulmões ou nas vias urinárias (PINA et al., 2010). Contudo, a criticidade que envolve a sepse e as necessidades do paciente, tornam necessário a exposição aos riscos inerentes a eles, pois é através deles que os pacientes recebem sua medicação ou nutrição, tão importantes para a recuperação. Entretanto, o uso desses cateteres ou sondas não deve ser prolongado, devendo ser retirados logo que possível, devido ao risco de sepse (MACEDO et al., 2005).

Conhecer o foco infeccioso do paciente com sepse é fundamental e auxilia na intervenção rápida e na escolha do antibiótico adequado para combater o microrganismo invasor e assim minimizar complicações e a evolução desfavorável ao paciente. Conforme recomendação da SSC a primeira dose de antibiótico deverá ser administrada em até 3 horas da identificação dos critérios clínicos no paciente. Neste estudo a infecção de corrente sanguínea foi a mais frequente na população estudada. Este tipo de infecção pode estar relacionada a presença de acesso vascular, sendo esta uma das principais causas de sepse no paciente crítico, com a mortalidade que varia de acordo com as características do paciente e com o patógeno, variando de 12 a 25%. Ela também pode estar relacionada às características próprias do paciente como doenças de base, neutropenia, queimaduras, uso de nutrição parenteral e ao tipo do catéter, como por exemplo, número de lúmens, sítio de inserção, tempo de uso e cuidados da inserção e manipulação (AL MOHAJER; DAROUICHE, 2012).

A ocorrência de infecções no trato urinário também foi expressiva neste estudo. Em estudos que avaliaram a presença de sepse com foco infeccioso no trato urinário, a sepse foi associada à urolitíase, patologias urológicas e ainda a idade avançada e a presença de comorbidades como o DM, HIV, câncer e uso de drogas imunossupressores (WAGENLEHNER et al., 2008; LEE; LEE; CHO, 2012). O trato respiratório também foi um foco infeccioso frequente na população estudada, sendo considerado o foco prevalente em outros estudos (DUNSER et al., 2012). A idade avançada da população, associada à necessidade de ventilação mecânica em grande parte dos pacientes internados em UTI, pode ser um fator que predispõe a ocorrência de pneumonias no paciente crítico (TU et al., 2006; GOLIGHER; FERGUSON, 2012).

A criticidade do paciente impõe a necessidade de procedimentos invasivos, como o acesso central. A manutenção e manipulação de dispositivos, desse tipo poderiam interferir ou mesmo agravar uma condição infecciosa. O tempo prolongado no leito pode induzir ao desenvolvimento de infecção urinária e respiratória. Nesse estudo não foi possível associar o foco infeccioso com o desfecho. Supõe-se que, a execução de estudos específicos voltados à identificação do foco infeccioso e sua relação com o desfecho, sejam necessários para esclarecer sua relação com a evolução clínica do paciente.

5.2 Glicose corporal média dos pacientes com sepse grave ou choque séptico

A análise da glicose corporal média e da variabilidade glicêmica do paciente com sepse grave e choque pode fornecer informações importantes que impactam no desfecho clínico. Neste estudo, a glicose corporal média dos pacientes que sobreviveram e dos que não sobreviveram mostrou que os pacientes que foram a óbito apresentavam valores de glicose corporal média significativamente maiores ($p=0,0234$) do que os pacientes que sobreviveram. Os efeitos deletérios da hiperglicemia são bem conhecidos, e estão relacionados ao prejuízo da função do sistema imunológico, aumento do

estresse oxidativo, entre outros (MARIK; RAGHAVAN, 2004; MONNIER et al, 2006).

Em 2001, o estudo de (VAN DEN BERGHE et al., 2001), envolvendo 1548 pacientes em uma UTI cirúrgica ganhou destaque ao propor que os níveis glicêmicos fossem mantidos entre 80 e 110 mg/dl por meio de terapia insulínica. O estudo mostrou uma redução expressiva da mortalidade em um terço dos pacientes, além de outros benefícios como redução nas disfunções orgânicas e no tempo de permanência na UTI. Entretanto, em um estudo posterior (VAN DEN BERGHE et al., 2006) realizado com pacientes clínicos, não houve redução de mortalidade, mas ocorreu redução da morbidade e ainda observou-se menor tempo de permanência na UTI e hospitalar, além de desmame precoce da ventilação mecânica e menor incidência de lesão renal aguda. Entretanto, estudos recentes com pacientes criticamente enfermos, em particular o “Normoglycemia in Intensive Care Evaluation and Survival Using Glucose Algorithm Regulation” (NICE-SUGAR), não conseguiram mostrar redução significativa da mortalidade ou registraram até mesmo aumento do risco de morte com o controle rigoroso da glicemia, alertando para os episódios de hipoglicemias graves (FINFER et al., 2009). A SCC recomendava a manutenção da glicemia em um nível inferior a 140 mg/dl, posteriormente, este valor foi elevado para 150 mg/dl (DELLINGER et al., 2004; DELLINGER et al., 2008). Porém, tentar manter a glicemia do paciente crítico em uma faixa de variação estreita pode aumentar o risco de ocorrência de hipoglicemia.

Reconhecendo a importância desses achados, a AACE e a ADA atualizaram em 2009 o consenso sobre o manejo do controle glicêmico no paciente hospitalizado, revendo as metas glicêmicas e descrevendo protocolos e procedimentos necessários para facilitar sua implantação (MOGHISSI et al., 2009). Finalmente, entendendo esta área como uma prioridade nas diretrizes clínicas, a *Endocrine Society*, dos EU, junto com outras organizações de profissionais de saúde, organizou um manuscrito, publicado em 2012, que apresenta as recomendações consensuais, baseadas em evidências clínicas, sobre o manejo da hiperglicemia no paciente não crítico hospitalizado (UMPIERREZ et al., 2012). Para os pacientes criticamente doentes, a recomendação atual é iniciar a insulino terapia para hiperglicemia em um limiar de glicemia não superior a 180 mg/dl, com o objetivo de manter o nível entre

140 e 180 mg/dl para a maioria dos pacientes. O método indicado é a infusão contínua de insulina (UMPIERREZ et al., 2012). Especificamente no quadro de sepse grave e choque séptico recomenda-se manter níveis ≥ 110 mg/dl e ≤ 180 mg/dl (DELLINGER et al., 2013).

O controle glicêmico é indicado em vários estudos como no de (VANHOREBEEK et al., 2005; VAN DEN BERGHE et al., 2001), por considerar que a normoglicemia é um fator de proteção aos hepatócitos e à função mitocondrial, levando a melhores desfechos, sendo considerado uma ação essencial em UTI. Por outro lado grandes estudos multicêntricos como o NICE SUGAR, “Efficacy of Volume Substitution and Insulin Therapy in Severe Sepsis” (VISEP) e “Glucose control” (GLUCONTROL) mostraram que o controle glicêmico intensivo elevou o risco de hipoglicemia, aspecto que foi relacionado com o aumento da mortalidade de pacientes críticos (ZANDER et al., 2007; FINFER et al., 2009; PREISER et al., 2009). O VISEP, estudo conduzido com pacientes em sepse grave e choque séptico que adotou o protocolo de controle glicêmico intensivo, mostrou que não houve diferença na mortalidade (29,5% no grupo experimental e 32,8% no grupo controle). Entretanto, houve necessidade de interrupção do estudo devido ao aumento do número de hipoglicemia grave (12,1% no grupo experimental e 2,1% no grupo controle) (BRUNKHORST et al., 2008). Em um estudo brasileiro no qual os pacientes foram submetidos aos protocolos de controle glicêmico intensivo ou ao convencional, não houve diferenças com relação à mortalidade (MIRANDA et al., 2013).

Entretanto, os benefícios da administração de insulina ao paciente com sepse podem ir além do controle glicêmico. Em um estudo experimental laboratorial foi demonstrado que a insulina, induziu efeitos antiinflamatórios por inibir a ativação do fator nuclear kappa-B (NF- κ B) e consequentemente reduzir a produção de TNF- α , fator inibitório da migração de macrófagos e geração de superóxido (TURINA; FRY; POLK, 2005). Em pacientes, o controle glicêmico reduziu a proteína C reativa e o TNF- α (HANSEN et al., 2003), consequentemente melhorou os níveis lipídicos, a função endotelial, além de ter efeitos favoráveis na coagulação e na fibrinólise (CERQUEIRA 2008).

Apesar dos benefícios da administração de insulina para o controle glicêmico no paciente crítico e com sepse, manter a glicemia dentro de limites

estreitos pode aumentar o risco de ocorrência de hipoglicemia, a qual é considerada prejudicial aos pacientes críticos, pois está relacionada a eventos neurológicos graves que podem variar de convulsões ao coma (VRIESENDORP et al., 2006; MECHANICK; HANDELSMAN; BLOOMGARDEN, 2007). Em geral, a hipoglicemia pode ser decorrente de fatores como o excesso de insulina administrada, deficiência na resposta ao glucagon e às catecolaminas, sedação, interrupção do suporte nutricional e disfunções dos sistemas orgânicos (SILVA, 2011). Por outro lado, a normoglicemia em doentes críticos é considerada um fator protetor e responsável pela redução da morbimortalidade (VAN DEN BERGHE et al., 2006). A normoglicemia reduz a produção de superóxidos, melhora a função mitocondrial dos hepatócitos e dos neurônios e melhora a função de macrófagos/neutrófilos, sendo benéfica para a resposta imunológica (SILVA, 2011).

