UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE ENGENHARIA DE SÃO CARLOS
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO
INSTITUTO DE QUÍMICA DE SÃO CARLOS

JOSÉ CARLOS BONJORNIO JUNIOR

**Análise de sinais biológicos por meio da cardioimpedância, da
variabilidade da frequência cardíaca e de imagens
ultrassonográficas da artéria braquial como ferramentas não
invasivas precoces na sepse – um estudo prospectivo**

São Carlos
2018

JOSÉ CARLOS BONJORNO JUNIOR

Análise de sinais biológicos por meio da cardioimpedância, da variabilidade da frequência cardíaca e de imagens ultrassonográficas da artéria braquial como ferramentas não invasivas precoces na sepse – Um estudo prospectivo

Tese de doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação Interunidades em Bioengenharia –Escola de Engenharia de São Carlos / Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto / Instituto de Química de São Carlos da Universidade de São Paulo como parte dos requisitos para obtenção do Título em Doutor em Ciências

Área de Concentração: Bioengenharia

Orientador: Prof^a. D^{ra} Audrey Borgui e Silva

"VERSÃO CORRIGIDA"

AUTORIZO A REPRODUÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTA TRABALHO,
POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS
DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Prof. Dr. Sérgio Rodrigues Fontes da
EESC/USP com os dados inseridos pelo(a) autor(a).

B697a	<p>Bonjorno Junior, José Carlos</p> <p>Análise de sinais biológicos por meio da cardioimpedância, da variabilidade da frequência cardíaca e de imagens ultrassonográficas da artéria braquial como ferramentas não invasivas precoces na sepse Um estudo prospectivo / José Carlos Bonjorno Junior; orientadora Audrey Borgui e Silva. São Carlos, 2018.</p> <p>Tese (Doutorado) - Programa de Pós-Graduação Interunidades em Bioengenharia e Área de Concentração em Bioengenharia -- Escola de Engenharia de São Carlos; Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto; Instituto de Química de São Carlos, da Universidade de São Paulo, 2018.</p> <p>1. Sepse. 2. Sistema nervoso autonômico. 3. Frequência cardíaca. 4. Endotélio. I. Título.</p>
-------	--

FOLHA DE APROVAÇÃO

JOSÉ CARLOS BONJORNO JUNIOR

Título da Tese:

"Análise de sinais biológicos por meio da cardioimpedância, da variabilidade de frequência cardíaca e de imagens ultrassonográficas da artéria braquial como ferramentas não invasivas precoces na sepse – Um estudo prospectivo".

TESE APRESENTADA AO PROGRAMA DE
PÓS - GRADUAÇÃO INTERUNIDADES EM BIOENGENHARIA
- EESC/FMRP/IQSC DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
PARA OBTENÇÃO DO TÍTULO DE DOUTOR EM CIÊNCIAS
NA ÁREA DE BIOENGENHARIA.

Data da defesa: 27/03/2018

Profa. Dra. Audrey Borghy e Silva (Orientadora)	Universidade Federal de São Carlos
Assinatura: <i>Audrey Borghy e Silva</i>	Resultado: <i>Aprovado</i>
Profa. Dra. Meliza Goi Roscani	Universidade Federal de São Carlos
Assinatura: <i>Meliza Roscani</i>	Resultado: <i>Aprovado</i>
Prof. Dr. Arlindo Neto Montagnoli	Universidade Federal de São Carlos
Assinatura: <i>Arlindo Neto Montagnoli</i>	Resultado: <i>Aprovado</i>
Dra. Daniela Kugumoto Andaku Olenscki	Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares – Hospital Universitário da Universidade Federal de São Carlos
Assinatura: <i>Daniela Kugumoto Andaku Olenscki</i>	Resultado: <i>Aprovado</i>
Dr. Gilberto Gambero Gaspar	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto / USP
Assinatura: <i>Gilberto G. Gaspar</i>	Resultado: <i>Aprovado</i>

Homologado em: ____/____/____

DEDICATÓRIA

DEDICO ESTA TESE À MINHA FAMÍLIA QUE SEMPRE ME APOIOU TORNANDO POSSÍVEIS AS MINHAS REALIZAÇÕES. DEDICO COM ESPECIAL ATENÇÃO À MINHA ESPOSA FLÁVIA, COMO RECONHECIMENTO E CARINHO PELO SUPORTE EMOCIONAL, APOIO TÉCNICO E CIENTÍCO FUNDAMENTAL, SEM O QUAL SERIA IMPOSSÍVEL A REALIZAÇÃO DESTA.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos que estiveram juntos na realização do projeto de pesquisa e muito se empenharam para a sua realização.

Agradeço à minha amada esposa Flávia, pois estive ao meu lado ativamente em todos os sentidos e em todos os momentos da pesquisa.

Agradeço em especial à minha querida orientadora Profa. D^{ra}. Audrey Borghi e Silva pelos ensinamentos com muito profissionalismo, paciência, dedicação e uma brilhante e inspiradora competência. O que tornou possível a realização deste estudo!

OBRIGADO A TODOS!!

RESUMO

BONJORNIO JUNIOR, J. C. **Análise de sinais biológicos por meio da cardioimpedância, da variabilidade da frequência cardíaca e de imagens ultrassonográficas da artéria braquial como ferramentas não invasivas precoces na sepse** – um estudo prospectivo. 2018. 103f. Tese (Doutorado em Ciências) - Interunidades em Bioengenharia, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2018.

Nesta tese, medidas hemodinâmicas como o débito cardíaco (DC), o volume sistólico (VS) não invasivo, os índices representativos da modulação vagal (RMSSD e SD1), aVFC total (SD2) e a função endotelial por meio da vasodilatação mediada por fluxo (FMD) da artéria braquial (%FMD) foram estudados nas primeiras 24h do diagnóstico de sepse. Foram avaliados 60 pacientes e acompanhados até o 28º dia. O DC e o VS foram obtidos batimento a batimento por meio da cardioimpedância. Os intervalos RR foram captados por um monitor cardíaco e transferidos para um software para processamento dos índices de VFC. O ultrassom Doppler foi utilizado para avaliar a % da FMD. Os resultados mostraram que 65% dos pacientes foram a óbito. No grupo não sobrevivente (GNS) foram observados menores valores de VS, RMSSD, SD1, índice triangular de RR, e SD2, bem como maiores valores de FC ($P < 0,05$). Além disso, observamos que a %FMD apresentou-se reduzida para este grupo (GNS). Os índices RMSSD e SD1 foram preditores da %FMD, delta FMD e FMDpico. Valores de corte de $RMSSD < 11,2$, $SOFA > 9$ e $\%FMD > 2,9$ foram preditores de risco de morte em pacientes com sepse. Os dados sugerem que os índices representativos da modulação vagal, assim como a função vascular precoce podem ser marcadores de mortalidade na sepse.

Palavras-chave: Sepse. Sistema nervoso autonômico. Frequência cardíaca. Endotélio.

ABSTRACT

BONJORNO JUNIOR, J. C. **Analysis of biological signs by cardioimpedance, heart rate variability and ultrasound images of the brachial artery as early noninvasive tools in sepsis** - a prospective study. 2018. 103f. Tese (Doutorado em Ciências) - Interunidades em Bioengenharia, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2018.

In this thesis, hemodynamic measures such as cardiac output (CO), noninvasive stroke volume (SV), indices representative of vagal modulation (RMSSD and SD1), total HRV (SD2) and endothelial function through by flow mediated dilation (FMD) of the brachial artery (% FMD) were studied in the first 24 hours of the diagnosis of sepsis. Sixty patients were evaluated and followed up until the 28th day. The CO and SV were obtained beat-to-beat by cardio-impedance method. The RR intervals were captured by a cardiac monitor and transferred to a software for processing the HRV indices. Doppler ultrasound was used to evaluate the % of FMD. The results showed that 65% of the patients died. In the non-surviving group (NSG), lower values of SV, RMSSD, SD1, triangular index of RR, and SD2 were observed, as well as higher HR values ($P < 0.05$). In addition, we observed that % FMD was reduced for this group (NSG). The RMSSD and SD1 indices were predictors of % FMD, delta FMD and peak of FMD. Cut-off values of RMSSD < 11.2 , SOFA > 9 and % FMD > 2.9 were predictors of death risk in patients with sepsis. The data suggest that representative indices of vagal modulation as well as early vascular function may be markers of mortality in sepsis.

Keywords: Sepsis. Autonomic nervous system. Heart rate. Endothelium.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Lista dos critérios do escore de SOFA.....	18
Figura 2 - Índices no domínio da frequência.....	36
Figura 3 - Ilustração da imagem de Plot de Poincaré.....	37
Figura 4 - Eventos hemodinâmicos plotados on-line na tela do <i>PhysioFlow</i> ...	39
Figura 5 - Representação ilustrativa do posicionamento dos eletrodos de superfície no <i>PhysioFlow</i>	40
Figura 6 - Imagem representativa das imagens obtidas por meio do ultrassom da artéria braquial.....	41
Figura 7 - Imagem representativa das imagens obtidas por meio do ultrassom da artéria braquial.....	42
Figura 8 - Análise de correlação de <i>Pearson</i> e análise de regressão linear entre os índices de VFC com as variáveis de FMD.....	50
Figura 9 - Correlação e regressão linear entre o VS e o conteúdo arteriovenoso de oxigênio.....	51
Figura 10 - Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier e de risco de COX de até 28 dias para a variável SOFA acima de 9 e SOFA abaixo de 9 dos pacientes com sepse.....	52
Figura 11- Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier em (A) e de risco de COX em (B) de até 28 dias para a variável RMSSD acima de 11,2 e RMSSD abaixo de 11,2 dos pacientes com sepse.....	53
Figura 12 - Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier risco de COX de até 28 dias para a variável FMD basal acima de 2,9 e FMD abaixo de 2,9 dos pacientes com sepse.....	54

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Classificação da SRIS, sepse e choque séptico.....	20
Tabela 2 -Dados antropométricos e clínicos de todos os pacientes estudados.....	44
Tabela 3 - Dados antropométricos, clínicos dos grupos de sobreviventes e não sobreviventes dos pacientes estudados.....	46
Tabela 4 - Dados hemodinâmicos não invasivos do grupo de sobreviventes e não sobreviventes dos pacientes estudados.....	47
Tabela 5 - Dados de FMD da artéria braquial do grupo de sobreviventes e não sobreviventes dos pacientes estudados.....	48
Tabela 6 - Dados dos índices de variabilidade da frequência cardíaca do grupo de sobreviventes e não sobreviventes estudados.....	49

ABREVIATURAS

ACCP	<i>American College of Chest Physicians.</i>
AF	Alta frequência.
APACHE	<i>Acute Physiology and Chronic Health Evaluation.</i>
ApEn	Demonstra mudanças ocorridas em uma série temporal, sugerindo maior complexidade ou irregularidade em maiores valores.
BF	Baixa frequência
cNOS	Óxido nítrico sintetase constitucional
cel/mm ³	Células por Milímetro cúbico
DC	Débito cardíaco.
DFA $\alpha 1$	Expoente de escala de curto período em uma série temporal de iR-R.
DFA $\alpha 2$	Expoente de escala de longo período em uma série temporal de iR-R.
DO ₂	Oferta de oxigênio.
ECG	Eletrocardiograma.
eNOS	Óxido nítrico sintetase endotelial.
FC	Frequência cardíaca.
FMD	Vasodilatação mediada pelo fluxo.
FR	Frequência respiratória.
GS	Grupo sobrevivente.

GNS	Grupo não sobrevivente.
h	Hora.
HR	Hiperemia reativa.
IC	Índice cardíaco.
IL-6	Interleucina 6.
ILAS	Instituto Latino Americano de Estudos para a Sepsis.
iNOS	Óxido nítrico sintetase induzida.
Índice triangular RR	Construção de um histograma de densidade dos intervalos RR normais. A união dos pontos das colunas do histograma forma uma figura semelhante a um triângulo e a largura da base deste triângulo expressa a variabilidade dos intervalos RR, este índice é representativo da variabilidade total.
iR-R	intervalos R-R.
IVS	Índice de volume sistólico.
kHz	Kilohertz.
mA	Miliampère.
L/min	Litros por minuto.
L/min/m ²	Litros por minuto ao quadrado.
Média de FC	Média da frequência cardíaca.
min	Minutos.
NO	Óxido nítrico.
O ₂	Oxigênio.

PAD	Pressão arterial diastólica.
PAS	Pressão arterial Sistólica.
PCR	Proteína C reativa.
pg/mL	Picograma por mililitro.
PIRO	Predisposição, Infecção, Resposta e disfunção de órgãos.
pO_2/FiO_2	Relação pressão parcial de oxigênio pela fração inspirada de oxigênio.
qSOFA	Quick SOFA.
Relação BF/AF	Alterações absolutas e relativas entre os componentes simpático e parassimpático do SNA, caracterizando o balanço simpatovagal sobre o coração.
RMSSD	Raíz quadrada da soma dos quadrados da diferença entre o i-RR, dividido pelo número de iR-R em um determinado momento menos um representativo da modulação vagal.
RVS	Resistência vascular sistêmica.
SampEn	Índice calculado para fornecer uma qualificação da complexidade de distribuição dos padrões, ou seja, para descrever a forma da distribuição dos padrões.
SCCM	<i>Society of Critical Care Medicine.</i>
SD1	Dispersão dos pontos perpendiculares à linha de identidade e parece ser um índice de registro instantâneo da variabilidade batimento a batimento, representativo da atividade vagal.

SD2	Dispersão dos pontos ao longo da linha de identidade e representa a VFC em registros de longa duração, refletindo a variabilidade total.
SNA	Sistema nervoso autônomo.
SDNN	Desvio-padrão de todos os intervalos N.
SOFA	<i>Sequential Organ Failure Assessment</i> .
SpO ₂	Saturação periférica de oxigênio.
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences.
SUS	Sistema Único de Saúde.
SvO ₂	Saturação venosa de oxigênio.
SvcO ₂	Saturação venosa central de oxigênio.
TFIT	Tempo de inversão de fluxo torácico.
UTI	Unidade de Terapia Intensiva.
VFC	Variabilidade da frequência cardíaca.
VS	Volume sistólico.
VO ₂	Consumo de oxigênio.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	16
2. OBJETIVOS	29
2.1. GERAIS.....	29
2.2. ESPECÍFICOS	29
2.3. HIPÓTESE DO ESTUDO	29
2.4. PRINCIPAIS DESFECHOS.....	30
3. MATERIAIS E MÉTODOS	31
3.1. DESENHO DO ESTUDO	31
3.2. SUJEITOS	31
3.3. ASPECTOS ÉTICOS.....	31
3.4. PRINCIPAIS CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	32
3.5. PRINCIPAIS CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	32
3.6. AVALIAÇÕES E EXAMES CLÍNICOS.....	32
3.7. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS.....	33
3.7.1 <i>Monitorização eletrocardiográfica e captação dos intervalos R-R.....</i>	<i>34</i>
3.7.2 <i>Processamento dos iR-R.....</i>	<i>34</i>
3.7.2.1 No domínio do tempo.....	35
3.7.2.2 Índices no domínio da frequência (Figura 2)	35
3.7.2.3 Índices não lineares	36
3.7.3 <i>Monitorização hemodinâmica por meio da cardioimpedância</i>	<i>37</i>
3.7.3.1 Posicionamento dos eletrodos	39
3.7.3.2 Processamento dos sinais de cardioimpedância	40
3.7.4 <i>Protocolo de avaliação da vasodilatação mediada por fluxo (FMD)</i>	<i>40</i>
3.7.4.1 Análise dos registros de imagem	41
4. ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS DADOS.....	43
5. RESULTADOS	44
6. DISCUSSÃO	56
6.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DOS PACIENTES ESTUDADOS	56
6.2 COMPARAÇÕES CLÍNICAS ENTRE OS GRUPOS DE SOBREVIVENTES E NÃO SOBREVIVENTES.....	58
6.3 ALTERAÇÕES HEMODINÂMICAS E DA FUNÇÃO ENDOTELIAL NOS PACIENTES COM SEPSE ENTRE OS GRUPOS DE SOBREVIVENTES E NÃO-SOBREVIVENTES	60
6.4 CORRELAÇÕES E REGRESSÃO LINEAR SIMPLES – ÍNDICES DA MODULAÇÃO VAGAL COMO PREDITORES INDEPENDENTES DA FUNÇÃO ENDOTELIAL PELOS ÍNDICES DE VFC	64
6.5 ÍNDICES DE SOBREVIVÊNCIA E RISCO NOS PACIENTES COM SEPSE	65
6.6 COMPARAÇÕES CLÍNICAS ENTRE OS GRUPOS DE SOBREVIVENTES E NÃO-SOBREVIVENTES	67
7. CONCLUSÕES	69
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS E SUGESTÃO DE TRABALHOS FUTUROS	70
REFERÊNCIAS	71
ANEXOS	82
ANEXO A: PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP	83

ANEXOB: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	86
ANEXOC: INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS (APACHE II)	89
ANEXO D: INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS (SOFA)	90
ANEXO E: INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS (FICHA DE AVALIAÇÃO)	91

1. INTRODUÇÃO

Sepse é definida como uma disfunção orgânica, potencialmente fatal, causada por uma desregulada resposta alterada de um hospedeiro a uma infecção (SINGER et al., 2016). Anteriormente, a sepsé era definida como a resposta sistêmica e perniciosa a uma doença infecciosa (DELLINGER et al., 2013), seja ela causada por bactérias, fungos, vírus ou protozoários (LEVY et al., 2015). A sepsé grave era definida como disfunção de órgãos ou hipoperfusão dos tecidos induzida por sepsé, podendo manifestar-se em diferentes estágios clínicos de um mesmo processo fisiopatológico (LEVY et al., 2003, 2015).

Neste sentido, anteriormente, na tentativa de melhor compreender clinicamente sepsé, foram desenvolvidas inúmeras definições. Entre os primeiros conceitos, foram o de se considerar como sepsé, a resposta do hospedeiro a uma infecção sistêmica (RIEDERMANN; GUO; WARD, 2003). Por muito tempo, as definições para caracterizar o paciente com infecção grave constituiu importante limitação para o seu melhor entendimento. As nomenclaturas anteriormente utilizadas, como septicemia, síndrome séptica ou infecção generalizada causavam desconforto tanto do ponto de vista assistencial como do ponto de vista de pesquisa (DELLINGER et al., 2013).

No entanto, somente na década de 90, o *American College of Chest Physicians* (ACCP) e a *Society of Critical Care Medicine* (SCCM), publicaram conjuntamente o consenso sobre sepsé. Neste contexto, foram descritos critérios de síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SRIS) e definições específicas para sepsé, sepsé grave, choque séptico e síndrome de disfunção de múltiplos órgãos. Uma vez que estas definições consensuais ainda apresentam limitações no uso clínico, foram realizadas novas atualizações, contudo, ainda há limitações reconhecidas das atuais definições, e, portanto, novos consensos são necessários no futuro.

Porém, a atual definição publicada no terceiro consenso de sepsé em 2016 (SINGER et al., 2016), enfatiza a importância da resposta do hospedeiro de forma intensa e desregulada à uma infecção, e sua potencial letalidade superior a uma infecção isolada. E frente a sua gravidade, a necessidade do diagnóstico precoce. Assim, a importância do ajuste destes conceitos e definições, podem ser compreendidos já que mesmo num modesto grau de disfunção orgânica, quando a infecção ainda é suspeita pela primeira vez, está associada a uma mortalidade intra-

hospitalar de 10%, portanto, o diagnóstico precoce é fundamental para promover uma rápida resposta (LEVY et al., 2003, 2015).

Além disso, novos conhecimentos da fisiopatologia não eram compatíveis na aplicabilidade dos critérios de SRIS para conceituar a sepse até os dias atuais. Contudo, em um importante estudo australiano e neozelandês na qual descreve que 1 em cada 8 pacientes admitidos em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) na Austrália e Nova Zelândia com infecção e critérios para falência orgânica não possuíam o mínimo necessário de 2 critérios de SRIS, neste sentido não seriam diagnosticados com sepse, mesmo apresentando elevado grau de complicações e mortalidade (KAUKONEN et al., 2015). Tal estudo foi de grande impacto e valia para o desenvolvimento e alteração do novo critério de sepse no Terceiro Consenso.

Vale ainda ressaltar que a Sepse não é uma doença específica, possível de ser diagnosticada por alguns sinais específicos, além disso não possui um exame específico (padrão-ouro) para auxiliar seu diagnóstico, como a troponina para o diagnóstico do infarto agudo do miocárdio, e a amilase para a pancreatite. Portanto, atualmente trata-se de uma síndrome que engloba muitos sinais e sintomas e com uma fisiopatologia complexa e de difícil compreensão.

De acordo com o terceiro consenso, o conceito de sepse era baseado em pelo menos duas alterações de uma lista de 4 sinais de SRIS, onde focava exclusivamente no excesso da resposta inflamatória (ANGUS; VAN DER POLL, 2013; HOTCHKISS; MONNERET; PAYEN, 2013). No entanto, a nova definição envolve a ativação precoce tanto de respostas inflamatórias como anti-inflamatórias, assim como de modificações nas vias não-imunológicas, como cardiovasculares, neuro-humoral, autonômica, hormonal, bioenergética, metabólica, e de coagulação (DEUTSCHMAN; TRACEY, 2014).

