

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE ENFERMAGEM DE RIBEIRÃO PRETO

NEIREANA FLORÊNCIO VIEIRA

Relação entre os sinais vitais e as concentrações plasmáticas de óxido nítrico

RIBEIRÃO PRETO

2023

NEIREANA FLORÊNCIO VIEIRA

Relação entre os sinais vitais e as concentrações plasmáticas de óxido nítrico

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

Linha de pesquisa: Fundamentação teórica, metodológica e tecnológica do processo de cuidar

Orientador: Profa. Dra. Evelin Capellari Cárnio

RIBEIRÃO PRETO

2023

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

Florêncio Vieira, Neireana

Relação entre os sinais vitais e as concentrações plasmáticas de óxido nítrico.
Ribeirão Preto, 2023.

128 p. : il. ; 30 cm

Tese de Doutorado, apresentada à Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto/USP.
Área de concentração: Enfermagem Fundamental.
Orientador: Profa. Dra. Evelin Capellari Cárnio

1. Sinais vitais. 2. Óxido nítrico. 3. Sepsis. 4. Choque séptico. 5. Enfermagem.

FLORENCIO VIEIRA, Neireana

Relação entre os sinais vitais e as concentrações plasmáticas de óxido nítrico

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

Aprovado em 17/11/2023

Presidente

Profa. Dra. Evelin Capellari Carnio

Instituição: Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto - EERP/USP

Comissão Julgadora

Profa. Dra. Mayra Gonçalves Meneguetti

Instituição: Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto - EERP/USP

Profa. Dra. Maria José Alves da Rocha

Instituição: Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto - FORP/USP

Prof. Dr. André Luiz Thomaz de Souza

Instituição: Centro Universitário do Vale do Ribeira - INIVR

Dedico esta tese às pessoas mais importantes da minha vida: minha família. Aos meus pais, Francisco e Ana, minha irmã Thais e meu namorado Nilson. E a minha mentora e orientadora Profa. Dra. Evelin. Amo todos vocês mais que consigo colocar em palavras.

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais, Francisco e Ana, que sempre me apoiaram e incentivaram durante minha caminhada no doutorado, principalmente no último ano que não mediram esforços para que eu concluísse mais essa etapa em minha vida.

A minha irmã, Thais, por suas palavras de motivação que me deram forças para suportar os desafios durante meus estudos e principalmente por estar presente em minha vida em todos os momentos, me apoiando e incentivando a trilhar rumos aos meus sonhos e objetivos.

Ao meu namorado Nilson, o qual admiro muito, por estar sempre ao meu lado, por me fazer feliz e me motivar nos momentos de cansaço e estresse, me incentivando a ser melhor a cada dia.

A enfermeira RT, Josiane, do Hospital Santa Casa de Poços de Caldas/MG que confiou no meu projeto e trabalho, permitindo a coleta de dados no hospital me dando autonomia para execução e implementação dos protocolos assistenciais dos pacientes com sepse e choque séptico.

Agradeço imensamente o apoio da equipe do SCIH do Hospital da Santa Casa de Poços de Caldas: as enfermeiras Priscilla e Damiana, ao médico infectologista Dr. Mário Krugner e a técnica de enfermagem Francine. Agradeço de coração por essa equipe que me acolheu durante todo o período de coleta de dados, proporcionando dias leves e cheio de aprendizados, parceria em cada mudança de processos e protocolos e um reflexo diário de trabalho em equipe.

A minha orientadora e professora Dra. Evelin Capellari Cárnio, que durante os meus estudos me apoiou em todos os momentos desafiadores que enfrentei e me ensinou cada passo e etapa da tese com muita paciência e sabedoria. Ressalto que foi a minha melhor mentora, pois direcionou a minha trajetória com muita sabedoria e experiência, me ensinando chegar

aos resultados que nós esperávamos passando sempre pelo caminho da aprendizagem contínua. Serei eternamente grata pela mentoria e por todos seus ensinamentos durante meus estudos!

Ao técnico do laboratório, Marcelo Batalhão, pelos inúmeros ensinamentos, auxílio, apoio e amizade.

Aos colegas do laboratório de fisiologia da Escola de Enfermagem da USP pelo compartilhamento de conhecimento e aprendizado. Em especial, as Ms. Tais Pagliuco e Cintia Rodrigues e Dra. Fernanda Brognara, que estiveram ao meu lado me apoiando sempre quando eu precisava.

Aos docentes do curso de Pós-Graduação da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo-USP, por contribuírem com minha formação.

Aos funcionários da secretaria, Flávia Danielly Oliveira Souza e Edilaine Castania A. Domingues, do Programa de Pós-Graduação Enfermagem Fundamental da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo-USP, sempre dispostas a ajudar e esclarecer prontamente as dúvidas.

A Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo-USP, pela infraestrutura necessária para o desenvolvimento dessa pesquisa.

A agência de fomento, CAPES: PROEX (Programa de Excelência Acadêmica), que permitiu a realização dessa pesquisa.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

RESUMO

VIEIRA, Neireana Florêncio. Relação entre os sinais vitais e as concentrações plasmáticas de óxido nítrico. 2023. Tese (Doutorado em Enfermagem) – Programa Enfermagem Fundamental da Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2023.

A sepse e o choque séptico são as principais preocupações globais de saúde no mundo e um grave problema de saúde no Brasil, sendo uma das principais causas de mortalidade nas unidades de terapia intensiva. O óxido nítrico na fisiopatologia da sepse tem sido usado como um biomarcador de gravidade em pacientes sépticos devido as alterações hemodinâmicas microvascular e sistêmicas, refletindo em alterações dos sinais vitais, causadas pelo excesso de óxido nítrico. O objetivo deste trabalho, foi demonstrar a relevância da verificação dos sinais vitais e análise de exames laboratoriais mais comuns na sepse, correlacionado os mesmos com as concentrações plasmáticas de óxido nítrico, no sentido de monitorar o paciente com sepse e choque séptico. O estudo foi realizado em dois hospitais brasileiros, sendo o hospital A localizado no sul de minas gerais e o hospital B na região noroeste paulista, constituídos de 166 pacientes maiores de 18 anos, sendo 104 pacientes do hospital A e 62 do hospital B, que apresentaram diagnóstico de sepse e choque séptico confirmados e internados nas unidades de clínica médica/cirúrgica, urgência/emergência, maternidade e terapia intensiva. As orientações e aceite em participar do estudo foram realizadas no próprio leito do paciente após sua estabilização clínica e a abordagem aos familiares e/ou responsável legal para aqueles pacientes com instabilidade hemodinâmica. Os dados demográficos, clínicos e laboratoriais foram coletados por meio do prontuário eletrônico, a aferição dos sinais vitais e coleta de sangue após a confirmação do diagnóstico de sepse ou choque séptico, entre março de 2021 a janeiro de 2022. As amostras contendo 3 ml de sangue, identificadas e rotuladas, foram centrifugadas em rotação de 3.500 rpm, por 10 minutos a temperatura de 23°C a 25°C. Ao final, o sobrenadante contendo plasma sanguíneo foi desproteínezado por incubação com etanol absoluto 4°C, mantido por 30 minutos em freezer (-20°C). Posteriormente submetidas à centrifugação 10.000 rpm por 10 minutos à 23°C e realizado a técnica de quimiluminescência NO/ozônio. Os resultados evidenciaram maiores concentrações plasmáticas de nitrato em pacientes com piores prognósticos e desfechos, e correlação com sinais vitais e exames laboratoriais da sepse que evidenciam a presença de disfunção orgânica. Quanto maior o nitrato maior foram os níveis de lactato plasmático, ureia, creatinina, potássio e tempo de protrombina, e menores a contagem das plaquetas no sangue.

Dentre os sinais vitais, os valores da temperatura corporal, a pressão diastólica e a pressão arterial média foram menores quando evidenciado maiores concentrações de nitrato. Em conjunto, os resultados encontrados mostram que o aumento da concentração do nitrato se associa com a gravidade da sepse e entre as alterações dos sinais vitais, a hipotermia mostrou-se um dado vital de alerta à gravidade clínica dos pacientes. As alterações da frequência respiratória e a pressão sistólica são componentes de escores de gravidade utilizados na prática clínica atual, porém esses sinais vitais não foram evidenciados como sinalizadores de alerta à gravidade de pacientes sépticos.

Palavras chaves: Sinais Vitais. Óxido Nítrico. Sepse. Choque séptico. Enfermagem.

ABSTRACT

VIEIRA, Neireana Florêncio. Relationship between vital signs and plasma nitric oxide concentrations. 2023. Thesis (Doctorate in Nursing) – Fundamental Nursing Program of the Nursing School, University of São Paulo, Ribeirão Preto, 2023.

Sepsis and septic shock are the main global health concerns in the world and a serious health problem in Brazil, being one of the main causes of mortality in intensive care units. Nitric oxide in the pathophysiology of sepsis plays as a biomarker of severity in septic patients due to microvascular and systemic hemodynamic changes, reflecting changes in vital signs caused by excess nitric oxide. The objective of this work was to demonstrate the relevance of checking vital signs and analyzing the most common laboratory tests in sepsis, correlating them with plasma nitric oxide concentrations, in order to monitor patients with sepsis and septic shock. The study was carried out in two Brazilian hospitals - hospital A located in the south of Minas Gerais and hospital B in the northwestern region of São Paulo - consisting of 166 patients over 18 years old, 104 patients from hospital A and 62 from hospital B, which had had a confirmed diagnosis of sepsis and septic shock and were admitted to medical/surgical, urgency/emergency, maternity and intensive care units. The instructions and acceptance to participate in the study were carried out at the patient's own bed after clinical stabilization and the approach to family members and/or legal guardians for those patients with hemodynamic instability. Demographic, clinical and laboratory data were collected through electronic medical records, measurement of vital signs and blood collection after confirmation of the diagnosis of sepsis or septic shock, between March 2021 and January 2022. Samples containing 3 ml of blood, identified and labeled, were centrifuged at 3,500 rpm for 10 minutes at a temperature of 23°C to 25°C. Finally, the supernatant containing blood plasma was deproteinized by incubation with absolute ethanol at 4°C, kept for 30 minutes in a freezer (-20°C). Subsequently, they were subjected to centrifugation at 10,000 rpm for 10 minutes at 23°C and the NO/ozone chemiluminescence technique was performed. The results showed higher plasma nitrate concentrations in patients with worse prognoses and outcomes, and correlation with vital signs and sepsis laboratory tests that demonstrate the presence of organic dysfunction. The higher the nitrate, the higher the levels of plasma lactate, urea, creatinine, potassium and prothrombin time, and the lower the blood platelet count. Among vital signs, body temperature, diastolic pressure and mean arterial pressure values were lower when there was higher nitrate concentrations. Altogether, the results found show that the

increase in nitrate concentration is associated with the severity of sepsis and among the changes in vital signs, hypothermia proved to be a vital indicator of the clinical severity of patients. Respiratory rate and systolic pressure are components of severity scores used in current clinical practice, but these vital signs have not been demonstrated as warning signs of the severity of septic patients.

Keywords: Vital Signs. Nitric oxide. Sepsis. Septic shock. Nursing.

RESUMEN

VIEIRA, Neireana Florêncio. Relación entre los signos vitales y las concentraciones plasmáticas de óxido nítrico. 2023. Tesis (Doctorado en Enfermería) - Programa Fundamental de Enfermería, Escuela de Enfermería, Universidad de São Paulo, Ribeirão Preto, 2023.

La sepsis y el choque séptico son grandes preocupaciones de salud global en el mundo y un grave problema de salud en Brasil, siendo una de las principales causas de mortalidad en las unidades de cuidados intensivos. En la fisiopatología de la sepsis, el óxido nítrico desempeña un papel como biomarcador de gravedad en pacientes sépticos debido a cambios hemodinámicos microvasculares y sistémicos, reflejados en cambios en los signos vitales causados por el exceso de óxido nítrico. El objetivo de este estudio fue demostrar la importancia de comprobar las constantes vitales y analizar las pruebas de laboratorio más comunes en la sepsis, correlacionándolas con las concentraciones plasmáticas de óxido nítrico, para monitorizar a los pacientes con sepsis y shock séptico. El estudio se llevó a cabo en dos hospitales brasileños, el hospital A situado en el sur de Minas Gerais y el hospital B en la región noroeste de São Paulo, con 166 pacientes mayores de 18 años, 104 pacientes del hospital A y 62 del hospital B, que tenían un diagnóstico confirmado de sepsis y shock séptico y estaban ingresados en las unidades médico-quirúrgicas, de urgencias/emergencias, de maternidad y de cuidados intensivos. Las orientaciones y el acuerdo de participación en el estudio se dieron a la cabecera del paciente tras la estabilización clínica y a los familiares y/o tutores legales de los pacientes con inestabilidad hemodinámica. Se recogieron datos demográficos, clínicos y de laboratorio mediante historias clínicas electrónicas, se midieron las constantes vitales y se extrajo sangre tras la confirmación del diagnóstico de sepsis o shock séptico, entre marzo de 2021 y enero de 2022. Las muestras de 3 ml de sangre, identificadas y etiquetadas, se centrifugaron a 3.500 rpm durante 10 minutos a una temperatura de 23°C a 25°C. Al final, el sobrenadante que contenía el plasma sanguíneo se desproteinizó mediante incubación en etanol absoluto a 4°C y se conservó durante 30 minutos en un congelador (-20°C). A continuación, se centrifugaron a 10.000 rpm durante 10 minutos a 23°C y se realizó la técnica de quimioluminiscencia NO/ozono. Los resultados mostraron concentraciones plasmáticas de nitrato más elevadas en pacientes con peor pronóstico y evolución, y una correlación con las constantes vitales y las pruebas de laboratorio de sepsis que muestran la presencia de disfunción orgánica. Cuanto mayor era el nitrato, mayores eran los niveles de lactato plasmático, urea, creatinina, potasio y tiempo de protrombina, y menor

el recuento de plaquetas en sangre. Entre las constantes vitales, los valores de temperatura corporal, presión diastólica y presión arterial media eran más bajos cuando había concentraciones más elevadas de nitrato. En conjunto, los resultados muestran que un aumento de la concentración de nitrato se asocia a la gravedad de la sepsis, y entre los cambios de las constantes vitales, la hipotermia resultó ser un indicador vital de la gravedad clínica de los pacientes. La frecuencia respiratoria y la presión arterial sistólica son componentes de las puntuaciones de gravedad utilizadas en la práctica clínica actual, pero estos signos vitales no demostraron ser señales de alarma de la gravedad de los pacientes sépticos.