Neste estudo, os pacientes não sobreviventes apresentaram três vezes mais episódios de hipoglicemia (glicose menor que 60 mg/dL) e de hipoglicemia grave (glicose menor que 40 mg/dL) do que os pacientes que sobreviveram, porém, não foi verificado se houve associação entre o número de episódios de hipoglicemia com o desfecho, no entanto, em outro estudo a ocorrência de hipoglicemia foi considerada como um preditor independente de mortalidade (FINFER et al., 2012).

5.3 Variabilidade glicêmica e desfecho

Apesar da hiperglicemia e da hipoglicemia estarem relacionadas ao mau prognóstico, a variabilidade glicêmica, ou seja, a amplitude da flutuação dos valores da glicemia, pode ser ainda mais deletéria, estando associada a piores prognósticos, tanto nos diabéticos como na população não diabética por induzir dano neuronal, mitocondrial e aumentar a coagulação vascular (CHANG et al., 2012; BROWNLEE, 2005). Neste estudo, a variabilidade glicêmica foi estatisticamente maior nos pacientes que não sobreviveram ao quadro séptico, adicionalmente, os pacientes diabéticos apresentaram maior VG.

Meyfroidt et al. (2010), analisou retrospectivamente os dados do estudo Leuven (VAN DEN BERGHE et al., 2001) e observou que os valores do DP da

glicemia em pacientes de UTI estão associados à mortalidade hospitalar, independentemente do nível de glicose no sangue (HERMANIDES et al., 2010) em um estudo retrospectivo, analisaram o DP e a glicose média corporal e observaram que estas variáveis estavam associadas com o óbito na UTI. Krinsley (2008), em um estudo retrospectivo em uma UTI mista, no qual a VG foi analisada pelo DP, considerou este parâmetro como um forte preditor de mortalidade na faixa considerada normal para os índices de glicemia, ainda descobriram que houve diferença de mortalidade cinco vezes maior comparando os grupos de pacientes. Os pacientes que mantiveram níveis próximos da normoglicemia tiveram piores prognósticos (70 mg/dl a 99 mg/dl).

Ali et al. (2008) no estudo retrospectivo analisou a VG em uma coorte de pacientes sépticos, com medidas de DP, índice de labilidade glicêmica (GLI) e amplitude da excursão média glicêmica (MAGE) obtendo conclusão similar. (EGI et al., 2006; EGI; BELLOMO; READE, 2009) também estudaram DP como uma medida de VG em uma grande coorte de 7.049 pacientes cirúrgicos e encontrou associação com a mortalidade hospitalar. O estudo de Todi (2014) mostrou que a VG é associada com aumento da mortalidade na UTI e, independente da ocorrência de hipoglicemia.

Neste estudo, a maioria dos pacientes não necessitou de intervenção como administração de glicose ou de insulina tanto por via endovenosa em infusão contínua ou endovenosa em *bolus*, entretanto é importante atentar-se ao risco da hipoglicemia (NEWTON, 2010).

Um fator importante para recuperação do paciente crítico é o oferecimento de aporte nutricional adequado, visando oferecer calorias, vitaminas e minerais em quantidades suficientes para reposição dos gastos decorrentes do estado catabólico no qual o paciente se encontra.

A nutrição mais frequente nesse estudo foi a enteral. A nutrição no paciente crítico é um fator de extrema importância, pois interfere diretamente na evolução clínica do paciente; a oferta de nutrientes, embora não possa reverter a proteólise, a GNG e a lipólise associadas ao estresse, é capaz de reduzir as consequências do catabolismo exacerbado, melhorando a evolução clínica (HEYLAND et al., 2003). As alterações hormonais no paciente crítico visam manter a homeostase hemodinâmica, dentre essas alterações destaca-se a intolerância à glicose e catabolismo proteico elevado (ATKINSON;

WORTHLEY, 2003). A nutrição enteral (NE) com início em 24-48 horas após a admissão em UTI está relacionada à melhora do balanço nitrogenado, manutenção da função intestinal, melhora da imunidade, melhor capacidade antioxidante celular e diminuição da resposta hipermetabólica. Em consequência, a avaliação e a intervenção nutricional adequada pode facilitar a identificação das causas e consequências, estimar o risco de morbidade e mortalidade, além de acompanhar a sua eficácia, identificando possíveis complicações ou a necessidade de mudanças no planejamento terapêutico inicialmente proposto (MAICÁ, 2008). Assim, a escolha do tipo de nutrição a ser administrada durante o curso da sepse pode ser um grande facilitador no controle da glicemia evitando suas oscilações.

5.4 Variabilidade glicêmica e diabetes *mellitus*

Os pacientes diabéticos tiveram maior variabilidade glicêmica e maior número de óbitos nesse estudo. Apesar do paciente portador de DM ser mais susceptível as infecções e ter implicação direta no percurso clínico e desfecho subsequente, ainda não há evidências suficientes capazes de elucidar questões acerca dessa condição (KOH et al., 2012). A mortalidade de pacientes diabéticos comparada a de não diabéticos não foi elevada em outro estudo (STEGENGA et al., 2008). Em um estudo comparativo no qual foi avaliado o impacto do DM na disfunção orgânica secundária a sepse, os pacientes diabéticos apresentaram menor risco de falha respiratória (ESPER; MOSS; MARTIN, 2009). Muitos estudos acerca da mortalidade por sepse em indivíduos com diabetes divergem em seus resultados. Nos estudos de (FINE et al., 1996; VARDAKAS; SIEMPOS; FALAGAS, 2007) houve associação entre o DM e o aumento da mortalidade, outros não encontraram associação (VINCENT et al., 2010); VARDAKAS; SIEMPOS; FALAGAS, 2007), enquanto outros ainda encontraram melhora da sobrevida (THOMSEN et al., 2005; ESPER; MOSS; MARTIN, 2009; GRAHAM et al., 2010).

As razões para os diferentes resultados entre esses estudos não são claros, mas podem estar relacionados às diferenças na população de estudo, a as diferenças na análise estatística e nos hábitos de prescrição de drogas no

tratamento da doença. Ressalta-se ainda que o diabetes está associado a elevações de proteína C-reativa (PCR), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina IL-6 e IL-8, provocando anormalidades na resposta do hospedeiro. Os estudos em sua maioria não levam em consideração a resposta imunológica relacionando-a ao uso de drogas como a insulina, metformina, sulfonilureias etiazolidinodionas, comumente utilizadas pelo paciente diabético (KOH et al., 2012)

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O desenvolvimento deste estudo destacou algumas limitações relacionadas com seu desenho metodológico. Por tratar-se de estudo retrospectivo com informações recuperadas de prontuários de pacientes é inevitável que algumas condutas tenham sido modificadas, ao longo do período de observação. Adicionalmente, não se tem controle se as informações registradas no prontuário representam a condição clínica do paciente naquele momento.

Assim como a condição clínica registrada no prontuário não possibilitava a exploração de detalhes acerca das intervenções que poderiam influenciar no desfecho. Muitas informações contidas no instrumento de coleta de dados não foram preenchidas, devido à inexistência ou por conter dados incompletos no prontuário médico, interferindo na inclusão dos pacientes nesse estudo.

Durante o período de coleta de dados alguns pacientes estiveram internados na instituição, dificultando o processo de revisão dos prontuários já que estes não são disponibilizados para análise enquanto o paciente encontra-se internado. O serviço de arquivos médicos, setor responsável pela disponibilização dos prontuários também passou por mudanças no seu espaço físico, atrasando o período de estimado que a priori era de 2 meses para a coleta em 5 meses.

Com relação aos registros de glicemia, percebeu-se que não há na unidade padronização com relação ao número de medidas, horários e intervenção de acordo com cada resultado de glicemia. As condutas clínicas perante os valores glicêmicos também variavam. Compreende-se que por ser uma unidade de cuidados intensivos, na maioria das vezes a conduta médica é determinada conforme a condição clínica do paciente no momento da mensuração da glicemia. A implantação de protocolos de controle glicêmico depende diretamente de estudos situacionais e, portanto, há a necessidade de revisão constante devido a complexidade e criticidade dos pacientes atendidos.

7 CONCLUSÃO

Este estudo demonstrou índices semelhantes a outros que investigaram a população crítica com diagnóstico de sepse e choque séptico. Algumas peculiaridades e a complexidade da fisiopatologia da sepse impulsionam mais pesquisas voltadas para essa área a fim de esclarecer e atualizar o conhecimento acerca dessa patologia, visto que o avanço tecnológico aliado a capacitação dos profissionais envolvidos na terapêutica desse paciente podem reduzir custos e impacto social, proporcionando intervenções mais rápidas e efetivas com intuito de reduzir a mortalidade e impedir a evolução dessa patologia para formas mais graves, consequentemente minimizando os efeitos a longo prazo e os desfechos com mau prognóstico.

Portanto, conclui-se que cuidados específicos durante o quadro séptico assim como o controle glicêmico ou o acompanhamento prospectivo do paciente sejam imprescindíveis, pois interferem diretamente no desfecho clínico desses pacientes. Além disso, algumas características, que por muitas vezes são subestimadas em alguns estudos podem ter relação com a mortalidade. É essencial estudar, conhecer, aprimorar e reavaliar constantemente as condutas adotadas nesse tipo de ambiente hospitalar, pois a redução do número de óbitos impacta em todos os níveis de atenção a saúde.