Adicionalmente, na atual definição é baseada na disfunção orgânica com risco de vida onde as alterações celulares estão subjacentes à resposta fisiológica e anormalidades bioquímicas, como a febre ou neutrofilia, sendo estas variáveis clínicas importantes para auxiliar no diagnóstico de infecção. Já a disfunção orgânica envolve, uma complexa fisiopatologia indicando que a infecção pode estar acompanhada de uma resposta inflamatória atingindo níveis que promovem alterações orgânicas, celulares e teciduais (LEVY; DEUTSCHMAN, 2004; LEVY et al., 2015).

Portanto, a sepse passa ser definida atualmente como uma resposta desregulada de um hospedeiro a uma infecção, com risco de morte pelas disfunções orgânicas, sendo estas reconhecidas pela utilização de um escore de gravidade, o *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA). Sendo assim, a disfunção orgânica pode ser identificada como uma alteração aguda na pontuação escore de SOFA de 2 pontos ou mais. Importante salientar que quando o paciente apresenta uma suspeita de disfunção pré-existente em algum dos sistemas analisados, neste sistema a pontuação deve ser 0. Neste sentido, pacientes com um escore de SOFA de 2 ou mais apresentam risco de mortalidade de aproximadamente 10% em uma população hospitalar geral (SEYMOUR; ANGUS, 2016).

Figura 1 - Lista dos critérios do escore de SOFA.

	0	1	2	3	4
Respiratório (PaO ₂ /FIO ₂)	>400	300-400	201-300	101-200	<100
Coagulação Plaquetas	>150.000	101-150.000	51-100.000	21-50.000	≤20.000
Fígado Bilirrubinas	<1,2	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	≥12
Cardiovascular Hipotensão, vasopressores	Sem hipotensão	PAM<70	Dopa≤5 ou dobuta em qualquer dose	Dopa>5 ou adrenalina ou noradr≤0,1	Dopa>15 ou adrenalina ou noradr≤0,1
Neurológico Glasgow	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal Creatinina e débito urinário	<1,2	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9 ou <500 ml/24 h	≥5 ou <200 ml/24 h

Fonte: Instituto Latino Americano para Estudo da Sepse – ILAS (2016).

Assim como a utilização escore de SOFA, é necessária uma avaliação laboratorial como, creatinina, bilirrubinas, plaquetas, porém, não podendo ser utilizado na beirado leito. Assim, foi instituído um critério simplificado, baseado nos dados clínicos possíveis de serem rapidamente aplicados na beira do leito: O qSOFA (Quick SOFA); Baseado em estudos e regressão logística, foi identificado

que 2 das 3 variáveis clínicas do SOFA, como: Pontuação de 14 ou menos na Escala de coma de Glasgow, pressão arterial sistólica de 100 mm Hg ou menos, e taxa respiratória ≥ 22 min ou superior possui a capacidade de previsão de sepse (SEYMOUR; ANGUS, 2016). Assim, esta é de fácil e rápida execução, podendo ser realizada na beira do leito e repetidas vezes.

Já o choque séptico pode ser definido como uma hipotensão com presença de pressão arterial média menor ou igual a 65mmHg após adequada expansão volêmica, necessitando da administração de drogas vasoativas e esta relacionada ao aumento do nível sérico de lactato maior que 2mmol/L. Portanto, o choque séptico passa a ser considerado como um subgrupo da sepse em que há pronunciada alteração na circulação, metabolismo celular e aumentando significativo da mortalidade. Assim a atual definição auxilia uma visão mais ampla para diferenciar o choque séptico do choque cardiogênico com uma disfunção cardiovascular, quando comparado com a definição anterior avaliando apenas um estado circulatório agudo não responsivo a reposição volêmica.

Por outro lado, o Consenso Brasileiro de Sepse estabelece que sepse é a resposta inflamatória sistêmica secundária a um processo infeccioso. A presença de disfunção orgânica secundária à sepse define sepse grave e, por fim, instabilidade cardiovascular persistente após reposição volêmica adequada, necessitando de vasopressores, define choque séptico (SILVA et al., 2004).

Atualmente, publicações nacionais questionam a validação dos novos critérios para diagnósticos de sepse instituídos no terceiro consenso, bem como a necessidade de elevação do lactato na definição de choque séptico (MACHADO et al., 2016). Vários questionamentos foram evidenciados em relação a nova definição apresentar redução de sensibilidade para detectar casos que podem ter evolução desfavorável, principalmente em países de recursos limitados. Segundo os autores, o novo conceito limita os critérios para disfunção orgânica e podem selecionar apenas pacientes com uma forma mais grave (BESEN, 2016). No entanto, o Instituto Latino Americano de Estudos para a Sepse (ILAS) consideram inviável a utilização de critérios estritos para definir disfunção orgânica em programas de melhoria de qualidade em nosso país (ILAS, 2015).

Tabela 1: Classificação da Síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS), sepse e choque séptico:

Síndrome da resposta inflamatória sistêmica – Resposta do organismo a uma agressão (trauma, pancreatite, grande queimado, infecção sistêmica), com a presença de pelo menos dois dos critérios abaixo:

1. Febre-temperatura corporal $>38^{\circ}\text{C}$ ou hipotermia temperatura corporal $<36^{\circ}\text{C}$;
 2. Taquicardia – frequência cardíaca > 90 bpm;
 3. Taquipnéia – frequência respiratória > 20 irpm ou $\text{PaCO}_2 < 32$ mmHg;
 4. Leucocitose ou leucopenia – leucócitos > 12.000 cels/mm³ ou < 4.000 cels/mm³, ou a presença de $> 10\%$ de formas jovens (bastões).
-

Sepse – quando a SRIS é decorrente de um processo infeccioso comprovado.

Sepse grave – sepse associada à manifestações de hipoperfusão tecidual e disfunção orgânica, caracterizada por acidose láctica, oligúria ou alteração do nível de consciência, ou hipotensão arterial com pressão sistólica menor do que 90 mmHg, sem a necessidade de agentes vasopressores.

1. Hipotensão induzida por sepse
 2. Lactato acima dos limites de normalidade
 3. Diurese $<0.5\text{L/Kg/h}$ por mais de 2h apesar de reposição fluida
 4. Lesão pulmonar aguda (LPA) com $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 250$ na ausência de infecção
 5. LPA com $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ na presença de pneumonia
 6. Creatinina $>2,0\text{mg/dl}$
 7. Bilirrubina $>2,0\text{mg/dl}$
 8. Contagem de plaquetas <100.000
 9. Coagulopatia (razão normalizada internacional $>1,5$)
-

Choque séptico – quando a hipotensão ou hipoperfusão induzida pela sepse é refratária à reanimação volêmica adequada, e com subsequente necessidade de administração de agentes vasopressores.

Falência de múltiplos órgãos – alteração na função orgânica de forma que a homeostasia não possa ser mantida sem intervenção terapêutica. Não deve ser considerado como fenômeno tudo ou nada, isto é, a falência orgânica é um processo contínuo e dinâmico, que pode variar desde disfunção leve até falência total do órgão. Geralmente são utilizados parâmetros de seis órgãos-chave: pulmonar, cardiovascular, renal, hepático, neurológico e coagulação.

Fonte: Instituto Latino Americano para Estudo da Sepse – ILAS (2016).

Entretanto, na Conferência do Consenso de 2001, foi proposta a nomenclatura de Predisposição, Infecção, Resposta e disfunção de órgãos (PIRO) para o estadiamento da sepse. O conceito de PIRO foi análogo ao estadiamento de câncer ou outras condições, no entanto estes critérios permitem diferenciar os grupos de pacientes com sepse (LEVY et al., 2003).

Dados epidemiológicos da década de 90 apontam que nos Estados Unidos, cerca de 750.000 novos casos de sepse grave são diagnosticados a cada ano. Destes, estima-se que 200.000 mortes ocorram em consequência do evento séptico. Considerando apenas pacientes internados em unidades de terapia intensiva (UTI), cerca de 20% a 25% deles apresentarão, em algum momento, o diagnóstico de sepse grave ou choque séptico, com taxa de mortalidade intra-hospitalar variando entre 30% e 60% (CONSENSO BRASILEIRO DE SEPSE, 2004).

Nos EUA, o tratamento de um paciente com sepse pode custar até US\$ 50.000, traduzindo como um grande fardo econômico anual de US\$ 17 bilhões de dólares (ANGUS et al., 2001). No contexto europeu, o tratamento de um paciente com sepse grave em 2002 foi estimado em cerca de 25 mil libras (VINCENT et al., 2006). Supondo a incidência de 100.000 novos casos por ano, no Reino Unido o Sistema Nacional de Saúde (SNS) gastou 2,5 bilhões de libras por ano (DANIELS, 2009). Já dados mais recentes, evidenciaram que a sepse representou um importante problema de saúde pública, representando mais de US\$ 20 bilhões (5,2%) do total dos custos hospitalares dos EUA em 2011 (TORIO; ANDREWS, 2013).

Estimativas de incidência da sepse em nosso meio são altamente variáveis. Isto ocorre provavelmente devido à heterogeneidade de nomenclaturas e definições utilizadas, bem como nas dificuldades do diagnóstico e também na fonte de dados de registro de dados. Tal processo é um desafio em todas as especialidades médicas, dada a necessidade de pronto reconhecimento e tratamento precoce. Assim, mesmo os profissionais não diretamente envolvidos em seu atendimento devem ser capazes de reconhecer os sintomas e sinais de gravidade e providenciar o tratamento imediato (LACOBONE et al., 2009).

Atualmente a sepse vem adquirindo importância, devido ao aumento de sua incidência (RUBULOTTA et al., 2009), devido as melhorias no atendimento de emergência, e ao diagnóstico precoce, com o crescente aumento da população idosa e do número de pacientes imunodeprimidos, evidenciando assim, uma população suscetível para o desenvolvimento de infecções graves (RUBULOTTA et al., 2009).

Os resultados podem ser evidenciados em hospitais públicos vinculados ao Sistema Único de Saúde (SUS) (ILAS, 2015). O estudo de prevalência de um só dia em cerca de 230 UTIs brasileiras, na qual foram selecionadas de forma aleatória a

representar adequadamente o conjunto de UTI do país, apontaram que 30% dos leitos de UTI do Brasil estão ocupados por pacientes com sepse ou choque séptico. O estudo BASES (SILVA et al., 2004) vem sendo desenvolvido no Brasil desde maio de 2002. Os dados preliminares encontrados em 5 unidades de terapia intensiva mostraram que a incidência de sepse grave e de choque séptico foi de 27 e 23% respectivamente (SILVA et al., 2004). Neste mesmo estudo, a taxa de mortalidade encontrada para sepse, sepse grave e choque séptico foram 33,9%, 46,9% e 52,2%, respectivamente. Em um recente estudo onde avaliou 2.632 pacientes, sendo que 794 apresentaram sepse, evidenciou que a incidência de sepse da UTI foi de 36,3% e a mortalidade foi observada em 439 (55,7%) de 788 pacientes (MACHADO et al., 2016). Mas infelizmente, não há dados regionais no Brasil para estimar a real incidência de sepse bem como o seu impacto na mortalidade (SILVA et al., 2004).

A diferenciação entre SRIS e sepse, por vezes, é difícil porque nem sempre é clara a presença de foco infeccioso. Neste contexto, o diagnóstico diferencial torna-se um desafio, por exemplo, em pacientes com SRIS secundária a uma cirurgia de grande porte. Caso esses pacientes passem a ter um foco infeccioso, seu diagnóstico correto é dificultado pela presença dos sinais de resposta inflamatória em resposta à agressão anterior. Por outro lado, pacientes imunossuprimidos ou idosos podem manifestar alteração orgânica e mesmo choque séptico, sem a presença dos sinais clássicos de SRIS (DELLINGER et al., 2013).

Embora a fisiopatologia da sepse seja algo multifatorial, seu desencadeamento de resposta à presença do hospedeiro de um agente agressor infeccioso constitui um mecanismo básico de defesa. Nesse contexto, ocorrem fenômenos inflamatórios, como a liberação de citocinas, produção de óxido nítrico (NO), radicais livres de oxigênio (O_2) e expressão de moléculas de adesão no endotélio. Adicionalmente, é evidenciado alterações dos processos de coagulação e fibrinólise (BECKER et al., 2012; FREITAS et al., 2008). Portanto, nota-se que tais respostas têm o objetivo de combater a infecção e restringir o agente ao local onde ele se encontra. Momentaneamente, o organismo tenta controlar essa resposta com desencadeamento de resposta antiinflamatória. Essa homeostase é de extrema importância para que o paciente se recupere (LEVY et al., 2015). Neste sentido, este desequilíbrio, inflamatório e anti-inflamatório, é o responsável pelo desencadeamento das alterações orgânicas.

Basicamente, na sepse são observadas alterações celulares e circulatórias, tanto na circulação sistêmica como na microcirculação (BATEMAN et al., 2015). Do ponto de vista da microcirculação, observa-se heterogeneidade de fluxo com redução de densidade capilar (BECKER et al., 2012), trombose na microcirculação e alterações reológicas das células sanguíneas. Todos esses fenômenos contribuem para a redução da oferta tecidual de O_2 (JEGER et al., 2013) e, por consequência, para o desequilíbrio entre oferta e consumo de O_2 , com aumento de metabolismo anaeróbio e hiperlactacidemia (DELLINGER et al., 2013). Além disso, fazem parte dos mecanismos geradores de disfunção os fenômenos celulares de apoptose e hipoxemia citopática, quando há dificuldade na utilização de O_2 pelas mitocôndrias (VINCENT, 1996).

A hipóxia tecidual global, que ocorre nos estados de sepse grave e choque séptico, é decorrente da associação entre distribuição heterogênea do fluxo sanguíneo microvascular, baixo fluxo sistêmico (hipóxia isquêmica) e falência no metabolismo celular (hipóxia citopática) (ANGUS; VAN DER POLL, 2013). Consequentemente, há anaerobiose e aumento dos níveis séricos de lactato sérico (RONCO et al., 1993), sendo este marcador um poderoso preditor prognóstico nestes pacientes (JANSEN et al., 2008), uma vez que este índice indica prejuízos na perfusão tecidual. Outro índice, o “*lactime*”, que se refere ao tempo em que o lactato permanece acima de 2 mmol/L, tem se mostrado um poderoso preditor para o desenvolvimento de disfunção orgânica e de mortalidade na sepse (BAKKER et al., 1996). Além disso, a obtenção de *clearance* de lactato > 10% nas primeiras 6 horas de ressuscitação hemodinâmica está relacionado ao um melhor prognóstico (ARNOLD et al., 2009). A aferição seriada do lactato no tempo zero e após 6 horas de ressuscitação hemodinâmica tem importância prognóstica e já esta bem documentada (RIVERS et al., 2001).

Com relação aos marcadores sistêmicos, a saturação venosa de oxigênio (SvO_2) ou a saturação venosa central de oxigênio ($SvcO_2$) expressam a relação entre oferta e demanda de oxigênio (GOLDMAN et al., 1968). Neste contexto, os índices de oxigenação tecidual global durante o tratamento de pacientes graves devem ser obtidos, sendo que baixos valores de $SvcO_2$ indicam baixo débito cardíaco (DC) e implicam em maior mortalidade (BRACHT et al., 2007). Interessantemente, um recente estudo demonstrou que medidas não-invasiva do índice cardíaco na sepse de pacientes criticamente enfermos com choque séptico

pode ser realizada precocemente na emergência, por meio da cardioimpedância. Neste estudo, foi demonstrado haver forte associação entre a redução do índice cardíaco com mortalidade intra-hospitalar (NAPOLI et al., 2010). Este aspecto tem particular relevância, uma vez que medidas de hemodinâmica invasiva aumentam sobremaneira a taxa de complicações e óbito nestes doentes, além de elevarem seus custos.

As alterações da SvO_2 refletem o balanço entre oferta (DO_2) e consumo (VO_2) globais de oxigênio, configurando um índice de oxigenação tecidual mesmo sem a determinação do DC ou DO_2 e VO_2 . Os valores de DO_2 e VO_2 obtidos com a monitorização do DC são similares aos valores obtidos com a terapia guiada pela SvO_2 (REINHART et al., 1989). Portanto, assim como a SvO_2 , a $SvcO_2$ também reflete o balanço entre DO_2 e VO_2 , podendo ser utilizado como indicador sequencial da DO_2 e para guiar a terapia hemodinâmica (WESTPHAL et al., 2011), sendo recomendado a manutenção da $SvO_2 \geq 65\%$ ou da $SvcO_2 \geq 70\%$ nas primeiras 6 horas da ressuscitação de pacientes com sepse ou choque séptico. No entanto, um recente estudo demonstrou que o atraso no diagnóstico, e, portanto, no tratamento com quimioterapia antimicrobiana adequada é a principal razão para a elevada morbidade e mortalidade associada à sepse (KUMAR et al., 2006). Neste contexto, a procura por biomarcadores confiáveis e, além disso, marcadores precoces para o diagnóstico da sepse é de extrema importância. Recentemente, mais de 178 marcadores foram encontrados para sepse, a maioria dos quais são produtos intermediários do processo inflamatório e alguns são citocinas pró-inflamatórias. No entanto, os biomarcadores mais confiáveis para o diagnóstico preciso e predição do futuro processo de pacientes que sofrem de sepse ou choque séptico ainda são incertos ou são controversos (BEHNES et al., 2014).

Marcantes alterações regionais da distribuição do fluxo sanguíneo capilar fazem parte da fisiopatologia da sepse e na disfunção de múltiplos órgãos. Por meio de análise semi-quantitativa da microcirculação, um interessante estudo verificou diminuição significativa da densidade vascular e da proporção dos pequenos vasos (<20 μm) perfundidos (de 90% para 48%), comparando pacientes não sépticos versus com sepse (BECKER et al., 2012). Estas alterações da perfusão eram mais notáveis nos pacientes que não sobreviveriam.

Neste contexto, o papel desempenhado pelo endotélio é primordial na fisiopatologia da sepse, uma vez que expressa diversos mediadores biológicos da

função vasomotora. A integridade do endotélio é necessária para a adequada oferta de oxigênio, nutrição dos tecidos bem como da migração de células sanguíneas. O endotélio é uma camada monocelular fina que cobre toda a superfície interna dos vasos sanguíneos, que separa o sangue que circula a partir dos tecidos. Não é um órgão inativo, muito pelo contrário. Ele funciona como um órgão receptor-efetor e responde a cada estímulo físico ou químico com liberação de substâncias com a qual possa manter o equilíbrio vasomotor e a homeostase do tecido vascular (RUBANYI,1993). Ele tem a propriedade de produzir, de forma independente, tanto substâncias agonistas e antagonistas que ajudam a manter a homeostase e sua função é não somente autócrina, mas também parácrina e endócrina (VANHOUTTE, 1999).

Deste modo, o endotélio modula as células musculares lisas vasculares que produzem relaxamento ou contração, e, por conseguinte, a vasodilatação ou vasoconstrição, além de controlar a produção de componentes pró-trombóticos, antitrombóticos, fibrinolíticos e antifibrinolíticos. Além disso, intervém na proliferação e migração celular, na adesão e ativação de leucócitos e nos processos inflamatórios e imunológicos (LOSCALZO; WELCH, 1995). Na sepse, a homeostase do endotélio torna-se comprometida, levando ao desenvolvimento de processo inflamatóriosistêmico e alterações da perfusão tissular (VAN IERSSEL, 2014).

Existem diferentes técnicas (invasivas e não invasivas) para se avaliar a capacidade funcional do endotélio. De forma invasiva, a disfunção endotelial pode ser avaliada indiretamente na sepse, pela detecção de vários marcadores inflamatórios liberados pelo endotélio vascular, medido no plasma ou soro (REINHARDT, 2002), como as células progenitoras do endotélio e micropartículas do endotélio, entretanto, tais métodos ainda têm pobre concordância intermetodológica (VAN CRAENENBROECK et al., 2008; YODER, 2012). Outros fatores humorais estão implicados na mobilização e diferenciação destas células como o fator de crescimento vascular endotelial, fator de formação de macrófagos e granulócitos, o fator estromal derivado 1 α , a eritropoietina, entre outros, entretanto, desvantagens da utilização destas células positivas triplas, como marcadores circulantes da função endotelial, é que o seu número é tão baixo que se torna pouco confiável (CASE et al., 2007).

Neste sentido, outras técnicas de avaliação da função endotelial são necessárias. A percentagem de vasodilatação com relação ao valor basal, representa a capacidade funcional do endotélio. Tendo em conta que a tensão de cisalhamento é um dos estímulos mais importantes para a síntese e liberação de NO, a técnica não-invasiva mais utilizada é a vasodilatação pós-isquêmica transiente de fluxo modular, chamada "endotélio-dependente", realizada em artérias de condutância tais como o braquial, radial ou artérias femorais. Essa vasodilatação é comparada com a vasodilatação produzida por drogas que são doadoras de NO, tais como a nitroglicerina, chamado "endotélio independente".