Palabras clave: Signos vitales. Óxido nítrico. Sepsis. Shock séptico. Enfermería.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Definições de síndrome de resposta inflamatória sistêmica, sepse, sepse grave e choque séptico	28
Quadro 2 - Definições de sepse e choque séptico	30
Quadro 3 - Escore SOFA (Sequential Organ Failure Assessment)	32
Quadro 4 - Escore qSOFA (quick SOFA)	33
Quadro 5 - Pacote 1 Hora	33

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Distribuição dos pacientes com sepse e choque séptico segundo as variáveis “gênero, “setor de internação” e “faixa etária”	58
Tabela 2 - Distribuição dos pacientes com sepse e choque séptico segundo a variável “diagnóstico de admissão” relacionado ao sistema do corpo humano.....	59
Tabela 3 - Distribuição da categorização das doenças crônicas de acordo com os sistemas do corpo humano, dos pacientes com sepse e choque séptico	60
Tabela 4 - Distribuição dos pacientes com sepse e choque séptico que usaram medicamentos antitérmicos, anti-inflamatório e vasopressor.....	61
Tabela 5 - Distribuição dos pacientes com diagnóstico de sepse e choque séptico e os seus desfechos (alta e óbito)	62
Tabela 6 - Distribuição dos óbitos por gênero dos pacientes	62
Tabela 7 - Distribuição das topografias de infecção nos pacientes com sepse e choque séptico	63
Tabela 8 - Distribuição dos óbitos por topografia de infecção dos pacientes	64
Distribuição dos pacientes e desfecho óbito separados por hospital	
Tabela 9 - participante do estudo	64
Tabela 10 - Distribuição dos pacientes com sepse e choque séptico que utilizaram antibióticos direcionados ao foco de infecção	65
Tabela 11 - Distribuição das culturas realizadas nos pacientes com sepse e choque Séptico	66
Tabela 12 - Distribuição dos microorganismos quanto a classificação da coloração do Gram: Gram positivos e Gram negativos, e os fungos encontrados nos pacientes com sepse e choque séptico	67

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Produção fisiológica de óxido nítrico pelas três isoformas de óxido nítrico sintase	38
Figura 2 - Efeitos deletérios do óxido nítrico (NO) na lesão renal aguda induzida por sepse	41
Figura 3 - Comparação entre as concentrações plasmáticas de nitrato em pacientes com sepse e choque séptico, desfecho clínico e a faixa etária	68
Figura 4 - Comparação entre as concentrações plasmáticas de nitrato em pacientes com sepse e choque séptico e a topografia de infecção respiratória.....	69
Figura 5 - Correlação entre a concentração plasmática de nitrato e os sinais vitais dos pacientes com diagnóstico de sepse e choque séptico	70
Figura 6 - Correlação entre a concentração plasmática de nitrato e os exames laboratoriais realizados nos pacientes com sepse e choque séptico	72

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

APACHE II	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
ACCP	American College of Chest Physicians
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CMS	Centros de Serviços Medicare e Medicaid
CONEP	Comissão de Ética em Pesquisa
eCART	Electronic Cardiac Arrest Risk Triage
eNOS	Óxido Nítrico Sintase Endotelial
ESICM	European Society of Intensive Care Medicine
EERP/USP	Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
EPM	Erro padrão da média
FC	Frequência cardíaca
FR	Frequência respiratória
ILAS	Instituto Latino Americano de Sepsis
IRAS	Infeção relacionado a assistência a saúde
iNOS	Óxido Nítrico Sintase Induzível
MEWS	Modified Early Warning Scores
MDW	Monocyte Distribution Width
NEWS	National Early Warning Score
NOS	Óxido Nítrico Sintase
NOx	Nitrato e Nitrito (substratos do ON)
nNOS	Óxido Nítrico Sintase Neuronal
ON	Óxido Nítrico
SNC	Sistema Nervoso Central
SNA	Sistema Nervoso Autônomo
SNS	Sistema Nervoso Simpático
SNP	Sistema Nervoso Parasimpático
PROGRESS	Promoting Global Research Excellence in Severe Sepsis
SPREAD-ED	Sepsis Prevalence Assessment Database in Emergencies Department
PCT	Procalcitonina
PCR	Proteína C- Reativa
PAS	Pressão arterial sistólica
PAD	Pressão arterial diastólica
PAM	Pressão arterial média
qSOFA	Quick SOFA
SCCM	Society Critical Care Medicine
SRIS	Síndrome da resposta inflamatória sistêmica
SAPS II	Simplified Acute Physiology Score II
SSC	Surviving Sepsis Campaign
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
SSVV	Sinais Vitais
SatO2	Saturação de oxigênio

TC	Temperatura corporal
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TAP	Tempo de atividade de protrombina
TTPA	Tempo de tromboplastina parcial ativada
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
UE	Urgência e Emergência
USP	Universidade de São Paulo

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	21
2 REVISÃO DE LITERATURA	26
2.1 Dados epidemiológicos da sepse e choque séptico	26
2.2 Conceitos e definições da sepse e choque séptico	28
2.3 Identificação precoce e manejo clínico da sepse e choque séptico	34
2.4 Óxido Nítrico (ON)	37
2.5 Óxido Nítrico (ON) e a fisiopatologia da sepse	39
2.6 Alterações dos sinais vitais na sepse e choque séptico	42
3 OBJETIVOS	45
3.1 Objetivo Geral	45
3.2 Objetivos Específicos	45
4 MATERIAL E MÉTODO	47
4.1 Delineamento do estudo	47
4.2 Local do estudo	47
4.3 População e amostra	48
4.4 Coleta de dados	49
4.4.1 Coleta de material biológico para o estudo	51
4.4.2 Armazenamento do material biológico coletado	52
4.4.3 Transporte do material biológico coletado	53
4.4.4 Dosagem dos componentes do material biológico	54
4.5 Análise dos dados	55
4.6 Aspectos éticos	55
5 RESULTADOS	58
5.1 Análise Descritiva das Variáveis	58
5.2 Análise Inferencial das Variáveis	67
5.2.1 Comparação entre as concentrações plasmáticas de nitrato em pacientes Que receberam diagnóstico de sepse e choque séptico, o desfecho clínico e a faixa etária	68
5.2.2 Comparação entre as concentrações plasmáticas de nitrato em pacientes com diagnóstico de sepse e choque séptico e a topografia de infecção respiratória	69

5.2.3	Correlação entre a concentração plasmática de nitrato e os sinais vitais dos pacientes com diagnóstico de sepse e choque séptico	69
5.2.4	Correlação entre a concentração plasmática de nitrato e os exames laboratoriais realizados nos pacientes com sepse e choque séptico.....	71
6	DISCUSSÃO	74
7	CONCLUSÃO	90
	REFERÊNCIAS	92
	APÊNDICE	107
	ANEXOS	120

1. Introdução

1 INTRODUÇÃO

A sepse é uma síndrome com a presença de disfunção orgânica ameaçadora a vida causada por uma infecção que pode se originar em um local e causar alterações sistêmicas, exigindo um reconhecimento precoce pelos profissionais de saúde para direcionar a assistência aos pacientes sépticos (SINGER et al., 2016).

Sabe-se que a sepse é uma das principais causas de morte nas Unidades de Terapia Intensiva (UTIs) e sua evolução para choque séptico está associada ao aumento da mortalidade (CARVALHO, et al., 2010). As taxas de internações em UTI por sepse são comparáveis em todo o mundo, porém os microrganismos causadores das infecções diferem notavelmente entre os continentes (FLEISCHMANN et al., 2016).

Existem alguns fatores relacionados aos pacientes que predispõe à sepse, como a idade avançada e/ou comorbidades, a infecção relacionada a assistência à saúde, bacteremias que podem estar associadas aos dispositivos intra-hospitalares e doenças crônicas exacerbadas. Sendo assim, a sepse é uma condição complexa e desafiadora entre os profissionais de saúde. (ALMEIDA et al., 2022).

Com intuito de estimar a incidência e mortalidade de sepse em 195 países e territórios, foi relatado um número estimado de 48,9 milhões de casos incidentes de sepse registrados em todo o mundo e 11,0 milhões de mortes relacionadas à sepse. A incidência e mortalidade de sepse variaram substancialmente entre os países e regiões, com a maior incidência na África, Oceania e Ásia (RUDD et al., 2020).

Em relação a mortalidade da sepse no Brasil, a pesquisa Spread (*Sepsis Prevalence Assessment Database*), estudo multicêntrico nacional em 2014 com pacientes com sepse atendidos em UTIs brasileiras realizado pelo Instituto Latino Americano de Sepse (ILAS), evidenciou altas taxas de incidência, prevalência e mortalidade por sepse, resultando em uma estimativa de mais de 200.000 mortes em pacientes adultos com sepse tratados em UTI por ano no Brasil (MACHADO et al., 2017).

Porém a mortalidade por regiões no Brasil, a região Sudeste apresentou o maior percentual de internações de pacientes com sepse, com 51,6% dos casos, e as regiões Sul e Sudeste com maiores coeficientes de internações totalizando em ambas internações acima de 60 casos por 100 mil habitantes. O estado de Minas Gerais (região sudeste) fez o maior coeficiente de internações, 81,3, seguido de São Paulo com 60,4 casos de sepse, por 100 mil habitantes (ALMEIDA et al., 2022).

Em um relatório nacional publicado pelo ILAS em 2021, relata que a letalidade nas instituições brasileiras é maior em pacientes com choque séptico, totalizando uma taxa de 29,1% de letalidade por sepse e 61,6% em pacientes que apresentaram choque séptico, ressaltando que as taxas nas instituições públicas são maiores quando comparadas com as instituições privadas (ILAS, 2021).

As mortes por sepse no Brasil seguem uma tendência global de alta prevalência, quando comparadas com outros países tanto desenvolvidos como em desenvolvimento. A prevalência de internações de casos de sepse no período de 2010 a 2019 foi de 51,3 casos por 100.000 habitantes, evidenciando uma tendência de aumento de casos de sepse no país (ALMEIDA et al., 2022).

A *Society of Critical Care Medicine* (SCCM) e a *European Society of Intensive Care Medicine* (ESICM) realizaram uma conferência de consenso em 2016, da qual o resultado foi a publicação das novas diretrizes e definições de sepse (Sepsis-3), sendo a sepse definida pela presença de disfunção orgânica ameaçadora a vida secundária a resposta desregulada do hospedeiro a uma infecção (SINGER et al., 2016).

De acordo com as novas definições, os critérios de SIRS (síndrome da resposta inflamatória sistêmica) passam a não ser mais requeridos para o diagnóstico de sepse, a expressão “sepse grave” foi extinta e o uso da palavra sepse passa a ser utilizada aos pacientes já com disfunção orgânica. Segundo os novos critérios, definiu-se como disfunção orgânica o aumento em 2 pontos no escore *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) basal, em consequência da infecção (SINGER et al., 2016; VIANA; MACHADO; SOUZA, 2017).

A definição de choque séptico também foi modificada, sendo conceituado como uma hipotensão persistente com uso de vasopressores para manter pressão arterial média ≥ 65 mmHg e a presença de um lactato sérico ≥ 2 mmol/L (18mg/dL) (SINGER et al., 2016).

As diretrizes de manejo para sepse e choque séptico desenvolvidas pelas campanhas conhecidas como *Surviving Sepsis Campaign* – SSC, foi publicada em 2004, como um esforço a nível internacional para aumentar a conscientização e melhorar o desfecho na sepse (DELLINGER et al., 2004). E a partir da primeira publicação, outras subsequentes foram publicadas sendo a mais recente em 2021, com o objetivo de disseminar uma campanha educacional sobre manejo da sepse (EVANS et al, 2021).

A SSC, em 2018, revisou os pacotes de 3 e 6 horas determinados pelo Sepsis-3 em 2016, e combinou em um único “pacote Hora 1” também conhecido como “*bundles* 1 Hora” ou “*Golden Hour*”, para iniciar as condutas assistenciais, ressuscitação e manejo do

tratamento aos pacientes sépticos dentro da primeira hora, com intuito de diminuir a mortalidade (LEVY; EVANS; RHODES, 2018).

É importante desenvolver estratégias e protocolos que sistematizam o manejo da sepse, para detecção precoce de sinais sugestivos de infecção, para tornar precoce o diagnóstico da sepse e reduzir a mortalidade. A adoção de uma estratégia institucional multidisciplinar focada na identificação antecipada de pacientes com risco de sepse impede a gravidade da evolução da sepse (WESTPHAL et al., 2009).

A sepse é uma síndrome inflamatória, sendo observado nos estágios iniciais a liberação de diversas citocinas pro-inflamatórias e mediadores citotóxicos, como por exemplo um desses mediadores o óxido nítrico (ON). Cabe ressaltar que quando o ON é produzido em grande quantidade podem produzir efeitos deletérios e se associar com a gravidade de pacientes com sepse, assim como possíveis alterações dos sinais vitais (YU et al., 2018).

A produção fisiológica do ON ocorre por meio da ligação enzimática entre o aminoácido proveniente da dieta L-arginina e as três isoformas de óxido nítrico sintase (NOS): as NOS endotelial (eNOS/NOS-3) e o NOS neuronal (nNOS/NOS-1) que são constitutivas em quase todas as células, e a isoforma NOS induzível (iNOS/NOS-2) encontradas nas células imunes, que produzem uma quantidade de ON muito maior do que as isoformas constitutivas (WINKLER et al., 2017; SCHESCHOWITSCH et al., 2015).

Fisiologicamente o ON produzido pela eNOS exerce um papel protetor na microcirculação devido sua capacidade de induzir a vasodilatação, para equilibrar a pressão arterial na presença de estresse ou cisalhamento do vaso sanguíneo (HU et al., 2021).

Sabe-se que além da função fisiológica de vasodilatação, o ON produzido pela isoenzima iNOS de células imunes, desempenha um papel importante com efeito antimicrobiano durante a sepse, pois tem capacidade citotóxica e ação sobre as células microbianas (WINKLER et al., 2017).

Porém, durante a sepse a hiperprodução de ON pela iNOS em pacientes com sepse, pode causar efeitos deletérios, levando ao aumento da vasodilatação, queda da pressão arterial e até hiporreatividade do endotélio à vasopressores (SANTIAGO et al., 2000; HO et al., 2010). Há evidências de níveis plasmáticos de ON serem mais altos em pacientes com sepse e aqueles que vieram a óbito quando comparados com indivíduos não sépticos (MARTIN et al., 2014; BAVUNOGLU et al., 2016).

Sendo assim, altos níveis de citocinas produzidas no estresse oxidativo, que causam a produção amplificada de ON e possibilidade de efeitos deletérios às células pelo aumento da vasodilatação e hipotensão refratária, podem ser fatores relacionados a gravidade da sepse

(KUMAR et al., 2018). O aumento de ON desempenha funções de mediador da perda do tônus vascular (vasoplegia) e contribui para a depressão miocárdica observada no estágio tardio da sepse, representando assim o aumento da gravidade e evolução ao choque séptico (YU et al., 2018).

A síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS) à sepse induzida por estímulos microbianos após a invasão do patógeno no organismo, libera diversas citocinas e mediadores inflamatórios, incluindo o ON, pelas células imunes levando a uma síndrome sistêmica e alterações dos sinais vitais (SULLIVAN; FAIRCHILD, 2021).

Portanto o reconhecimento dos sinais de sepse precocemente e a implantação de diretrizes e protocolos assistenciais de manejo do tratamento da sepse, podem melhorar os resultados de pacientes sépticos por fornecer orientação à equipe multiprofissional na identificação precoce nas primeiras horas da sepse (EVANS et al., 2021).

Na prática clínica são utilizadas diversas ferramentas de alerta precoce da deterioração clínica e escores de gravidade na avaliação de pacientes com suspeita de infecção, possibilitando de forma ágil a identificação precoce de sinais de deterioração clínica e suspeita de sepse (SOUSA et al., 2022). Um desses escores utilizados nos cuidados de enfermagem é o MEWS (*Modified Early Warning Score*), uma ferramenta baseada nos sinais vitais, reconhecendo a deterioração clínica dos pacientes (MOON et al., 2011).

Para apoiar na identificação precoce da sepse, além da verificação dos sinais vitais também é mensurado alguns exames laboratoriais marcadores da sepse, como o lactato sérico, culturas, leucócitos e plaquetas, níveis de ureia e creatinina, eletrólitos plasmáticos e fatores de coagulação, incluídos no “pacote de 1 hora” para manejo clínico da sepse (LEVY et al., 2018; EVANS et al., 2021).

É importante na prática clínica diária estabelecer diretrizes por meio dos protocolos assistenciais para o manejo de pacientes sépticos, pois o reconhecimento da sepse como uma emergência clínica e a detecção precoce das manifestações clínicas, ainda é desafiador no âmbito hospitalar. Logo, frente aos desafios da identificação da sepse atrelado as manifestações clínicas, este estudo teve como objetivo analisar a correlação entre os sinais vitais e os exames laboratoriais com as concentrações plasmáticas de óxido nítrico, no sentido de monitorar o paciente com sepse e choque séptico.