8 PROPOSIÇÃO

A realização estudos futuros prospectivos que envolvam pacientes sépticos, com a monitorização da glicemia e a regularidade da realização das intervenções poderiam promover maior segurança para os ajustes de insulina embasadas em protocolos evitando a variabilidade glicêmica e por consequência a redução do número de óbitos. A utilização da dosagem de hemoglobina glicosilada poderia auxiliar na avaliação desses pacientes no momento da internação. Propõe-se que para a implantação de um protocolo haja discussão entre a equipe interdisciplinar a fim de evitar excessos nas intervenções. Assim a cautela no controle glicêmico utilizando parâmetros com margem de segurança de valores de glicemia, reduziria as flutuações nos níveis glicêmicos, considerados deletérios a estes pacientes. Na possibilidade da implantação de uma rotina de controle glicêmico, esse deve ser reavaliado constantemente.

REFERÊNCIAS

ADEREM, A.; ULEVITCH, R. J. Toll-like receptors in the induction of the innate immune response. **Nature**, England, v. 406, n. 6797, p. 782-7, Aug 2000. ISSN 0028-0836 (Print)0028-0836. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1038/35021228> >.

AHMED, T.; HABOUBI, N. Assessment and management of nutrition in older people and its importance to health. **Clin Interv Aging**, Ukraine, v. 5, p. 207-16, 2010. ISSN 1176-9092 (Print)1178-1998 (Electronic). Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

AL MOHAJER, M.; DAROUICHE, R. O. Sepsis syndrome, bloodstream infections, and device-related infections. **Med Clin North Am**, United States, v. 96, n. 6, p. 1203-23, Nov 2012. ISSN 0025-7125. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.mcna.2012.08.008> >.

ALBERTI, C. et al. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. **Intensive Care Med**, United States, v. 28, n. 2, p. 108-21, Feb 2002. ISSN 0342-4642 (Print)0342-4642. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-001-1143-z> >.

ALI, N. A. et al. Glucose variability and mortality in patients with sepsis*. **Crit Care Med**, United States, v. 36, n. 8, p. 2316-21, Aug 2008. ISSN 0090-3493 (Print)1530-0293 (Electronic). Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181810378> >.

ALVAREZ-PEREZ, Mario Castro. **Epidemiologia, Diagnóstico, Marcadores de Imunocompetência e Prognóstico da Sepse**. 96 f. Tese (Doutorado em Medicina) – Programa de Fisiologia e Fisiopatologia Clínica e Experimental/CLINEX, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2009.

AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS/SOCIETY OF CRITICAL CARE MEDICINE CONSENSUS CONFERENCE: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. **Crit Care Med**, United States, v. 20, n. 6, p. 864-74, Jun 1992. ISSN 0090-3493 (Print)0090-3493. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY AND AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Consensus statement on inpatient diabetes and glycemic control. **Diabetes Care**, United States, v. 29, n. 8, p. 1955-62, Aug 2006. ISSN 0149-5992 (Print)0149-5992. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.2337/dc06-9913> >.

ANGELE, M. K. et al. Gender differences in sepsis: cardiovascular and immunological aspects. **Virulence**, United States, v. 5, n. 1, p. 12-9, Jan 1 2014. ISSN 2150-5594. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.4161/viru.26982> >.

ANGSTWURM, M. W.; GAERTNER, R.; SCHOPOHL, J. Outcome in elderly patients with severe infection is influenced by sex hormones but not gender. **Crit Care Med**, United States, v. 33, n. 12, p. 2786-93, Dec 2005. ISSN 0090-3493 (Print)0090-3493. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

ANGUS, D. C. et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. **Crit Care Med**, United States, v. 29, n. 7, p. 1303-10, Jul 2001. ISSN 0090-3493 (Print) 0090-3493 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11445675 >.

ANNANE, D. et al. Current epidemiology of septic shock: the CUB-Rea Network. **Am J Respir Crit Care Med**, United States, v. 168, n. 2, p. 165-72, Jul 15 2003. ISSN 1073-449X (Print) 1073-449x. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.2201087> >.

ARABI, Y. M. et al. Clinical characteristics, sepsis interventions and outcomes in the obese patients with septic shock: an international multicenter cohort study. **Crit Care**, England, v. 17, n. 2, p. R72, Apr 17 2013. ISSN 1364-8535. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1186/cc12680> >.

ATKINSON, M.; WORTHLEY, L. I. Nutrition in the critically ill patient: part I. Essential physiology and pathophysiology. **Crit Care Resusc**, South Australia, v. 5, n. 2, p. 109-20, Jun 2003. ISSN 1441-2772 (Print) 1441-2772. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

BAGSHAW, S. M.; GEORGE, C.; BELLOMO, R. Early acute kidney injury and sepsis: a multicentre evaluation. **Crit Care**, England, v. 12, n. 2, p. R47, 2008. ISSN 1364-8535. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1186/cc6863> >.

BEALE, R. et al. Promoting Global Research Excellence in Severe Sepsis (PROGRESS): lessons from an international sepsis registry. **Infection**, England, v. 37, n. 3, p. 222-32, Jun 2009. ISSN 0300-8126. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1007/s15010-008-8203-z> >.

BLOOS, F.; REINHART, K. Rapid diagnosis of sepsis. **Virulence**, United States, v. 5, n. 1, p. 154-60, Jan 2014. ISSN 2150-5608. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24335467> >.

BONE, R. C. et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. **Chest**, United States, v. 101, n. 6, p. 1644-55, Jun 1992. ISSN 0012-3692 (Print) 0012-3692 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=1303622 >.

BONE, R. C.; GRODZIN, C. J.; BALK, R. A. Sepsis: A New Hypothesis for Pathogenesis of the Disease Process. **Chest**, United States, v. 112, n. 1, p. 235-243, 1997/07/01 1997. ISSN 0012-3692. Disponível em: < <http://journal.publications.chestnet.org/data/Journals/CHEST/21748/235.pdf> >.

BRIVET, F. G. et al. Acute renal failure in intensive care units--causes, outcome, and prognostic factors of hospital mortality; a prospective, multicenter study. French Study Group on Acute Renal Failure. **Crit Care Med**, United States, v. 24, n. 2, p. 192-8, Feb 1996. ISSN 0090-3493 (Print)0090-3493. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

BROWNLEE, M. The Pathobiology of Diabetic Complications. **American Diabetes Association**, United States, 2005-06-01 2005. Disponível em: < <http://diabetes.diabetesjournals.org/content/54/6/1615.full> >.

BRUNKHORST, F. M. et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. **N Engl J Med**, England, v. 358, n. 2, p. 125-39, Jan 10 2008. ISSN 0028-4793. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa070716> >.

BRUNNER, R. et al. Glycemic variability and glucose complexity in critically ill patients: a retrospective analysis of continuous glucose monitoring data. **Crit Care**, England, v. 16, n. 5, p. R175, 2012. ISSN 1364-8535 (Print)1466-609X (Electronic). Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1186/cc11657> >.

CAPPI, S. B.; SORIANO, F. G. Study of metabolic acidosis in patients with severe sepsis or septic shock. **Crit Care Med**. United States, 2010. Disponível em: < <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5167/tde-21092010-101719/pt-br.php> >.

CARVALHO, R. H. D. et al. Sepsis, severe sepsis and septic shock: clinical, epidemiological and prognostic characteristics of patients in an intensive care unit in a university hospital. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.** Brazil, v. 43, n. 5, p. 591-593, 10/2010 2010. ISSN 0037-8682. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0037-86822010000500025&lng=en&nrm=iso&tlng=pt >.

CASTELLHEIM, A. et al. Innate immune responses to danger signals in systemic inflammatory response syndrome and sepsis. **Scand J Immunol**, Scandinaviam, v. 69, n. 6, p. 479-91, Jun 2009. ISSN 0300-9475. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-3083.2009.02255.x> >.

CATANIA, M. Distúrbios Endocrinológicos. In: SILVA, F. P.; VELASCO, I. T. **Sepse**. Barueri: Manole, 2007. cap. 13. p. 114-153.

CERQUEIRA, M. P. Terapia insulínica nos Doentes Críticos. cap. 100; p.988-991. In: CAVALCANTI, I. L.; FREITAS, F. A.; ASSAD, A. **Medicina Perioperatória**. Rio de Janeiro: Sociedade de Anestesiologia do Estado do Rio de Janeiro (SAERJ); 1356p. 2008. Disponível em: < <http://www.sajmed.br> >. Acesso em 01.09.2011.

CERIELLO, A. et al. Oscillating glucose is more deleterious to endothelial function and oxidative stress than mean glucose in normal and type 2 diabetic patients. **Diabetes**, Reino Unido, v. 57, n. 5, p. 1349-54, May 2008. ISSN 0012-1797. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.2337/db08-0063> >.

CHANG, C. M. et al. Acute and chronic fluctuations in blood glucose levels can increase oxidative stress in type 2 diabetes mellitus. **Acta Diabetol**, Taiwan, v. 49

Suppl 1, p. S171-7, Dec 2012. ISSN 0940-5429. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1007/s00592-012-0398-x> >.

DANAI, P. A. et al. The epidemiology of sepsis in patients with malignancy. **Chest**, United States, v. 129, n. 6, p. 1432-40, Jun 2006. ISSN 0012-3692 (Print)0012-3692. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1378/chest.129.6.1432> >.

DAY, K. M. et al. Hyperglycemia is associated with morbidity in critically ill children with meningococcal sepsis. **Pediatr Crit Care Med**, England, v. 9, n. 6, p. 636-40, Nov 2008. ISSN 1529-7535 (Print)1529-7535. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1097/PCC.0b013e31818d350b> >.