A vasodilatação mediada pelo fluxo (FMD) é quantificada através da medição do diâmetro arterial por meio de ultrassonografia de alta resolução, e tem se mostrado um indicador de biodisponibilidade de NO do endotélio (CORRETI et al., 2002). Nos seres humanos, esta técnica tem sido extensivamente validada em vários cenários cardiovasculares, particularmente em pacientes com fatores de risco (QUYYUMI, 2003) ou aterosclerose comprovada (WU et al., 2005). Contudo, a aplicação da FMD para avaliação endotelial em pacientes sépticos não foi totalmente explorada, possivelmente porque dependendo da classificação que o estado séptico permeie, é marcado por flutuações vasomotoras intensas, bem como do uso frequente de vasoconstritores.

Vaudo et al. (2008), publicaram recentemente um estudo pioneiro que descreveu a presença de significativas alterações da FMD em estágios iniciais de sepse, associada a redução no número de leucócitos e falência de múltiplos órgãos (VAUDO et al., 2008). Adicionalmente, Becker et al., em 2012, avaliaram a função endotelial através da técnica de FMD em pacientes sépticos admitidos na UTI. Os resultados demonstraram que os pacientes sépticos apresentaram importante alteração vasomotora endotelial, bem como redução da FMD em 72hs após a admissão destes pacientes na UTI. Naquele estudo, um ponto de corte <7% de resposta da FMD foi estabelecido para definir maior probabilidade de morte por sepse (BECKER et al., 2012). Neste contexto, a avaliação da FMD, um método não invasivo e de fácil obtenção no meio clínico, seria de grande relevância como parte da avaliação dos estágios iniciais de sepse, podendo, juntamente com outros marcadores, revelar potencial valor preditor de morbimortalidade nesta população (RITTIRSCH et al., 2015).

A sepse cursa com resposta inflamatória aguda altamente complexa, sendo que esta "rede de inflamação" deve ser cuidadosamente modulada para que haja condições para a regeneração pós-lesão e reparação tecidual. Entretanto, a perda ou falha deste controle, pode levar a mecanismos de inflamação sistêmica com danos adicionais às células hospedeiras e órgãos, eventualmente, resultando na síndrome da insuficiência de múltiplos órgãos. Nesta linha de evidência, Reinhart et al., demonstraram que os níveis plasmáticos de interleucina 6 (IL-6) foram superiores a 1000 pg/mL, mostrando altos valores preditivos de maior risco de morte por sepse. No entanto, a IL-6, é um marcador inflamatório não específico, e este aumento nos níveis de citocinas pode não refletir diretamente as mudanças na função endotelial (REINHART, 2002). Já a endotelina 1, tem sido estudada no contexto da sepse, pois é um potente vasoconstritor produzido pelas células endoteliais e é liberada em resposta a estímulos físicos-químicos. Um recente estudo, demonstrou que a proteína C reativa (PCR), procalcitonina, e marcadores de resposta celular melhoraram a acurácia no diagnóstico de sepse (REINHART, 2002).

Um outro poderoso marcador prognóstico para inúmeras doenças cardíacas e não cardíacas (CHANG et al., 2016; JØRGENSEN et al., 2016; WANG et al., 2009), que tem sido foco de interesse de estudo, é a análise da variabilidade da frequência cardíaca (VFC). Acredita-se que a ligação fisiopatofisiológica para tal hipótese seja a capacidade do cérebro em monitorar e afetar, ao mesmo tempo, o estado imunológico, e ativando assim, as fibras aferentes do nervo vago por meio das citocinas, que sinalizam o cérebro de que a inflamação que está ocorrendo (ILAS, 2015). Além disso, pode ocorrer outros mecanismos, incluindo a ativação do eixo hipotálamo-pituitário-supra-renal e o aumento da ativação do sistema nervoso simpático.

Estudos relatam que a redução dos índices de VFC está associada a uma maior mortalidade em pacientes de UTI, especialmente com sepse (ANNANE, et al., 1999; BARNABY, et al., 2002; GARRARD; KONTOYANNIS; PIEPOLI, 1993; KORACH et al., 2001; PIEPOLI, et al., 1995). Além disso, a redução do balanço simpato-vagal pode prever deterioração hospitalar precoce e o choque séptico iminente para os pacientes com sepse (ANNANE, et al., 1999; KORACH et al., 2001; PIEPOLI et al., 1995). Nesta linha de evidência, Rassias et al. (2005) demonstraram que os prejuízos funcionais dos órgãos estão associados a resposta generalizada frente a inflamação sistêmica durante a sepse (RASSIAS et al., 2005). Um recente

estudo, avaliando a sepse em neonatos, demonstrou que os índices de VFC conseguiram identificar precocemente crianças sépticas de não sépticas (BOHANON et al., 2015). Além disso, outro estudo com neonatos, avaliando estado infeccioso, demonstrou que sistemas de monitoramento preditivo com índices de VFC devem ser desenvolvidos para pacientes recém-nascidos com sepse, uma vez que demonstraram ter valor prognóstico nestes pacientes (YAPICIOĞLU; ÖZLÜ; SERTDEMİR, 2015).

Especula-se que a resposta do hospedeiro para contrabalançar a inflamação sistêmica possa resultar em aumento do tônus vagal (FAIRCHILD et al., 2011). Adicionalmente, outros mecanismos hemodinâmicos como a redução da capacidade de resposta do miocárdio frente às catecolaminas, a baixa regulação de betarreceptores, a liberação de opióides endógenos, bem como os efeitos diretos do NO e da endotoxina no sistema nervoso têm sido sugeridos para explicar a redução da VFC na sepse (FAIRCHILD et al., 2009). Contudo, se a avaliação do controle autonômico da frequência cardíaca e seus índices poderiam auxiliar como preditores independentes ou associados a outras análises, ainda é um vasto campo de investigação no meio científico.

Neste sentido, o presente estudo se reveste de importância, uma vez que possibilitará, como ensaio original, a avaliação precoce da sepse e seus desfechos, por meio de marcadores ainda não investigados, ou seja, métodos de análise não-invasivos, quais sejam os índices de VFC, a FMD e a cardioimpedância, e sua associação com os demais marcadores consagrados na literatura. A VFC se baseia em cálculos matemáticos e estatísticos, bem como de índices não lineares, representados por fenômenos físicos. A FMD se baseia em cálculos obtidos por meio de imagens ultrassonográficas para representar, de forma não invasiva, a resposta da vasodilatação da artéria braquial frente a liberação abrupta de fluxo sanguíneo. Por fim, a cardioimpedância, utiliza método para avaliar o débito cardíaco, representado por cálculos matemáticos obtidos da decomposição dos eventos cardíacos pelo eletrocardiograma e dos sinais de impedância torácica. Tais métodos, podem adicionar ao corpo do conhecimento sobre a aplicabilidade de novas técnicas de investigação da engenharia biomédica aplicada no contexto desta condição tão grave a sepse.

2. OBJETIVOS

2.1. Gerais

O objetivo deste estudo foi analisar prospectivamente a ocorrência de sepse, incluindo epidemiologia descritiva, os dados clínicos, as comorbidades associadas, tempo de internação e taxa de óbito de pacientes com diagnóstico de sepse em um hospital de ensino e atendimento terciário. Adicionalmente, objetivamos avaliar precocemente se a função endotelial, o controle autonômico cardíaco, e hemodinâmico, como medidas não invasivas a beira do leito podem se mostrar preditoras do tempo de UTI, de internação e de óbito em pacientes com sepse.

2.2. Específicos

- 1) Avaliar o controle autonômico da frequência cardíaca (FC) por meio da FC e sua variabilidade na condição de repouso em pacientes com diagnóstico de sepse nas primeiras 24h;
- 2) Avaliar a vasodilatação mediada por fluxo da artéria braquial, por meio de análise ultrassonográfica, na condição de repouso, em pacientes com diagnóstico de sepse nas primeiras 24h;
- 3) Avaliar a função hemodinâmica por meio da cardioimpedância; na condição de repouso, em pacientes com diagnóstico de sepse nas primeiras 24h;
- 4) Avaliar a consistência dos índices de mortalidade, de forma associada ou isolada, como preditores de morbimortalidade e de risco nos pacientes que sobreviveram e não sobreviveram em um período de 28 dias;

2.3. Hipótese do estudo

Hipotetizamos que pacientes com diagnóstico de sepse apresentarão maiores prejuízos na função endotelial e no controle autonômico da frequência cardíaca e que tais índices possam expressar desfechos prognósticos de morbimortalidade nesta população. Além disso, hipotetizamos que a FMD, e os índices de VFC

podem ser marcadores prognósticos independentes ou associados de morbimortalidade nestes pacientes.

2.4. Principais desfechos

O desfecho primário do presente estudo será a variação da disfunção endotelial avaliada pela FMD. Os desfechos secundários serão os índices de VFC e o volume sistólico (VS) por meio da cardioimpedância.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1. Desenho do estudo

Estudo prospectivo e de seguimento.

3.2. Sujeitos

Foram avaliados 60 pacientes de ambos os gêneros, com idades entre 18 e 70 anos, admitidos na UTI da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Carlos, no período de 2015 a 2017, com diagnóstico de sepse de acordo com Bone et al. (1992). Os pacientes foram divididos em grupo de sobreviventes (os pacientes que sobreviveram até alta da UTI e hospitalar-(GS) e grupo de não sobreviventes (GNS). A sepse foi definida utilizando-se dos novos critérios de Sepsis publicados na terceira diretriz (SINGER et al., 2016), onde foram reconhecidos com sepse os pacientes que apresentavam um escore de SOFA de 2 ou mais na presença de uma infecção baseado no tratamento médico documentado e ou nos resultados laboratoriais (como pneumonia, radiografia de tórax e formação de abscessos) (CHEN et al., 2008). Mas vale salientar que mesmo nos pacientes que não atingiam o escore de dois de SOFA, foi mantida a observação como resposta inflamatória com suspeita de infecção. Além disso, as manifestações inflamatórias sistêmicas foram monitoradas baseadas de acordo com as seguintes variáveis: temperatura axilar acima de 38°C ou hipotermia (temperatura axilar <36°C), taquicardia, (frequência cardíaca >90 batimentos por minuto), taquipnéia (>20 respirações por minuto), ou necessidade de ventilação mecânica, leucocitose (>12.000 cel/mm³) ou leucopenia (4000 cel/mm³), ou apresentar uma proporção maior do que 10 células de polimorfonucleares, mas apenas ingressavam no estudo quando apresentavam sinais de disfunção tecidual com a nota dois ou mais no escore SOFA.

3.3. Aspectos Éticos

Em conformidade com as Diretrizes Éticas da Declaração de 1975 de Helsinki (SHEPHARD, 1976), este estudo foi realizado com a aprovação do Comitê de Ética em pesquisa nacional e Institucional da UFSCar (nº1.565.648) (Anexo A).

Adicionalmente, todos os familiares dos voluntários assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido informado sobre o presente estudo (Anexo B).

3.4. Principais critérios de inclusão

- Idade de 18 a 70 anos;
- Homens ou mulheres;
- Admissão na UTI com diagnóstico de sepse, com escore de APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) (Anexo C);
- Pacientes com suporte ventilatório, através de ventilação mecânica invasiva, bem como os pacientes em respiração espontânea (ar ambiente) com implementação de oxigênio;

Além disso, para avaliar a falência de órgãos e sistemas em pacientes graves foi aplicado o escore SOFA (Anexo D).

Os dados demográficos, clínicos e laboratoriais foram anotados em uma ficha desenvolvida para este projeto (ANEXO E).

3.5. Principais critérios de exclusão

- Pacientes abaixo de 18 anos, ou acima de 70 anos de idade;
- Pacientes com arritmias cardíacas persistentes como fibrilação atrial, bloqueio atrioventricular pré-existente ou taquicardia ventricular;
- Infarto agudo do miocárdio recente (<6 meses);
- Gestantes;
- Presença de hipertermia ($T > 38^{\circ}$);
- Portadores de marca-passo;
- Pacientes imunodeprimidos.

3.6. Avaliações e exames clínicos

Os pacientes admitidos na UTI foram monitorizados e assistidos, através de um monitor multiparamétrico com módulo de eletrocardiograma (ECG), oximetria e pressão arterial automática e termômetro (Dixtal, DX 2021, Amazonas-Brasil). Caso os pacientes necessitassem de suporte ventilatório foi utilizado o Servoventilador Pulmonar Carmel Takaoka®, ou então de implementação de

suporte de oxigênio, foi administrado por meio de uma máscara de reservatório de alta concentração de oxigênio ou através de um cateter nasal de oxigênio. A oferta de O₂ foi necessária para manter valores de saturação periférica de oxigênio (SpO₂) maior >95%. Os pacientes foram avaliados na condição de repouso supina no leito e todos os procedimentos foram realizados em ambiente climatizado com temperatura entre 22 e 24°C e umidade relativa do ar adequada (40 a 60%).

Adicionalmente, os exames laboratoriais como exame de sangue completo, glicemia, creatinina, bilirrubinas, hemoglobina, plaquetas e leucócitos, PCR, gasometria arterial e venosa, nível de lactato sérico (de acordo com o índice APACHE), foram realizados na admissão do paciente na UTI.

Neste sentido, informação demográfica, dados clínicos, exames laboratoriais, diagnósticos de admissão, tempo de internação na UTI, o tempo de internação hospitalar foram registrados com o uso de um questionário formulado para esta finalidade (ANEXO E). Os pacientes que receberam alta do hospital em menos de 28 dias ou que permaneceram vivos por mais de 28 dias foram considerados “vivos” ou “sobreviventes” no presente estudo.

3.7. Procedimentos experimentais

- Até 24hs após feito o diagnóstico, os pacientes foram submetidos ao seguinte protocolo experimental:

- Análise hemodinâmica, por meio da cardioimpedância e captação dos intervalos R-R e a análise da vasodilatação mediada por fluxo (FMD).

Durante os exames, os pacientes apresentaram temperatura controlada (<37,5°C) e pressão arterial estável (>100 e <150 de pressão arterial sistólica e >60 e <100 para a pressão arterial diastólica). Todos os medicamentos e suas respectivas dosagens foram anotados. Caso o paciente se encontrasse em assistência ventilatória mecânica, foram mantidos na mesma modalidade previamente selecionada. Caso o paciente se encontrasse em respiração espontânea, foi obtida a frequência respiratória (FR) bem como foram anotados o tipo e a quantidade de suporte de oxigênio utilizada. Os pacientes foram posicionados em decúbito dorsal e mantidos previamente por 10 min. Os pacientes conscientes foram orientados a não realizar movimentos e a não falar durante a coleta.

A partir disso, os pacientes foram monitorizados por meio do eletrocardiograma de 12 derivações simultâneas e por meio da cardioimpedância, onde foram obtidos os registros dos sinais durante 10 minutos na posição supina. A partir desta coleta basal, foi realizada a medida da vasodilatação mediada por fluxo por meio da artéria braquial na posição supina.

3.7.1 Monitorização eletrocardiográfica e captação dos intervalos R-R

A monitorização dos sinais eletrocardiográficos, acompanhada da captação da FC e dos intervalos R-R (iR-R) foram obtidas na condição de repouso supino por 10 minutos. O registro eletrocardiográfico foi realizado continuamente pelo ECG de doze derivações (Sistema WinCardio, Micromed, Brasília, Brasil). Adicionalmente, a FC e os intervalos R-R foram captados através de um sistema digital, na qual consiste de um transmissor (cinta) que foi colocado no tórax do paciente e um relógio de pulso que armazena os dados de FC (Polar S810i; Polar Vantage, Kempele, Finlândia).

3.7.2 Processamento dos iR-R

Os registros foram digitalizados e gravados para posterior análise. Para o processamento dos iR-R foram utilizados trechos de 256 pontos, livres de artefatos e ou batimentos ectópicos. Para o processamento dos sinais, foram examinadas por um especialista que desconhecia os pacientes. Os índices de VFC foram obtidos por meio do software *Kubios HRV Analysis 2.0 para Windows* (The Signal Biomedical and Medical Imaging Group Analysis, Departamento de Física Aplicada da Universidade de Kuopio, na Finlândia) (TARVAINEN, 2014). Foram obtidos os índices:

3.7.2.1 No domínio do tempo

- a) **RMSSD**=a raiz quadrada da soma dos quadrados da diferença entre o i -RR, dividido pelo número de i R-R em um determinado momento menos um, representativo da modulação vagal;
- b) **SDNN**=desvio-padrão de todos os intervalos NN;
- c) **Média de FC**= média da frequência cardíaca;
- d) **Índice triangular RR**= O índice triangular é calculado a partir da construção de um histograma de densidade dos intervalos RR normais, o qual mostra, no eixo horizontal (eixo x), o comprimento dos intervalos RR e, no eixo vertical (eixo y), a frequência com que cada um deles ocorreu. A união dos pontos das colunas do histograma forma uma figura semelhante a um triângulo e a largura da base deste triângulo expressa a variabilidade dos intervalos RR, este índice é representativo da variabilidade total;

3.7.2.2 Índices no domínio da frequência (Figura 2)

- a)**Baixa frequência (BF)**=com variação entre 0,04 e 0,15Hz, que é decorrente da ação conjunta dos componentes vagal e simpático sobre o coração, com predominância do simpático;
- b)**Alta frequência (AF)**=com variação de 0,15 a 0,4Hz, que corresponde à modulação respiratória e é um indicador da atuação do nervo vago sobre o coração;
- c)**Relação BF/AF**=reflete as alterações absolutas e relativas entre os componentes simpático e parassimpático do sistema nervoso autônomo (SNA), caracterizando o balanço simpatovagal sobre o coração.

Figura 2 - Ilustração da decomposição dos espectros dos componentes baixa frequência (marcada em cinza escuro) e de alta frequência (marcado em cinza claro).

Fonte: Leite, Silva e Rocha (2013).

3.7.2.3 Índices não lineares

- a) **SD1**=representa a dispersão dos pontos perpendiculares à linha de identidade e parece ser um índice de registro instantâneo da variabilidade batimento a batimento, representativo da atividade vagal (figura 3);
- b) **SD2**=representa a dispersão dos pontos ao longo da linha de identidade e representa a VFC em registros de longa duração, refletindo a variabilidade total(Figura 3);
- c) **Entropia de Shannon**= éum índice calculado para fornecer uma qualificação da complexidade de distribuição dos padrões, ou seja, para descrever a forma da distribuição dos padrões;
- d) **Entropia aproximada (ApEn)**=demonstra mudanças ocorridas em uma série temporal, sugerindo maior complexidade ou irregularidadeem maiores valores;
- e) **Entropia de amostra (SampEn)**= reflete a complexidade e irregularidade dos dados;
- f) **DFA α_1** = expoente de escala de curto período em uma série temporal de iR-R,
- g) **DFA α_2** =expoente de escala de longo período em uma série temporal de iR-R.

Figura 3 - Ilustração da imagem de Plot de Poincaré. Em [A] dispersão de curto prazo (SD1) e em [B] dispersão de longo prazo (SD2).

Fonte: Castro et al. (2014).

3.7.3 Monitorização hemodinâmica por meio da cardioimpedância

As variáveis hemodinâmicas (volume sistólico (VS), mL; débito cardíaco - DC, L/min; índice cardíaco-IC, L/min/m²) foram estimados de forma não-invasiva em todo o protocolo de estudo usando o sistema de cardioimpedância *PhysioFlow PF-05TM* (Manatec Biomedical, Paris, França). O princípio do *PhysioFlow*TM (Signal-Morfologia ICG-TM) baseia-se no pressuposto de que as variações na impedância (ΔZ) ocorrem quando uma corrente alternada de alta frequência (75 kHz) e baixa magnitude (1,8 mA) passa através do tórax durante a ejeção cardíaca, apresentando assim uma forma de onda específica, a partir do qual pode ser calculado VS (BERNSTEIN, 1986; BOGAARD et al., 1997a,1997b, 1998; TORDI et al., 2004).

ΔZ , portanto, descreve a velocidade do fluido, e é uma onda lisa que corresponde com a sístole, como indicado por um traçado de ECG. A primeira derivada matemática de ΔZ (DZ/dt) descreve a aceleração do fluido, i.e, o pico de ΔZ deve corresponder com a linha de base de dZ/dt). Como descrito abaixo, *PhysioFlow*TM depende de uma análise morfológica do sinal dZ/dt , e o algoritmo não requer medição da impedância basal torácica (Z_0) fazendo a posição dos eletrodos não críticos para a precisão das medições. Além disso, a estimativa da resistividade do sangue não é necessária (BERNSTEIN, 1986; BOGAARD et al., 1997a,1997b, 1998; TORDI et al., 2004).

Inicialmente, um índice do VS (IVS, ml/m² = VS/ASC (área de superfície corporal = 0,024265 x peso 0.5378 x altura^{0.3964}) é calculado em repouso, avaliando 24 batimentos cardíacos consecutivos (procedimento de calibração automática) e registrando a maior variação de impedância durante a sístole (Z_{max} - Z_{min}) e a maior taxa de variação da dZ/dt ("índice de contratilidade").