2 Revisão de Literatura

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Dados epidemiológicos da sepse e choque séptico

A sepse e o choque séptico são as principais preocupações globais de saúde no mundo e um grave problema de saúde no Brasil, sendo um desafio a ser enfrentado pelas políticas públicas. A sepse é uma das principais causas de mortalidade, respondendo por mais de \$20 bilhões do total dos custos hospitalares dos EUA em 2011 (SINGER et al., 2016).

Diversos fatores podem estar associados à alta taxa de mortalidade por sepse no Brasil, incluindo a possível negligência da sepse pelos profissionais de saúde, dificultando e retardando o tratamento da doença como também a ausência de unidades de cuidados intermediários nos hospitais brasileiros, o que acarretaria maior tempo de permanência dos pacientes na unidade de terapia intensiva (UTI), maior exposição e prevalência de sepse (ALMEIDA et al., 2022).

Sabe-se que progressos foram alcançados na compreensão da sepse, uma doença caracterizada por anormalidades fisiopatológicas e bioquímicas induzidas por infecção, que causa risco de vida ao paciente. Porém diagnósticos melhores e mais precisos, educação pública e o aumento da conscientização entre os profissionais de saúde também são essenciais para melhorar o resultado da sepse (LABIB, 2019).

O PROGRESS Registry (*Promoting Global Research Excellence in Severe Sepsis*) foi um registro internacional, não intervencionista, prospectivo e observacional que coletou dados em diversos países, que descreviam o manejo e os resultados de pacientes com sepse em UTI. Apresentaram dados com diferença de letalidade entre outros países e o Brasil, evidenciando nessa casuística global, a mortalidade geral hospitalar no Brasil foi de 67,4% e na UTI de 56,1%. Cabe destacar que houve uma variação de letalidade considerável entre os países, relatando a menor mortalidade hospitalar na Austrália (33%) e a maior no Brasil (67,4%) (BEALE et al., 2009).

Pode-se inferir que possíveis razões da alta taxa de mortalidade no Brasil, principalmente em hospital público, está relacionado ao viés de seleção dos pacientes. A maioria dos estudos epidemiológicos brasileiros são centrados nos pacientes que foram efetivamente admitidos em UTIs, sendo que são admitidos nessas unidades os pacientes mais graves (VIANA; MACHADO; SOUZA, 2017).

Dados obtidos no estudo *Global Burden of Disease, Injury and Risk Factors* (GBD), entre 1990 a 2017, para estimar a incidência global, regional e nacional de sepse e

mortalidade por essa doença em 195 países e territórios, um número estimado de 48,9 milhões de casos incidentes de sepse foram registrados em todo o mundo e 11,0 milhões de mortes relacionadas à sepse foram relatadas, representando 19,7% de todas as mortes globais (RUDD, et al, 2020).

De acordo com uma avaliação do banco de dados de um registro nacional de 638 UTIs de 349 hospitais públicos e privados que faziam parte do projeto UTIs Brasileiras no Epimed Database, entre 2010 e 2016, demonstrou um aumento progressivo do número de casos de sepse nas UTIs brasileiras, de 19,4% do total de internações em 2010 para 25,2% em 2016 além de queda estável e constante na mortalidade, sendo de 39%, em 2010, para 30%, em 2016 (LOBO et al., 2019).

Em outro estudo com dados secundários obtidos por consulta ao Sistema de Informação Hospitalar no Brasil entre 2010 e 2019, evidenciou um total de 1.044.227 casos de sepse no Brasil, sendo que 463.000 óbitos por sepse, com coeficiente de prevalência médio de 22,8 óbitos/100.000 habitantes. As maiores taxas ocorreram entre os idosos, de raça parda, e não houve diferença significativa entre os gêneros. A região Sudeste foi responsável pelas maiores taxas de internação e óbitos (ALMEIDA et al., 2022).

O SPREAD-ED (*Sepsis Prevalence Assessment Database in Emergencies Department*) foi o primeiro estudo nacional, pontual de 1 dia em 227 UTIs aleatórias no Brasil, conduzido pelo Instituto Latino Americano de Sepse (ILAS) em 2014, que evidenciou uma prevalência de sepse de 36,3% por 1000/pacientes-dia e 56% de letalidade e mostrou também que os fatores associados ao maior risco de mortalidade estavam relacionados com a restrição de recursos básicos nas UTIs. (MACHADO et al., 2017).

Nesse sentido, um estudo realizado em uma amostra mundial de pacientes internados em UTI em 2017 para identificar a prevalência de infecção e taxa de mortalidade, evidenciou que 54% dos pacientes na UTI tinham infecção suspeita ou comprovada, 70% de todos os pacientes estavam recebendo pelo menos 1 antibiótico (profilático ou terapêutico) e a mortalidade hospitalar foi de 30% em pacientes com infecção comprovada ou suspeita (VINCENT et al., 2020).

Estudos relatam sobre mortalidade em pacientes com sepse e choque séptico em UTI (AGUIAR; MATEUS; PEREIRA, 2019; SILVA et al., 2019) e cabe destacar que a sepse relacionada a assistência à saúde (IRAS) está associada a maior mortalidade e maior tempo de internação na UTI em comparação com a sepse adquirida na comunidade, e talvez essas diferenças podem ser explicadas pelas particularidades epidemiológicas de cada instituição,

como idade do paciente, gravidade, dispositivos invasivos e presença de comorbidades (WESTPHAL et al., 2019).

Além disso, em países com alta incidência de sepse, como o Brasil, muitos casos são suspeitos de sepse relacionado a IRAS, devido a procedimentos invasivos ou higienização inadequada das mãos dos profissionais de saúde. Supõe-se, assim, que o Brasil ainda se encontre em projeções negativas em relação aos parâmetros globais, necessitando de medidas de identificação, controle e prevenção da sepse (ALMEIDA et al., 2022).

No Brasil, um relatório nacional referente ao ano de 2021 publicado pelo Instituto Latino Americano de Sepse (ILAS), relatou que a letalidade brasileira por sepse é 29,1% e choque séptico de 61,6%, sendo que a taxa de letalidade de sepse e choque séptico em instituições públicas é de 31,6% e 63,6% respectivamente, e nas instituições privadas é de 27,2% e 58,4%, ou seja, as taxas nas instituições públicas são maiores quando comparadas com as instituições privadas (ILAS, 2021).

2.2 Conceitos e definições da sepse e choque séptico

Diversas definições foram propostas, ao longo dos anos, a fim caracterizar o paciente com sepse e aumentar a percepção dos profissionais de saúde no diagnóstico precoce. Não havia definição tanto do ponto de vista clínico quanto de pesquisa, dificultando a avaliação da eficácia de tratamentos e a comparação entre diferentes estudos. Portanto, em 1992, uma reunião de consenso entre a *Society Critical Care Medicine* (SCCM) e o *American College of Chest Physicians* (ACCP) gerou uma série de definições no sentido de padronizar a nomenclatura de sepse (VIANA; MACHADO; SOUZA, 2017). Essas definições estão descritas no quadro 1.

Quadro 1 - Definições de síndrome de resposta inflamatória sistêmica, sepse, sepse grave e choque séptico

Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS)	Presença de pelo menos 2 dos seguintes itens: a) Temperatura central $>38,3^{\circ}\text{C}$ ou 36°C b) Frequência cardíaca $>90\text{bpm}$ c) Frequência respiratória $>20\text{rpm}$ ou $\text{PaCO}_2 < 32\text{mmHg}$ ou necessidade de ventilação mecânica d) Leucócitos totais $> 12.000/\text{mm}^3$ ou $4.000/\text{mm}^3$ ou presença de
--	---

	>10% de formas jovens
Sepse	SIRS secundária a processo inflamatório confirmado ou suspeito, sem necessidade da identificação do agente infeccioso.
Sepse grave	Presença dos critérios de sepsis associada a disfunção orgânica ou sinais de hipoperfusão. Hipoperfusão e anormalidades de perfusão podem incluir, mas não estão limitadas a: hipotensão, hipoxemia, acidose láctica, oligúria e alterações aguda do estado mental.
Choque séptico	Estado de falência circulatória aguda caracterizada pela persistência de hipotensão arterial em paciente séptico, sendo hipotensão definida como pressão arterial sistólica <90mmHg, redução de >40mmHg da linha de base, ou pressão arterial média <60mmHg, a despeito de adequada reposição volêmica, com necessidade de vasopressores, na ausência de outras causas de hipotensão.

Fonte: Viana; Machado e Souza (2017).

Porém, essas definições tornaram-se um desafio devido a sepsis ser definida como SIRS secundária a um processo infeccioso sem a necessidade da identificação do agente infeccioso, dificultando o diagnóstico caso o paciente apresente, por exemplo, SIRS secundária a politrauma ou cirurgia de grande porte sem foco infeccioso (VIANA; MACHADO; SOUZA, 2017).

Portanto, com o objetivo de deixar mais claras essas definições, as mesmas sociedades reuniram-se novamente, em 2001, para a segunda conferência de consenso e novas declarações apoiaram nas orientações e na especificidade destas definições (RIVERS, et al., 2001).

Foi possível subsidiar essas novas definições com um estudo realizado em pacientes com sepsis grave e choque séptico que apresentaram menores taxas de mortalidade intrahospitalar e menores taxas de lactato na corrente sanguínea, mostrando a eficácia significativa de iniciar precocemente terapia direcionada por metas, em pacientes sépticos (RIVERS, et al., 2001).

Em 2003, alguns especialistas em cuidados intensivos e doenças infecciosas, representando 11 organizações internacionais desenvolveram diretrizes de manejo para sepsis grave e choque séptico que seriam de uso prático clínico beira leito, no sentido de

implementar um protocolo baseado nas melhores evidências científicas disponíveis por meio da *Surviving Sepsis Campaign* – SSC, um esforço internacional para aumentar a conscientização e melhorar o desfecho na sepse grave (DELLINGER et al., 2004).

O surgimento da SSC foi uma iniciativa da *European Society of Intensive Care Medicine (ESICM)*, *Society of Critical Care Medicine (SCCM)* e o Fórum Internacional de Sepse, que se reuniram em Barcelona em 2002, com objetivo de reduzir a mortalidade por sepse grave e choque séptico em 25%. E a partir da primeira publicação das diretrizes da SSC, em 2004, outras subsequentes em 2006, 2008, 2012, 2016, e a mais atual em 2021, foram publicadas para disseminar uma campanha educacional sobre manejo da sepse internacionalmente (DELLINGER et al., 2004; EICHACKER; NATANSON; DANNER, 2006; DELLINGER et al., 2008; DELLINGER et al., 2013; RHODES et al., 2017; EVANS et al., 2021).

Com intuito de reforçar as diretrizes do SSC-2008, um estudo com objetivo de implementar diretrizes para o manejo de pacientes com sepse e choque séptico para mudar o comportamento clínico por meio de pacotes (*bundles*) com base nas recomendações, evidenciou que a adesão a todo o pacote de ressuscitação aumentou de 10,9% no primeiro trimestre para 31,3% e a mortalidade hospitalar diminuiu de 37 para 30,8% em 2 anos. O estudo ressalta a redução significativa na mortalidade hospitalar associada à adesão da assistência por meio de bundles (LEVY et al., 2010).

As diretrizes de 1992 e 2001 foram intituladas como Sepsis-1 e Sepsis-2, respectivamente, e as novas definições de 2016 como Sepsis-3 promovidas pela *Society of Critical Care Medicine (SCCM)* e a *European Society of Intensive Care Medicine (ESICM)* definiram a sepse pela “presença de disfunção orgânica ameaçadora a vida secundária a resposta desregulada do hospedeiro a uma infecção”. De acordo com as novas definições, os critérios de SRIS passam a não ser mais requeridos para o diagnóstico de sepse. A expressão “sepse grave” foi extinta, sendo que o uso da palavra sepse passa a ser restrito aos pacientes já com disfunção orgânica (SINGER et al., 2016). As novas definições estão descritas no quadro 2.

Quadro 2 - Definições de sepse e choque séptico

Sepse	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Disfunção orgânica ameaçadora a vida secundária à resposta desregulada do hospedeiro a uma infecção. ✓ Disfunção orgânica pode ser representada por um aumento no score
-------	--

	Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) de 2 pontos ou mais.
Choque séptico	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Anormalidade circulatória e celular/metabólica secundária a sepse o suficiente para aumentar significativamente a mortalidade. ✓ Requer a presença de hipotensão com necessidade de vasopressor para manter uma pressão arterial média de 65mmHg ou maior e nível de Lactato sérico maior que 2mmol/L (18mg/dl), após adequada ressuscitação volêmica.

Fonte: Singer, et al (2016).

Com as novas definições de sepse em 2016, o uso de dois os mais critérios de SRIS para identificar sepse foi desconsiderado, pois enquanto anteriormente a presença de apenas uma disfunção orgânica definia a presença de sepse grave, pelos novos critérios definiu-se como disfunção orgânica o aumento em 2 pontos no escore *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) basal, em consequência da infecção (SINGER et al., 2016; VIANA; MACHADO; SOUZA, 2017).

Também houve modificação da definição de choque séptico, agora conceituado como hipotensão persistente com necessidade de vasopressores para manter pressão arterial média \geq 65mmHg e a presença de lactato sérico \geq 2mmol/L (18mg/dL) mesmo com ressuscitação de volume adequado (SINGER et al., 2016).

Diversos escores e sistemas de prognósticos são utilizados na prática clínica para identificar a gravidade da doença, avaliar o prognóstico e direcionar as intervenções terapêuticas. O SOFA é um escore utilizados para descrever o grau de disfunção orgânica baseada nos desarranjos fisiológicos por sistema de órgãos, durante a permanência de pacientes na UTI (KEEGAN; SOARES, 2016).

O escore SOFA é uma ferramenta com atribuições de pontos que dependendo do grau de comprometimento, são atribuídos escores entre 0 e 4 pontos a cada um dos sistemas: cardiovascular, respiratório, hepático, hematológico, neurológico e renal, totalizando um máximo de 24 pontos. Estes escores são somados para proporcionar um escore SOFA total avaliando o grau de disfunção e um escore SOFA alto está associado a uma probabilidade aumentada de mortalidade (KEEGAN; SOARES, 2016; SINGER et al., 2016).

Quadro 3 - Escore SOFA (Sequential Organ Failure Assessment)

Table 1. Sequential [Sepsis-Related] Organ Failure Assessment Score^a

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

Abbreviations: F_iO₂, fraction of inspired oxygen; MAP, mean arterial pressure; P_aO₂, partial pressure of oxygen.
^a Adapted from Vincent et al.²⁷
^b Catecholamine doses are given as μg/kg/min for at least 1 hour.
^c Glasgow Coma Scale scores range from 3-15; higher score indicates better neurological function.

Fonte: Singer, et al (2016).

A pontuação SOFA foi desenvolvida para descrever a morbidade aguda de populações de pacientes com doenças críticas em diferentes ambientes. É uma ferramenta utilizada como uma característica definidora da síndrome da sepse, o que significa que as intervenções e tratamentos administrados a pacientes individuais dependem de uma avaliação precisa e consistente da pontuação (LAMB DEN et al., 2019).

Juntamente com a publicação do sepse-3, foi sugerido um novo escore denominado quick SOFA (qSOFA) que possui três variáveis: rebaixamento de nível de consciência, frequência respiratória (FR) acima de 22 ipm e pressão artéria sistólica (PAS) menor que 100 mmHg. Esse escore fornece critérios simples de reconhecimento à beira leito sugerido sua utilização no processo de triagem de pacientes com infecção ou com diagnóstico de sepse (SINGER et al., 2016).

Portanto o escore de gravidade qSOFA é útil para, após a devida identificação do paciente com sepse, selecionarmos os pacientes com maior probabilidade de óbito ou longa permanência na UTI (VIANA; MACHADO; SOUZA, 2017).

Quadro 4 - Escore qSOFA (quick SOFA)

Box 4. qSOFA (Quick SOFA) Criteria

Respiratory rate \geq 22/min

Altered mentation

Systolic blood pressure \leq 100 mm Hg

Fonte: Singer, et al (2016).