DE ROOIJ, S. E. et al. Identification of high-risk subgroups in very elderly intensive care unit patients. **Crit Care**, England, v. 11, n. 2, p. R33, 2007. ISSN 1364-8535. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1186/cc5716> >.

DEBETS, J. M. et al. Plasma tumor necrosis factor and mortality in critically ill septic patients. **Crit Care Med**, United States, v. 17, n. 6, p. 489-94, Jun 1989. ISSN 0090-3493 (Print)0090-3493. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

DECKER, T. Sepsis: avoiding its deadly toll. **Journal CI Investig**. Austria, 2004-05-15 2004. Disponível em: < <http://www.jci.org/articles/view/21819> >.

DELLINGER, R. P. et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. **Crit Care Med**, United States, v. 32, n. 3, p. 858-73, Mar 2004. ISSN 0090-3493 (Print) 0090-3493 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15090974 >.

_____. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. **Crit Care Med**, United States, v. 36, n. 1, p. 296-327, Jan 2008. ISSN 1530-0293 (Electronic) 0090-3493 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18158437 >.

_____. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. **Intensive Care Med**, Europe, v. 39, n. 2, p. 165-228, Feb 2013. ISSN 0342-4642. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-012-2769-8> >.

DOMBROVSKIY, V. Y. et al. Occurrence and outcomes of sepsis: influence of race. **Crit Care Med**, United States, v. 35, n. 3, p. 763-8, Mar 2007a. ISSN 0090-3493 (Print)0090-3493. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1097/01.ccm.0000256726.80998.bf> >.

_____. Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: a trend analysis from 1993 to 2003. **Crit Care Med**, United States, v.

35, n. 5, p. 1244-50, May 2007b. ISSN 0090-3493 (Print)0090-3493. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1097/01.ccm.0000261890.41311.e9> >.

DUNSER, M. W. et al. Recommendations for sepsis management in resource-limited settings. **Intensive Care Med**, Europe, v. 38, n. 4, p. 557-74, Apr 2012. ISSN 0342-4642 (Print)1432-1238 (Electronic). Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-012-2468-5> >.

EGI, M.; BELLOMO, R.; READE, M. C. Is reducing variability of blood glucose the real but hidden target of intensive insulin therapy? **Crit Care**, England, v. 13, n. 2, p. 302, 2009. ISSN 1364-8535 (Print)1466-609X (Electronic). Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1186/cc7755> >.

EGI, M. et al. Variability of blood glucose concentration and short-term mortality in critically ill patients. **Anesthesiology**, Australia, v. 105, n. 2, p. 244-52, Aug 2006. ISSN 0003-3022 (Print)0003-3022. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

ESPER, A. M. et al. The role of infection and comorbidity: Factors that influence disparities in sepsis. **Crit Care Med**, United States, v. 34, n. 10, p. 2576-82, Oct 2006. ISSN 0090-3493 (Print)0090-3493. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1097/01.ccm.0000239114.50519.0e> >.

ESPER, A. M.; MOSS, M.; MARTIN, G. S. The effect of diabetes mellitus on organ dysfunction with sepsis: an epidemiological study. **Crit Care**, England, v. 13, n. 1, p. R18, 2009. ISSN 1364-8535 (Print)1466-609X (Electronic). Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1186/cc7717> >.

FALAGAS, M. E.; KOMPOTI, M. Obesity and infection. **Lancet Infect Dis**, Greece, v. 6, n. 7, p. 438-46, Jul 2006. ISSN 1473-3099 (Print)1473-3099. Disponível em: < [http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099\(06\)70523-0](http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099(06)70523-0) >.

FARIAS, L. J., FMLP. BRAIDE, ASG. MACIEIRA, CL. ARAÚJO, MVUM. VIANA, MCC. CORREIA, Perfil clínico e laboratorial de pacientes com sepse, sepse grave e choque séptico admitidos em uma unidade de terapia intensiva. Rev Saude Publica Santa Catarina, Florianópolis, Santa Catarina, jun 2013. Disponível em: < <http://esp.saude.sc.gov.br/sistemas/revista/index.php/inicio/article/viewFile/187/222> >.

FINE, M. J. et al. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. A meta-analysis. **Jama**, United States, v. 275, n. 2, p. 134-41, Jan 10 1996. ISSN 0098-7484 (Print)0098-7484. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

FINFER, S. et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. **N Engl J Med**, England, v. 360, n. 13, p. 1283-97, Mar 26 2009. ISSN 0028-4793. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0810625> >.

_____. Hypoglycemia and risk of death in critically ill patients. **N Engl J Med**, England, v. 367, n. 12, p. 1108-18, Sep 20 2012. ISSN 0028-4793. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1204942> >.

FLOHE, S. B. et al. Dendritic cells during polymicrobial sepsis rapidly mature but fail to initiate a protective Th1-type immune response. **J Leukoc Biol**, United States, v. 79, n. 3, p. 473-81, Mar 2006. ISSN 0741-5400 (Print)0741-5400. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1189/jlb.0705413> >.

FLORIAN B MAYR, S. Y., DEREK C ANGUS. Epidemiology of severe sepsis. **Virulence**. Pittsburgh: Landes Bioscience. United States, 5:1 2014.

FMUSP. Faculdade de Medicina - Universidade de São Paulo. **Relatório de atividades**: Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto 2013. Ribeirão Preto, 2014.

FUNK, D. J.; PARRILLO, J. E.; KUMAR, A. Sepsis and septic shock: a history. **Crit Care Clin**, Canada, United States, v. 25, n. 1, p. 83-101, viii, Jan 2009. ISSN 0749-0704. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccc.2008.12.003> >.

GIL, A. C. **Métodos e técnicas de pesquisa social**. 5. ed. São Paulo: Atlas, 2006.

GIRARD, T. D.; OPAL, S. M.; ELY, E. W. Insights into Severe Sepsis in Older Patients: From Epidemiology to Evidence-Based Management. **Clinical Infectious Diseases**, Oxford, United States, v 40, 5. May 2005. Disponível em: < <http://cid.oxfordjournals.org/content/40/5/719.full> >.

GOLIGHER, E. C.; FERGUSON, N. D. Utility of draining pleural effusions in mechanically ventilated patients. **Curr Opin Pulm Med**, United States, v. 18, n. 4, p. 359-65, Jul 2012. ISSN 1070-5287. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1097/MCP.0b013e32835395ef> >.

GRAHAM, B. B. et al. Diabetes mellitus does not adversely affect outcomes from a critical illness. **Crit Care Med**, United States, v. 38, n. 1, p. 16-24, Jan 2010. ISSN 0090-3493. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181b9eaa5> >.

HALLMAN, M.; RAMET, M.; EZEKOWITZ, R. A. Toll-like receptors as sensors of pathogens. **Pediatr Res**, United States, v. 50, n. 3, p. 315-21, Sep 2001. ISSN 0031-3998 (Print)0031-3998. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1203/00006450-200109000-00004> >.

HANSEN, T. K. et al. Intensive insulin therapy exerts antiinflammatory effects in critically ill patients and counteracts the adverse effect of low mannose-binding lectin levels. **J Clin Endocrinol Metab**, United States, v. 88, n. 3, p. 1082-8, Mar 2003. ISSN 0021-972X (Print)0021-972x. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2002-021478> >.

HERMANIDES, J. et al. Hypoglycemia is associated with intensive care unit mortality. **Crit Care Med**, United States, v. 38, n. 6, p. 1430-4, Jun 2010. ISSN 0090-3493. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181de562c> >.

HEYLAND, D. K. et al. Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients. **JPEN J Parenter Enteral Nutr**, United States, v. 27, n. 5, p. 355-73, Sep-Oct 2003. ISSN 0148-6071 (Print)0148-6071. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

HOTCHKISS, R. S.; KARL, I. E. The pathophysiology and treatment of sepsis. **N Engl J Med**, England, v. 348, n. 2, p. 138-50, Jan 9 2003. ISSN 0028-4793. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra021333> >.

HUTTUNEN, R.; HEIKKINEN, T.; SYRJANEN, J. Smoking and the outcome of infection. **J Intern Med**, England, v. 269, n. 3, p. 258-69, Mar 2011. ISSN 0954-6820. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2796.2010.02332.x> >.

INSTITUTE, L. A. S. **Relatório Nacional Campanha Sobrevivendo a Sepsis**. São Paulo. 1: 16 p. 2014.

ISSA, V. S. et al. Positive end-expiratory pressure and renal function influence B-type natriuretic peptide in patients with severe sepsis and septic shock. **Arq. Bras. Cardiol.**, Brazil, v. 91, n. 2, p. 119-125, 08/2008 2008. ISSN 0066-782X. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0066-782X2008001400008&lng=en&nrm=iso&tlng=pt >. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2008001400008&lng=en&nrm=iso&tlng=pt >.

IWASHYNA, T. J. et al. Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis. **Jama**, United States, v. 304, n. 16, p. 1787-94, Oct 27 2010. ISSN 0098-7484. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2010.1553> >.