Além disso, o sistema calcula o intervalo de tempo entre o primeiro valor zero de dZ/dt após o início do ciclo cardíaco (início do QRS no ECG, "b-point") e seu primeiro ponto mais baixo, após o pico da IC ("x-point"), assim, estimando o tempo de ejeção ventricular (chamado de "tempo de inversão de fluxo torácico" ou TFIT). Considerando que a forma de onda de impedância depende da observância da aorta e FC, o TFIT é mais ponderado por um algoritmo que leva em consideração a pressão de pulso (Pressão arterial sistólica - diastólica (PAS e PAD) e FC:

$$IVScal = kx [(IC) / (Z_{max} - Z_{min}) \times W (TFITcal)]$$

Onde: k é uma constante. Variações dos parâmetros são então registrados e comparados com os obtidos durante o procedimento de calibração, utilizando a metodologia seguinte:

$$IVS = IVScal \times 3 (IC/CTIcal \times TFITcal / TFIT)$$

O DC é calculado como:

$$DC = IVS \times FC \times ASC$$

Um mostrador de ECG, a segunda derivada do ECG, ΔZ e dZ/dt estão disponíveis para a monitorização contínua dos sinais gravados pelo PhysioFlow PF-05 TM (Figura 4). Existem quatro principais pontos de referência em dZ/dt traçado:

- i) a um ponto, que coincide, após um atraso eletro-mecânico leve, com a onda P no ECG marca o início do enchimento diastólico tardio (A-ondas);
- ii) o ponto b-que se aproxima da abertura da válvula da aorta;
- iii) o ponto c, que marca a aceleração máxima de sangue para fora dos ventrículos, e
- iii) o ponto x, que constitui o ponto de inversão do fluido intra-torácico e corresponde aproximadamente ao fechamento da válvula aórtica. Após o mais baixo ponto x-a, a forma de onda retorna à linha de base e começa a aparecer uma forma de onda diastólica precoce associada com a abertura da válvula mitral, denominada de onda S. Um sinal é considerado "aceitável" se estes pontos são corretamente identificados por uma seqüência de quadrados, caso contrário, as variáveis hemodinâmicas ainda foram gravadas, mas com um sinal de alerta.

Baseado em dados prévios do equipamento (DC, VS, FC e PAS), o equipamento estima e faz o cálculo para obter a resistência vascular sistêmica(RVS).

Figura 4 - Eventos hemodinâmicos plotados on-line na tela do equipamento PhysioFlow.

Fonte: Physioflow (2018).

3.7.3.1 Posicionamento dos eletrodos

Após a realização da tricotomia e limpeza da região com álcool, secando a seguir a pele e utilizando gel Nuprep®, com a finalidade de promover uma discreta abrasão da pele, foram dispostos os eletrodos de acordo com a figura 5 a seguir;

- 1) Eletrodos azul e branco dispostos no triângulo lateral esquerdo do pescoço (emitem a corrente elétrica).
- 2) Eletrodo vermelho posicionado na metade superior do esterno (longilíneos) na linha de V1, ou metade inferior do esterno (brevilíneos), e o eletrodo laranja posicionado em V6, sendo estes responsáveis pelo ECG.
- 3) Eletrodos verde e preto, posicionados na região anterior do tórax no nível do da porção inferior do esterno e apêndice xifóide, respectivamente.

Figura 5 - Representação ilustrativa do posicionamento dos eletrodos de superfície.

Fonte:Physioflow (2018).

3.7.3.2 Processamento dos sinais de cardioimpedância

Para análise dos sinais de cardioimpedância, foram obtidos 256 batimentos sinusais puros, livres de artefatos e de batimentos ectópicos, em tempos correspondentes aos sinais de iR-R. Os trechos foram analisados por meio das médias e medianas obtidas para a FC, DC, VS, IC e RVS na condição estudada. Após a coleta da condição de repouso, foram obtidas as medidas da FMD.

3.7.4 Protocolo de avaliação da vasodilatação mediada por fluxo (FMD)

A avaliação ultrassonográfica da artéria braquial foi realizada para observar a FMD, uma medida não-invasiva, validada para avaliação da função endotelial (CORRETTI, 2002). A avaliação foi realizada com o paciente posicionado na condição de supino no leito, com o braço direito relaxado e levemente abduzido. Adicionalmente, foi realizado o protocolo de avaliação de acordo com estudos prévios (CORRETTI, 2002). A ultrassonografia da artéria braquial (*MicroMax, Sonosite, Seattle, WA, EUA*) foi realizada em um plano longitudinal, próximo à fossa antecubital 1-3 cm, com o braço abduzido aproximadamente a 80° do corpo e do antebraço supinado (Figura 6). O probe do ultrassom (11 MHz) foi posicionado para

visualizar as interfaces lúmen-íntima anterior e posterior ao medir o diâmetro e a velocidade do fluxo central (Doppler pulsado).

Figura 6 - Ilustração esquemática da imagem do ultrassom na artéria braquial.

Fonte: Correti et al. (2002).

Foram obtidas imagens gravadas de 1 minuto, contendo 3 registros na condição basal. A partir disso, um manguito de pressão arterial no antebraço foi inflado a 200 mmHg por 5 min. Para avaliar a vasodilatação mediada por fluxo, 10 imagens foram capturadas a uma taxa de 10 imagens por segundo, durante 30 s, 1 min, 2 min e 3 min após a liberação do manguito (ANDERSON; PHILLIPS, 2015). O diâmetro basal, a velocidade do fluxo braquial basal e pico de velocidade após a liberação do manguito foram registrados. As imagens foram gravadas digitalmente usando um software: Braquial Imager (*Medical Imaging, Iowa City, IA, EUA*) e posteriormente analisadas.

3.7.4.1 Análise dos registros de imagem

O percentual da FMD foi calculado usando a média do diâmetro médio da artéria braquial como linha de base, em comparação com os maiores valores médios obtidos (FMDpico) após a liberação da oclusão no antebraço (hiperemia reativa) (YAO et al., 2016). O coeficiente de variação intra-observador em estudos prévios de nosso laboratório desta técnica foi de 1,02% para o diâmetro da artéria braquial e 4,91% para a FMD. Foram também obtidos os registros destas variáveis no 1º, 2 e 3 minutos após a hiperemia reativa.

Figura 7- Imagem representativa das imagens obtidas por meio do ultrassom da artéria braquial. Em (A) condição basal - LB, e em (B) 1 minuto após o estímulo hiperêmico (FMD).

Fonte: Correti et al. (2002).

Após as coletas dos registros descritos anteriormente, os pacientes foram seguidos até a alta ou óbito.

4. ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS DADOS

Os resultados foram analisados no programa estatístico *SPSS* versão 11.0. A hipótese de nulidade que foi testada é que não haveria diferença na FMD e dos índices lineares e não lineares de VFC entre sobreviventes e não sobreviventes.

De acordo com a natureza da distribuição das variáveis, as medidas de tendência central e de dispersão foram utilizadas médias e desvios padrões (paramétricas). Teste *T* de *Student* foram usados para as variáveis antropométricas e clínicas (laboratoriais). Foi utilizado o Teste exato de *Fischer* para origem da sepse e Teste de *Chi-Quadrado* para uso de medicamentos. Foi também realizada análise de correlação com os coeficientes de correlação de *Pearson* ou *Spearman* para as variáveis de distribuição paramétrica e não paramétrica, respectivamente. Regressão linear simples para análises de predição foram aplicadas. Os valores de *r* foram interpretados da seguinte maneira 0,0-0,19: nenhuma correlação, *r*=0,20-0,39: fraca, *r*=0,4-0,69 moderada, *r*=0,70-0,89: forte, *r*=0,9-1,00: muito forte. R^2 com $P < 0,05$ foram considerados, desde que atingido todos os pré-requisitos para modelos de predição ($N=20$, os valores das variáveis sejam independentes, relação linear entre as variáveis, análise dos resíduos por *Durbin Watson*, limite de *outliers* abaixo de 3DP, e homocedasticidade dos resíduos). Para a análise de sobrevida em 28 dias foi utilizado a curva de *Kaplan-Meier*. Por meio do modelo de regressão de Cox, foi avaliado o risco de morte decada grupo na sobrevida em 28 dias, considerando os pontos de cortes médios entre os valores das variáveis. Adicionalmente foi inserido a covariável idade no modelo. Foram considerados $p < 0,05$ como estatisticamente significante. As análises e os gráficos foram realizados por meio do software *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)*, versão 19.0 (SPSS Inc, Chicago, IL).

5. RESULTADOS

Os resultados expostos a seguir são referentes à avaliação que consta das características antropométricas e dos dados clínicos dos 60 pacientes estudados.

Tabela 2 -Dados antropométricos e clínicos de todos os pacientes estudados.

Variáveis	Pacientes N=60
Idade (anos)	51 ± 14
Estatuta (m)	1,66 ± 0,1
Massa corporal (Kg)	74,7 ± 17
Índice de massa corporal (Kg/m ²)	26,6 ± 4,9
Gênero masculino (n)	35
Gênero feminino (n)	25
Origem da sepse	
Respiratório (n)	30
Abdominal (n)	27
Outros (n)	3
Variáveis clínicas	
APACHE escore(0-100)	26,2 ± 8,8
Mortalidade do APACHE (%)	53,2 ± 28
SOFA escore (0-24)	8,9 ± 3,6
Tempo de internação UTI	10,4 ± 8,2
VM/VNI/Oxigenioterapia (n)	(40/1/19)
Temperatura corporal C°	37,1 ± 0,9
Frequência cardíaca (bpm)	109,3 ± 22,4
PCR (mg/L)	19,2 ± 9,9
Lactato (mmol/L)	2,5 ± 1,5
pH	7,3 ± 0,1
pO ₂	103,7 ± 31,7
pCO ₂	38,6 ± 14,3
Relação de pO ₂ /FiO ₂	269,8 ± 103,4
FiO ₂ (%)	36,2 ± 16
Glicemia capilar(mg/dL)	145,1 ± 68,8
Uso de Antibióticoterapia (n)	60
Uso de Noradrenalina (n)	38
Uso de Dobutamina (n)	13
Escala de Glasgow (3-15)	12,5 ± 4,2
Hemoglobina (g/dL)	9,8 ± 1,8
Plaqueta /mm ³	266,8 ± 116
Leucócitos /mm ³	22 ± 29,5
Hematócrito (%)	30,1 ± 5,9
TGO (U/L)	63,8 ± 62,4
TGP (U/L)	64,3 ± 69,9
Creatinina mg/dl	2,4 ± 2,8
Gama GT (U/L)	110,1 ± 67,6
Amilase (U/L)	44,8 ± 18,8
Conteúdo arterial de O ₂ (vol %)	12,6 ± 2,4
Conteúdo venoso de O ₂ (vol %)	10,4 ± 2,9
Taxa de extração de O ₂ (%)	15,9 ± 6,3
Saturação venosa de O ₂ (%)	76,1 ± 10,6

Dados expressos em média± DP. N: número de pacientes; Apache: escala de pontuação de prognóstico para paciente crítico; SOFA: escala de pontuação de mortalidade para paciente crítico; PCR: proteína C reativa; pH; Potencial Hidrogeniônico; pO₂: pressão parcial de oxigênio; pCO₂: pressão parcial de gás carbônico; FiO₂: fração inspirada de oxigênio; TGO: transaminase glutâmico-oxalacética; TGP: transaminase glutâmico-pirúvica; Gama GT: gama glutamil transpeptidase.

Com relação aos valores antropométricos de todos os pacientes estudados, os pacientes apresentaram valores semelhantes com relação à idade, massa corporal, estatura e IMC. Quanto a origem da sepse, 30 pacientes apresentaram sepse de origem respiratória, 27 de origem abdominal e apenas 3 de outros focos. Além disso, a maioria dos pacientes era do gênero masculino. Foi observado elevados valores nos escores de gravidade e também de mortalidade para o APACHE e para o SOFA. Com relação ao tempo de internação, foi observado um período de $10,4 \pm 8,2$ dias. Ainda, foi evidenciado que a grande maioria destes pacientes necessitaram receber assistência respiratória, onde 40 deles foram submetidos a ventilação mecânica, apenas um paciente foi instalado a assistência ventilatória não invasiva e 19 pacientes foram assistidos apenas com oxigenioterapia por máscara de oxigênio facial. Adicionalmente, os pacientes apresentaram temperatura de $37,1 \pm 0,9$ C° e frequência cardíaca elevada, de $109,3 \pm 22,4$ bpm.

Considerando os exames laboratoriais, foi observado um lactato com uma média de $2,5 \pm 1,5$ mg/dL, pH de $7,3 \pm 0,1$, pO_2 $103,7 \pm 31,7$ mmHg, pCO_2 $38,6 \pm 14,3$ mmHg, Relação pO_2/FiO_2 $269,8 \pm 103,4$. Além disso, o conteúdo arterial de O_2 foi de $12,6 \pm 2,4$ vol% bem como o conteúdo venoso de O_2 de $10,4 \pm 2,9$ vol%, evidenciando a uma baixa taxa de extração de O_2 de $15,9 \pm 6,3$ %. Ainda em relação aos achados laboratoriais, os pacientes apresentaram elevação leucocitária em média de 22.000 ± 29.500 mm³ leucócitos e um hematócrito de $30,1 \pm 5,9$ % e Hemoglobina de $9,8 \pm 1,8$ g/dL. Já as plaquetas 266.800 ± 116.000 mm³. Enquanto a função renal foi demonstrada com valores de creatinina em média de $2,4 \pm 2,6$ mg/dl. Interessantemente e como esperado, todos os pacientes receberam antibióticos, e destes 38 pacientes (63%) necessitaram do uso de norepinefrina e apenas 13 (21,6%) dos pacientes utilizaram dobutamina. Em relação a avaliação neurológica de Glasgow (3-15) os pacientes do estudo apresentaram valores de 12 ± 4 .

Tabela 3 - Dados antropométricos, clínicos dos grupos de sobreviventes e não sobreviventes dos pacientes estudados.

Variáveis	Sobreviventes(GS)N=21	Não sobreviventes(GNS)N=39
Idade (anos)	41,2 ± 14,9	55,2 ± 11,1
Estatuta (m)	1,69 ± 0,1	1,65 ± 0,1
Massa corporal (Kg)	71,4 ± 13,3	73,1 ± 14,2
Índice de massa corporal (Kg/m ²)	24,7 ± 3,9	26,5 ± 3,9
Gênero masculino (n)	15	20
Gênero feminino (n)	6	19*
Origem da sepse		
Respiratório (n)	10	20*
Abdominal (n)	11	16
Outros (n)	-	3
Variáveis clínicas		
APACHE escore (0-100)	21,9 ± 10,3	28,7 ± 6,1*
Mortalidade do APACHE (%)	37,2 ± 30,2	61,6 ± 21,5*
SOFA escore (0-24)	6,5 ± 4	10,3 ± 3,1
Tempo de internação UTI	9,6 ± 6,8	12,3 ± 9,6
Temperatura corporal C°	36,7 ± 0,8	37,1 ± 0,9
Frequência cardíaca (bpm)	103,2 ± 23,5	110,2 ± 23,7
PCR (mg/L)	19 ± 11,1	19,4 ± 9,7
Lactato (mmol/L)	2,1 ± 1	2,7 ± 1,7
pH	7,3 ± 0,07	7,3 ± 0,1
pO ₂	103,4 ± 22,6	102 ± 34,3
pCO ₂	38,6 ± 17,2	39,4 ± 13
Relação de pO ₂ /FiO ₂	281,4 ± 110	274,9 ± 105,1
FiO ₂ (%)	45,4 ± 18,3	40,6 ± 14,2
Glicemia capilar (mg/dL)	126,5 ± 52,3	157,9 ± 77,4
Uso de Antibióticoterapia (n)	21	39*
Uso de Noradrenalina (n)	10	28*
Uso de Dobutamina (n)	3	10*
Escala de Glasgow (3-15)	14,8 ± 0,3	10 ± 6
Hemoglobina (g/dL)	10,1 ± 1,9	9,4 ± 1,7
Plaqueta /mm ³	245,1 ± 152	257,4 ± 138,3
Leucócitos /mm ³	30,6 ± 50,1	14,8 ± 0,3
Hematócrito (%)	31 ± 5,7	18 ± 10,3
TGO (U/L)	48 ± 15,6	79,6 ± 83,5
TGP (U/L)	39,8 ± 21,6	72,3 ± 88,4
Creatinina mg/dl	2,8 ± 4,2	2,4 ± 2,1
Gama GT (U/L)	138,5 ± 59	85,5 ± 73,8
Amilase (U/L)	34 ± 16,9	51,8 ± 19,5
Conteúdo arterial de O ₂ (vol %)	12,9 ± 1,9	12,1 ± 2,4
Conteúdo venoso de O ₂ (vol %)	11,5 ± 2,8	9,4 ± 2,7
Taxa de extração de O ₂ (%)	10,5 ± 2,1	16,9 ± 4,1
Saturação venosa de O ₂ (%)	77,1 ± 7	74,1 ± 11,8

Dados expressos em média ± DP. N: número de pacientes; Apache: escala de pontuação de prognóstico para paciente crítico; SOFA: escala de pontuação de mortalidade para paciente crítico; PCR: proteína C reativa; pH; Potencial Hidrogeniônico; pO₂: pressão parcial de oxigênio; pCO₂: pressão parcial de gás carbônico; FiO₂: fração inspirada de oxigênio; TGO: transaminase glutâmico-oxalacética; TGP: transaminase glutâmico-pirúvica; Gama GT: gama glutamil transpeptidase. *Test T* de *Student* para variáveis antropométricas e clínicas, Teste exato de *Fischer* para origem da sepse e Teste de *Chi-Quadrado* para uso de medicamentos, *GSxGNS, p<0,05.

Com relação aos valores antropométricos, os pacientes apresentaram valores semelhantes com relação à idade, massa corporal, estatura e índice de massa

corporal. Quanto à origem da sepse a grande maioria dos pacientes (n=20) do GNS apresentaram origem respiratória quando comparado ao GS. Com relação a origem da sepse de foco abdominal foi observado 16 pacientes de origem abdominal para o GNS quando comparado a 11 pacientes do GS ($p<0,05$). Além disso, considerando as variáveis clínicas o índice de APACHE apresentou maiores valores para o GNS quando comparado com GS. O mesmo comportamento foi evidenciado para a mortalidade do APACHE ($p<0,05$). Quanto as medicações, o GNS apresentou maior administração de antibiótico, noradrenalina e dobutamina quando comparado ao GS conforme ilustra a tabela 4 ($p<0,05$).

A tabela a seguir (tabela 4) ilustra os dados hemodinâmicos através da cardioimpedância dos pacientes estudados.

Tabela 4 -Dados hemodinâmicos não invasivos do grupo de sobreviventes e não sobreviventes dos pacientes estudados.

	Sobreviventes (GS) N=21	Não sobreviventes (GNS) N=39
<i>Variáveis hemodinâmicas</i>		
FC (bpm)	97 ± 13	118 ± 20*
DC (L/min)	6,8 ± 1,9	6,5 ± 2,7
VS (mL)	70 ± 17	56 ± 20*
IC	3,9 ± 0,9	3,5 ± 1,5
RVS (dinas/seg/cm ⁻⁵)	1235 ± 289	1135 ± 355

Dados expressos em média ± DP. FC: frequência cardíaca; DC: débito cardíaco; VS: volume sistólico; IC: índice cardíaco; RVS: resistência vascular sistêmica. *Test T de Student*, *GSxGNS, $p<0,05$.

Com relação aos dados hemodinâmicos não invasivos dos pacientes estudados, conforme ilustra na tabela 5 acima, foi observado que a FC apresentou valores significativamente maiores do GNS em contraste ao GS ($p<0,05$). Além disso, foi observado comportamento oposto para o VS, apresentando diminuição significativa dos valores para o GNS quando comparado ao GS ($p<0,05$).

Tabela 5 - Dados de FMD da artéria braquial do grupo de sobreviventes e não sobreviventes dos pacientes estudados.

	Sobreviventes (GS) N=21	Não sobreviventes (GNS) N=39
<i>Variáveis de diâmetro da artéria braquial</i>		
Diâmetro basal, mm	2,8 ± 1	3 ± 0,7
Diâmetro HR, mm	3 ± 0,9	2,9 ± 0,7
Δ FMD, mm	0,07 ± 0,8	-0,2 ± 0,7
% FMD	15,1 ± 23,6	2,3 ± 14,8*
<i>Variáveis de fluxo da artéria braquial</i>		
Velocidade de fluxo basal, cm/s	0,21 ± 0,14	0,13 ± 0,08
Velocidade de fluxo HR, cm/s	0,66 ± 0,19	0,2 ± 0,1
Δ velocidade de fluxo, cm/s	0,02 ± 0,3	0,05 ± 0,2
% Pico de fluxo	0,68 ± 0,2	0,64 ± 0,2

Dados expressos em média ± DP. HR: hiperemia reativa; FMD: flow-mediated dilation; Δ: mudança absoluta; %: mudança relativa. *Test T de Student*, *GSxGNS, $p < 0,05$.

A tabela 5 ilustra os dados de FMD da artéria braquial dos pacientes com sepse. Foi observado menores valores da %FMD (2,1) para os pacientes do GNS quando comparado ao GS (15,1) ($p < 0,05$).