O estudo impulsionador para a publicação do pacote de 1 hora, trazendo subsídios para outros estudos correlacionarem a mortalidade com tempo de aplicação de pacotes envolvendo cuidados aos pacientes com sepse, foi o estudo realizado entre 2014 a 2016 envolvendo 185 hospitais do banco de dados do departamento de saúde de Nova York/EUA, evidenciou que a conclusão mais rápida de um pacote de 3 horas de cuidados com a sepse e a administração rápida de antibiótico, foram associadas a menor mortalidade hospitalar dos pacientes (SEYMOUR et al., 2017).

A *Surviving Sepsis Campaign* – SSC, em 2018, revisou os pacotes de 3 e 6 horas determinados pelo Sepsis -3 em 2016, e combinou em um único “pacote Hora 1” com a intenção explícita de iniciar a ressuscitação e o manejo imediatamente em pacientes com sepse e choque séptico com intuito de diminuir a mortalidade (LEVY; EVANS; RHODES, 2018). O pacote de 1 Hora baseado nas diretrizes de 2016, Sepsis-3, encontra-se no quadro 03.

Quadro 5 - Pacote 1 Hora

Pacote 1 Hora	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Mensurar o nível de lactato. Recoletar dentro de 2-4h se o lactato obtido for maior ou igual a 2mmol/L. ✓ Coletar as culturas antes da administração do antibiótico ✓ Administrar antibiótico de amplo espectro ✓ Administrar infusão de volume de 30mg/Kg de solução cristalóide em casos de hipotensão ou lactato maior ou igual a 4mmol/L. ✓ Associar droga vasoativa em pacientes com hipotensão durante ou após a ressuscitação volêmica para manter a PAM maior ou igual a 65mmHg.
---------------	--

Fonte: Levy, Evans e Rhodes (2018).

Os pilares do tratamento da sepse continuam sendo o reconhecimento precoce, a adoção de um pacote de cuidados sistemático baseado em evidências e o escalonamento oportuno para um nível superior de atendimento. A abordagem do pacote de 1 hora (*bundle* 1 hora) tem sido com mais ênfase na natureza crítica do tempo da sepse e na necessidade de restaurar as variáveis fisiológicas dentro de uma hora após o reconhecimento (MOON et al., 2011).

É fundamental entender que a sepse é uma emergência médica e é necessário ter um manejo adequado nos casos de pacientes com sepse e choque séptico, sendo que o princípio orientador desse manejo é uma avaliação inicial detalhada, seguida de intervenção mediada por protocolos e posteriormente reavaliação contínua de sua resposta ao tratamento (LEVY; EVANS; RHODES, 2018).

As recomendações da *Surviving Sepsis Campaign* – SSC mais recente é a de 2021, que estabelece as diretrizes com algumas mudanças nas recomendações da SSC – 2016. Essas novas diretrizes refletem as melhorias práticas no atendimento ao paciente com sepse e choque séptico, porém não substitui a capacidade de tomada de decisão do médico quando apresentadas às variáveis clínicas de um paciente séptico específico (EVANS et al., 2021).

A adoção de uma estratégia institucional multidisciplinar focada na identificação precoce de pacientes com risco de sepse impede a evolução da síndrome para óbito, e resulta em diminuição do risco de morte associado a sepse e ao choque séptico (WESTPHAL et al., 2009).

2.3 Identificação precoce e manejo clínico da sepse e choque séptico

É essencial que os profissionais de saúde reconheçam os sinais de sepse e direcionem os cuidados por meio de protocolos assistenciais. A implantação de diretrizes e o uso de um programa de melhoria de desempenho para sepse, incluindo triagem de sepse para pacientes graves e de alto risco e procedimentos operacionais padrão para tratamento, fornecem orientação a equipe multiprofissional na identificação precoce e o manejo adequado nas primeiras horas após o desenvolvimento da sepse (EVANS et al., 2021).

A sepse pode estar relacionada a qualquer foco infeccioso e as infecções mais comumente associadas à sua ocorrência são a pneumonia, a infecção urinária e abdominal (ILAS, 2021). A origem pode estar relacionada as infecções comunitárias como também aquelas associadas à assistência à saúde (IRAS), e cabe destacar que existe nas UTIs uma alta incidência de sepse associada as IRAS inferindo os possíveis fatores relacionados aos

procedimentos invasivos ou higienização inadequada das mãos dos profissionais de saúde (ALMEIDA et al., 2022).

Assim como evidencia um estudo realizado na UTI, onde 58% dos pacientes tiveram sepse relacionado a assistência à saúde (IRAS) e apresentaram mais disfunção orgânica, maior gravidade, maior tempo de internação e mortalidade hospitalar do que aqueles com sepse adquirida na comunidade (WESTPHAL et al., 2019).

Portanto para identificar deterioração clínica que antecede a sepse, existem diversas ferramentas utilizadas como escores de alerta precoce baseada em sistemas de pontuação por meio de parâmetros fisiológicos. Esses escores são ferramentas com grande valor reconhecido internacionalmente, facilmente calculados à beira do leito e estão disponíveis para utilização na prática diária da enfermagem possibilitando de forma ágil a identificação precoce de sinais de deterioração clínica baseada nos sinais vitais (SOUSA et al., 2022).

A partir dos critérios da sepse-3, a sepse é definida como uma disfunção orgânica com risco de vida causada por uma resposta desregulada do hospedeiro à infecção, sendo que a disfunção orgânica pode ser representada por um aumento no escore SOFA de 2 pontos ou mais. Portanto a operacionalização clínica de disfunção clínica na sepse, está conceituada no escore SOFA (SINGER et al., 2016).

O escore SOFA pode ser pontuado retrospectivamente, manualmente ou por sistemas automatizados, a partir de medidas clínicas e laboratoriais frequentemente realizadas pela equipe de cuidados intensivos. Cabe ressaltar que o SOFA não se destina a ser usado como uma ferramenta para o manejo do paciente séptico, mas como um meio de caracterizar clinicamente um paciente com sepse e choque séptico (SINGER et al., 2016).

Um estudo comparou o algoritmo dos escores de ferramentas de alerta precoce com maior precisão e determinou a seguinte ordem de precisão (mais precisos para menos): eCART (*Electronic Cardiac Arrest Risk Triage*), NEWS (*National Early Warning Score*), MEWS (*Modified Early Warning Scores*), qSOFA e SOFA (*Sequential Sepsis-related Organ Failure Assessment*), sendo o SOFA o menos preciso de todos, talvez por esse escore possuir parâmetros laboratoriais necessários para seu cálculo que podem não estar disponíveis na admissão do paciente (SOUSA et al., 2022).

O NEWS (*National Early Warning Score*) é um escore para alerta precoce de deterioração fisiológica para obtenção de uma pontuação em relação a faixa de normalidade dos sinais vitais, que é muito utilizado nos hospitais para avaliação dos pacientes com suspeita de infecção (CORFIELD et al., 2014; YU, et al., 2014). O aumento de NEWS na

admissão de pacientes em unidade de urgência e emergência, está associado a maiores chances de resultados adversos entre pacientes com sepse (CORFIELD et al., 2014).

E o escore MEWS (*Modified Early Warning Score*) é modificado do NEWS, considerado também como uma ferramenta de alerta precoce baseada nos sinais vitais, reconhecendo a deterioração clínica dos pacientes e que quando em conjunto com monitoramento de fornecimento de oxigênio e perfusão tecidual, apoiam a equipe da enfermagem nas condutas assistenciais (MOON et al., 2011).

Cabe destacar que os escores gerais de alerta precoce, NEWS e MEWS, são mais precisos do que o escore qSOFA para prever mortalidade hospitalar e transferência para UTI em pacientes fora da UTI com suspeita de infecção. Esses resultados sugerem que o escore qSOFA não deve substituir os escores gerais de alerta precoce ao estratificar o risco de pacientes com suspeita de infecção (CHURPEK et al., 2017).

Nesse sentido, é importante entender que o qSOFA é uma ferramenta de triagem que fornece critérios simples à beira do leito, tem vantagem da simplicidade e não requer exames laboratoriais e pode ser avaliado de forma rápida e repetida (SINGER et al., 2016). Porém, segundo a SSC – 2021, não é recomendado o uso do qSOFA em comparação com SIRS, NEWS ou MEWS como ferramenta de triagem única para sepse ou choque séptico (EVANS et al., 2021).

O escore MEWS sozinho poderia prever a transferência do paciente para a UTI, porém a combinação de MEWS e concentração aumentada de lactato foi um preditor de qual pacientes com sepse ou choque séptico em enfermarias devem ser transferidos para a UTI (YOO et al., 2015).

É recomendado medir o lactato sanguíneo para os pacientes com suspeita de sepse, pois pode ser usado como um biomarcador prognóstico valioso e um preditor independente de mortalidade em 28 dias em pacientes com sepse e choque séptico (EVANS et al., 2021; SONG et al., 2019). Assim como um estudo, evidencia que o lactato sérico em conjunto com escores de alerta pode ter potencial para prever mortalidade em pacientes sépticos (SOUSA et al., 2022).

De fato, a detecção precoce da sepse é necessária para iniciar pacotes específicos de terapia dirigida a pacientes sépticos. E a utilização de escore de alerta precoce de deterioração clínica em pacientes com suspeita de sepse associados com exames laboratoriais, podem avaliar a presença de disfunção orgânica e apoiar no diagnóstico de sepse (SINGER et al., 2016).

De acordo com as atuais diretrizes da Campanha de Sobrevivência a Sepse – SSC-21, é recomendado monitorar os pacientes sépticos em relação a disfunção orgânica realizando a mensuração de exames laboratoriais com papel de marcadores da sepse, como lactato sérico, culturas, leucócitos e plaquetas, níveis de coagulação/atividade de trombina, nível de ureia e creatinina para avaliar disfunção renal, eletrólitos plasmáticos (EVANS et al., 2021).

Além exames laboratoriais comumente utilizados na prática hospitalar para apoiar na detecção da sepse, o óxido nítrico destaca um papel importante na fisiopatologia da sepse como biomarcador específico de gravidade, devido estudos correlacionarem o seu aumento na corrente sanguínea com a mortalidade em pacientes sépticos (BAVUNOGLU et al., 2016; YU et al., 2018).

Sendo assim, há evidência de sinais de hipotensão, hipotermia, o uso de ventilação mecânica, lactato acima de 2 mmol/L, escore SOFA >3 e admissão em unidade de urgência e emergência, são indicativos de deterioração clínica para choque séptico em pacientes internados na UTI (PINTO, et al., 2021). E altos níveis de óxido nítrico são observados em pacientes com choque séptico, inferindo uma associação com a gravidade da sepse (HO et al., 2010).

2.4 Óxido nítrico

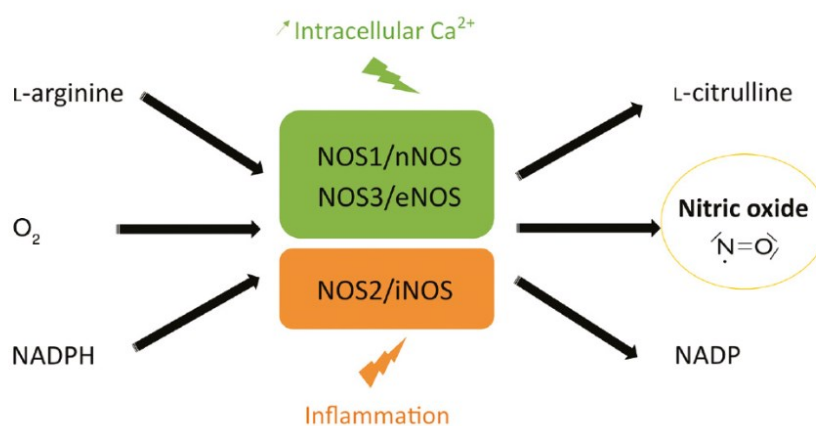
O óxido nítrico (ON) é um radical livre de oxigênio, gasoso, inorgânico, incolor, que possui sete elétrons do nitrogênio e oito do oxigênio, tendo um elétron desemparelhado. Sabe-se que, o ON constitui um dos mais importantes mediadores citotóxicos de células imunes efetoras ativadas, capaz de destruir patógenos e células tumorais (DUSSE; VIEIRA; CARVALHO, 2003).

O ON é um gás de vida curta no sangue, ou seja, permanece por seis a dez segundos e rapidamente é convertido em oxigênio, água e nitrito (NO_2) e posteriormente oxidado pela hemoglobina dos glóbulos vermelhos, e convertido em nitrato (NO_3). A produção fisiológica de ON ocorre por meio da ligação enzimática entre o aminoácido proveniente da dieta L-arginina e a isoenzima óxido nítrico sintase (NOS) (FEIHL; WAEBER; LIAUDET, 2001; WINKLER et al., 2017).

A produção de ON está relacionada com as três isoformas de óxido nítrico sintase (NOS): a NOS endotelial (eNOS/NOS-3), o NOS neuronal (nNOS/NOS-1) e a NOS induzível (iNOS/NOS-2). As isoenzimas eNOS e nNOS são consideradas constitutivas em quase todas as células, dependentes de cálcio e produzem ON fisiologicamente transitório para a

manutenção da pressão arterial e neurotransmissores. Já as isoenzimas iNOS são encontradas nas células imunes e induzidas em resposta de endotoxina e citocinas do processo inflamatório, são independentes de cálcio e produzem uma quantidade muito maior de óxido nítrico (WINKLER et al., 2017; SCHESCHOWITSCH et al., 2015).

Figura 1- Produção fisiológica de óxido nítrico pelas três isoformas de óxido nítrico sintase.



Fonte: Porrini; Ramarão; Tran (2020).

Cabe destacar que a eNOS é encontrada principalmente nas células do endotélio, a nNOS no sistema nervoso central e a iNOS encontradas nas células imunes, principalmente os macrófagos, que são induzidas e estimuladas por endotoxina bacteriana e citocinas pró-inflamatórias, produzindo uma quantidade excessiva de óxido nítrico (SANTIAGO et al., 2000; HO et al., 2010).

O óxido nítrico produzido fisiologicamente pela eNOS é considerado a chave na regulação da microvasculatura desempenhando ações de vasodilatação para equilibrar a pressão arterial na presença de estresse ou cisalhamento do vaso sanguíneo (NATHAN; XIE, 1994; HU et al., 2021).

Sabe-se que ocorre uma produção contínua de ON em pequenas quantidades pela eNOS para regulação da pressão arterial e também em vários processos fisiológicos, como ação anti-inflamatório e neurotransmissão (NATHAN; XIE, 1994). Porém, na fase tardia da sepse a vasodilatação microvascular pode ser prejudicada devido a diminuição da expressão de eNOS, contribuindo na gravidade da doença (SCHESCHOWITSCH et al., 2015).

Durante a sepse, além das alterações hemodinâmicas microvasculares ocorre também alterações sistêmicas, como aumento do débito cardíaco, diminuição da pressão arterial,

alterações na distribuição do fluxo sanguíneo e alterações microvasculares devido aos efeitos de mediadores inflamatórios em células endoteliais ou vasculares (HO et al., 2010).

Pode-se inferir que essas alterações hemodinâmicas e sistêmicas durante a sepse estão relacionadas ao aumento do ON e citocinas, que são reguladas e liberadas por células do sistema imune inato e adaptativo para modular a resposta inflamatória. É importante ressaltar, que o aumento da produção de ON a partir da iNOS é característico na sepse (LÓPEZ et al., 2004).

Após o estímulo de endotoxina bacteriana no organismo, as células endoteliais são estimuladas e ocorre uma produção rápida e precoce de ON derivado das atividades das eNOS e nNOS. Aproximadamente 12 horas após o estímulo, ocorre a indução da expressão de iNOS e estimula a produção de ON em grande quantidade que subverte a fisiologia da regulação da pressão arterial causando uma profunda vasodilatação e hipotensão (SCHESCHOWITSCH et al., 2015).