JAIMES, F. A literature review of the epidemiology of sepsis in Latin America. **Rev Panam Salud Publica**, United States, v. 18, n. 3, p. 163-71, Sep 2005. ISSN 1020-4989 (Print)1020-4989. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

JENSEN, G. L.; MCGEE, M.; BINKLEY, J. Nutrition in the elderly. **Gastroenterol Clin North Am**, United States, v. 30, n. 2, p. 313-34, Jun 2001. ISSN 0889-8553 (Print)0889-8553. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

JIMENEZ, M. F.; MARSHALL, J. C. Source control in the management of sepsis. **Intensive Care Med**, Europe, v. 27 Suppl 1, p. S49-62, 2001. ISSN 0342-4642 (Print)0342-4642. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

KALIL, A. C. A silent killer: cytomegalovirus infection in the nonimmunocompromised critically ill patient. In: (Ed.). **Crit Care Med**. United States, v.36, 2008. p.3261-4. ISBN 1530-0293 (Electronic)0090-3493 (Linking).

KAVANAGH, B. P.; MCCOWEN, K. C. Clinical practice. Glycemic control in the ICU. **N Engl J Med**, England, v. 363, n. 26, p. 2540-6, Dec 23 2010. ISSN 0028-4793. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc1001115> >.

KILPATRICK, E. S.; RIGBY, A. S.; ATKIN, S. L. The effect of glucose variability on the risk of microvascular complications in type 1 diabetes. **Diabetes Care**, United States, v. 29, n. 7, p. 1486-90, Jul 2006. ISSN 0149-5992 (Print)0149-5992. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.2337/dc06-0293> >.

KOH, G. et al. The impact of diabetes on the pathogenesis of sepsis. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis**, Europe, v. 31, n. 4, p. 379-88, Apr 2012. ISSN 0934-9723 (Print)1435-4373 (Electronic). Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1007/s10096-011-1337-4> >.

KOURY, J. C. D. A. et al. Fatores de risco associados mortalidade em pacientes com sepse em unidade de terapia intensiva de hospital privado de Pernambuco. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 19, n. 1, p. 23-30, 03/2007 2007. ISSN 0103-507X. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0103-507X2007000100003&lng=en&nrm=iso&tlng=pt >.Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-507X2007000100003&lng=en&nrm=iso&tlng=pt >.]

KOVALASKE, M. A.; GANDHI, G. Y. Glycemic control in the medical intensive care unit. **J Diabetes Sci Technol**, United States, v. 3, n. 6, p. 1330-41, Nov 2009. ISSN 1932-2968. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

KRINSLEY, J. S. Glycemic variability: a strong independent predictor of mortality in critically ill patients. **Crit Care Med**, United States, v. 36, n. 11, p. 3008-13, Nov 2008. ISSN 0090-3493. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e31818b38d2> >.

KUPERMAN, E. F. et al. The impact of obesity on sepsis mortality: a retrospective review. **BMC Infect Dis**, United States, v. 13, n. 1, p. 377, Aug 16 2013. ISSN 1471-2334. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-13-377> >.

LANGOUICHE, L.; VAN DEN BERGHE, G. Glucose metabolism and insulin therapy. **Crit Care Clin**, United States, v. 22, n. 1, p. 119-29, vii, Jan 2006. ISSN 0749-0704 (Print)0749-0704. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccc.2005.09.005> >.

LEE, J. H.; LEE, Y. M.; CHO, J. H. Risk factors of septic shock in bacteremic acute pyelonephritis patients admitted to an ER. **J Infect Chemother**, Japan, v. 18, n. 1, p. 130-3, Feb 2012. ISSN 1341-321x. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1007/s10156-011-0289-z> >.

LEVY, B. Lactate and shock state: the metabolic view. **Curr Opin Crit Care**, United States, v. 12, n. 4, p. 315-21, Aug 2006. ISSN 1070-5295 (Print)1070-5295. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1097/01.ccx.0000235208.77450.15> >.

LEVY, M. M. et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. **Crit Care Med**, United States, v. 31, n. 4, p. 1250-6, Apr 2003. ISSN 0090-3493 (Print)0090-3493. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1097/01.ccm.0000050454.01978.3b> >.

LISBOA, T. et al. The prevalence of nosocomial infection in Intensive Care Units in the State of Rio Grande do Sul. **Rev. bras. ter. intensiva, Brazil**, v. 19, n. 4, p. 414-420, 12/2007 2007. ISSN 0103-507X. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0103-507X2007000400002&lng=en&nrm=iso&tlng=pt >.Disponível em: <

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-507X2007000400002&lng=en&nrm=iso&tlng=pt >.

MACEDO, J. L. S. D. et al. Fatores de risco da sepse em pacientes queimados. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, v. 32, n. 4, p. 173-177, 08/2005 2005. ISSN 0100-6991. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0100-69912005000400003&lng=en&nrm=iso&tlng=pt >.

MACKENZIE, I. et al. Tight glycaemic control: a survey of intensive care practice in large English hospitals. **Intensive Care Med**, United States, v. 31, n. 8, p. 1136, Aug 2005. ISSN 0342-4642 (Print)0342-4642. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-005-2677-2> >.

MADSEN, T. E. et al. The DISPARITY Study: do gender differences exist in Surviving Sepsis Campaign resuscitation bundle completion, completion of individual bundle elements, or sepsis mortality? **J Crit Care**, United States, v. 29, n. 3, p. 473.e7-473.e11, Jun 2014. ISSN 0883-9441. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2014.01.002> >.

MAIA, F. D. O. M.; DUARTE, Y. A. D. O.; LEBRÃO, M. L. Análise dos óbitos em idosos no Estudo SABE. **Revista Escola Enfermagem USP**, Ribeirão Preto, Brazil, p. 540-547, 12/2006 2006. Disponível em: < [http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IscScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS\(=p&nxtAction=lnk&exprSearch=454414&indexSearch=ID](http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IscScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS(=p&nxtAction=lnk&exprSearch=454414&indexSearch=ID) >.

MAICÁ, A. O.; SCHWEIGERT D. Avaliação nutricional em pacientes graves. **Rev. Bras. Ter Intensiva**. Brasil, 2008; 286-95. Disponível em: < <http://www.scielo.br/pdf/rbti/v20n3/v20n3a12.pdf> >.

MARIK, P. E.; RAGHAVAN, M. Stress-hyperglycemia, insulin and immunomodulation in sepsis. **Intensive Care Med**, United States, v. 30, n. 5, p. 748-56, May 2004. ISSN 0342-4642 (Print)0342-4642. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-004-2167-y> >.

MARTIN, G. S. et al. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. **N Engl J Med**, England, v. 348, n. 16, p. 1546-54, Apr 17 2003. ISSN 0028-4793. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa022139> >.

MARTIN, G. S.; MANNINO, D. M.; MOSS, M. The effect of age on the development and outcome of adult sepsis. **Crit Care Med**, United States, v. 34, n. 1, p. 15-21, Jan 2006. ISSN 0090-3493 (Print)0090-3493. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

MAYR, F. B. et al. Infection Rate and Acute Organ Dysfunction Risk as Explanations for Racial Differences in Severe Sepsis. **Jama**, United States, v. 303, n. 24, p. 2495-2503, 2010/06/23 2010. ISSN 0098-7484. Disponível em: < http://jama.jamanetwork.com/data/Journals/JAMA/4518/joc05069_2495_2503.pdf >.

MECHANICK, J. I.; HANDELSMAN, Y.; BLOOMGARDEN, Z. T. Hypoglycemia in the intensive care unit. **Curr Opin Clin Nutr Metab Care**, United States, v. 10, n. 2, p.

193-6, Mar 2007. ISSN 1363-1950 (Print)1363-1950. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1097/MCO.0b013e32802b7016> >.

MELO, L. P. A. **Manejo da glicemia em paciente com sepse em Centro de Terapia Intensiva**. Trabalho de Conclusão de Curso Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais. Belo Horizonte, 60p. 2010.

MEYFROIDT, G. et al. Dynamic characteristics of blood glucose time series during the course of critical illness: effects of intensive insulin therapy and relative association with mortality. **Crit Care Med**, United States, v. 38, n. 4, p. 1021-9, Apr 2010. ISSN 0090-3493. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181cf710e> >.

MEYNAAR, I. A. et al. Blood glucose amplitude variability as predictor for mortality in surgical and medical intensive care unit patients: a multicenter cohort study. **J Crit Care**, United States, v. 27, n. 2, p. 119-24, Apr 2012. ISSN 0883-9441. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2011.11.004> >.

MIRANDA, M. P. F. et al. Insulin infusion in intensive care: randomized controlled trial. **Rev. esc. enferm. USP**, Brasil, v. 47, n. 3, p. 615-620, 06/2013 2013. ISSN 0080-6234. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0080-62342013000300615&lng=en&nrm=iso&tlng=pt >. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0080-62342013000300615&lng=en&nrm=iso&tlng=pt >.

MIZOCK, B. A. Alterations in fuel metabolism in critical illness: hyperglycaemia. **Best Pract Res Clin Endocrinol Metab**, England, v. 15, n. 4, p. 533-51, Dec 2001. ISSN 1521-690X (Print)1521-690x. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1053/beem.2001.0168> >.

MOGHISSI, E. S. et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. **Diabetes Care**, United States, v. 32, n. 6, p. 1119-31, Jun 2009. ISSN 0149-5992. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.2337/dc09-9029> >.

MONNIER, L.; COLETTE, C.; OWENS, D. R. Glycemic Variability: The Third Component of the Dysglycemia in Diabetes. Is It Important? How to Measure It? **J Diabetes Sci Technol**, v. 2, n. 6, p. 1094-100, Nov 2008. ISSN 1932-2968 (Electronic). Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

MONNIER, L. et al. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. **Jama**, United States, v. 295, n. 14, p. 1681-7, Apr 12 2006. ISSN 0098-7484. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1001/jama.295.14.1681> >.