A tabela a seguir ilustra os resultados dos índices de VFC dos pacientes com sepse.

Tabela 6 - Dados dos índices de variabilidade da frequência cardíaca do grupo de sobreviventes e não sobreviventes estudados.

	Sobreviventes N=12	Não sobreviventes N=25
<i>Índices no Domínio do Tempo</i>		
RMSSD	14,6 ± 7,6	7,5 ± 4,7*
Média de FC	84 ± 15	105 ± 27*
SDNN	21,7 ± 15,1	13,3 ± 11,1
Índice triangular RR	4,8 ± 2,7	3,5 ± 1,7*
<i>Índices no Domínio da Frequência</i>		
BF (un)	60,3 ± 25,8	53, ± 19
AF (un)	39,6 ± 25,7	46 ± 19
BF/AF	3,0 ± 3,4	1,7 ± 1,6
<i>Índices não lineares</i>		
SD1	9,5 ± 5,7	5,1 ± 2,9*
SD2	22,4 ± 21,1	13,8 ± 12,3*
Entropia de Shannon	3,1 ± 0,6	3,2 ± 0,7
SampEn	3,2 ± 6,2	2,3 ± 5,2
ApEn	8,2 ± 23,4	5,1 ± 20,1
DFA α1	0,9 ± 0,3	1,0 ± 0,2
DFA α2	1,1 ± 0,3	2,2 ± 5,9

Dados expressos em média ± DP. RMSSD: a raiz quadrada da soma dos quadrados da diferença entre o i-RR, dividido pelo número de iR-R em um determinado momento menos um; SDNN: (desvio-padrão de todos os intervalos NN; Média de FC= média da frequência cardíaca; Índice triangular RR: cálculo a partir da construção de um histograma de densidade dos intervalos RR normais; BF: baixa frequência; AF: alta frequência; BF/AF: alterações absolutas e relativas entre os componentes simpático e parassimpático; SD1: dispersão dos pontos perpendiculares à linha de identidade; SD2: dispersão dos pontos ao longo da linha de identidade e representa a VFC em registros de longa duração; Entropia de Shannon: índice calculado para fornecer uma qualificação da complexidade de distribuição dos padrões; ApEn: mudanças ocorridas em uma série temporal; SampEn: complexidade e irregularidade dos dados; DFA α1= expoente de escala de curto período; DFA α2: expoente de escala de longo período.

Foram observadas diferenças entre os grupos para os seguintes índices de VFC (RMSSD, Média da FC, Índice Triangular de RR, SD1, SD2, entre os sobreviventes com não sobreviventes (P<0,05).

A figura a seguir, ilustra as correlações e regressões entre os índices de variabilidade com as variáveis da FMD.

Figura 8 - Análise de correlação de *Pearson* e análise de regressão linear entre os índices de VFC com as variáveis de FMD.

Observamos correlações moderadas entre os índices RMSSD e SD1 com as variáveis de FMD (%FMD, FMD pico e delta de FMD), sendo que os índices de VFC mencionados foram preditores independentes das variáveis de FMD.

Figura 9 - Correlação e regressão linear entre o VS e o conteúdo arteriovenoso de oxigênio.

Observamos na figura 9 que houve correlação fraca com o conteúdo arteriovenoso de O₂ e o VS, e além disso o mesmo foi preditor independente desta medida hemodinâmica (P<0,05).

A figura 10, a seguir, ilustra a curva de sobrevivência pelo método Kaplan-Meier em (A) e a curva de risco pelo método de COX em (B) com SOFA escore dos pacientes com sepse.

Figura 10 - Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier e de risco de COX de até 28 dias para a variável SOFA acima de 9 e SOFA abaixo de 9 dos pacientes com sepse.

A figura 10 em (A) mostra a análise de sobrevivência de risco de COX a sobrevivência de 28 dias de acordo com SOFA acima de 9 e abaixo de 9, além disso foi incluída a covariável idade no modelo de análise. Com 28 dias a sobrevivência relatada por sepse foi significativamente menor no grupo com SOFA acima de 9. Com relação ao risco

pelo método de COX na figura 10 (B) foi observado maior risco de morte para o grupo com SOFA acima de 9 e com a covariável incluída no modelo nos pacientes com sepse.

A figura 11 a seguir, ilustra a curva de sobrevivência de Kaplan-Meier e de risco de COX de até 28 dias para a variável RMSSD dos pacientes com sepse.

Figura 11- Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier em (A) e de risco de COX em (B) de até 28 dias para a variável RMSSD acima de 11,2 e RMSSD abaixo de 11,2 dos pacientes com sepse.

A figura 11 em (A) mostra a sobrevida de 28 dias de acordo com RMSSD acima de 11,2 e abaixo de 11,2. Com 28 dias a sobrevida relatada por sepse foi significativamente menor no grupo RMSSD abaixo de 11,2. Com relação ao risco de morte pelo método de COX na figura 11 (B) foi observado risco maior de morte para o grupo de RMSSD abaixo de 11,2e com a covariável idade nos pacientes com sepse.

A figura 12 a seguir, ilustra a curva de sobrevivência pelo método Kaplan-Meier em (A) e a curva de risco de morte pelo método de COX em (B) de até 28 dias para a variável FMD basal dos pacientes com sepse.

Figura 12 - Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier em (A) e de risco de COX em (B) de até 28 dias para a variável FMD basal acima de 2,9 e FMD abaixo de 2,9 dos pacientes com sepse.

A figura 12 em (A) mostra a sobrevida de 28 dias de acordo com a FMD basal acima de 2,9 e abaixo de 2,9. Com 28 dias a sobrevida relatada por sepse foi significativamente menor no grupo que apresentou a FMD basal abaixo de 2,9. Com relação ao risco de morte pelo método de COX na figura 12 (B) foi observado risco maior de morte para o grupo com a FMD basal abaixo de 2,9 e fator idade nos pacientes com sepse.

6. DISCUSSÃO

O objetivo deste estudo foi analisar prospectivamente a ocorrência de sepse, as comorbidades associadas, o tempo de internação e taxa de óbito de pacientes com diagnóstico de sepse em um hospital de ensino, terciário. Adicionalmente, nós objetivamos verificar, se os métodos de investigação não-invasivos, quais sejam, os índices de VFC, a monitorização hemodinâmica não-invasiva por meio da cardioimpedância e a análise não invasiva da função endotelial, por meio da FMD poderiam ser preditores de tempo de internação, tempo de UTI e poderiam predizer a mortalidade em seguimento de 28 dias em pacientes com sepse.

Os principais achados podem ser assim sumarizados: 1) observamos que em nosso serviço, houve taxas de internação em UTI, tempo total equivalentes a estudos anteriores, contudo no presente estudo a taxa de óbito foi elevada; 2) observamos, que os pacientes que sobreviveram apresentaram maiores valores de VS, maiores respostas frente a FMD por meio do índice FMD%; e maiores valores dos índices RMSSDe Índice triangular de RR, e maiores índices de complexidade (SD1 e SD2) quando comparados aos pacientes que foram a óbito. Além disso, a FC, foi menor no grupo sobrevivente. 3) foram observados que os índices RMSSD e SD1 podem ser preditores da função endotelial, por meio dos índices de FMD (%FMD, delta da FMD e FMD pico). Além disso, o conteúdo arteriovenoso pode predizer o VS nestes pacientes. 4) Foi possível observar que tanto o SOFA, o RMSSD e a FMD (%), considerando os pontos de corte médios, podem avaliar risco de morte nestes pacientes. Estes achados são particularmente relevantes, uma vez que trazem informações importantes para a prática clínica por meio de métodos da engenharia biomédica não-invasivos, podendo ser facilmente obtidos a beira leito, para a tomada de decisão em pacientes sépticos.

6.1 Características clínicas dos pacientes estudados

Os indivíduos estudados, foram selecionados em uma população com diagnóstico de sepse dentro dos critérios estabelecidos neste estudo e que ingressaram na Unidade de Terapia Intensiva de um hospital público que atende uma região de aproximadamente 400.000 habitantes. Muitos desses pacientes

passaram por triagens em outros serviços como unidades básicas de saúde e serviços de urgências, permanecendo em salas de emergências ou unidades provisórias até serem encaminhadas para a UTI em questão. Sendo que isso promoveu para que frequentemente chegassem à UTI em elevado grau de gravidade, observado nos escores de gravidade elevados como o Apache e o maior índice de mortalidade, quando comparados com a mortalidade encontrado na literatura em nosso país na sepse.

Nos pacientes estudados, observamos uma incidência maior de casos de sepse pulmonar semelhante ao encontrado na literatura (FINKELSZTEIN et al., 2017; FREUND et al., 2017; RATH et al., 2017; SERAFIM et al., 2017). Adicionalmente, foi observado no presente estudo uma incidência de 30 casos de sepse (50% dos casos), decorrente a uma infecção de foco pulmonar, seguida por 27 casos de sepse de foco abdominal, diferentemente o que encontramos na epidemiologia na literatura (PARK et al., 2017; SERAFIM et al., 2017), onde o mais frequente depois da sepse pulmonar é a sepse de foco urinário. Foi observado que os pacientes encaminhados à UTI eram de várias origens, desde o centro cirúrgico nos casos de pós-operatórios, como das salas de urgência do hospital, e das salas de estabilização do serviço médico de urgência. Portanto, esta população estudada, eram pacientes mais graves de toda uma região de 400.000 mil habitantes, que sofreram uma triagem, onde foram encaminhados os pacientes em estado mais críticos e que necessitavam de maiores cuidados e muitas vezes, com um atraso no encaminhamento, o que certamente contribuiu para o agravamento do quadro. Esta dificuldade de mobilização rápida dos pacientes em sepse para a UTI pode ser um fator importante para os valores elevados nos resultados dos escores de gravidades, com elevados percentuais de mortalidades estimadas, variando em torno de 53% de mortalidade prevista pelo escore do APACHE e o índice de creatinina em torno de 2,4 mg/dL, o que favoreceu a elevação dos índices de gravidade, já que é um importante fator preditor de gravidade. Com relação à baixa relação pO_2/FiO_2 , aos valores elevados de Lactato e leucócitos pode ter contribuindo de forma importante para a redução da taxa de extração de O_2 e para a presença do SOFA elevado. Assim, esse valor pode demonstrar a gravidade na qual se encontravam os pacientes no momento da admissão na UTI, já que foram estudados dentro das primeiras 24 horas após a internação em nossa unidade. Certamente, estes dados contribuíram para uma elevada taxa de mortalidade

encontrada neste grupo de 65%, muito acima da elevada taxa relatada em 2017 em nosso país (MACHADO, 2017). Além disso, foi evidenciado um período de internação hospitalar na UTI de $10,4 \pm 8,2$ dias, contrariamente o que é preconizado pela Agência Nacional de Saúde onde preconiza um tempo médio de 4,3 a 5,9 dias de internação na UTI (OLIVEIRA, 2010).

6.2 Comparações clínicas entre os grupos de sobreviventes e não sobreviventes

A sepse permanece um grande desafio em todo o mundo, especialmente no Brasil, com altos índices de mortalidade (MACHADO, 2017). Entretanto, não se pode negar quanto aos avanços do diagnóstico precoce e no rastreamento minucioso nos últimos anos, onde possibilita o início imediato do tratamento. Neste sentido, o presente estudo contemplou 60 pacientes com diagnóstico de sepse, sendo que a grande maioria dos pacientes eram do gênero masculino, porém, interessantemente, as mulheres apresentaram maior índice de mortalidade conforme ilustra a tabela 4.

Contrariamente aos nossos achados, Bäuerle et al., observaram que as mulheres são menos susceptíveis ao óbito e tem um melhor prognóstico na sepse (BÄUERLE et al., 2000), adicionalmente, Schröder e col. evidenciaram que a taxa de sobrevida nas mulheres é maior que a dos homens na sepse (SCHRÖDER et al., 1998). Embora o índice de mortalidade entre os gêneros ainda seja um grande desafio na sepse, os resultados dos estudos podem ser explicados através do mecanismo que determina o dimorfismo sexual no sistema imune. Assim, a melhora da função imune nas mulheres pode estar relacionada com a alta prevalência de doenças auto-imunes, na qual pode ser ocasionado pela ausência de hormônios andrógenos imonossupressores. De acordo com Schroder et al. (1998), a redução da função dos macrófagos e linfócitos após um choque hemorrágico tem sido mais evidenciado em homens quando comparado as mulheres em razão da imunidade feminina. Neste sentido, pode-se sugerir assim, que baixos níveis de testosterona ou aumento dos níveis de estradiol pode produzir melhor prognóstico nas mulheres com sepse (SCHRODER et al., 1998). Entretanto, como tais níveis hormonais não foram dosados no presente estudo, sugere-se assim, que o fator idade ($55,2 \pm 11,1$)

encontrado para o GNS foi relativamente maior quando comparado ao grupo de sobreviventes, podendo assim atribuir os resultados à redução hormonal com consequente mudança no mecanismo imune deste grupo, e aumento da mortalidade. Outro fator a ser analisado é o fato do grupo estudado não foi selecionado segundo o gênero e não se trata de dois grupos homogêneos de apenas gêneros diferentes, com infecções e condições clínicas semelhantes, onde seria possível compará-los nos resultados. Trata-se de um grupo, onde foram selecionados pacientes de ambos os sexos e provavelmente neste grupo as mulheres podem ter apresentado formas mais severas das patologias ou início de tratamento mais arrastado, o que nos impossibilita de concluir uma análise mais acurada desta diferença encontrada. Entretanto, estudos futuros são necessários para avaliar a fisiopatologia e o prognóstico com hormônios sexuais na mortalidade.

Por outro lado, como esperado, os valores de APACHE, mortalidade de APACHE (%), e o foco da sepse de origem pulmonar foram maiores para o GNS em contraste ao GS ($P < 0,05$). Resultados semelhantes foi observado no estudo BASES, onde este estudo epidemiológico também evidenciou valores maiores do escore APACHE e a predominância da sepse de foco pulmonar. Adicionalmente, foi possível observar em nosso estudo que o APACHE escore foi importante preditor de mortalidade de acordo com os resultados observados na tabela 4. Observamos que o APACHE discriminou muito bem o GS e GNS. No entanto, o aumento da quantidade de drogas (antibiótico, noradrenalina e dobutamina) administrados no GNS em contraste ao GS demonstra a gravidade, o tempo prolongado de terapia intensiva bem como a relação direta com os maiores índices de APACHE que o grupo apresentou. Sabe-se, que o tempo de internação hospitalar, de ventilação mecânica e o uso prévio de agentes antimicrobianos, são os principais parâmetros considerados para avaliar o risco de agentes multirresistentes. Além disso, os pacientes com internação prolongada e uso prévio de antibióticos de amplo espectro são propensos a infecções por agentes multirresistentes, enquanto que os pacientes com menos de 72 horas de internação, apresentam infecções comuns encontrados na comunidade (CHASTRE; FAGON, 2002; HOSPITAL-ACQUIRED..., 1996). Neste sentido, o GNS apresentou aumento da administração de drogas, de APACHE bem como maior tempo de sepse e internação hospitalar. Um outro aspecto interessante e curioso com relação a diferença significativa das variáveis entre os grupos estudados seria a demora do diagnóstico da sepse bem como na

implementação dos questionários diagnósticos, no qual pode influenciar diretamente na administração das drogas com consequência direta na mortalidade.

6.3 Alterações hemodinâmicas e da função endotelial nos pacientes com sepse entre os grupos de sobreviventes e não-sobreviventes

As alterações hemodinâmicas são manifestações comuns na vigência de sepse. No presente estudo, observamos que o GNS apresentou maiores valores de FC e VS reduzido, em comparação do grupo de sobreviventes, por meio das medidas não-invasivas de cardioimpedância transtorácica. Tais resultados podem indicar medidas simples, obtidas a beira leito para avaliar a função cardíaca nestes pacientes.

A hipotensão presente na sepse é secundária a redução da resistência vascular sistêmica com uma pós carga reduzida, condições de enchimento instáveis, disfunção diastólica e sistólica do VE, elevação das catecolaminas e desregulação cronotrópica (ANNANE et al., 1999; BOUHEMAD et al., 2009; ETCHECOPAR-CHEVREUIL, et al., 2008; RUDIGER; SINGER, 2007). A contratilidade miocárdica é comprometida precocemente na sepse (BOUHEMAD et al., 2009). Isto foi confirmado pela utilização ecocardiografia, especialmente em pacientes com troponina elevada (OGNIBENE et al., 1988). A queda da contratilidade miocárdica é acompanhada pela dilatação diastólica do ventrículo esquerdo, que causa o aumento do volume diastólico final do ventrículo, sendo este mecanismo, provável mantenedor do VS, mesmo com a contratilidade diminuída. Clinicamente, há um desvio à direita da curva de Frank-Starling, o que ocasiona que, se comparado com indivíduos saudáveis, pacientes sépticos necessitam de maiores pressões de enchimento para manter um similar volume sistólico (CUNNION; PARRILLO, 1989). A presença de substâncias depressoras do miocárdio foram inicialmente propostas em 1980 (UNGUREANU-LONGROIS et al., 1995) onde soro de pacientes sépticos deprimiam função de miócitos de ratos in vitro. Citocinas liberadas na sepse ativam a iNOS com consequente aumento dos níveis de NO que afeta as fibras miocárdicas de várias maneiras: NO estimula a guanilato ciclase produzindo a 3',5'-monofostato guanosina cíclica que interfere com o metabolismo do cálcio intracelular miocárdico. Isto inclui a redução na afinidade do Cálcio para o aparato contrátil e inibição do mediador alfa-adrenérgico mediando

uma lentidão na corrente de cálcio. NO pode diretamente lesar a celular pela formação de peroxidonitrito via combinação com íons superóxidos (BLOOS et al., 1996).

Entretanto, a FC e o DC podem estar aumentados na sepse, porém quando normal, esse débito pode não estar adequado ao aumento da demanda metabólica induzida pela sepse. Sepse é frequentemente complicada pela disfunção de órgãos e choque. Choque ocorre quando o sistema cardiovascular esta incompetente para o transporte suficiente da quantidade de O₂ para os tecidos. A sepse compromete todos os níveis do sistema cardiovascular, resultando numa disfunção cardíaca, desregulação vascular e lesão microcirculatória. O prejuízo do sistema cardiovascular causa padrão hemodinâmico característico, sendo que quando se realiza uma adequada reposição de volume, na ausência de patologias cardíacas pré-existentes, frequentemente encontramos um débito cardíaco preservado ou aumentado, mesmo frente hipotensão arterial e com baixa extração de O₂ sistêmica. Em momentos iniciais da sepse, encontramos um aumento do consumo de O₂ decorrente do alto metabolismo, taquicardia, febre, aumento do trabalho cardíaco, aumento da síntese proteica, levando a um comprometimento entre a oferta e a demanda de O₂ (NATANSON, 1986).

A taquicardia comumente observada nos pacientes com sepse pode ser em decorrência do estímulo adrenérgico e a febre, (SCHMIDT; WERDAN; MÜLLER-WERDAN, 2001), Annane et al. (1999) relatou a importância da disfunção autonômica na sepse, com reduzida variabilidade da FC e inadequadamente alta frequência cardíaca. Uma diminuição na resposta as catecolaminas pelos receptores miocárdicos (CARIOU et al., 2008), além de uma alta FC poder potencializar ainda mais o comprometimento miocárdico, facilitar a instalação de arritmias e comprometimento da função diastólica e de enchimento (CHUNG et al. 1990; RUDIGER; SINGER, 2007).

Observamos que os índices representativos da modulação vagal e da VFC total (RMSSD, Índice Triangular, SD1 e SD2) estavam reduzidos em pacientes que posteriormente foram a óbito (Tabela 7). Portanto, podemos inferir que tais índices, quando avaliados de forma precoce, podem indicar precocemente a disfunção autonômica e conseqüentemente o óbito destes pacientes. Estudos sugerem que a presença de alterações na função hemodinâmica e autonômica cardíaca podem ser fatores de risco para eventos adversos (NATANSON, 1986), porém, outros estudos

também relataram maior comprometimento cardíaco em pacientes sobreviventes em comparação com os pacientes não-sobreviventes de sepse. (ROEMISCH, et al., 2002; TITHERADGE, 1999). Os mecanismos de disfunção cardíaca na sepse tem sido revisados extensivamente por outros investigadores (LEVY; DEUTSCHMAN, 2004; RUDIGER; SINGER, 2007), de forma precoce, além de outros marcadores como níveis elevados de catecolaminas dos SNA, nos intestinos (ZHOU et al., 2005) linfócitos (BERGQUIST et al., 1994; MUSSO et al., 1996), macrófagos (MARINO et al., 1999) e neutrófilos (COSENTINO et al., 1999; FLIERL, et al., 2007). Um mecanismo importante da disfunção cardíaca induzida pela sepse é a atenuação da resposta adrenérgica no nível dos cardiomiócitos, devido a baixa regulação dos receptores beta-adrenérgicos (TANG; LIU, 1996) e depressão das vias de sinalização pós-receptor (BÖHM et al., 1995; MATSUDA et al., 2000). Essas mudanças são mediadas por citocinas (CHUNG et al., 1990; GULICK et al., 1989) e óxido nítrico (BARTH et al., 2006; HARE et al., 1995). Finalmente, a otimização da pré carga com a taquicardia resultante das ações das catecolaminas podem gerar elevação do DC, apesar da profunda depressão miocárdica.