Portanto em condições de endotoxemia, lipopolissacarídeos (LPS) microbianos e citocinas pró-inflamatórias em pacientes com sepse ocorre uma hiperprodução de ON pela iNOS levando ao aumento da vasodilatação e queda da pressão arterial, hiporreatividade endotelial a vasopressores convencionais e disfunção miocárdica (SANTIAGO et al., 2000; HO et al., 2010).

Cabe destacar, que o ON também desempenha um papel de atividade bactericida devido suas ações carcinogênicas, tumoricida, microbiana e citotóxica, sendo capaz de provocar mutação e danos no DNA celular. E a sua produção pela isoenzima iNOS de células do sistema imune inato, possui efeito antimicrobiano imediato conduzindo a nitrolização da membrana bacteriana, causando ruptura da membrana celular bacteriana ou inibição do metabolismo bacteriano (PEREIRA; BATALHAO; CARNIO, 2014; WINKLER et al., 2017).

2.5 Óxido nítrico e a fisiopatologia da sepse

Há evidências que os níveis ON são significativamente mais altos em pacientes com sepse, em pacientes que apresentam disfunção hemodinâmica e aqueles com desfecho de óbito quando comparados com indivíduos não sépticos (MARTIN et al., 2014; BAVUNOGLU et al., 2016).

As isoenzimas (NOS) responsáveis pela produção de ON possuem funções fisiológicas reguladoras no sistema cardiovascular. A isoforma mais importante é a eNOS, que mantém os vasos sanguíneos dilatados, controla a pressão sanguínea e tem vários outros efeitos

vasoprotetores e antiateroscleróticos, e a iNOS é um importante mediador da queda da pressão arterial no choque séptico (FORSTERMANN; SESSA, 2012).

Durante a sepse as alterações hemodinâmicas microvascular e sistêmicas, como aumento do débito cardíaco, diminuição da pressão arterial e alterações microvasculares, podem parcialmente serem explicadas na patogênese da sepse pela indução de enzimas vasoativas, dentre elas o ON, que quando aumentado resultam em disfunção endotelial e inflamação vascular (SANTIAGO et al., 2000; SANTOS et al., 2012).

Nos estágios iniciais da sepse, o estresse oxidativo, inflamação e os níveis séricos de ON podem refletir na gravidade de pacientes com sepse, pois o ON aumentado pode representar aumento da gravidade e exacerbação da sepse por desempenhar ações relacionados a perda do tônus vascular (vasoplegia) e depressão miocárdica observada no estágio tardio da sepse (YU et al., 2018; BAVUNOGLU et al., 2016; MARTIN et al., 2014).

A gravidade da sepse pode estar relacionada à endotoxina bacteriana e os níveis de citocinas, o que causa a produção amplificada de ON e o aumento dos níveis plasmáticos de nitrato. Os níveis altos de nitrito e nitrato (NOx) no plasma são dependentes do tempo de produção de ON na sepse, sendo observado maiores níveis de nitrato (Kumar et al., 2019; SCHESCHOWITSCH et al., 2015).

Em relação a associação do ON com a gravidade em pacientes sépticos, há evidências mostrando que quanto maior a concentração de nitrato plasmática maior foi o escore de gravidade APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*), sugerindo que o nitrato aumentado pode refletir uma associação de gravidade e grau de disfunção de múltiplos órgãos na sepse (YU et al., 2018; KUMAR et al., 2018).

O aumento de ON derivado da iNOS havia sido descoberta como um evento potencialmente importante na gravidade da sepse. Entretanto, alguns estudos buscaram e apresentaram evidências que o aumento de inibidores endógenos da síntese de ON como abordagens terapêuticas, desempenham um papel importante na fisiopatologia da sepse (TAKATANI et al., 2018; MORTENSEN et al., 2016).

Esses inibidores, dimetil-arginina, desempenham uma função importante na fisiopatologia da sepse e são produzidos endogenamente atuando como inibidores competitivos da ligação da L-arginina às três isoformas de NOS, sendo esses inibidores: a dimetilarginina assimétrica (ADMA), a dimetilarginina simétrica (SDMA) e a monometilarginina (L-NMMA) (LAMB DEN, 2019).

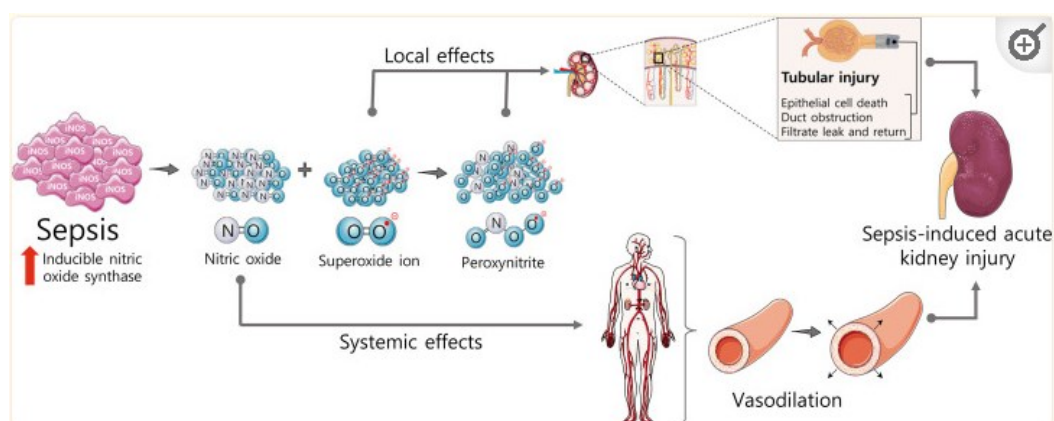
Porém, esses inibidores também estão associados a resultados ruins em pacientes com sepse, pois ações da dimetil-arginina para a inibição de ON, leva a falha na microcirculação,

falência de órgãos e óbito. O ADMA induz disfunção microvascular levando à redução da perfusão e entrega de oxigênio aos órgãos, estado pró-inflamatório e pró-trombótico no endotélio, liberação de citocinas inflamatórias, estresse oxidativo e disfunção mitocondrial (SINGH; LEE; KELLUM, 2022; MORTENSEN et al., 2016).

Portanto uma redução nos níveis de eNOS na sepse tardia pode ser responsável pela disfunção endotelial e pela disfunção diastólica vascular, destacando o importante papel da eNOS na disfunção vasodilatadora induzida pela sepse (HU et al., 2021). Cabe destacar que a iNOS plasmática é considerada como um preditor de disfunções orgânicas no coração, pulmão ou rins associados à sepse em pacientes de UTI (WEBBER; SWEET; WEBBER, 2019).

A lesão renal aguda induzida por sepse é uma das disfunções ocorridas durante a sepse devido ao aumento da produção de ON nos rins pela iNOS, e essa quantidade aumentada durante períodos prolongados e geração de radicais de oxigênio, como íons superóxido, causam uma lesão tubular relacionada ao peroxinitrito e vasodilatação sistêmica induzida pelo ON, causando efeitos deletérios aos rins (OLIVEIRA; ASSREUY; SORDI, 2022).

Figura 2- Efeitos deletérios do óxido nítrico na lesão renal aguda induzida por sepse.



Fonte: Oliveira; Assrey; Sordi (2022).

Portanto, em pacientes sépticos ocorre uma resposta inflamatória sistêmica induzida por estímulos microbianos, onde as células imunes liberam citocinas, óxido nítrico, quimiocinas e outros mediadores e moduladores inflamatórios em uma cascata de sinalização que leva a uma síndrome fisiológica complexa com alterações hemodinâmicas e sistêmicas, incluindo as alterações dos sinais vitais (SULLIVAN; FAIRCHILD, 2022).

2.6 Alterações dos sinais vitais na sepse e choque séptico

No sistema fisiológico, as projeções sensoriais do sistema nervoso autônomo fornecem informações às redes cerebrais sobre as funções corporais essenciais. Estes provocam uma saída neural coordenada do sistema nervoso central (SNC) para manter a homeostase dos parâmetros da frequência cardíaca, pressão sanguínea, digestão, temperatura corporal, perfusão de órgãos e níveis de glicose no sangue (GARAMI; STEINER; ROMANOVSKY, 2018).

Nesse sentido em resposta à sepse, as citocinas, toxinas microbianas e células imunes ativam o sistema nervoso autônomo (SNA) rapidamente após a invasão do patógeno. O sistema nervoso simpático (SNS) processa o sinal para eliminar um patógeno por meio da liberação de catecolaminas e estimulação adrenal, que pode se manifestar como taquicardia, taquipnéia e alterações na pressão arterial. O sistema nervoso parassimpático (SNP), mediada pelo nervo vago, tende a produzir efeitos que se opõem às ações simpáticas, como diminuição da frequência cardíaca e da contratilidade cardíaca e funções digestivas aprimoradas (TRACEY, 2009).

Entre os sinais vitais, a temperatura corporal (TC) foi o melhor preditor de mortalidade em estudos envolvendo adultos com sepse (SHIMAZUI et al., 2020; SUNDÉN-CULLBERG et al., 2017). Observou-se também em neonatos com sepse, que a hipotermia foi mais comum do que a hipertermia e tanto a hipotermia leve quanto a moderada foram encontradas associadas à mortalidade (AHMAD et al., 2016).

A hipertermia classicamente é definida como uma temperatura corporal central $> 40^{\circ}\text{C}$ devido a falência de mecanismos de dissipação de calor, ou seja, o diagnóstico de hipertermia ou insolação requer disfunção do SNC (JARDINE, 2007; ATHA, 2013). A hipotermia é definida como uma temperatura corporal central $< 35,0^{\circ}\text{C}$ e a compreensão das alterações fisiológicas da temperatura podem orientar as decisões clínicas, que ocorrem na hipotermia leve (34°C – $35,9^{\circ}\text{C}$), moderado (32°C – $33,9^{\circ}\text{C}$), hipotermia moderada-profunda (30°C – $31,9^{\circ}\text{C}$) e profunda ($<30^{\circ}\text{C}$) (POLDERMAN, 2009; PETRONE; ASENSIO; MARINI, 2014).

A temperatura central do corpo mantém dentro de um ou dois graus de 37°C , o que é a temperatura ideal para a função celular normal. A termorregulação é uma função vital do SNA em resposta ao estresse por frio e calor. O SNA reage aos desafios térmicos sendo que as respostas autonômicas ao estresse pelo frio incluem vasoconstrição cutânea para reter o calor corporal, bem como termogênese metabólica e calafrios. Já as respostas ao estresse

térmico de calor, incluem vasodilatação cutânea, que libera calor por perda de calor radiante, e suor, que libera calor por evaporação (CHESHIRE, 2016).

A febre é benéfica na fase aguda da sepse, pois o aumento temporário de 1,5 a 3°C na temperatura central aumenta a atividade citotóxica das células imunes efetoras (neutrófilos, macrófagos), levando a uma eliminação mais rápida do patógeno, mas também pode aumentar o risco de lesão colateral do tecido do hospedeiro (HASDAY; FAIRCHILD; SHANHOLTZ, 2000).

Foi possível observar que a mortalidade caiu significativamente com o aumento da temperatura, em pacientes com sepse e choque séptico internados na UTI, assim como menor tempo de internação. Entre os sobreviventes, aqueles pacientes com temperatura de internação mais baixa necessitaram de tempo maior de internação (SUNDÉN-CULLBERG et al., 2017).

Alguns fatores de risco estão associados para ocorrência de hipotermia durante a sepse, assim como o baixo índice de massa corporal (IMC), hipertensão arterial e insuficiência cardiovascular crônica (WIEWEL et al., 2016). E observa-se a hipotermia estava associada ao aumento da mortalidade de pacientes séptico não idosos e a febre à diminuição da mortalidade. Em contraste, hipotermia e febre não impactaram a mortalidade em pacientes idosos (SHIMAZUI et al., 2020).

Porém há controvérsias em relação a hipotermia e gravidade, relatando que a hipotermia associada a maior mortalidade não deve ser tomada como evidência de que a hipotermia é uma disfunção que piora a sepse. Essa associação poderia apenas refletir o fato de que a hipotermia substitui a febre nos casos mais graves de sepse, tanto em ratos quanto em humanos (STEINER; FONSECA; SORIANO, 2017).

É notório evidências de alterações dos sinais vitais em pacientes sépticos, sendo a temperatura e a pressão arterial média os que apresentam maiores associações com a gravidade, assim como mostra um estudo de associação com o óbito em até 14 dias entre os pacientes com sepse e choque séptico que apresentaram hipotermia, hipotensão e diminuição da pressão arterial média (DUARTE et al., 2019).

A disfunção do sistema cardiovascular na sepse está associada a gravidade clínica do paciente. A hipotensão, tônus vascular reduzido e disfunção cardíaca são sinais visíveis de disfunção microvascular e celular durante a sepse, porém a pressão arterial pode não diminuir até que os mecanismos compensatórios se tornem inadequados, embora taquicardia e alterações na perfusão possam estar presentes com níveis elevados de lactato >2 mmol/L (JACOBI, 2022).

3 Objetivos

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Analisar a correlação entre os sinais vitais e os exames laboratoriais com as concentrações plasmáticas de óxido nítrico, no sentido de monitorar o paciente com sepse e choque séptico.

3.2 Objetivos Específicos

- Descrever a caracterização demográfica dos pacientes com sepse e choque séptico.
- Determinar as concentrações de nitrato plasmático em pacientes com sepse e choque séptico.
- Determinar as concentrações de nitrato plasmáticas em pacientes que foram a óbito e os que obtiveram alta hospitalar.
- Correlacionar as concentrações plasmáticas de nitrato com os valores de sinais vitais (pressão arterial, temperatura, frequência respiratória e frequência cardíaca).
- Correlacionar as concentrações plasmáticas de nitrato com os exames laboratoriais: lactato, ureia, creatinina, sódio e potássio plasmáticos, leucócitos, plaquetas e tempo de coagulação.

4 Material e Método

4 MATERIAL E MÉTODO

4.1 Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo analítico, transversal e prospectivo, de abordagem quantitativa. Os modelos transversais envolvem a coleta de dados em determinado ponto temporal, sendo todos os fenômenos estudados contemplados durante um período de coleta de dados. E o modo prospectivo começa com uma causa ou antecedente potencial. Portanto, é um modelo apropriado especialmente para descrever o estado de fenômenos ou relações entre fenômenos em um ponto fixo visando o futuro (POLIT; BECK, 2011).

O estudo foi realizado em momentos concomitantes por dois pesquisadores em hospitais localizados em cidades diferentes, porém com o mesmo perfil de pacientes.

4.2 Local do estudo

O estudo foi realizado em dois hospitais brasileiros, sendo um localizado no sul de Minas Gerais no município de Poços de Caldas, e o outro na região noroeste paulista no município de Catanduva.

O hospital Santa Casa de Misericórdia no município de Poços de Caldas – MG foi denominado no estudo por hospital A. É caracterizado como um hospital geral de alta complexidade, com um total de 203 leitos sendo que destes, 28 leitos são de UTI adulto e 17 leitos de UTI neonatal/ Pediátrica. Em relação as internações, há uma média de 702 internações mensais e 116 pacientes internados/dia.

Este estabelecimento de saúde possui setor de Pronto Atendimento de 24 horas, Unidade de Urgência e Emergência, Pediatria, Centro Cirúrgico, UTIs Pediátrica, Neonatal e Adulta, Enfermarias de Clínica Médica e Cirúrgica, Hemodiálise, Laboratório de Análises Clínicas, Agência Transfusional, Maternidade, Centro Obstétrico, Centro Oncológico e Serviços de cuidados paliativos, Serviços Especializados em cardiologia, bariátrica e ortopedia, e Centro de Diagnóstico por Imagem que oferece serviços de ultrassonografia, radiologia, tomografia computadorizada e mamografia.