MONTORI, V. M.; BISTRAN, B. R.; MCMAHON, M. M. Hyperglycemia in Acutely Ill Patients. **Jama**, United States, v. 288, n. 17, p. 2167-2169, 2002/11/06 2002. ISSN 0098-7484. Disponível em: < <http://jama.jamanetwork.com/data/Journals/JAMA/4854/JCT20008.pdf> >.

MOTA, S. M. Q. et al. Immunosenescence: imunological changes in the elderly. 06/2010. **Rev Bras Medicina**, São Paulo, Brasil, v 67. n. 6, Jun 2007. Disponível em: < [http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS\(&p&nexAction=lnk&exprSearch=552472&indexSearch=ID](http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS(&p&nexAction=lnk&exprSearch=552472&indexSearch=ID) >.

NEWTON, C. A. et al. A comparison study of continuous insulin infusion protocols in the medical intensive care unit: computer-guided vs. standard column-based algorithms. **J Hosp Med**, United States, v. 5, n. 8, p. 432-7, Oct 2010. ISSN 1553-5592. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1002/jhm.816> >.

NGUYEN, H. B. et al. Severe sepsis and septic shock: review of the literature and emergency department management guidelines. **Ann Emerg Med**, United States, v. 48, n. 1, p. 28-54, Jul 2006. ISSN 0196-0644. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.annemergmed.2006.02.015> >.

NOGUEIRA, L. D. S. et al. Clinical characteristics and severity of the patients admitted to the public and private ICUS. **Texto contexto - enferm.**, Belo Horizonte, Brasil. v. 21, n. 1, p. 59-67, 03/2012 2012. ISSN 0104-0707. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0104-07072012000100007&lng=en&nrm=iso&tlng=pt >. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-07072012000100007&lng=en&nrm=iso&tlng=pt >.

NORBURY, W. B.; JESCHKE, M. G.; HERNDON, D. N. Metabolism modulators in sepsis: propranolol. **Crit Care Med**, United States, v. 35, n. 9 Suppl, p. S616-20, Sep 2007. ISSN 0090-3493 (Print)0090-3493. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1097/01.ccm.0000278599.30298.80> >.

OBERHOLZER, A.; OBERHOLZER, C.; MOLDAWER, L. L. Cytokine signaling--regulation of the immune response in normal and critically ill states. **Crit Care Med**, United States, v. 28, n. 4 Suppl, p. N3-12, Apr 2000. ISSN 0090-3493 (Print)0090-3493. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

OKAMOTO, T. Y. D., JÉSSICA CHRISTIANE YOSHIHARA. TAGUTI, PRISCILA. SACON, MARIA FERNANDA. KAUSS, IVANIL APARECIDA MORO. CARRILHO, CLAUDIA MARIA DANTAS DE MAIO. CARDOSO, LUCIENNE TIBERY QUEIROZ CARDOSO. CARVALHO GRION, CINTIA MAGALHÃES. MATSUO, TIEMI. Insuficiência renal aguda em pacientes com sepse grave: fatores prognósticos. **Scientia Medica**, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, p. n. 3, v. 22, 2014. Disponível em: < <http://revistaseletronicas.pucrs.br/ojs/index.php/scientiamedica/article/viewFile/10804/8181> >.

OLSEN, N. J.; KOVACS, W. J. Gonadal steroids and immunity. **Endocr Rev**, United States, v. 17, n. 4, p. 369-84, Aug 1996. ISSN 0163-769X (Print)0163-769x. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1210/edrv-17-4-369> >.

OPAL, S. M.; ESMON, C. T. Bench-to-bedside review: Functional relationships between coagulation and the innate immune response and their respective roles in the pathogenesis of sepsis. **Crit Care**, England, v. 7, n. 1, p. 23-38, 2003. ISSN 1364-8535 (Print)1466-609X (Electronic). Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1186/cc1854> >.

PAULO., F. F. D. M. D. R. P.-U. D. S. **Relatório de atividades 2013**. 2014.

PINA, E. et al. Infecção relacionada com a prestação de cuidados de saúde: infecções da corrente sanguínea (septicemia). **Revista Portuguesa de Saúde Pública**, v. 28, n. 1, p. 19-30, 00/2010 2010. ISSN 0870-9025. Disponível em: < http://www.scielo.gpeari.mctes.pt/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0870-90252010000100003&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt >.

PITROWSKY, M. et al. Glucose control in critically ill patients in 2009: no alarms and no surprises. **Rev. bras. ter. intensiva, Brazil**, v. 21, n. 3, p. 310-314, 08/2009 2009. ISSN 0103-507X. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0103-507X2009000300012&lng=en&nrm=iso&tlng=pt >.

POLIT, D. F. **Fundamentos da pesquisa em enfermagem: métodos, avaliações e utilização**. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2004.

PREISER, J. C. et al. A prospective randomised multi-centre controlled trial on tight glucose control by intensive insulin therapy in adult intensive care units: the Glucontrol study. **Intensive Care Med**, United States, v. 35, n. 10, p. 1738-48, Oct 2009. ISSN 0342-4642. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-009-1585-2> >.

PRUITT, J. et al. Increased soluble interleukin-1 type II receptor concentrations in postoperative patients and in patients with sepsis syndrome. **Blood Journal**. United States, v. 8 n. 87. April 1996. Disponível em: < <http://www.bloodjournal.org/content/87/8/3282?sso-checked=1> >.

RAJAGOPALAN, S.; YOSHIKAWA, T. T. Antimicrobial therapy in the elderly. **Med Clin North Am**, United States, v. 85, n. 1, p. 133-47, vii, Jan 2001. ISSN 0025-7125 (Print)0025-7125. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

RANGEL-FRAUSTO, M. S. Sepsis: still going strong. **Arch Med Res**, United States, v. 36, n. 6, p. 672-81, Nov-Dec 2005. ISSN 0188-4409 (Print)0188-4409. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.arcmed.2005.06.006> >.

RISSO, A. et al. Intermittent high glucose enhances apoptosis in human umbilical vein endothelial cells in culture. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, United States, v. 281, n. 5, p. E924-30, Nov 2001. ISSN 0193-1849 (Print)0193-1849. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

RITTIRSCH, D.; HOESEL, L. M.; WARD, P. A. The disconnect between animal models of sepsis and human sepsis. **J Leukoc Biol**, United States, v. 81, n. 1, p.

137-43, Jan 2007. ISSN 0741-5400 (Print)0741-5400. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1189/jlb.0806542> >.

ROSOLEM, Maira de Moraes et al . Understanding the PIRO concept: from theory to clinical practice - part 2. **Rev. bras. ter. intensiva**, São Paulo , v. 22, n. 1, Mar. 2010. Disponível em:<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-507X2010000100011&lng=en&nrm=iso>.

RUSSO, M.; IASIMONE, L.; AMBROSINO, E. [Antibiotic therapy in the elderly: features and problems]. **Infez Med**, Italy, v. 10, n. 4, p. 204-12, Dec 2002. ISSN 1124-9390 (Print)1124-9390. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

SALES JUNIOR, João Andrade L. et al . Sepsis Brasil: estudo epidemiológico da sepsis em Unidades de Terapia Intensiva brasileiras. **Rev. bras. ter. intensiva**, São Paulo , v. 18, n. 1, Mar. 2006. Disponível em:<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-507X2006000100003&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 03 Nov. 2014. <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-507X2006000100003>.]

SALOMÃO, R. PETRONILHO, F. RITTER, C. DAL-PIZZOL, F. Fisiopatologia da Sepsis. In: AZEVEDO, L. C. P.; MACHADO, F. R. **Sepsis**. São Paulo: Atheneu, 2014. cap. 3. p.13-20.

SANTANA CABRERA, L. et al. [Characteristics and prognosis of patients with very long stay in an Intensive Care Unit]. **Med Intensiva**, Espanha v. 32, n. 4, p. 157-62, May 2008. ISSN 0210-5691 (Print)0210-5691. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

SANTOS, A. P. A.; SILVA, E. M.; RODRIGUES, A. V.; BISPO, R. O controle glicêmico realizado pela equipe de enfermagem na unidade de Terapia Intensiva. *Rev Hosp. Universitário Pedro Ernesto*. Rio de Janeiro, Brasil, 2009. ISSN 3140-4322. Disponível em: <http://www.portaldoenfermeiro.com.br/artigos/PORTAL_DO_ENFERMEIRO_ARTIGO_11.pdf>. Acesso em: 10.set.2012.

SCHORR, C. A.; ZANOTTI, S.; DELLINGER, R. P. Severe sepsis and septic shock: Management and performance improvement. **Virulence**, United States, v. 5, n. 1, p. 190-199, 2014. ISSN 2150-5594. Disponível em: < <https://www.landesbioscience.com/journals/virulence/article/27409/> >.

SCHRÖDER, J. et al. Gender Differences in Human Sepsis. **Archives of Surgery**, United States, v. 133, n. 11, p. 1200-1205, 1998/11/01 1998. ISSN 0004-0010. Disponível em: < <http://archsurg.jamanetwork.com/data/Journals/SURG/5338/SSI8010.pdf> >.

SCHUETZ, P. et al. Influence of diabetes on endothelial cell response during sepsis. **Diabetologia**, United States, v. 54, n. 5, p. 996-1003, May 2011. ISSN 0012-186x. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-011-2059-y> >.