Com relação aos resultados do presente estudo sobre a função endotelial, avaliada não invasivamente por meio da análise da vasodilatação mediada por fluxo da artéria braquial, nós observamos que os pacientes sobreviventes apresentaram maiores valores da % da FMD em comparação ao GNS. Além de separar o sangue do tecido, as células endoteliais possuem múltiplas funções fisiológicas envolvendo a regulação do tom vascular, coagulação e resposta imune. O endotélio produz vários mediadores vasoativos, incluindo óxido nítrico (NO), prostaciclina e endotelina. NO é um potente vasodilatador produzido por NO sintetase (NOS) a partir do aminoácido, L-arginina. NO relaxa diretamente o músculo liso dos vasos. Existem duas formas diferentes de NOS endoteliais: a forma constitucional (cNOS) e a forma induzível (iNOS). Fisiologicamente, o cNOS - também referido como NOS endotelial (eNOS) - produz apenas pequenas quantidades de NO e o iNOS é expresso em níveis baixos (TAYLOR; GELLER, 2000). Na sepse, a expressão de iNOS é estimulada por algumas citocinas. Isto é seguido por produção maciça de NO e vasodilatação profunda. Se o aumento da atividade de cNOS também desempenha um papel na sepse é atualmente uma questão de debate.

Durante a inflamação, as células endoteliais expressam moléculas de adesão em sua superfície, o que provoca a adesão de leucócitos. Essas moléculas de

adesão incluem molécula de adesão de leucócitos endoteliais-1, molécula de adesão intracelular-1 e molécula de adesão de células vasculares-1. A molécula de adesão de leucócitos endoteliais-1 é uma selectina que medeia o passo inicial da adesão de leucócitos, seguida de rolamento de leucócitos ao longo da superfície endotelial. O leucócito finalmente migra através da camada endotelial para o tecido, mediado pela molécula de adesão intracelular-1 e expressão de molécula de adesão de células vasculares tanto em células endoteliais quanto em leucócitos (ELLIOTT; FINN, 1993).

A migração de leucócitos para o tecido é um mecanismo fisiológico para mover células imunes ao local da infecção. No entanto, na inflamação generalizada, como na sepse, as células endoteliais em vários órgãos distantes do local de infecção expressam moléculas de adesão, induzindo um papel generalizado e aderindo os leucócitos circulantes à superfície vascular. A adesão às células endoteliais ativa leucócitos e induz uma explosão da cascata respiratória (WILMORE et al., 1980). A explosão da cascata respiratória envolve a liberação de substâncias citotóxicas, como elastase, mieloperoxidase e espécies reativas de oxigênio. Estes produtos são capazes de danificar as células endoteliais e os tecidos circundantes. O dano das células endoteliais causa extravasamento capilar, pelo qual o fluido intravascular penetra no espaço extracelular, levando ao edema tecidual e potencializando a disfunção tecidual. Neste sentido, parece ser relevante que a resposta frente ao estresse mecânico, provocado pelo represamento sanguíneo na fase de oclusão, foi importantemente deprimida, e de forma precoce, naqueles pacientes do GNS. Essa compressão ocorrida na artéria braquial provoca uma hiperemia reativa, assim, na fase de liberação do fluxo, imediatamente estimula a atividade da NO sintetase (NOs) endotelial, a qual aumenta a produção de óxido nítrico, que é difundido para as células musculares lisas da camada média, causando vasodilatação endotélio-dependente (shear stress) (PHILLIPS et al., 2017). Estudos prévios em indivíduos saudáveis, considera-se que a media da variação do diâmetro calculado do vaso seja em torno de 10%.

No presente estudo, observamos alterações significativas da % FMD para o GNS em contraste ao GS nos pacientes com sepse (Tabela 6). Esse achado sugere uma deterioração da função vascular associada ao processo inflamatório e à gravidade da doença em pacientes com sepse. Adicionalmente, a disfunção orgânica na sepse pode ser cumulativo sobre a mortalidade, na qual pode atingir

altas taxas nos casos de pacientes com sepse que apresentam hipotensão grave (MARTIN et al., 2003). Porém, o endotélio pode desempenhar um papel importante, produzindo mediadores biológicos e vasomotores com a finalidade de equilibrar a liberar o óxido nítrico e a endotelina na corrente sanguínea (ISKIT; GUC, 2003).

Em um estudo realizado por Becker em 2012, onde avaliou a FMD em pacientes com sepse e choque séptico e comparou com controles na condição basal, 24hs e 72hs após a admissão na UTI, evidenciaram um declínio da FMD ($5,2 \pm 4$ para os sobreviventes e $-3,3 \pm 10$ para não sobreviventes) especialmente 72hs após a admissão. Os autores concluíram que as mudanças na FMD ocorrem precocemente nos pacientes sépticos com instabilidade hemodinâmica, com redução progressiva da FMD nas primeiras 72 horas, representando assim pior prognóstico (BECKER et al., 2012).

Em nosso estudo, nós também observamos marcada redução de FMD em pacientes sépticos especialmente no GNS, entretanto, nossos valores médios foram muito inferiores aos medidos no estudo citado anteriormente de Becker. Esta descoberta sugere novamente que uma deterioração da função vascular avaliada pela FMD está inteiramente associada à gravidade da sepse.

6.4 Correlações e regressão linear simples – índices da modulação vagal como preditores independentes da função endotelial pelos índices de VFC

No presente estudo, interessantemente, observamos que os índices RMSSD e SD1, ambos representativos da modulação vagal, se correlacionaram positiva e moderadamente com os parâmetros da função endotelial, por meio da técnica da vasodilatação mediada por fluxo da artéria braquial. Já é amplamente reconhecido que a função endotelial é considerada um preditor independente risco de eventos cardiovasculares futuros em pacientes com doenças cardiovasculares (CELERMAJER et al., 1994) e não cardiovasculares (ANDERSON; PHILLIPS, 2015), bem como um forte preditor para complicações no pós-operatório (YEBOAH et al., 2009) de cirurgia cardiovascular. Além disso, sabe-se que os índices de VFC também são fortes preditores independentes de risco cardiovascular (MEREJO PEÑA et al., 2018), complicações e morte por causas cardiovasculares e não cardiovasculares (GALLI; LOMBARDI, 2017; NENNA et al., 2017). Neste sentido, nós

contrastamos os índices de VFC e da FMD e verificamos que os índices RMSSD e SD1 foram preditores da %FMD, Delta FMD e FMD pico. Considerando os custos que envolvem as técnicas, a VFC pode ser um método de baixo custo e de fácil obtenção, uma vez que requer apenas treinamento prévio para os cálculos dos índices e que pode ser obtido por meio de um monitor de FC, enquanto que a FMD requer maior treinamento, e alto custo do equipamento utilizado. Além disso, observamos que o conteúdo arteriovenoso de O₂ se correlacionou positivamente com o VS, podendo ser preditor independente desta variável hemodinâmica. A disfunção cardíaca é uma manifestação reconhecida durante sepse e choque séptico (RUDIGER; SINGER, 2007), onde foi observado melhora nos VS nos pacientes sobreviventes (JARDIN et al., 1999). Ao mesmo tempo, tem sido observado que a melhora na oferta de O₂ e melhora nos níveis de extração de O₂ pelas células, com aumento da produção de ATP, promove aumento no “clearance” de lactato e melhor sobrevida. (ZAMPIERE et al., 2016). Portanto, podemos interpretar essa melhora nos conteúdos arteriais e venosos de O₂, favorecendo a oferta e melhor extração de O₂ inclusive das células miocárdicas.

6.5 Índices de Sobrevivência e Risco nos pacientes com sepse

Interessantemente, no presente estudo, descobrimos que a análise da curva de sobrevivência de Kaplan-Meier revelou que os pacientes com sepse que apresentaram valores do escore de SOFA abaixo de 9 apresentaram maior sobrevida com consequente redução do risco de morte, além disso, também foi demonstrado que os pacientes que apresentaram valores do índice RMSSD acima de 11,2 apresentaram maior sobrevida e menor risco de morte em contraste aos pacientes que apresentaram valores abaixo do ponto de corte. Adicionalmente, os pacientes que apresentaram valores de FMD basal acima de 2,9 apresentam maior sobrevida com consequente redução de risco de morte em 28 dias.

Os índices de VFC, em especial o RMSSD, foi menor nos pacientes do grupo não-sobreviventes deste estudo, embora ainda nenhum estudo tenha evidenciado este achado, um estudo de Chen e col. demonstraram que o índice SDNN seria uma variável importante na predição da mortalidade nos pacientes internados na emergência com diagnóstico de sepse, embora esses autores não

apresentassem um ponto de corte para este parâmetro de VFC (CHEN et al., 2008). O ponto de corte de 11,2 para o índice RMSSD encontrado em nosso estudo pode representar uma ferramenta útil para identificar os pacientes com maior taxa de sobrevida e maior risco de morte em 28 dias. Esses achados corroboram com Tracey e col. que demonstraram a importância do sistema parassimpático-vagal na modulação inflamatória com uma ação anti-inflamatória (TRACEY; WARREN, 2004).

Com relação ao escore de SOFA, foi utilizado um ponto de corte de 9, e também se mostrou sensível e conseguiu detectar uma proporção substancial de pacientes que possui maior sobrevida e maior risco de morte.

O escore de SOFA, foi desenvolvido para descrever a função orgânica, além disso, estudos sugerem apresentar uma forte relação entre a disfunção orgânica e a mortalidade (VINCENT et al., 1988). Observamos no presente estudo que o sistema de pontuação foi capaz de identificar o risco de morte e a sobrevida em 28 dias em pacientes com sepse. Curiosamente, em um recente estudo, Oh e colaboradores evidenciaram que um escore de SOFA acima de 8 há aumento significativo na curva de mortalidade, além disso um escore acima de 8 correlaciona-se positivamente com os níveis de lactato elevando a taxa de mortalidade (OH, 2017). Neste sentido, é certo, que em nossos pacientes, o escore elevado de SOFA, está associado a disfunção orgânica, cardíaca e circulatória. Nossos resultados sugerem que o SOFA foi capaz de prever a mortalidade e o risco de morte em 28 dias em pacientes com sepse.

Interessantemente, foi observado também em nosso estudo que os pacientes que apresentaram uma nota de corte de FMD basal acima de 2,9 apresentam maior sobrevida e menor risco de morte em 28 dias. Até o momento nenhum estudo evidenciou tal achado, no entanto, este achado pode estar relacionado a FMD e presença do óxido nítrico, que por sua vez é sabido que representa um importante preditor de disfunção orgânica, assim como um marcador de mortalidade, em pacientes com sepse e choque séptico (VAUDO et al., 2008, WEXLER et al., 2012). De acordo com Liu e col., demonstrou que a administração de lipopolissacarídeos (endotoxina bacteriana gram negativa) em ratos houve redução de RNAm e de óxido nítrico pulmonar e cardíaco. Assim, a desregulação do óxido nítrico é uma provável causa da insensibilidade vascular relativa ao estresse na sepse (LIU et al., 1996). Porém, é evidente que a FMD não depende exclusivamente do óxido nítrico, e sim de diversos outros mecanismos dependentes

do endotélio, como as prostaglandinas e o fator hiperpolarizador derivado de endotelial. Ficou evidente no estudo, que uma FMD elevado aumenta a sobrevida e reduz o risco de morte em 28 dias nos pacientes com sepse.

Assim, nossos achados podem orientar os clínicos a implementar estratégias de tratamento adequadas na sepse. Além disso, o reconhecimento precoce da sepse pode diminuir a taxa de mortalidade associada a risco de morte.

6.6 Comparações clínicas entre os grupos de sobreviventes e não-sobreviventes

A sepse permanece um grande desafio em todo o mundo, especialmente no Brasil, com altos índices de mortalidade (MACHADO, 2017). Entretanto, não se pode negar quanto aos avanços do diagnóstico precoce e no rastreamento minucioso nos últimos anos, onde possibilita o início imediato do tratamento. Neste sentido, o presente estudo contemplou 60 pacientes com diagnóstico de sepse, sendo que a grande maioria dos pacientes eram do gênero masculino, porém, interessantemente, as mulheres apresentaram maior índice de mortalidade conforme ilustra a tabela 4.

Contrariamente aos nossos achados, Bäuerle et al., observaram que as mulheres são menos susceptíveis ao óbito e tem um melhor prognóstico na sepse (BÄUERLE et al., 2000), adicionalmente, Schröder e col. evidenciaram que a taxa de sobrevida nas mulheres é maior que a dos homens na sepse (SCHRÖDER et al., 1998). Embora o índice de mortalidade entre os gêneros ainda seja um grande desafio na sepse, os resultados dos estudos podem ser explicados através do mecanismo que determina o dimorfismo sexual no sistema imune. Assim, a melhora da função imune nas mulheres pode estar relacionada com a alta prevalência de doenças auto-imunes, na qual pode ser ocasionado pela ausência de hormônios andrógenos imonossupressores. De acordo com Schroder et al. (1998), a redução da função dos macrófagos e linfócitos após um choque hemorrágico tem sido mais evidenciado em homens quando comparado as mulheres em razão da imunidade feminina. Neste sentido, pode-se sugerir assim, que baixos níveis de testosterona ou aumento dos níveis de estradiol pode produzir melhor prognóstico nas mulheres com sepse (SCHRODER et al., 1998). Entretanto, como tais níveis hormonais não foram dosados no presente estudo, sugere-se assim, que o fator idade ($55,2 \pm 11,1$)

encontrado para o GNS foi relativamente maior quando comparado ao grupo de sobreviventes, podendo assim atribuir os resultados à redução hormonal com consequente mudança no mecanismo imune deste grupo, e aumento da mortalidade. Outro fator a ser analisado é o fato do grupo estudado não foi selecionado segundo o gênero e não se trata de dois grupos homogêneos de apenas gêneros diferentes, com infecções e condições clínicas semelhantes, onde seria possível compará-los nos resultados. Trata-se de um grupo, onde foram selecionados pacientes de ambos os sexos e provavelmente neste grupo as mulheres podem ter apresentado formas mais severas das patologias ou início de tratamento mais arrastado, o que nos impossibilita de concluir uma análise mais acurada desta diferença encontrada. Entretanto, estudos futuros são necessários para avaliar a fisiopatologia e o prognóstico com hormônios sexuais na mortalidade.

7. CONCLUSÕES

Podemos concluir, com base nos achados do presente estudo que:

1-O VS obtido por meio da cardioimpedância se mostrou reduzido precocemente em pacientes que não sobreviveram;

2- A % da FMD mostrou-se reduzido precocemente em pacientes que não sobreviveram e que o ponto de corte de 2,9 foi preditor de mortalidade em 28 dias.

3- Os índices de VFC (RMSSD, Índice triangular de RR, SD1 e SD2) apresentaram-se reduzidos em pacientes não sobreviventes e o índice RMSSD maior que 11,2 foi preditor de morte em seguimento de 28 dias.

4- Os índices RMSSD e SD1 foram preditores independentes da função endotelial por meio do delta de FMD, % FMD e FMD de pico.

5- O escore SOFA > 9 também foi forte preditor de risco de morte nestes pacientes.

Estes achados podem indicar novos marcadores para avaliar o risco de morte na sepse. Tais resultados podem adicionar informações relevantes na prática clínica, uma vez que tais métodos, não-invasivos, são facilmente obtidos a beira do leito, em pacientes sépticos, constituindo-se ferramentas promissoras da engenharia biomédica aplicada no contexto da saúde-doença.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS E SUGESTÃO DE TRABALHOS FUTUROS

Esta temática de estudo traz importantes considerações sobre a aplicabilidade clínica de ferramentas matemáticas, estatísticas e de análises não lineares (por meio de fenômenos físicos) e a análise de sinais biológicos e de imagens ultrassonográficas para aplicabilidade diagnóstica em saúde. Embora a robustez das análises de sinais possam representar um desafio aos profissionais da área da saúde, os mesmos requerem especial importância, uma vez que adicionam ao campo do conhecimento da área da saúde, com o propósito de investigar os fenômenos da interação saúde-doença, além de representarem importantes índices de investigação do risco de morbimortalidade em diferentes populações, e particularmente no presente estudo, na condição de sepse.

Consideramos oportuno aqui, incluir das dificuldades encontradas nas coletas desta pesquisa, uma vez que vários sinais, com prejuízos de sua qualidade, necessitaram ser descartados, decorrente de fatores de difícil manipulação por parte dos investigadores (sinais contaminados por ruídos de outros equipamentos, comumente utilizados em UTIs, além das dificuldades de coleta nas 24h do diagnóstico da sepse). Contudo, com base nos achados do presente estudo, sugere-se fortemente que novos estudos possam ser realizados no futuro dentro desta linha, com uma amostra ainda maior, com o objetivo de consolidar estes resultados.

REFERÊNCIAS

- ANDERSON, T. J.; PHILLIPS, S.A. Assessment and prognosis of peripheral artery measures of vascular function. **Progress in Cardiovascular Diseases**, v. 57, n. 5, p. 497-509, 2015.
- ANGUS, D. C.; VAN DER POLL, T. Severe sepsis and septic shock. **The New England Journal of Medicine**, v. 369, n. 9, p. 840-51, 2013. Errata em: **The New England Journal of Medicine**, v. 369 n. 21, p. 2069, 2013.
- ANGUS, D. C. et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. **Critical Care Medicine**, v. 29, n. 7, p. 1303–10, 2001.
- ANNANE, D. et al. Inappropriate sympathetic activation at onset of septic shock: a spectral analysis approach. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 160, n. 2, p. 458–65, 1999.
- ARNOLD, R. C. et al. Multicenter study of early lactate clearance as a determinant of survival in patients with presumed sepsis. **Shock**, v. 32, n. 1, p. 35-9, 2009.
- BAKKER, J. et al. Serial blood lactate levels can predict the development of multiple organ failure following septic shock. **The American Journal of Surgery**, v. 171, n. 2, p. 221-6, 1996.
- BARNABY, D. et al. Heart rate variability in emergency department patients with sepsis. **Academic Emergency Medicine**, v. 9, p. 661–70, 2002.
- BARTH, E. et al. Role of inducible nitric oxide synthase in the reduced responsiveness of the myocardium to catecholamines in a hyperdynamic, murine model of septic shock. **Critical Care Medicine**, v. 34, p. 307-13, 2006.
- BATEMAN, R. M. et al. Sepsis impairs microvascular autoregulation and delays capillary response within hypoxic capillaries. **Critical Care**, n. 19, p. 389, 2015. Doi: <https://doi.org/10.1186/s13054-015-1102-7>.
- BÄUERLE, R. et al. Markov cohort simulation study reveals evidence for sex-based difference in intensive care unit patients. **The American Journal of Surgery**, v. 179, p. 207-11, 2000.
- BECKER, L. et al. Endothelial dysfunction assessed by brachial artery ultrasound in severe sepsis and septic shock. **Journal of Critical Care**, v. 27, n. 3, p. 9-14, 2012.
- BEHNES, M. et al. Diagnostic and prognostic utility of soluble CD 14 subtype (presepsin) for severe sepsis and septic shock during the first week of intensive care treatment. **Critical Care**, v. 18, p. 507, 2014. Doi: <https://doi.org/10.1186/s13054-014-0507-z>.

BERGQUIST, J. et al. Discovery of endogenous catecholamines in lymphocytes and evidence for catecholamine regulation of lymphocyte function via an autocrine loop. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 91, n. 26, p. 12912-6, 1994.

BERNSTEIN, D. P. A New stroke volume equation for thoracic electrical bioimpedance: theory and rationale. **Critical Care Medicine**, v. 14, p. 904-9, 1986.

BESSEN, B. A. et al. Sepsis-3 definitions predict ICU mortality in a low-middle-income country. **Annals of Intensive Care**, v. 6, n. 1, p. 107, 2016.

BLOOS, F. M. et al. Sepsis depresses the metabolic oxygen reserve of the coronary circulation in mature sheep. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 153, n. 5, p. 1577-84, 1996.

BOGAARD, H. J. et al. Non-invasive assessment of cardiac output during exercise in chronic obstructive pulmonary disease: comparison of the CO₂-rebreathing method and electrical impedance cardiography. **Physiological Measurement**, v. 18, n. 4, p. 327-38, 1997a.

_____. Assessment of the haemodynamic response to exercise by means of electrical impedance cardiography: method, validation and clinical applications. **Physiological Measurement**, v. 18, n. 2, p. 95-105, 1997b.

_____. The Haemodynamic response to exercise in chronic obstructive pulmonary disease: assessment by impedance cardiography. **European Respiratory Journal**, v. 12, n. 2, p. 374-9, 1998.

BOHANON, F. J. et al. Heart rate variability analysis is more sensitive at identifying neonatal sepsis than conventional vital signs. **The American Journal of Surgery**, v. 210, n. 4, p. 661-7, 2015.