O segundo hospital incluído no estudo denominado por hospital B, se chama Hospital Padre Albino e está localizado no município de Catanduva- SP. É caracterizado como geral, de ensino, centro de referência em procedimentos de média e alta complexidade. Anualmente,

a instituição contabiliza mais de 12 mil internações e a Unidade de Urgência e Emergência atende mais de 110 mil pacientes. Em números, o hospital possui 143 leitos, com média de 498 internações/mês.

Possui Unidade de Urgência e Emergência, Unidade do Coração, Unidade de Tratamento de Queimados, Pediatria, Centro Cirúrgico, UTIs Pediátrica, Neonatal e Adulta, Enfermarias de Clínica Médica e Cirúrgica, Centro Oftalmológico, Hemodiálise, Laboratório de Análises Clínicas, Hemodinâmica, Banco de Leite, Maternidade, Unidade Transfusional, Centro Obstétrico, Medicina Nuclear, Litotripsia, Endoscopia, Pronto Atendimento e Centro de Diagnóstico por Imagem que oferece desde a radiologia convencional até os mais sofisticados recursos tecnológicos, como ultrassonografia, radiologia, tomografia computadorizada, ressonância magnética, mamografia e densiometria.

Neste hospital B, a UTI é destinada ao atendimento de adultos, e foi a que contribuiu como o local de coleta de dados, com área física de 510 m², com 15 leitos destinados a pacientes críticos clínicos e cirúrgicos, com disposição de recursos tecnológicos e equipes multidisciplinares, compostas por profissionais altamente especializados das áreas de medicina, enfermagem, fisioterapia, nutrição, psicologia, terapia ocupacional e serviço social.

4.3 População e Amostra

A população total do estudo foi de 166 pacientes, sendo 104 pacientes do hospital A e 62 do Hospital B, que apresentaram diagnóstico de sepse e choque séptico confirmados, de acordo com o protocolo clínico de sepse institucional, embasado nas recomendações do Sepse 3-0 (SINGER et al., 2016).

O critério de inclusão constituiu-se de pacientes maiores de 18 anos, com confirmação do diagnóstico de sepse ou choque séptico em prontuário, e que se encontravam internados nas unidades de clínica médica e cirúrgica adulto, unidade de pronto atendimento, maternidade e unidade de terapia intensiva. Entretanto, os critérios de exclusão foram pacientes com doença em estado terminal.

As pesquisadoras responsáveis foram a beira leito propor ao paciente, em condições de responder pelos seus atos, da disponibilidade de participar do estudo e após o aceite o mesmo assinava o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), de acordo com seu respectivo hospital (APÊNDICE A e B). Na impossibilidade do próprio paciente autorizar sua participação, a mesma foi realizada pelo familiar ou responsável (APÊNDICE C). Ressalta-se

que o TCLE foi impresso em duas vias e após assinatura do participante e/ou familiar responsável, uma via permaneceu com a pesquisadora e a outra com o participante da pesquisa.

As orientações foram realizadas no próprio leito do paciente após a sua estabilização clínica, caso o mesmo apresentasse orientação no tempo e espaço, com condições de comunicação verbal. Entretanto, pacientes em instabilidade hemodinâmica, a abordagem foi realizada através do familiar e/ou responsável legal também beira leito, para explicar os objetivos do estudo e o aceite na participação.

Para os pacientes internados na UTI, a abordagem foi realizada durante o horário de visita familiar padronizado pela instituição. Em virtude da terceira onda da pandemia do COVID-19 em 2021, as visitas foram suspensas e a abordagem de alguns familiares foram realizadas por contato telefônico e o aceite em participar da pesquisa foi por meio de um formulário *do Google Forms* (APÊNDICE D). A aprovação desse contato através do meio virtual ou telefônico foi por meio da carta circular nº 1/2021 do Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP)/SECNS/MS, divulgado pelo coordenador da comissão nacional de ética em pesquisa no dia 03 de março de 2021.

4.4 Coleta de dados

A coleta de dados foi realizada no período de março de 2021 a janeiro de 2022 em ambos os hospitais.

Após os participantes contemplarem os critérios de inclusão e aceite no estudo, foi preenchido um instrumento de coleta de dados, elaborado pelas pesquisadoras, contendo características demográficas, laboratoriais e clínicas (APÊNDICE E e F). Também, verificado os sinais vitais, a pontuação de SOFA (ANEXO A) para os pacientes internados em UTI no Hospital B e a coleta de sangue para análise de concentração plasmática de nitrato para dosagem indireta de óxido nítrico (ON).

Os dados demográficos, clínicos e laboratoriais, foram coletados por meio dos registros em prontuário eletrônico de forma concomitante ao diagnóstico de sepse ou choque séptico.

Para as informações demográficas, foram coletados dados como: nome completo, registro hospitalar, código de identificação do paciente no estudo, setor de internação, data da coleta de dados, idade, data de nascimento e sexo.

Perante as informações clínicas, foram incluídos o diagnóstico de admissão, a especialidade médica que o paciente foi submetido durante a internação, comorbidades, data de admissão hospitalar e data de entrada no setor de internação, tempo de internação, foco de infecção, classificação da infecção quanto a sepse ou choque séptico, cultura de fluidos corporais com a identificação do local (urinária, pulmonar, sanguínea, secreções cutâneas, abdominais entre outras), uso de antibióticos, antitérmicos, anti-inflamatórios e drogas vasoativas, uso de volume para expansão e desfecho do paciente para alta ou óbito.

Em relação aos dados laboratoriais, foram coletados em prontuário os valores do hemograma completo, lactato, ureia, creatinina, bilirrubina, sódio e potássio, tempo de protrombina (TAP) e tempo de tromboplastina parcial ativada (TPPA).

A aferição dos sinais vitais e a coleta de sangue dos pacientes, foram realizadas simultaneamente após a confirmação do diagnóstico de sepse ou choque séptico.

No hospital A, o lactato sérico foi consultado no prontuário eletrônico. No Hospital B, os valores do lactato sérico foram verificados por fitas de teste, com normalidade de 0,5 a 2,0 mmol/L (referência da instituição participante do estudo). Estas tiras detectam os valores do lactato e o monitoramento de seus níveis no sangue total capilar. O analisador realizou medição quantitativa de lactato dentro da faixa de 0,3- 22 mmol/L em cinco segundos utilizando apenas 0,8uL de amostra.

Os sinais vitais verificados foram a Pressão Arterial Sistólica (PAS), Pressão Arterial Média (PAM) e Pressão Arterial Diastólica (PAD), Frequência Cardíaca (FC) e Frequência Respiratória (FR), Saturação de Oxigênio (SatO₂) e Temperatura Corporal (TC).

Os sinais vitais dos pacientes de pronto atendimento, maternidade e unidade de internação em clínica médica e cirúrgica, foram aferidos manualmente por meio do aparelho esfigmomanômetro e estetoscópio para verificar as PAS e PAD, o aparelho oxímetro de pulso para verificar a FC, SatO₂ e um relógio analógico para contagem da FR. Para os pacientes internados na UTI, a aferição foi realizada por meio de monitores cardíacos disponíveis e conectados aos pacientes, de acordo com a rotina do setor, sendo monitores dos modelos Philips^R e Dixtal 2020^R.

Para a mensuração da temperatura corporal, foi utilizado um termômetro manual digital colocado na região axilar, mantendo-se por aproximadamente cinco minutos até o momento de sinal sonoro emitido pelo termômetro, com valor de temperatura emitido no visor do dispositivo.

No hospital A, os parâmetros dos sinais vitais e a amostra de sangue dos pacientes foram coletados simultaneamente em dois momentos, sendo a primeira coleta na abertura do protocolo de sepse e a segunda coleta após 6 horas da primeira, conforme a padronização do protocolo institucional. No Hospital B, a pesquisadora utilizou um instrumento próprio para a coleta dos sinais vitais, sendo verificado os sinais vitais e a coleta de sangue após o diagnóstico de sepse e/ou choque séptico (APÊNDICE G).

Devido a extensão e a gravidade da disfunção de órgãos sistêmicos em UTI, é preciso mensurar escores de disfunções de órgãos, sendo o SOFA, um dos mais aplicáveis nestes setores. Os escores diários podem ser calculados e utilizados para descrever o grau de disfunção de órgãos durante a permanência de um paciente na UTI e dependendo do grau de comprometimento, são atribuídos escores entre zero e 4 a cada um dos sistemas: cardiovascular, respiratório, hepático, hematológico, neurológico e renal, que somados proporcionam um escore SOFA total para previsão de risco de mortalidade quando associado a maior pontuação.

No hospital B, os pacientes internados na UTI eram avaliados a cada 24 horas quanto ao escore SOFA pela equipe médica e registrado em sistema de prontuário eletrônico informatizado. Portanto, o valor do escore SOFA coletado para o estudo foi de acordo com o momento do diagnóstico de sepse ou choque séptico e no período da inclusão do paciente no estudo, sendo registrado o valor no instrumento de coleta de dados.

Cabe destacar que no hospital A, não foram coletados os valores do escore SOFA dos pacientes com sepse e choque séptico da UTI, devido a inconsistência dos dados no prontuário eletrônico.

A coleta de sangue dos pacientes para verificação indireta dos valores de ON foi realizada simultaneamente com a aferição dos sinais vitais, após a confirmação do diagnóstico de sepse ou choque séptico. O critério diagnóstico de sepse e choque séptico dos pacientes foi de acordo com o protocolo institucional adaptado do Sepsis 3-0 (SINGER et al., 2016). O detalhamento da coleta de sangue segue aos itens abaixo.

4.4.1 Coleta de material biológico para o estudo

No hospital A, a coleta de sangue dos pacientes foi realizada pelos enfermeiros assistenciais da instituição, sendo estes treinados pela própria pesquisadora. Já no hospital B, a coleta de sangue foi realizada pela própria pesquisadora, por meio de punção venosa ou

arterial, sendo armazenados aproximadamente 3 ml de material biológico em tubos de coleta, contendo solução de heparina.

Os pacientes em uso de dispositivo invasivo para verificação da pressão arterial invasiva (PAI), o sangue foi coletado do próprio dispositivo, pois este estava conectado a uma artéria.

Para garantir a rastreabilidade do paciente e evitar desvio das amostras, após a coleta de sangue, o tubo era identificado e sinalizado de acordo com a padronização das etiquetas providenciadas para o estudo, contendo informações como o nome do paciente, data, hora da coleta e código da amostra.

No hospital A, as amostras foram identificadas com um código que se encontrava dentro do “kit de coleta Universidade de São Paulo” presentes em todas as unidades. Dentro desse kit tinha o código de identificação do tubo e os materiais de coleta de sangue como agulhas 25x7, seringas de 5ml e tubos de coleta contendo heparina. A coleta foi realizada em dois momentos, sendo utilizada a etiqueta de cor vermelha para a primeira coleta, com o mesmo código na ficha de coleta de dados do estudo e a segunda amostra com etiqueta azul, mantendo as mesmas informações da primeira (APÊNDICE H).

As amostras de sangue do hospital B, foram identificadas com uma etiqueta de cor rosa para os pacientes com o diagnóstico de sepse e uma etiqueta azul para aqueles com choque séptico (APÊNDICE I). Em seguida, estas amostras foram encaminhadas imediatamente para o laboratório central do hospital.

4.4.2 Armazenamento do material biológico coletado

Após a chegada da amostra de sangue no laboratório era registrado sua entrada em uma ficha de controle interno, com assinatura da enfermagem que entregou e o funcionário do laboratório que recebeu a amostra de sangue. O tubo contendo 3ml de sangue foi centrifugado, nos seguintes parâmetros: rotação de 3.500 rpm, por 10 minutos a temperatura de 23°C a 25°C. Ao final, o sobrenadante contendo o plasma sanguíneo foi dividido em 2 tubos (transparente) contendo 50uL em cada um deles e o restante colocado em outro tubo sem volume exato e armazenado na temperatura -20°C.

No Hospital A, a identificação desses tubos no laboratório foi realizada de acordo com o número e a cor da etiqueta. Os tubos para colocar o plasma e as etiquetas codificadas

ficavam no laboratório dentro do “kit amostras tubo USP”, respeitando as cores das etiquetas de acordo com o momento da coleta (APÊNDICE J).

No hospital B, como a coleta foi realizada e encaminhada pela própria pesquisadora, a mesma entregava ao profissional do laboratório o kit de armazenamento, contendo 2 alíquotas, identificadas com as informações dos tubos iniciais, e em seguida, após o processo de centrifugação e separação do plasma sanguíneo (APÊNDICE K), este material foi armazenado em local sinalizado como “amostras de estudo de sepse da USP”.

Cabe destacar que os equipamentos de processamento e armazenamento das amostras nos dois hospitais, possuíam os laudos de validação, manutenção preventiva e corretiva, garantindo a eficácia dos aparelhos.

As amostras permaneceram estocadas nos laboratórios dos respectivos hospitais e enviadas mensalmente ao Laboratório de Fisiologia Aplicada à Enfermagem da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (EERP/USP) para dosagem do nitrato plasmático.

4.4.3 Transporte do material biológico coletado

O transporte mensal das amostras ao laboratório de fisiologia da EERP/USP foi realizado pelas próprias pesquisadoras, em caixa térmica apropriada, com temperatura de refrigeração mantida entre 4° a 8°C e com a documentação e registro de cada amostra.

Todo procedimento e conduta técnica do transporte desse material biológico, foi pautado na RDC nº20 de 10 abril de 2014/ANVISA e no Manual da ANVISA/2015 “manual de vigilância sanitária sobre o transporte de material biológico humano para fins de diagnóstico clínico”, que descrevem sobre as diretrizes e cuidados para o transporte de amostras biológicas (BRASIL, 2014) (BRASIL, 2015).

O material biológico transportado é classificado como “Espécime Humano de Risco Mínimo” considerando que são materiais biológicos provenientes de indivíduos que foram submetidos a juízo profissional baseado em história clínica, sintomas e características individuais, que asseguram a probabilidade mínima de o material biológico conter microrganismos patogênicos (BRASIL, 2015).

A embalagem para o transporte era de forma tripla, composta por três componentes: a) embalagem primária: tubo de plástico, resistente a ruptura, com fechamento seguro e a prova de vazamento contendo o material o biológico. b) embalagem secundária: uma grade de esponja ou isopor, de forma absorvente com finalidade de conter a embalagem primária. c) embalagem terciária: uma caixa térmica rígida, resistente e dotada de dispositivo de fechamento.

A etiqueta e marcação da embalagem externa/terciária apresentava a seguinte descrição: título escrito “Espécime Humano de Risco Mínimo”, o nome do remetente (Laboratório/Hospital Santa Casa de Poços de Caldas), o destinatário (Laboratório de Fisiologia da EERP/USP) e o contato telefônico da pesquisadora.

A documentação e registro de cada amostra foi colocada dentro de um saco plástico ao lado da caixa térmica e transportadas no porta malas do veículo. A documentação ficará arquivada por 5 anos (BRASIL, 2014).

Em relação a biossegurança durante o transporte das amostras foi levado no veículo uma caixa plástica contendo EPIs, em caso de eventual acidente e/ou extravasamento do material. Os EPIs disponíveis eram luvas de procedimento, máscara comum, saco plástico e pano absorvente.

4.4.4 Dosagem dos componentes do material biológico

As dosagens de nitrato foram realizadas no laboratório de fisiologia aplicada à enfermagem da EERP/USP. Para a determinação indireta de ON plasmático, foram utilizadas as alíquotas de 50 μL de plasma que foram desproteinizadas por incubação com etanol absoluto 4°C e mantida por 30 minutos em freezer (-20°C). Posteriormente submetidas à centrifugação (10.000 rpm por 10 minutos à 23°C).