SERVICE, F. J. et al. Mean amplitude of glycemic excursions, a measure of diabetic instability. **Diabetes**, United States, v. 19, n. 9, p. 644-55, Sep 1970. ISSN 0012-1797 (Print)0012-1797. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

SERVICE, F. J.; O'BRIEN, P. C.; RIZZA, R. A. Measurements of glucose control. **Diabetes Care**, United States, v. 10, n. 2, p. 225-37, Mar-Apr 1987. ISSN 0149-5992 (Print)0149-5992. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

SEYMOUR, C. W. et al. Marital status and the epidemiology and outcomes of sepsis. **Chest**, United States, v. 137, n. 6, p. 1289-96, Jun 2010. ISSN 0012-3692. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1378/chest.09-2661> >.

SHAW, A. C. et al. Aging of the innate immune system. **Curr Opin Immunol**, United States, v. 22, n. 4, p. 507-13, Aug 2010. ISSN 0952-7915. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.coi.2010.05.003> >.

SILVA, E. et al. Brazilian Sepsis Epidemiological Study (BASES study). **Crit Care**, England, v. 8, n. 4, p. R251-60, Aug 2004. ISSN 1364-8535. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1186/cc2892> >.

SILVA, G. G. **DIABETES vs UTI**. 30 f. Monografia (Especialização em Medicina Intensiva). Associação de Medicina Intensiva Brasileira. Cuiabá, 2011.

SOGAYAR, A. M. et al. A multicentre, prospective study to evaluate costs of septic patients in Brazilian intensive care units. **Pharmacoeconomics**, United States, v. 26, n. 5, p. 425-34, 2008. ISSN 1170-7690 (Print) 1170-7690 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18429658 >.

STEGENGA, M. E. et al. Hyperglycemia enhances coagulation and reduces neutrophil degranulation, whereas hyperinsulinemia inhibits fibrinolysis during human endotoxemia. **Blood**, United States, v. 112, n. 1, p. 82-9, Jul 1 2008. ISSN 0006-4971. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2007-11-121723> >.

TELES, J. M. et al. Surviving sepsis campaign in Brazil. **Shock**, United States, v. 30 Suppl 1, p. 47-52, Oct 2008. ISSN 1540-0514 (Electronic) 1073-2322 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18704009 >.

THIJS, A.; THIJS, L. G. Pathogenesis of renal failure in sepsis. **Kidney Int Suppl**, United States, v. 66, p. S34-7, May 1998. ISSN 0098-6577 (Print)0098-6577. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

THOMSEN, R. W. et al. Diabetes mellitus as a risk and prognostic factor for community-acquired bacteremia due to enterobacteria: a 10-year, population-based study among adults. **Clin Infect Dis**, United States, v. 40, n. 4, p. 628-31, Feb 15 2005. ISSN 1058-4838. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1086/427699> >.

TODI; S, T. Glycemic control in critically ill: A moving target. **Indian Journal Crit Care Medicine**, Indian, V. 18. n. 4. p- 29-233. 2014. Disponível em: < <http://www.ijccm.org/article.asp?issn=0972-5229> >.

TU, C. Y. et al. The changing pathogens of complicated parapneumonic effusions or empyemas in a medical intensive care unit. **Intensive Care Med**, United States, v. 32, n. 4, p. 570-6, Apr 2006. ISSN 0342-4642 (Print)0342-4642. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-005-0064-7> >.

TURINA, M.; FRY, D. E.; POLK, H. C., JR. Acute hyperglycemia and the innate immune system: clinical, cellular, and molecular aspects. **Crit Care Med**, United States, v. 33, n. 7, p. 1624-33, Jul 2005. ISSN 0090-3493 (Print)0090-3493. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

UMPIERREZ, G. E. et al. Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: an endocrine society clinical practice guideline. **J Clin Endocrinol Metab**, United States, v. 97, n. 1, p. 16-38, Jan 2012. ISSN 0021-972x. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2011-2098> >.

VALEIRO, D. S., RSU. Diagnóstico da síndrome da resposta inflamatória sistêmica e sepse. **Rev Bras Clin Med**. São Paulo, Brasil, v 1, p -5-10. jan-fev 2012 . Disponível em: < <http://files.bvs.br/upload/S/1679-1010/2012/v10n1/a2682> >. Acesso em: jan-fev/2012.

VALENTIN, A. et al. Gender-related differences in intensive care: a multiple-center cohort study of therapeutic interventions and outcome in critically ill patients. **Crit Care Med**, United States, v. 31, n. 7, p. 1901-7, Jul 2003. ISSN 0090-3493 (Print)0090-3493. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1097/01.ccm.0000069347.78151.50> >.

VAN DEN BERGHE, G. et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. **N Engl J Med**, England, v. 354, n. 5, p. 449-61, Feb 2 2006. ISSN 0028-4793. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa052521> >.

_____. Intensive insulin therapy in critically ill patients. **N Engl J Med**, England, v. 345, n. 19, p. 1359-67, Nov 8 2001. ISSN 0028-4793 (Print)0028-4793. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa011300> >.

_____.How does blood glucose control with insulin save lives in intensive care? **J Clin Invest**. 2004; v. 114, n.9. p. 1187–1195. Nov 2004. doi:10.1172/JCI23506. , Disponível em: < <http://www.jci.org/articles/view/23506> >.

VAN DER MAAREL-WIERINK, C. D. et al. Risk factors for aspiration pneumonia in frail older people: a systematic literature review. **J Am Med Dir Assoc**, United States, v. 12, n. 5, p. 344-54, Jun 2011. ISSN 1525-8610. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.jamda.2010.12.099> >.

VAN GESTEL, A. et al. Prevalence and incidence of severe sepsis in Dutch intensive care units. **Critical Care**, England, v. 8, n. 4, 2004-05-14 2004. ISSN 1364-8535. Disponível em: < <http://ccforum.com/content/8/4/R153> >.

VANHOREBEEK, I. et al. Protection of hepatocyte mitochondrial ultrastructure and function by strict blood glucose control with insulin in critically ill patients. **Lancet**, England, v. 365, n. 9453, p. 53-9, Jan 1-7 2005. ISSN 0140-6736. Disponível em: < [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(04\)17665-4](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(04)17665-4) >.

VANHOREBEEK, I.; LANGOUCHE, L.; VAN DEN BERGHE, G. Tight blood glucose control with insulin in the ICU: facts and controversies. **Chest**, United States, v. 132, n. 1, p. 268-78, Jul 2007. ISSN 0012-3692 (Print)0012-3692. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1378/chest.06-3121> >.

VARDAKAS, K. Z.; SIEMPOS, II; FALAGAS, M. E. Diabetes mellitus as a risk factor for nosocomial pneumonia and associated mortality. **Diabet Med**, United States, v. 24, n. 10, p. 1168-71, Oct 2007. ISSN 0742-3071 (Print)0742-3071. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-5491.2007.02234.x> >.

VINCENT, J. L. et al. Insulin-treated diabetes is not associated with increased mortality in critically ill patients. **Crit Care**, England, v. 14, n. 1, p. R12, 2010. ISSN 1364-8535. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1186/cc8866> >.

VRIESENDORP, T. M. et al. Predisposing factors for hypoglycemia in the intensive care unit. **Crit Care Med**, United States, v. 34, n. 1, p. 96-101, Jan 2006. ISSN 0090-3493 (Print)0090-3493. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

WAESCHLE, R. M. et al. The impact of the severity of sepsis on the risk of hypoglycaemia and glycaemic variability. **Crit Care**, England, v. 12, n. 5, p. R129, 2008. ISSN 1364-8535. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1186/cc7097> >.

WAGENLEHNER, F. M. et al. Therapeutic challenges of urosepsis. **Eur J Clin Invest**, England, v. 38 Suppl 2, p. 45-9, Oct 2008. ISSN 0014-2972. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2362.2008.02008.x> >.

WANG, H. E. et al. National estimates of severe sepsis in United States emergency departments. **Crit Care Med**, United States, v. 35, n. 8, p. 1928-36, Aug 2007. ISSN 0090-3493 (Print)0090-3493. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1097/01.ccm.0000277043.85378.c1> >.

_____. Chronic medical conditions and risk of sepsis. **PLoS One**, United States, v. 7, n. 10, p. e48307, 2012. ISSN 1932-6203. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0048307> >.

WERLING, D.; JUNGI, T. W. TOLL-like receptors linking innate and adaptive immune response. **Vet Immunol Immunopathol**, United States, v. 91, n. 1, p. 1-12, Jan 10 2003. ISSN 0165-2427 (Print)0165-2427. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

WURTZ, R. et al. Nosocomial infections in a burn intensive care unit. **Burns**, England, v. 21, n. 3, p. 181-4, May 1995. ISSN 0305-4179 (Print)0305-4179. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

YOSHIHARA, J. C. et al. Descriptive analysis of patients with severe sepsis or septic shock and risk factors for mortality. **Semina cienc. biol. saude**, Brazil, v. 32. n. 2. p. 127-134, jul.-dez. 2011. Disponível em: < [http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS\(=p&nextAction=lnk&exprSearch=678674&indexSearch=ID](http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS(=p&nextAction=lnk&exprSearch=678674&indexSearch=ID) >.

ZANDER, R. et al. [The design of the VISEP trial. Critical appraisal]. **Anaesthesist**, United States, v. 56, n. 1, p. 71-7, Jan 2007. ISSN 0003-2417 (Print)0003-2417. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1007/s00101-006-1122-4> >.