BÖHM, M. et al. Increase of myocardial inhibitory G-proteins in catecholamine-refractory septic shock or in septic multiorgan failure. **The American Journal of Medicine**, n. 98, p. 183-6, 1995.

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**, v. 101, n. 6, p. 1644-55, 1992.

BOUHEMAD, B. et al. Acute left ventricular dilatation and shock-induced myocardial dysfunction. **Critical Care Medicine**, v. 37, n. 2, p. 441-7, 2009.

BRACHT, H. et al. Incidence of low central venous oxygen saturation during unplanned admissions in a multidisciplinary intensive care unit: an observational study. **Critical Care**, v. 11, p. R2, 2007. Doi: <https://doi.org/10.1186/cc5144>.

CARIOU, A. et al. Is Myocardial adrenergic responsiveness depressed in human septic shock? **Intensive Care Medicine**, v. 34, n. 5, p. 917-22, 2008.

CASE, J. et al. Human CD34+AC133+VEGFR-2+ cells are not endothelial progenitor cells but distinct, primitive hematopoietic progenitors. **Experimental Hematology**, v. 35, n. 7, p. 1109-18, 2007.

CASTRO, C. R. et al. Auditory stimulation with music influences the geometric indices of heart rate variability in response to the postural change maneuver. **Noise and Health**, v. 16, n. 68, p. 57-62, 2014.

CELERMAJER, D. S. et al. Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 24, n. 6, p. 1468-74, 1994.

CHANG, T. I. et al. Visit-to-visit variability of blood pressure and death, end-stage renal disease, and cardiovascular events in patients with chronic kidney disease. **Journal of Hypertension**, v. 34, n. 2, p. 244-52, Feb. 2016.

CHASTRE, J.; FAGON, J. Y. Ventilator-associated pneumonia. **The American Journal of Medicine**, v. 165, p. 867-903, 2002.

CHEN, W. L. et al. Heart rate variability measures as predictors of in-hospital mortality in ED patients with sepsis. **American Journal of Emergency Medicine**, v. 26, n. 4, p. 395-401, 2008.

CHUNG, M. K. et al. Mechanism of cytokine inhibition of beta-adrenergic agonist stimulation of cyclic AMP in rat cardiac myocytes. Impairment of signal transduction. **Circulation Research**, n. 67, p. 753-63, 1990.

CONSENSO brasileiro de sepse – parte 1. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 16, n. 2, p. 96-114, abr./jun. 2004.

CORRETTI, M. C. et al. International brachial artery reactivity task force, guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 39, p. 257-65, 2002.

COSENTINO, M. et al. Endogenous catecholamine synthesis, metabolism, storage and uptake in human neutrophils. **Life Sciences**, v. 64, p. 975-81, 1999.

CUNNION, R. E.; PARRILLO, J. E. Myocardial dysfunction in sepsis. **Critical Care Clinics**, v. 5, p. 99-117, 1989.

DANIELS, R. The Incidence, mortality and economic burden of sepsis. 2009. In: NHS Evidence emergency and urgent care. Disponível em: <<http://library.nhs.uk/Emergency/De>>. Acesso em: 21/jun/2017.

DELLINGER, R. P. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. **Intensive Care Medicine**, v. 39, n. 2, p. 165-228, 2013.

DEUTSCHMAN, C. S.; TRACEY, K. J. Sepsis: current dogma and new perspectives. **Immunity**, v. 40, n. 4, p. 463–75, 2014.

ELLIOTT, M. J.; FINN, A. H. Interaction between neutrophils and endothelium. **The Annals of Thoracic Surgery**, v. 56, n. 6, p. 1503-8, 1993.

ETCHECOPAR-CHEVREUIL, C. Cardiac morphological and functional changes during early septic shock: a transesophageal echocardiographic study. **Intensive Care Medicine**, v. 34, p. 250-6, 2008.

FAIRCHILD, K. D. et al. Endotoxin depresses heart rate variability in mice: cytokine and steroid effects. **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 297, p. 1019–27, 2009.

_____. Pathogen-induced heart rate changes associated with cholinergic nervous system activation. **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 300, n. 2, p. 330-9, 2011.

FINKELSZTEIN, E. J. et al. Comparison of qSOFA and SIRS for predicting adverse outcomes of patients with suspicion of sepsis outside the intensive care unit. **Critical Care**, v. 21, p. 73, 2017. Doi: <http://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-017-1658-5>.

FLIERL, M. A. et al. Phagocyte-derived catecholamines enhance acute inflammatory injury. **Nature**, v. 449, p. 721-5, 2007.

FREITAS, F. G. et al. The Impact of duration of organ dysfunction on the outcome of patients with severe sepsis and septic shock. **Clinics**, v. 63, n. 4, p. 483-8, 2008.

FREUND, Y. et al. Prognostic accuracy of sepsis-3 criteria for in-hospital mortality among patients with suspected infection presenting to the emergency department. **Journal of the American Medical Association**, v. 317, n. 3, p. 301-8, 2017.

GALLI, A.; LOMBARDI, F. Heart rate variability regression and risk of sudden unexpected death in epilepsy. **Medical Hypotheses**, v. 99, p. 49-52, 2017.

GARRARD, C. S.; KONTOYANNIS, D. A.; PIEPOLI, M. Spectral analysis of heart rate variability in the sepsis syndrome. **Clinical Autonomic Research**, v. 3, p. 5–13, 1993.

GOLDMAN, R. H. et al. Measurement of central venous oxygen saturation in patients with myocardial infarction. **Circulation**, v. 38, n. 5, p. 941-6, 1968.

GULICK, T. S. et al. Interleukin 1 and tumor necrosis factor inhibit cardiac myocyte beta-adrenergic responsiveness. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 86, p. 6753-7, 1989.

HARE, J. M. et al. Role of nitric oxide in parasympathetic modulation of beta-adrenergic myocardial contractility in normal dogs. **Journal of Clinical Investigation**, v. 95, p. 360-6, 1995.

HOSPITAL-ACQUIRED pneumonia in adults: diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy and preventive strategies. A consensus statement. American Thoracic Society, November 1995. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 153, n. 5, p. 1711-25, 1995.

HOTCHKISS, R. S.; MONNERET, G.; PAYEN, D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. **Nature Reviews Immunology**, v. 13, n. 12, p. 862-74, 2013.

INSTITUTO LATINO-AMERICANO PARA ESTUDOS DA SEPSE. Sepsis: um problema de saúde pública. São Paulo, 2015.

ISKIT, A. B.; GUC, O. Effects of endothelin and nitric oxide on organ injury, mesenteric ischemia, and survival in experimental models of septic shock. **Acta Pharmacologica Sinica**, v. 24, p. 953-7, 2003.

JANSEN, T. C. et al. The Prognostic value of blood lactate levels relative to that of vital signs in the pre-hospital setting: a pilot study. **Critical Care**, v. 12, p. R160, 2008. Doi: <https://doi.org/10.1186/cc7159>.

JARDIN, F. et al. Persistent preload defect. In severe sepsis despite fluid loading: a longitudinal echocardiographic study in patients with septic shock. **Chest**, v. 116, n. 5, p. 1354-9, 1999.

JEGER, V. et al. Mitochondrial function in sepsis. **European Journal of Clinical Investigation**, v. 43, n. 5, p. 532-42, 2013.

JØRGENSEN, R. M. et al. Heart rate variability density analysis (Dyx) and prediction of long-term mortality after acute myocardial infarction. **Annals of Noninvasive Electrocardiology**, v. 21, n. 1, p. 60-68, Jan. 2016.

KAUKONEN, K. M. et al. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. **The New England Journal of Medicine**, v. 37, n. 17, p. 1629-38. 2015.

KORACH, M. et al. Cardiac variability in critically ill adults: influence of sepsis. **Critical Care Medicine**, v. 29, p. 1380-5, 2001.

KUMAR, A. et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. **Critical Care Medicine**, v. 34, p. 1589-96, 2006.

LACOBONE, E. et al. Sepsis-associated encephalopathy and its differential diagnosis. **Critical Care Medicine**, v. 37, p. 331-6, 2009.

LEITE, C. M.A et al. Nitric oxide synthase expression correlates with death in an experimental mouse model of dengue with CNS involvement. **Virology Journal**, v. 10, n 267, p 1-10, 2013.

LEVY, M. M. et al. SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS, 2001 SCCM/ESICM/ ACCP/ ATS/SIS International sepsis definitions conference. **Critical Care Medicine**, v. 31, n. 4, p. 1560-6, 2003.

LEVY, M. M. et al. Surviving sepsis campaign: Association Between Performance Metrics and Outcomes in a 7,5-year study. **Critical Care Medicine**, v. 43, n. 1, p. 3-12, 2015.

LEVY, R. J.; DEUTSCHMAN, C. S. Evaluating myocardial depression in sepsis. **Shock**, v. 22, n. 1, p. 1-10, 2004.

LIU, S. F. et al. Differential regulation of the constitutive and inducible nitric oxide synthase mRNA by lipopolysaccharide treatment in vivo in the rat. **Critical Care Medicine**, v. 24, p. 1219 –25, 1996.

LOSCALZO, J.; WELCH, G. Nitric oxide and its role in the cardiovascular system. **Progress in Cardiovascular Diseases**, v. 38, p. 87–104, 1995.

MACHADO, F. R. et al. Chegando a um consenso: vantagens e desvantagens do Sepsis 3 considerando países de recursos limitados. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 28, n. 4, p. 361-5, 2016.

MACHADO, F. R. A. Epidemiologia da sepsis em unidades de terapia intensiva brasileira (obanco de dados de avaliação de prevalência de sepsis, SPREAD): um estudo observacional. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 17, n. 11, p. 1180-9, 2017.

MARINO, F. et al. Endogenous catecholamine synthesis, metabolism storage, and uptake in human peripheral blood mononuclear cells. **Experimental Hematology**, v. 27, p. 489-95, 1999.

MARTIN, G. S. et al. The Epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. **The New England Journal of Medicine**, v. 348, p. 1546-54, 2003.

MATSUDA, N. et al. Impairment of cardiac β -adrenoceptor cellular signaling by decreased expression of Gs α in septic rabbits. **Anesthesiology**, v. 93, p. 1465-73, 2000.

MEREJO PEÑA, C. M. et al. Dysautonomy in different death risk groups (rassi score) in patients with chagas heart disease. **Pacing and Clinical Electrophysiology: PACE**, v. 41, n. 3, p. 238-45, Mar. 2018.

MUSSO, N. R. et al. Catecholamine content and in vitro catecholamine synthesis in peripheral human lymphocytes. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 81, p. 3553-7, 1996.

NAPOLI, A. M. et al. The Use of impedance cardiography in predicting mortality in emergency department patients with severe sepsis and septic shock. **Academic Emergency Medicine**, v. 17, n. 4, p. 452-5, 2010.

NATANSON, C. Gram-negative bacteremia produces both severe systolic and diastolic dysfunction in a canine model that simulates human septic shock. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 78, p. 259-70, 1986.

NENNA, A. et al. Heart rate variability: a new tool to predict complications in adult cardiac surgery. **Journal of Geriatric Cardiology**, v. 14, n. 11, p. 662-8, 2017.

OGNIBENE, F. P. et al. Depressed left ventricular performance. Response to volume infusion in patients with sepsis and septic shock. **Chest**, v. 93, n. 5, p. 903-10, 1988.

OH, D. H. et al. Risk factors for mortality in patients with low lactate level and septic shock. **Journal of Microbiology, Immunology and Infection**, 2017. Doi: 10.1016/j.jmii.2017.08.009.

OLIVEIRA, A. B. F. et al. Fatores associados à maior mortalidade e tempo de internação prolongado em uma unidade de terapia intensiva de adultos. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 22, n. 3, p. 250-6, 2010.

PARK, H. K. et al. Quick sequential organ failure assessment compared to systemic inflammatory response syndrome for predicting sepsis in emergency department. **Journal of Critical Care**, v. 42, p. 12-7, 2017.

PHILLIPS, S. A. et al. Exploring vascular function biomarkers: implications for rehabilitation. **Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery**, v. 32, n. 2, p. 125-35, 2017.

PHYSIOFLOW **Last update : February 2016 - Contact Legal Manatec Biomedical** (2018). Disponível em: <<https://www.physioflow.com/references.php>> Acesso em: 21/jan/2017.

PIEPOLI, M. et al. Autonomic control of the heart and peripheral vessels in human septic shock. **Intensive Care Medicine**, v. 21, p. 112-9, 1995.

QUYYUMI, A. A. Prognostic value of endothelial function. **American Journal of Cardiology**, v. 91, p. 19-24, 2003.

RAITH, E. P. et al. Prognostic accuracy of the SOFA score, SIRS criteria, and qSOFA score for in-hospital mortality among adults with suspected infection admitted to the intensive care unit. **Journal of the American Medical Association**, v. 317, p. 290-300, 2017.

RASSIAS, A. J. et al. Decreased physiologic variability as a generalized response to human endotoxemia. **Critical Care Medicine**, v. 33, n. 3, p. 512-9, 2005.

REINHARDT, K. Markers of endothelial damage in organ dysfunction and sepsis. **Critical Care Medicine**, v. 30, p. 302-12, 2002.

REINHART, K. et al. Comparison of central-venous to mixed-venous oxygen saturation during changes in oxygen supply/ demand. **Chest**, v. 95, n. 6, p. 1216-21, 1989.

RIEDERMANN, N.C.; GUO, R. F. e WARD, P .A. The enigma of Sepsis. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 15; n.112, p. 460–467, 2003

RITTIRSCH, D. et al. Improvement of prognostic performance in severely injured patients by integrated clinic-transcriptomics: a translational approach. **Critical Care**, v. 26, n. 19, p. 414, 2015.

RIVERS, E. et al. Early goal- directed therapy collaborative group, early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. **The New England Journal of Medicine**, v. 345, p. 1368-77, 2001.

ROEMISCH, J. et al. Antithrombin: a new look at the actions of a serine protease inhibitor. **Blood Coagulation & Fibrinolysis**, v. 13, p. 657-670, 2002.

RONCO, J. J. et al. Identification of the critical oxygen delivery for anaerobic metabolism in critically ill septic and nonseptic humans. **Journal of the American Medical Association**, v. 270, p. 1724-30, 1993.

RUBANYI, G. M. The Role of endothelium in cardiovascular homeostasis and diseases. **Journal of Cardiovascular Pharmacology**, v. 22, p. S1-S14, 1993.

RUBULOTTA, F. et al. Predisposition, insult/infection, response, and organ dysfunction: a new model for staging severe sepsis. **Critical Care Medicine**, v. 37, p. 1329-35, 2009.

RUDIGER, A.; SINGER, M. Mechanisms of sepsis-induced cardiac dysfunction. **Critical Care Medicine**, v. 35, p. 1599-608, 2007.

SCHMIDT, H. B.; WERDAN, K.; MÜLLER-WERDAN, U. Autonomic dysfunction in the ICU patient. **Current Opinion in Critical Care**, v. 7, p. 314–22, 2001.

SCHRÖDER, J. et al. Gender differences in human sepsis. **Archives of Surgery**, v. 133, n. 11, p. 1200-5, 1998.

SERAFIM, R. et al. A Comparison of the quick-sofa and systemic inflammatory response syndrome criteria for the diagnosis of sepsis and prediction of mortality: a systematic review and meta-analysis. **Chest**, 2017. Doi: 10.1016/j.chest.2017.12.015.

SEYMOUR, C. W.; ANGUS, D. C. Clinical criteria to identify patients with sepsis--reply. **Journal of the American Medical Association**, v. 316, n. 4, p. 454, July, 2016.

SHEPHARD, D. A. E. The 1975 Declaration of Helsinki and consent. **Canadian Medical Association Journal**, v. 115, p. 1191-2, 1976.

SILVA, E. et al. Brazilian sepsis epidemiological study (BASES study). **Critical Care**, v. 8, R251, 2004. Doi: <https://doi.org/10.1186/cc2892>.

SINGER, M. et al. The Third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). **Journal of the American Medical Association**, v. 315, p. 801-10, 2016.

TANG, C.; LIU, M-S. Internal externalization followed by internalization of β -adrenergic receptors in rat heart during sepsis. **American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, p. 254-63, 1996.

TARVAINEN, M. P. et al. Kubios HRV-heart rate variability analysis software. **Computer Methods and Programs in Biomedicine**, v. 113, n. 1, p. 210-20, Jan. 2014.

TAYLOR, B. S.; GELLER, D. A. Molecular regulation of the human inducible nitric oxide synthase (iNOS) gene. **Shock**, v. 13, p. 413-24, 2000.

TITHERADGE, M. A. Nitric oxide in septic shock. **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 1411, n. 2/3, p. 437-55, May 1999.

TORDI, N. et al. Measurements of cardiac output during constant exercises: comparison of two non-invasive techniques. **International Journal of Sports Medicine**, v. 25, p. 145-9, 2004.

TORIO, C. M.; ANDREWS, R. M. **National inpatient hospital costs: the most expensive conditions by payer, 2011**. Statistical brief #160. Rockville: Agency of Healthcare Research and Quality, 2013.

TRACEY, K. J.; WARREN, H. S. Human genetics: an inflammatory issue. **Nature**, v. 429, n. 6987, p. 35-7, May 2004.

UNGUREANU-LONGROIS, D. et al. Myocardial contractile dysfunction in the systemic inflammatory response syndrome: role of a cytokine-inducible nitric oxide synthase in cardiac myocytes. **Journal of Molecular and Cellular Cardiology**, v. 27, p. 155-67, 1995.

VAN CRAENENBROECK, E. M. et al. Quantification of circulating endothelial progenitor cells: a methodological comparison of six-flow cytometric approaches. **Journal of Immunological Methods**, v. 332, n. 1/2, p. 31-40, Mar. 2008.

VAN IERSSEL, S. H. The Endothelium, a protagonist in the pathophysiology of critical illness: focus on cellular markers. **BioMed Research International**, 2014. Doi: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/985813>.

VANHOUTTE, P. M. How to assess endothelial function in human blood vessels. **Journal of Hypertension**, v. 17, p. 1047-58, 1999.

VAUDO, G. et al. Human endothelial impairment in sepsis. **Atherosclerosis**, v. 197, n. 2, p. 747-52, 2008.

VINCENT, J. L. Determination of oxygen delivery and consumption versus cardiac index and oxygen extraction ratio. **Critical Care Clinics**, v. 12, p. 995-1006, 1996.

VINCENT, J. L. et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units. Results of a multicenter, prospective study. **Critical Care Medicine**, v. 26, p. 1793-800, 1988.

_____. Sepsis in european intensive care units: results of the SOAP study. **Critical Care Medicine**, v.34, p. 344-53, 2006.

_____. International study of the prevalence and outcome of infection in intensive care unit. **Journal of the American Medical Association**, v. 302, n. 21, p. 2323-9, 2009.

WANG, L. et al. The Potential biomarkers in predicting pathologic response of breast cancer to three different chemotherapy regimens: a case control study. **BMC Cancer**, v. 9, p.226, 2009. Doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2407-9-2226>.

WESTPHAL, G. A. et al. Diretrizes para tratamento da sepse grave/choque séptico avaliação da perfusão tecidual. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 23, n. 1, p. 6-12, 2011.

WEXLER, O. et al. Brachial artery reactivity in patients with severe sepsis: an observational study. **Critical Care**, v. 16, R38, 2012. Doi: <https://doi.org/10.1186/cc11223>.

WILMORE, D. W. et al. Effect of injury and infection on visceral metabolism and circulation. **Annals of Surgery**, v. 192, n. 4, p. 491-504, Oct. 1980.

WU, W. C. et al. Flow-mediated vasodilation predicts the presence and extent of coronary artery disease assessed by stress thallium imaging. **Journal of Nuclear Cardiology**, v. 12, p. 538-44, 2005.

YAO, F. et al. Impaired systemic vascular endothelial function in patients with non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy. **Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology**, v. 254, n. 5, p.977-81, May 2016.

YAPICIOĞLU, H.; ÖZLÜ, F.; SERTDEMİR, Y. Are vital signs indicative for bacteremia in newborns?. **The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine**, v. 28, n. 18, p. 2244-9, 2015.

YEBOAH, J. et al. Predictive value of brachial flow-mediated dilation for incident cardiovascular events in a population-based study: the multi-ethnic study of atherosclerosis. **Circulation**, v.120, n. 6, p.502-9, Aug. 2009.

YODER, M. C. Human endothelial progenitor cells. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, v. 2, n. 7, a006692, 2012. Doi: 10.1101/cshperspect.a006692.

ZAMPIERE, F. G. et al. Lactated ringer is associated with reduced mortality and less acute kidney injury in critically ill patients: a retrospective cohort analysis. **Critical Care Medicine**, v. 44, p. 2163-2170, 2016.

ZHOU, M. et al. Gut-derived norepinephrine plays an important role in up-regulating IL-1beta and IL-10. **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 1740, n. 3, p. 446-52, June 2005.