Para a medida do ON plasmático, foi utilizada a técnica de quimiluminescência NO/ozônio utilizando-se o analisador Sievers® Nitric Oxide Analyzer 280 (GE Analytical Instruments, Boulder, CO. USA).

Das amostras desproteinizadas, foi utilizado o volume de 5,0 μL , sendo injetado na câmara de reação do analisador contendo um agente redutor (0,8% de cloreto de vanádio em 1N de HCl à 95°C) que converte o nitrato em ON, em quantidades equimolares. O ON é

sugado para a câmara de quimiluminescência do analisador, que por sua vez, reage com o ozônio (O_3), formando dióxido de nitrogênio (NO_2^-).

O NO_2^- apresenta-se numa forma instável e tem a capacidade de emitir fótons que se chocam contra uma superfície fotossensível de uma célula fotomultiplicadora. O fóton emitido pela reação é detectado e convertido em sinal elétrico. A corrente de elétrons é captada, amplificada e processada por um transdutor analógico-digital, dando origem a um traçado gráfico, em que a área sob a curva gerada pela corrente elétrica corresponde à concentração de nitrato na amostra. Uma curva padrão será preparada com nitrato de sódio nas concentrações 5, 10, 15, 25, 50 e 100 μM . Os valores de nitrato foram expressos em μM .

4.5 Análise dos dados

Os dados coletados foram tabulados no programa Office Excel/2013. Em seguida, analisado no programa estatístico GraphPad Prisma 8.0.

Os resultados foram expressos como média, erro padrão da média (EPM). Foi realizado o teste de normalidade dos dados pelo *Kolmogorov-smirnovnormality test*. Para os dados paramétricos foi realizado Teste T Student e para os dados não paramétricos o Teste T Mann – Whitney. Para a correlação das variáveis foi realizado para os dados paramétricos a Correlação de Pearson e para os dados não paramétricos a Correlação de Spearman. As diferenças foram consideradas estatisticamente significativas para $p < 0,05$.

4.6 Aspectos éticos

Este estudo respeitou os preceitos éticos com seres humanos, de acordo com a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, quanto autonomia, não maleficência, beneficência, justiça e equidade (BRASIL, 2012).

Foi garantido aos participantes: confidencialidade e privacidade por meio do anonimato dos participantes e codificação dos mesmos. Foi oferecido o TCLE para todos os participantes do estudo, deixando claro que suas identidades foram preservadas, sem nenhum tipo de prejuízo ao participante, mesmo se optasse em desistir da pesquisa.

As pesquisas foram aprovadas pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de São Paulo/USP da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, sob o número 4.022.130 do projeto de pesquisa realizado no hospital A (ANEXO B) e sob o número 3.690.484 referente ao projeto no hospital B (ANEXO C).

5 Resultados

5 RESULTADOS

5.1 Análise Descritiva das Variáveis

A Tabela 01 apresenta as variáveis de caracterização da amostra.

Tabela 01 – Distribuição dos pacientes com sepse e choque séptico segundo as variáveis “gênero, “setor de internação” e “faixa etária”. Ribeirão Preto, SP (2022) (n=166).

Variável	f	%
Gênero		
Feminino	72	43,4
Masculino	94	56,6
Total	166	100
Setor de Internação		
Unidade Terapia Intensiva	102	61,4
Urgência e Emergência	46	27,7
Clínica Médica	10	6,1
Clínica Cirúrgica	4	2,4
Maternidade	4	2,4
Total	166	100
Faixa etária		
18 – 29	8	4,8
30 - 39	8	4,8
40 – 49	11	6,6
50 – 59	30	18,0
60 – 69	42	25,3
70 – 79	33	19,8
80 – 89	30	18,0
90 - 99	4	2,4
Total	166	100

Fonte: Do autor.

O gênero masculino prevaleceu com 94 (56,6%) dos pacientes, quando comparados com o gênero feminino, entre os hospitais participantes do estudo. Em relação a faixa etária

de maior prevalência foi entre 60 a 69 anos de idade e a média da idade dos pacientes foi de 64 anos, com idade mínima de 18 e máxima de 93 anos. Foi observado que 109 (65,6%) pacientes do estudo apresentavam idade maior que 60 anos.

Os pacientes com sepse e choque séptico incluídos no estudo, foram encontrados em diversos setores dos hospitais, sendo a UTI com maior número de pacientes totalizando 102 (61,4%), seguido das unidades de Urgência e Emergência (UE) com 46 (27,7%), Clínica Médica com 10 (6,1%), Clínica Cirúrgica com 4 (2,4%) e Maternidade com 4 (2,4%) pacientes.

Os diagnósticos de admissão dos pacientes identificados no prontuário médico, foram classificados de acordo com os sistemas do corpo humano, conforme mostra a tabela 02.

Tabela 02 – Distribuição dos pacientes com sepse e choque séptico segundo a variável “diagnóstico de admissão” relacionado ao sistema do corpo humano. Ribeirão Preto, SP (2022) (n=166).

Variável	f	%
Diagnóstico admissão		
Sistema neurológico	10	6,02
Sistema tegumentar	16	9,6
Sistema respiratório	60	36,1
Sistema cardiovascular	5	3,01
Sistema imunológico	5	3,01
Sistema urinário	32	19,2
Sistema gastrointestinal	22	13,4
Outras patologias	16	9,6
Total	166	100

Fonte: Do autor

As patologias do sistema respiratório foram mais prevalentes na admissão, totalizando 60 (36,1%) pacientes, seguido do sistema urinário com 32 (19,2%).

As doenças crônicas foram categorizadas nos sistemas do corpo humano, conforme descrito na tabela 03. Foi possível observar que 121 (72,8%) dos pacientes apresentavam doença crônica e 45 (27,1%) não tinham.

Tabela 03 - Distribuição da categorização das doenças crônicas de acordo com os sistemas do corpo humano, dos pacientes com sepse e choque séptico. Ribeirão Preto, SP (2022) (n=166).

Variável	f	%
Sistemas do Corpo Humano		
Sistema cardiovascular	70	57,8
Sistema endócrino	12	9,9
Sistema respiratório	9	7,5
Sistema nervoso	6	4,9
Sistema renal	4	3,3
Outros*	6	4,8
Total	166**	100

Fonte: Do autor. * outros: infecção viral, neoplasia, obesidade, etilismo ** Pacientes com mais de duas doenças crônicas.

As doenças crônicas relacionadas ao sistema cardiovascular foram mais prevalentes, totalizando 70 (57,8%) pacientes, seguido do sistema endócrino com 12 (9,9%). A hipertensão arterial foi a doença crônica mais prevalente do sistema cardiovascular, enquanto a diabetes mellitus foi mais frequente dentre as doenças do sistema endócrino.

A necessidade de medicações antitérmicas, anti-inflamatórias e vasopressores variavam de acordo com as condições clínicas e evolução dos pacientes com diagnóstico de sepse ou choque séptico. Foi possível observar que 121 (72,9%) pacientes utilizaram algum tipo de medicação antitérmica, 40 (24,0%) usaram anti-inflamatório e 96 (57,8%) utilizaram medicação vasopressor, como descrito na tabela 04.

Tabela 04 - Distribuição dos pacientes com sepse e choque séptico que usaram medicamentos antitérmicos, anti-inflamatório e vasopressor. Ribeirão Preto, SP (2022) (n=166).

Variável	f (%)		
	Sim	Não	Total
Medicamento Antitérmico	121 (72,9)	45 (27,1)	166 (100)
Tipo de Antitérmico			
Dipirona	119 (71,6)	47 (28,3)	166 (100)
Paracetamol	2 (1,2)	164 (98,7)	166 (100)
Medicamento Anti-inflamatório	40 (24,0)	126 (75,9)	166 (100)
Tipo de Anti-inflamatório			
Cetoprofeno	2 (1,2)	164 (98,7)	166 (100)
Dexametasona	13 (7,8)	153 (92,1)	166 (100)
Hidrocortisona	17 (10,2)	149 (89,7)	166 (100)
Dexametasona/Hidrocortisona	1 (0,6)	165 (99,3)	166 (100)
Prednisona	1 (0,6)	165 (99,3)	166 (100)
Metilprednisona	6 (3,6)	160 (96,3)	166 (100)
Medicamento Vasopressor			
Noradrenalina	96 (57,8)	70 (42,1)	166 (100)

Fonte: Do autor

A medicação antitérmica mais utilizada entre os pacientes foi a dipirona com uma taxa de utilização de 119 (71,6%). Já os anti-inflamatórios mais utilizados foram os corticosteróides, como hidrocortisona em 17 (10,2%) pacientes, dexametasona em 13 (7,8%) e metilprednisona em 6 (3,6%).

Em relação ao uso de medicamento vasopressor, noradrenalina, observou-se que foi utilizada em 96 (57,8%) pacientes com uma dosagem entre 0,5 a 1,0 mcg, em 39 (40%) destes pacientes. Cabe destacar que tivemos um total de 68 pacientes com choque séptico. Pode-se inferir, que a noradrenalina foi utilizada em alguns pacientes com diagnóstico de sepse sem a presença do choque refratário.

O diagnóstico de sepse foi mais prevalente entre os pacientes, totalizando 98 (59,1%) e uma frequência de 68 (40,9%) pacientes com choque séptico. Na Tabela abaixo, descreve a distribuição dos pacientes de acordo com o diagnóstico e os seus desfechos de alta e óbito.

Tabela 05 - Distribuição dos pacientes com diagnóstico de sepse e choque séptico e os seus desfechos (alta e óbito). Ribeirão Preto, SP (2022) (n=166).

Variável	f (%)		
	Sepse	Choque Séptico	Total
Total de pacientes	98 (59,1)	68 (40,9)	166 (100)
Alta hospitalar	43 (43,8)	10 (14,7)	53 (31,9)
Óbito	55 (56,1)	58 (85,2)	113 (68,1)
Total	98 (100)	68 (100)	166 (100)

Fonte: Do autor

Observa-se que a mortalidade foi alta entre os pacientes com uma frequência de 113 (68,1%) do total dos pacientes. Ao analisarmos o desfecho entre os pacientes com sepse e choque séptico, a mortalidade também foi mais prevalente e cabe destacar que pacientes com choque séptico morreram mais quando comparado aos pacientes com sepse.

Em relação ao tempo de permanência hospitalar em dias após o diagnóstico de sepse, observou-se uma média de permanência de 24 dias para aqueles que tiveram alta hospitalar e 17 dias para os que evoluíram a óbito. Porém os pacientes que evoluíram ao choque séptico, apresentaram uma média de 28 dias para os de alta hospitalar e 11 dias para os que foram a óbito.

A mortalidade entre os gêneros dos pacientes foi maior no masculino quando comparado ao gênero feminino, com uma frequência de mortalidade de 71 (75,5%) pacientes, conforme descreve a tabela 06. Porém cabe destacar que o gênero masculino também foi mais frequente entre os pacientes incluídos no estudo.

Tabela 06 - Distribuição por gênero dos pacientes e os seus desfechos (alta e óbito). Ribeirão Preto, SP (2022) (n=113).

Variável	f (%)		
	Feminino	Masculino	Total
Total de pacientes	72 (43,4)	94 (56,6)	166 (100)
Óbito	42 (58,3)	71 (75,5)	113 (68,1)
Alta hospitalar	30 (41,6)	23 (24,4)	53 (31,9)
Óbito	72 (100)	94 (100)	166 (100)

Fonte: Do autor.

As topografias de infecção determinadas pelo médico após o diagnóstico de sepse e choque séptico, estão descritas na tabela 07.

Tabela 07 - Distribuição das topografias de infecção nos pacientes com sepse e choque séptico. Ribeirão Preto, SP (2022) (n=166).

Variável	F	%
Topografia de Infecção		
Infecção respiratória/Bacteriana	74	44,5
Infecção respiratória/Viral	24	14,4
Infecção urinária	40	24,0
Infecção abdominal	19	11,4
Infecção de pele e partes moles/cutânea	7	4,21
Infecção de corrente sanguínea	1	0,60
Infecção óssea/articular	1	0,60
Total	166	100

Fonte: Do autor.

As infecções do trato respiratório foram mais prevalentes, totalizando 98 (58,9%) pacientes, sendo que 74 (44,5%) estavam relacionados a sepse/choque séptico do trato respiratório por infecção bacteriana e 24 (14,4%) com sepse/choque séptico por infecção viral, seguido das urinárias e abdominais.

Ao analisar a mortalidade dos pacientes por topografia, as infecções abdominais tiveram maior taxa de mortalidade 17 (89,4%) seguido das infecções respiratórias. Dentre as infecções respiratórias, os pacientes com infecção viral morreram mais quando comparados àqueles com infecção bacteriana, conforme descrito na Tabela 08.

Tabela 08 - Distribuição dos óbitos por topografia de infecção dos pacientes. Ribeirão Preto, SP (2022) (n=113).

Variável	f (%)	
	Nº de casos	Óbitos
Topografia de Infecção		
Infecção respiratória/Bacteriana	74 (44,5)	51 (45,1)
Infecção respiratória/Viral	24 (14,4)	19 (16,8)
Infecção urinária	40 (24,0)	21 (18,5)
Infecção abdominal	19 (11,4)	17 (15,4)
Infecção de pele e partes moles/cutânea	7 (4,21)	3 (2,6)
Infecção de corrente sanguínea	1 (0,60)	1 (0,88)
Infecção óssea/articular	1 (0,60)	1 (0,88)
Total	166 (100)	113 (100)

Fonte: Do autor.

Os pacientes incluídos estudo, foram provenientes de dois hospitais participantes. A distribuição dos pacientes e o desfecho de óbito por hospital está descrita na tabela 09.

Tabela 09 - Distribuição dos pacientes e desfecho óbito separados por hospital participante do estudo. Ribeirão Preto, SP (2022) (n=113).

Variável	f (%)	
	Pacientes por hospital	Óbitos por hospital
Hospital A	104 (62,6)	64 (61,5)
Hospital B	62 (37,4)	49 (79,0)
Total	166 (100)	113 (100)

Fonte: Do autor.

O desfecho óbito entre os pacientes do estudo foi maior quando comparado com a alta hospitalar. E ao analisar a taxa de mortalidade entre os hospitais participantes, o hospital B apresentou maior mortalidade com uma taxa de 79,0%.

Observou-se que 120 (72,2%) pacientes receberam antimicrobiano direcionado de acordo com o foco de infecção. Esses antimicrobianos direcionados, foram categorizados de

acordo com suas classes, conforme descrito na tabela 10. Porém 46 (27,7%) pacientes receberam antimicrobianos empiricamente de amplo espectro, como meropenem e vancomicina, pois apresentaram suspeita de sepse sem foco definido no momento da abertura do protocolo de sepse.

Tabela 10 - Distribuição dos pacientes com sepse e choque séptico que utilizaram antibióticos direcionados ao foco de infecção. Ribeirão Preto, SP (2022) (n=166).

Variável	f	%
Classe dos Antimicrobianos		
Cefalosporina 1ª geração	1	0,83
Cefalosporina 3ª geração	36	30,0
Cefalosporina 4ª geração	26	21,6
Carbapenêmicos	27	22,5
Penincilinas	13	10,8
Polimixinas	10	8,3
Glicopetídeo	4	3,3
Macrolídeos	1	0,83
Aminoglicosídeo	1	0,83
Oxazolidinona	1	0,83
Total	120	100

Fonte: Do autor.

A classe de antimicrobiano mais utilizada foram as cefalosporinas, sendo a de 3ª geração mais frequente com 36 (30%) pacientes, com destaque do antimicrobiano ceftriaxona. Em seguida a classe dos carbapenêmicos em 27 (22,5%) dos pacientes com maior frequência o antimicrobiano meropenem, e a classe das cefalosporinas de 4ª geração em 26 (21,6%) dos pacientes sendo que o cefepime foi o mais prevalente.

Na suspeita ou confirmação do diagnóstico de sepse, culturas em diferentes locais são coletadas para apoiar a confirmação clínica de infecção. Os tipos de culturas que foram coletadas nos pacientes com sepse e choque séptico, estão descritos na Tabela 11.