ZANON, F. et al. Sepsis in the intensive care unit: etiologies, prognostic factors and mortality. **Rev. bras. ter. intensiva**, Brasil, v. 20, n. 2, p. 128-134, 06/2008 2008. ISSN 0103-507X. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0103-507X2008000200003&lng=en&nrm=iso&tlng=pt >.

APÊNDICES

Apêndice A - Instrumento de coleta de dados

Nome (INICIAIS):		
Nº de Prontuário:		
Data Nascimento: ____/____/____	Idade: ____ anos	
Sexo: ☐ Feminino ⁽¹⁾ ☐ Masculino ⁽²⁾	Peso: ____ Kg	Altura: ____ cm
Data da Internação: ____/____/____	Tempo Internação Enfermaria: ____ dias	
Data do diagnóstico: ____/____/____	Tempo de internação CTI: ____ dias	
Data do Desfecho: ____/____/____	Desfecho: Alta Hospitalar ⁽¹⁾ ☐ Óbito ⁽²⁾ ☐	
Origem da Infecção (Foco): ☐ adquirido na comunidade ⁽¹⁾ ☐ adquirida no hospital ⁽²⁾ ☐ adquirida no CTI ⁽³⁾		
Doenças Pré Existentes <div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: flex-start;"> <div style="width: 45%;"> <p><u>Diabetes Mellitus:</u> ☐ Sim⁽¹⁾ ☐ Não⁽²⁾</p> <p><u>Hipertensão Arterial:</u> ☐ Sim⁽¹⁾ ☐ Não⁽²⁾</p> <p><u>Sobrepeso</u>⁽²⁾</p> </div> <div style="width: 10%; text-align: center; font-size: 3em;">{</div> <div style="width: 45%;"> <p>☐ Diabetes Tipo I ⁽¹⁾</p> <p>☐ Diabetes Tipo II ⁽²⁾</p> <p><u>Obesidade:</u> ☐ Sim⁽¹⁾ ☐ Não⁽²⁾</p> </div> </div>		
Imunossupressão (durante ou antes)??? ☐ Sim ⁽¹⁾ ☐ Não ⁽²⁾ Início: ____/____/____ Término: ____/____/____		
História de patologias crônicas: ☐ Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) ⁽¹⁾ ☐ Diabetes Mellitus ⁽²⁾ ☐ Hep. B/C ⁽³⁾ ☐ HIV ⁽⁴⁾ ☐ Outra(s) ⁽⁵⁾ Quais? _____		
Fatores de risco:		

☐ Etilismo ⁽¹⁾ ☐ ex-etilista ⁽²⁾ ☐ tabagismo ⁽³⁾ ☐ ex-tabagista ⁽⁴⁾ ☐ sedentarismo ⁽⁵⁾ ☐ outro ⁽⁶⁾	
Insulinoterapia: ☐ Sim ⁽¹⁾ ☐ Não ⁽²⁾ ☐ Contínua ⁽³⁾ Início: ____/____/____ Término: ____/____/____	
Método de avaliação da glicemia ☐ Teste Capilar ⁽¹⁾ ☐ Plasma ⁽²⁾ ☐ Ambos ⁽³⁾	
Resultados de Verificação da Glicemia: Data: ____/____/____ Horário: ____h - Resultado(s): ____ Correção: ____ Nutrição (tipo): ____ Data: ____/____/____ Horário: ____h - Resultado(s): ____ Correção: ____ Nutrição (tipo): ____ Data: ____/____/____ Horário: ____h - Resultado(s): ____ Correção: ____ Nutrição (tipo): ____ Data: ____/____/____ Horário: ____h - Resultado(s): ____ Correção: ____ Nutrição (tipo): ____ Data: ____/____/____ Horário: ____h - Resultado(s): ____ Correção: ____ Nutrição (tipo): ____ Data: ____/____/____ Horário: ____h - Resultado(s): ____ Correção: ____ Nutrição (tipo): ____ Data: ____/____/____ Horário: ____h - Resultado(s): ____ Correção: ____ Nutrição (tipo): ____ Data: ____/____/____ Horário: ____h - Resultado(s): ____ Correção: ____ Nutrição (tipo): ____ Data: ____/____/____ Horário: ____h - Resultado(s): ____ Correção: ____ Nutrição (tipo): ____ Data: ____/____/____ Horário: ____h - Resultado(s): ____ Correção: ____ Nutrição (tipo): ____ Data: ____/____/____ Horário: ____h - Resultado(s): ____ Correção: ____ Nutrição (tipo): ____ Data: ____/____/____ Horário: ____h - Resultado(s): ____ Correção: ____ Nutrição (tipo): ____ Data: ____/____/____ Horário: ____h - Resultado(s): ____ Correção: ____ Nutrição (tipo): ____ Data: ____/____/____ Horário: ____h - Resultado(s): ____ Correção: ____ Nutrição (tipo): ____	
#Correção 1- Não houve correção com insulina 2- Administração de glicose 3- Infusão contínua de insulina (Bomba infusão contínua) 4- Administração de insulina endovenosa (TIPO R)	*Tipo de Nutrição 0 – Jejum 1- Nutrição Via oral 2- Nutrição enteral 3- Nutrição parenteral 4- Nutrição enteral + oral 5- Nutrição parenteral + nutrição via oral

ANEXOS

Anexo A – Ofício de solicitação para desenvolvimento da pesquisa na UTI.

Centro Colaborador da Organização Mundial da Saúde
para o Desenvolvimento da Pesquisa em Enfermagem

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE ENFERMAGEM DE RIBEIRÃO PRETO

Avenida Bandeirantes, 3900 - Ribeirão Preto - São Paulo - Brasil - CEP 14040-902
Fone: 55 16 3602.3382 - 55 16 3602.3381 - Fax: 55 16 3602.0518
www.eerp.usp.br - eerp@edu.usp.br

Ribeirão Preto, 25 de outubro de 2012

Ilmo. Sr.

Prof. Dr. Anibal Basile Filho

Chefe da Divisão de Terapia Intensiva do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de
Ribeirão Preto - USP

Assunto: Encaminhamento de projeto de pesquisa ao Comitê de Ética em Pesquisa

Prezado professor,

Venho solicitar vossa autorização para o desenvolvimento do projeto intitulado
"Variabilidade glicêmica de pacientes com choque séptico internados no centro de terapia
intensiva de um hospital universitário paulista" a ser desenvolvido pela aluna de mestrado Laura
Menezes Silveira sob minha orientação.

Coloco-me a disposição de Vossa Senhoria para eventuais esclarecimentos que se fizerem
necessário.

Atenciosamente,

Prof. Dra. Angelita Maria Stabile

Professora Doutora do Departamento de Enfermagem Geral e
Especializada da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto - USP

01.11.2012
Prof. Dr. ANIBAL BASILE FILHO
Professor Associado
Chefe da Divisão de Terapia Intensiva
Departamento de Cirurgia e Anatomia - HCFMRP-USP

Anexo B - Parecer comitê de ética e pesquisa

ESCOLA DE ENFERMAGEM DE
RIBEIRÃO PRETO - USP

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Variabilidade glicêmica de pacientes com choque séptico internados no centro de terapia intensiva de um hospital universitário paulista

Pesquisador: Laura Menezes Silveira

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 10898713.0.0000.5393

Instituição Proponente: Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto - USP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 245.325

Data da Relatoria: 17/04/2013

Apresentação do Projeto:

Análise de pendência do parecer anterior.

Objetivo da Pesquisa:

Sem alterações.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Sem alterações.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Sem alterações.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

As pesquisadoras adequaram o Cronograma de pesquisa de acordo com as normas da CONEP, e afirmaram que a Coleta dados só será iniciada após a aprovação pelo CEP.

Recomendações:

Este parecer, se apresentado para alguma finalidade, deve vir acrescido do parecer anterior, que descreve as pendências.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto, do pronto de vista ético, atende às diretrizes para desenvolvimento de pesquisas com seres humanos.

**ESCOLA DE ENFERMAGEM DE
RIBEIRÃO PRETO - USP**

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

RIBEIRÃO PRETO, 14 de Abril de 2013

Assinador por:

**Lucila Castanheira Nascimento
(Coordenador)**

Anexo C – Solicitação de dispensa do Termo de Consentimento Livre e esclarecido

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE ENFERMAGEM DE RIBEIRÃO PRETO

Centro Colaborador da Organização Mundial da Saúde
para o Desenvolvimento da Pesquisa em Enfermagem

Avenida Bandeirantes, 3900 - Ribeirão Preto - São Paulo - Brasil - CEP 14040-902
Fone: 55 16 3602.3382 - 55 16 3602.3381 - Fax: 55 16 3602.0518
www.eerp.usp.br - eerp@edu.usp.br

Ilma. Sra. Lucila Castanheira Nascimento

Prezada Senhora

Solicito a dispensa de apresentação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para o projeto intitulado “Variabilidade glicêmica de pacientes com choque séptico internados no centro de terapia intensiva de um hospital universitário paulista”. Esta solicitação justifica-se pela dificuldade que provavelmente teremos de entrar em contatos com os pacientes ou familiares, no caso de óbito. Pelo fato do Hospital das Clínicas ser uma instituição que atende pacientes de todo o estado de São Paulo e até de outros estados, provavelmente muitos dos pacientes dos quais analisaremos os prontuários não residem na cidade de Ribeirão Preto. Reiteramos nosso compromisso com o resguardo das informações obtidas.

Atenciosamente

Profª Drª Angelita Maria Stabile

Professor Doutor junto ao Departamento de Enfermagem Geral e Especializada
da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto - USP