ANEXOS

ANEXO A: Parecer consubstanciado do CEP

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SÃO CARLOS/UFSCAR

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO ENDOTELIAL E DO CONTROLE AUTÔNOMICO CARDÍACO EM PACIENTES COM SEPSE EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA

Pesquisador: José Carlos Bonjorno Junior

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 52891916.3.0000.5504

Instituição Proponente: Centro de Ciências Biológicas e da Saúde

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.565.648

Apresentação do Projeto:

A sepse é uma das causas mais comuns de admissões na unidades de terapia intensiva (UTI), com elevada mortalidade. A avaliação hemodinâmica, do controle autonômico cardíaco e da função endotelial de maneira não invasiva pode ser uma avaliação útil e prognóstica desses

pacientes com sepse admitidos na UTI. Objetivo: Avaliar precocemente se a função endotelial, o controle autonômico cardíaco, a hemodinâmica e os marcadores pró-inflamatórios, como preditores de complicações da sepse, tempo de internação e óbito em um subgrupo de pacientes nos estágios iniciais de sepse, admitidos na UTI. Desenho do estudo: Estudo de coorte prospectivo, controlado e transversal. Material e Métodos: Serão

avaliados 38 pacientes admitidos na UTI com diagnóstico de sepse. Serão realizadas as seguintes avaliações com o paciente na condição supina e Fowler 45° no leito: a) Avaliação eletrocardiográfica (ECG) e dos intervalos R-R; b) Avaliação hemodinâmica não invasiva através do sistema de cardi impedância; c) Análise da vasodilatação mediada por fluxo (FMD) através do ultrassom; d) Análise de mortalidade por sepse através do

questionário de MEDS. Hipótese Principal de Estudo: Pacientes com sepse apresentarão prejuízos na função endotelial e no controle autonômico da frequência cardíaca e que tais índices possam expressar desfechos prognósticos de morbimortalidade nesta população. Relevância do Estudo: a

Endereço: WASHINGTON LUIZ KM 235

Bairro: JARDIM GUANABARA

UF: SP

Município: SAO CARLOS

Telefone: (16)3351-9683

CEP: 13.565-905

E-mail: cephumanos@ufscar.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS/UFSCAR

Continuação do Parecer: 1.565.648

importância e a elucidação dos efeitos e os mecanismos hemodinâmico, autonômicos e da disfunção endotelial em pacientes com sepse admitidos na UTI.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

O objetivo deste estudo será analisar prospectivamente a ocorrência de sepSES, incluindo epidemiologia descritiva, os dados clínicos, as comorbidades associadas, tempo de internação e taxa de óbito de pacientes com diagnóstico de sepSES em um hospital universitário terciário. Adicionalmente, objetivamos avaliar precocemente se a função endotelial, o controle autonômico cardíaco, a hemodinâmica e os marcadores pró-inflamatórios, como preditores de complicações da sepSES, tempo de internação e óbito em um subgrupo de pacientes nos estágios iniciais de sepSES, admitidos na UTI.

Específicos:

1) Avaliar o controle autonômico da frequência cardíaca (FC) no repouso em um grupo de pacientes com diagnóstico de sepSES; 2) Avaliar a vasodilatação mediada por fluxo da artéria braquial; 3) Avaliar o estado pró-inflamatório por meio dos seguintes marcadores sistêmicos: PCR, IL-6 e TNF, e contagens de células; 4) Avaliar a função hemodinâmica no repouso; 5) Correlacionar os marcadores de função endotelial e do controle autonômico e hemodinâmico, com os desfechos clínicos e bioquímicos; 6) Avaliar a consistência destes marcadores, de forma associada ou isolada, como preditores de morbidade e mortalidade.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Caso durante a avaliação ocorra instabilidade hemodinâmica do paciente, a avaliação será interrompida. Além disso, como trata-se de uma avaliação dentro de uma Unidade de Emergência, toda assistência e suporte emergencial ao paciente será realizado. O projeto uma vez que possibilitará, como ensaio original, a avaliação precoce da sepse (condição clínica de alta mortalidade) e seus desfechos, por meio de marcadores ainda não investigados, quais sejam os índices da variabilidade da frequência cardíaca (VFC), da função endotelial, a cardioimpedância e sua associação com os demais marcadores consagrados na literatura. benefícios:

Endereço: WASHINGTON LUIZ KM 235

Bairro: JARDIM GUANABARA

UF: SP

Telefone: (16)3351-9683

Município: SAO CARLOS

CEP: 13.565-905

E-mail: cephumanos@ufscar.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SÃO CARLOS/UFSCAR

Continuação do Parecer: 1.565.648

Outros	1.jpeg	10:15:43	Bonjorno Junior	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Cronograma.doc	23/12/2015 09:12:21	José Carlos Bonjorno Junior	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO CARLOS, 30 de Maio de 2016

Assinado por:
Ricardo Carneiro Borra
(Coordenador)

Endereço: WASHINGTON LUIZ KM 235

Bairro: JARDIM GUANABARA

CEP: 13.565-905

UF: SP **Município:** SAO CARLOS

Telefone: (16)3351-9683

E-mail: cephumanos@ufscar.br

ANEXOB: Termo de consentimento livre e esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO DE PARTICIPAÇÃO DO PROJETO DE PESQUISA:

"AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO ENDOTELIAL E DO CONTROLE AUTONÔMICO CARDÍACO EM PACIENTES COM SEPSE EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA"

RESPONSÁVEIS PELO PROJETO:

Orientadora: Profa, Dra, Audrey Borghi e Silva

Orientando: José Carlos Bonjorno Junior

Você esta sendo convidado (a) a participar, como voluntário, da pesquisa **"Avaliação da função endotelial e do controle autonômico cardíaco em pacientes com sepse em unidade de terapia intensiva"**, sendo que sua participação não é obrigatória, A sua participação neste estudo é totalmente voluntária, Antes de decidir a respeito de sua participação, o Sr (a) receberá algumas informações para compreender este estudo e fazer sua escolha, Este documento, denominado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), contém todas as informações sobre o estudo, seus objetivos, benefícios, riscos, desconfortos e precauções e seu direito de sair do mesmo a qualquer momento sem haver qualquer prejuízo em seu tratamento ou na relação com os médicos e a equipe de saúde responsável pelo seu cuidado,

As informações abaixo deverão ser lidas, e o Sr (a) poderá esclarecer todas as dúvidas que tiver, Apenas quando entender e quando decidir participar do estudo deverá assinar as duas vias deste documento, Uma cópia ficará com o Sr (a) e a outra com o pesquisador responsável pelo estudo,

Este estudo tem como objetivo:

- 1) Estudar os efeitos da infecção nas veias, e no corpo em geral durante o repouso na cama,
- 2) Verificar o que acontece com o corpo quando o (a) Sr (a) esta internado com esta doença,

Acreditamos que avaliar o exercício em pacientes com Sepse possa nos dar informações importantes, auxiliando no diagnóstico e tratamento de pessoas com estas doenças,

Após os testes O Sr, (a) receberá um relatório completo da avaliação realizada, a qual pode auxiliar na saída do hospital maiscedo,

A pesquisa consiste em:

- 1) Coletar os dados durante a internação (ficha e exames) pelo médico da pesquisa,
- 2) Avaliação docoração: será colocado uma cinta elástica no peito para ver o ritmo do seu coração,

3) Será realizado ultrassonografia do braço para avaliar a função do seu vaso sanguíneo (artéria) do braço, Utilizaremos um ultrassom com Doppler, O teste irá ocluir o vaso sanguíneo que leva sangue até a sua mão por 5 minutos e após isso iremos avaliar como o seu vaso aumenta de largura,

4) No seu peito serão colocados eletrodos para medir e avaliar a atividade do coração,

5) O Sr (a) irá ficar deitado na cama, durante a avaliação estaremos controlando o funcionamento dos seus pulmões e coração, bem como sua pressão arterial, A avaliação será realizada na unidade de Terapia Intensiva (UTI) da Santa Casa de São Carlos,

Quais os riscos?

A avaliação da função do vaso sanguíneo (artéria) é de baixíssimo risco, Entretanto, durante a oclusão do vaso, você pode ter aumento de pressão, se pode ter pressão alta e tonturas, Para isso será monitorado a pressão arterial durante a oclusão, A avaliação será realizada na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) da Irmandade de Santa Casa de Misericórdia de São Carlos pelo médico responsável, sendo que no local de execução da pesquisa (UTI), existe material necessário em caso de alguma intercorrência clínica durante a avaliação,

Garantia de acesso: Dr, Jose Carlos Bonjorno Junior, Ft, Audrey Borghi Silva,

Telefone para contato: (16)3306 – 6704,

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) Pró-Reitoria de Pesquisa – Via Washington Luiz SP-310, Km, 235 – Caixa Postal 676, CEP 13,565-905 - São Carlos - SP – Fone: + 55 16 3351-9683 E-mail: cephumanos@ufscar.br,

É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento no hospital;

Direito de confidencialidade – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente ou voluntário;

Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores;

Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante do estudo, incluindo exames e consultas, Também não há compensação financeira relacionada à sua participação, Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa,

Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos ou tratamentos propostos neste estudo (nexo causal comprovado), o participante tem direito a tratamento médico na unidade, bem como às indenizações legalmente estabelecidas,

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo a **Avaliação da função endotelial e do**

controle autonômico cardíaco em pacientes com sepse em unidade de terapia intensiva,

Eu discuti com o Pesquisador (a) responsável: Jose Carlos Bonjorno Junior, Ft,AudreyBorghiSilvasobreaminhadecisãoemparticiparnesseestudo,Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes, Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário,

Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço,

Assinatura do paciente/representante legal

Data / /

Assinatura da testemunha

Data / /

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo,

Assinatura do responsável pelo estudo

Data / /

ANEXOC: Instrumento de coleta de dados (APACHE II)

 APACHE II – **ENTRADA** (Considerar os piores resultados nas primeiras 24h de internação na UTI)

 APACHE II – **SAÍDA** (Considerar os piores resultados nas últimas 24h de internação na UTI)

(A) VARIÁVEIS FISIOLÓGICAS		ACIMA DO NORMAL						ABAIXO DO NORMAL		
		+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
1- Temperatura axilar °C	valor:	≥ 41	39-40,9		38,5-38,9	36-38,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	≤ 29,9
2- Pressão arterial Média mmHg		≥ 160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤ 49
3- Frequência Cardíaca		≥ 180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤ 39
4- Frequência Respiratória		≥ 50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤ 5
5- Oxigenação										
☐ FiO2 ≥ 0,5 – A-aDO2		≥ 500	350-499	200-349		< 200				
☐ FiO2 < 0,5 – PaO2						> 70	61-70		55-60	< 55
FiO2										
PaCO2										
PaO2										
6- pH arterial		≥ 7,7	7,6-7,69		7,5-7,59	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	< 7,15
HCO3 sérico (venoso/mEq/l)		≥ 52	41-51,9		32-40,9	22-31,9		18-21,9	15-17,9	< 15
7- Sódio sérico (mEq/l)		≥ 180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	≤ 110
8- Potássio sérico (mEq/l)		≥ 7	6-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3-3,4	2,5-2,9		< 2,5
9- Creatinina sérica (mg/dl) (dobrar pontos se IRA)		≥ 3,5	2-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		< 0,6		
10- Hematócrito (%)		≥ 60		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		< 20
11- Contagem de leucócitos (total/mm³)		≥ 40		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		< 1
12- Escala de Coma de Glasgow	15 – Atual =									
APACHE II		TOTAL APACHE II		(B) PONTUAÇÃO PARA IDADE		(C) DOENÇA CRÔNICA				
A				≤ 44 - 0	45-54 - 2	Se o paciente tem história de Insuficiência orgânica grave ou doente imuno-comprometido considerar: A) 5 pontos: clínico ou pós-cirurgia de urgência B) 2 pontos: pós-cirurgia eletiva				
B				55-64 - 3	65-74 - 5					
C				≥ 75 - 6						
DEFINIÇÕES (DOENÇA CRÔNICA)										
Paciente com Insuficiência orgânica ou Imunocomprometido evidente antes da admissão hospitalar, conforme critérios:										
Fígado: Cirrose comprovada por biópsia; Hipertensão portal documentada; Falência hepática; Encefalopatia; Coma Cardiovascular: Insuficiência Cardíaca Classe IV (NYHA)										
Respiratório: Restrição crônica, obstrução; Dispneia aos pequenos esforços; Hipóxia crônica; Hiperapnéia; Hipertensão pulmonar severa (>40); Dependência de VM										
Renal: Diálise crônica Imunocomprometido: Imunossupressão (QT, radiação, esteróides crônico; Leucemia, Linfoma, SIDA, outras doenças que ↓ resistência para Infecção										

ANEXO D: Instrumento de coleta de dados (SOFA)

	0	1	2	3	4
Respiratório (PaO ₂ /FIO ₂)	>400	300-400	201-300	101-200	<100
Coagulação Plaquetas	>150.000	101-150.000	51-100.000	21-50.000	≤20.000
Fígado Bilirrubinas	<1,2	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	≥12
Cardiovascular Hipotensão, vasopressores	Sem hipotensão	PAM<70	Dopa≤5 ou dobuta em qualquer dose	Dopa>5 ou adrenalina ou noradr≤0,1	Dopa>15 ou adrenalina ou noradr≤0,1
Neurológico Glasgow	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal Creatinina e débito urinário	<1,2	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9 ou <500 ml/24 h	≥5 ou <200 ml/24 h

ANEXO E: Instrumento de coleta de dados (Ficha de avaliação)**DADOS DO PACIENTE**

Iniciais: _____ Registro: _____ Sexo: () Feminino () Masculino Data de nascimento: __/__/____

TRIAGEM

O paciente tem história sugestiva de um quadro infeccioso atual?

() Pneumonia/empiema	() Pele/partes moles	() Endocardite
() Infecção urinária	() Infecção óssea/articular	() Infecção de prótese
() Infecção abdominal aguda	() Infecção de ferida operatória	() Outras infecções
() Meningite	() Infecção de corrente sanguínea associada ao cateter	

O paciente apresenta algum desses sinais e sintomas no momento do diagnóstico do quadro infeccioso? (pelo menos um)

() Hipertermia > 38,3° C	() Taquicardia > 90 bpm	() Leucocitose > 12000 ou desvio esquerdo > 10%
() Hipotermia < 35° C	() Taquipnéia > 20 ipm	() Leucopenia < 4000

Há algum desses sinais de disfunção orgânica presente no momento do diagnóstico, que não aquele relacionado ao local da infecção e que não seja secundária a uma doença crônica? (ATENÇÃO: disfunção respiratória pode ser considerada mesmo em casos de infecção respiratória)

() PAS < 90 mmHg ou PAM < 65 mmHg	() Bilirrubina > 2mg/dl	() Coagulopatia (RNI > 1,5 ou TTPA > 60 seg)
() Queda de PA > 40 mmHg	() Contagem de plaquetas < 100.000	() Relação PaO ₂ /FiO ₂ < 300
() Creatinina > 2,0 mg/dl ou diurese menor que 0,5ml/Kg/h nas últimas 2 horas	() Lactato > 2 mmol/dl	() Recente ou aumentada necessidade de O ₂ para manter SpO ₂ > 90

ADMISSÃO

Data da primeira disfunção orgânica: ___/___/___ às ___/___

O paciente apresenta critérios para: () Sepses grave () Choque séptico (choque séptico deve ser assinalado para os pacientes que usaram vasopressor nas primeiras 24 horas ou para aqueles que permaneceram hipotensos após volume e não receberam vasopressor)

O paciente foi admitido no hospital já em sepsis grave ou choque séptico, vindo de outra instituição? () Sim () Não

Categoria de tratamento: () Admitido na UTI oriundo do PS

() Admitido na UTI oriundo de outras unidades

() Desenvolveu sepsis grave durante o período de internação na UTI

() Não admitido na UTI nas primeiras 24h, tratado no PS

() Não admitido na UTI nas primeiras 24h, tratado na enfermaria

Diagnóstico da sepsis: ___/___/___ as ___/___

Admissão hospitalar: ___/___/___ as ___/___

Admissão na UTI: ___/___/___ as ___/___

APACHE II (considerar primeiras 24 horas de internação na UTI) – VALOR FINAL _____

Variáveis fisiológicas	Maior	Menor
Temperatura		
Frequência cardíaca		
PAM		
Frequência respiratória		

Escala de Glasgow		
Resposta Ocular:	(1) Sem abertura ocular (2) A dor (3) A solicitação verbal (4) Espontânea	
Resposta Verbal:	(1) Sem resposta verbal (2) Sons incompreensíveis (3) Palavras inapropriadas (4) Confuso (5) Orientado	
Resposta Motora:	(1) Sem resposta motora (2) Resposta em decerebração (3) Resposta em decorticação (4) Resposta inespecífica (5) Localizando (6) Obedece ao comando	

Variáveis laboratoriais	Maior	Menor
pH arterial		
PaO ₂		
PaCO ₂		
FiO ₂		
Hematócrito		
Leucócitos		

Variáveis laboratoriais	Maior	Menor
Sódio sérico		
Potássio sérico		
Creatinina		
Ins renal aguda?	() SIM	
	() NÃO	

Insuficiência orgânica crônica
() Hepática () Cardíaca () Respiratória
() Renal Crônica dialítica () Imunossupressão
Categoria diagnóstica
() Tratamento clínico: _____
Tratamento cirúrgico:
() Eletivo: _____
() Urgência: _____

SOFA (considerar primeiras 24 horas após a instalação da disfunção orgânica) - VALOR FINAL _____

Neurológico	☐ Sem anomalia neurológica conhecida ☐ Escala de Glasgow Resposta Ocular: (1) Sem abertura ocular (2) A dor (3) A solicitação verbal (4) Espontânea Resposta Verbal: (1) Sem resposta verbal (2) Sons incompreensíveis (3) Palavras inapropriadas (4) Confusão e conversando Resposta Motora: (1) Sem resposta motora (2) Resposta em decerebração (3) Resposta em decorticação (4) Resposta inespecífica (5) Localizando (6) Ao comando	
Respiratório	☐ Sem anomalia respiratória conhecida ☐ PaO ₂ = _____ mmHg/FiO ₂ = _____ % Paciente em ventilação mecânica? ☐ Sim ☐ Não	
Hemodinâmico	☐ Hemodinâmica normal, sem uso de drogas vasoativas ☐ PAM < 70 mmHg sem DVA	☐ PAM > 70 mmHg com DVA ☐ Dopamina Diluição: _____ ☐ Dobutamina Velocidade: _____ ☐ Noradrenalina Peso do paciente: _____ ☐ Adrenalina
Hepático	☐ Sem anomalia hepática conhecida ☐ Bilirrubina total = _____ () mg/dl () micromol/l	
Hematológico	☐ Sem anomalia hematológica conhecida ☐ Contagem de plaquetas = _____ (x 1000/mm ³)	
Renal	☐ Sem anomalia renal conhecida ☐ Creatinina = _____ () mg/dl () micromol/l ☐ Diurese das 24h (ml) = _____	

LACTATO, CULTURAS E ANTIBIÓTICOSO lactato foi mensurado após o diagnóstico da sepse? ☐ Não ☐ Sim

Valor de referência do seu laboratório: _____ () mMol/l () mg/dl

Data da coleta: ____/____/____ as ____/____ Valor do lactato: _____

As hemoculturas foram coletadas? ☐ Não ☐ Sim Data da coleta: ____/____/____ as ____/____

O paciente recebeu antibióticos de largo espectro?

☐ Não ☐ Sim ☐ O ATB de largo espectro foi iniciado antes deste evento de sepse grave e mantido até a presente data

Nome do ATB: _____ Data da primeira dose administrada: ____/____/____ as ____/____

TRATAMENTO DA HIPOTENSÃO ARTERIAL

O paciente estava hipotenso? ☐ Não ☐ Sim - ☐ PAS < 90 mmHg ☐ PAM < 65 mmHg ☐ Queda na PA > 40 mmHg

O paciente recebeu no mínimo 30 ml/Kg de cristalóide, ou o equivalente na forma de colóide, para tratar hipotensão ou lactato maior que 2x o limite de normalidade, dentro das primeiras 6 horas? ☐ Não ☐ Sim

O paciente permaneceu normotenso, ou seja, com PAM > 65 mmHg após reposição volêmica inicial? ☐ Não ☐ Sim

Se não na resposta anterior, o paciente recebeu vasopressores nas primeiras 6 horas? ☐ Não ☐ Sim

PVC/SVO2

A PVC atingiu 8 mmHg?

☐ PVC não foi mensurada ou não foi atingida

☐ Sim, a PVC foi mensurada e atingiu o valor

Data/hora da primeira PVC acima de 8 mmHg:

___/___/___ as ___/___

A ScvO₂ atingiu 70% (ou SvO₂ > 65%)?

☐ A ScvO₂ não foi mensurada ou não foi atingida

☐ Sim, a SvO₂ foi mensurada e atingiu o valor

Data/hora da primeira SvO₂ no alvo:

___/___/___ as ___/___

VENTILAÇÃO MECÂNICA

O paciente precisou de ventilação mecânica nas 24 horas após o diagnóstico da sepse? ☐ Não ☐ Sim

STATUS/ALTA

Data da alta da UTI: ___/___/___ as ___/___

Data da alta hospitalar : ___/___/___ as ___/___

Status: ☐ Morto ☐ Vivo