Tabela 11 - Distribuição das culturas realizadas nos pacientes com sepse e choque séptico. Ribeirão Preto, SP (2022) (n=166).

Variável	Coletado f (%)		Resultado f (%)	
	Sim	Não	Positivo	Negativo
Culturas coletadas				
Hemocultura	106 (63,8)	60 (36,1)	39 (36,7)	67 (63,2)
Urocultura	98 (59,0)	68 (49,9)	49 (50,0)	49 (50,0)
Secreção traqueal	68 (40,9)	98 (59,0)	65 (95,5)	3 (4,41)
Secreção cutânea	2 (1,2)	164 (98,7)	2 (100)	0 (0,0)
Líquido abdominal	9 (5,42)	157 (94,5)	9 (100)	0 (0,0)
Líquido pleural	1 (0,60)	165 (99,3)	1 (100)	0 (0,0)
Abscesso	1 (0,60)	165 (99,3)	1 (100)	0 (0,0)

Fonte: Do autor.

Dentre os locais de culturas coletadas, observa-se que os locais de maior frequência foram as hemoculturas com 106 (63,8%), urocultura em 98 (59,0%) pacientes e secreção traqueal com 68 (40,9%).

A maioria dos pacientes foram submetidos a coleta de hemocultura, sendo que mais da metade deles obtiveram o resultado negativo (63,2%). Porém em relação a positividade dos resultados das culturas, a secreção traqueal foi o material de coleta com uma taxa de positividade de quase 100%, ou seja, de 68 pacientes observou-se que 65 (95,5%) deles apresentaram um microrganismo na secreção traqueal.

Os microorganismos foram classificados de acordo com o processo químico denominado coloração de Gram, realizado no laboratório de microbiologia clínica dos hospitais participantes do estudo. A distribuição dos microorganismos de acordo com o Gram, estão descritos na Tabela 12.

Tabela 12 - Distribuição dos microorganismos quanto a classificação da coloração do Gram: Gram positivos e Gram negativos, e os fungos encontrados nos pacientes com sepse e choque séptico. Ribeirão Preto, SP (2022) (n=166).

Variável	f (%)			Total
	Bactérias Gram negativas	Bactérias Gram positivas	Fungos	
Hemocultura	26 (66,6)	13 (33,3)	0 (0)	39 (100)
Urocultura	31 (63,2)	4 (8,1)	14 (28,5)	49 (100)
Secreção traqueal	43 (66,1)	18 (27,6)	4 (6,15)	65 (100)
Secreção abdominal	5 (55,5)	4 (44,4)	0 (0)	9 (100)
Secreção cutânea	1 (50)	1 (50)	0 (0)	2 (100)
Líquido pleural	1 (100)	0 (0)	0 (0)	1 (100)
Cultura de abscesso	0 (0)	1 (100)	0 (0)	1 (100)

Fonte: Do autor.

Os microorganismos “gram negativos” foram mais prevalentes nas coletas de secreção traqueal, seguido da urocultura e hemocultura. Dentre eles, a principal bactéria Gram negativa foi a *Klebsiella pneumoniae* seguida da *Escherichia coli*. As bactérias Gram positivas também estiveram presente nos locais de coleta, sendo que o *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus epidermidis* foram os mais encontrados na secreção traqueal, seguido da urocultura e hemocultura.

Do total de pacientes com presença de microorganismos nas culturas, observou-se que 18 (10,8%) deles apresentaram o fungo *Candida albicans* nas culturas de urocultura e secreção traqueal, porém 14 (77,7%) desses pacientes, a presença desse fungo foi associada a uma coinfeção, considerando um microrganismo oportunista nos pacientes com sepse e choque séptico já infectados por outros agentes bacterianos.

5.2 Análise Inferencial das Variáveis

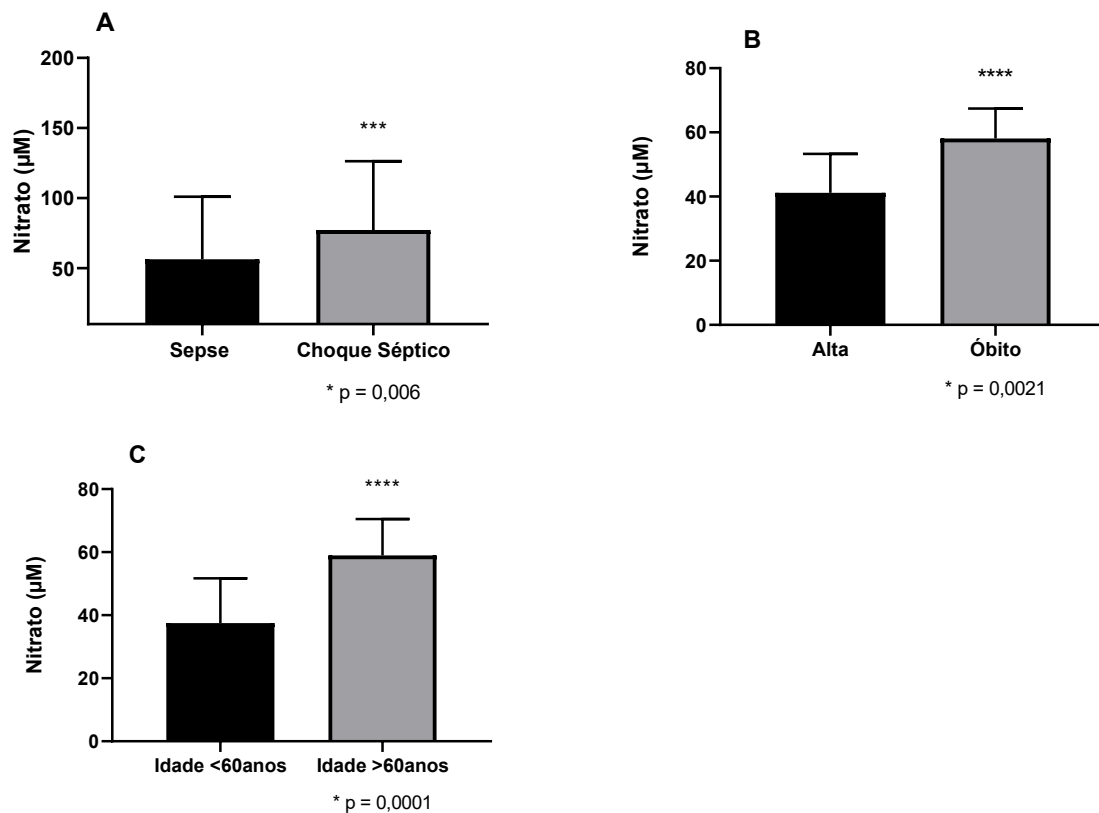
Os resultados estatísticos foram expressos como média, desvio padrão da média (MDS). Foi realizado o teste de normalidade dos dados pelo *Kolmogorov smirnov*. Para os testes de comparação entre grupos foram utilizados o Teste *T-Student* para os dados paramétricos e o Teste *T-Mann Whitney* para os dados não paramétricos. Para a correlação das variáveis foram utilizados o teste de Correlação de *Pearson* para os dados paramétricos a

Correlação de *Spearman* para os dados não paramétricos. As diferenças foram consideradas estatisticamente significativas para $p < 0,05$.

5.2.1 Comparação entre as concentrações plasmáticas de nitrato em pacientes que receberam diagnóstico de sepse e choque séptico, o desfecho clínico e a faixa etária (n=166).

Ao analisarmos as concentrações plasmáticas de nitrato nos pacientes, observamos que aqueles com diagnóstico de choque séptico (M_d 65,74) apresentavam concentrações elevadas em relação aos pacientes com sepse (M_d 44,04) ($p < 0,05$). Observou-se também maiores concentrações plasmáticas de nitrato nos pacientes que foram a óbito (M_d 58,07), aqueles com mais de 60 anos de idade (M_d 58,97) ($p < 0,05$).

Figura 3 - Comparação entre as concentrações plasmáticas de nitrato em pacientes com sepse e choque séptico, desfecho clínico e a faixa etária.

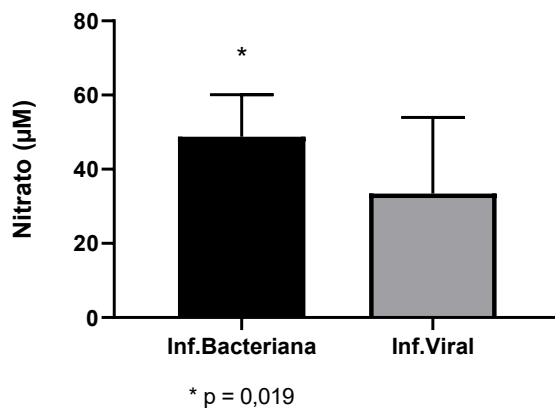


Fonte: Do autor. As barras representam a média (μ) e desvio padrão da média. $*p < 0,05$. (A) Comparação entre as concentrações plasmáticas de nitrato em pacientes com sepse e choque séptico ($***p = 0,006$). (B) Comparação entre as concentrações plasmáticas de nitrato com o desfecho clínico dos pacientes com sepse e choque séptico ($****p = 0,0021$). (C) Comparação entre as concentrações plasmáticas de nitrato em pacientes com sepse e choque séptico e a faixa etária ($****p = 0,0001$). Teste *T-Student* e Teste *T-Mann Whitney*.

5.2.2 Comparação entre as concentrações plasmáticas de nitrato em pacientes com diagnóstico de sepse e choque séptico e a topografia de infecção respiratória (n=166).

Os pacientes com sepse e choque séptico por infecções da topografia respiratória, quando comparamos as infecções respiratórias bacterianas (M_d 48,77) e virais (M_d 33,45), foi possível observar que os pacientes com infecções bacterianas apresentaram maior nível de concentração plasmática de nitrato ($p < 0,05$).

Figura 4 - Comparação entre as concentrações plasmáticas de nitrato em pacientes com sepse e choque séptico e a topografia de infecção respiratória.



Fonte: Do autor. As barras representam a média (μ), desvio padrão da média. * $p < 0,05$. Comparação entre as concentrações plasmáticas de nitrato em pacientes com sepse e choque séptico por topografia de infecção respiratória (** $p = 0,0019$). Teste *T-Student* e Teste *T-Mann Whitney*.

5.2.3 Correlação entre a concentração plasmática de nitrato e os sinais vitais dos pacientes com diagnóstico de sepse e choque séptico (n=270).

A temperatura corporal, a pressão arterial diastólica e a pressão arterial média tiveram uma correlação negativa, com a concentração plasmática de nitrato coletada dos pacientes com diagnóstico de sepse e choque séptico.

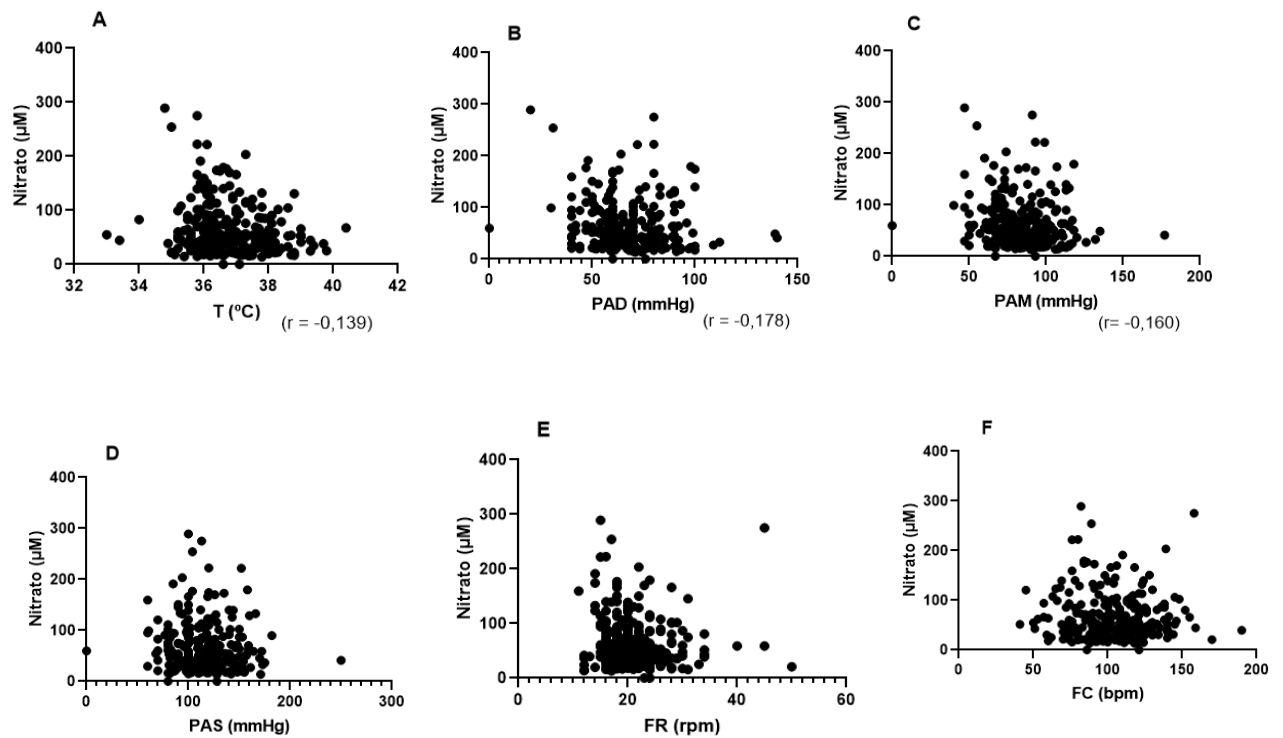
Esses dados de correlação negativa nos mostram, que quanto menor a temperatura corporal dos pacientes, maior a concentração plasmática de nitrato ($r = -0,139$). Da mesma forma, que quanto menor a pressão arterial diastólica maior a concentração plasmática de nitrato ($r = -0,178$).

A pressão arterial média foi calculada após multiplicar a pressão diastólica por 2 e em seguida, somado ao valor da pressão sistólica e o resultado da somatória dividido por 3. Os

valores da pressão arterial média foram correlacionados com a concentração plasmática de nitrato e foi observado que quanto menor a pressão arterial média maior a concentração plasmática de nitrato na corrente sanguínea ($r = -0,160$).

Os sinais vitais mensurados como a pressão arterial sistólica, a frequência respiratória e a frequência cardíaca, não tiveram correlação com a concentração plasmática de nitrato nos pacientes com diagnóstico de sepse e choque séptico.

Figura 5 - Correlação entre a concentração plasmática de nitrato e os sinais vitais dos pacientes com diagnóstico de sepse e choque séptico.



Fonte: Do autor. A. Temperatura T (°C): correlação inversa ($r = -0,139$). B. Pressão Arterial Diastólica (PAD): correlação inversa ($r = -0,178$). C. Pressão Arterial Média (PAM): correlação inversa ($r = -0,160$). D. Pressão Arterial Sistólica (PAS), E. Frequência respiratória (FR) e F. Frequência cardíaca (FC): não houveram correlação entre as variáveis. Teste de Correlação de *Pearson* e Correlação de *Spearman*.

5.2.4 Correlação entre a concentração plasmática de nitrato e os exames laboratoriais realizados nos pacientes com sepse e choque séptico (n= 166).

Alguns exames laboratoriais são coletados após suspeita ou confirmação da sepse para avaliar a disfunção orgânica e conduzir o manejo do tratamento da sepse. Nesse estudo, foi possível correlacionar a concentração plasmática de nitrato com alguns dos marcadores coletados na abertura do protocolo de sepse.

O lactato arterial apresentou uma correlação positiva com a concentração plasmática de nitrato, ou seja, quanto maior o nível de lactato maior a concentração de nitrato ($r=0,224$).

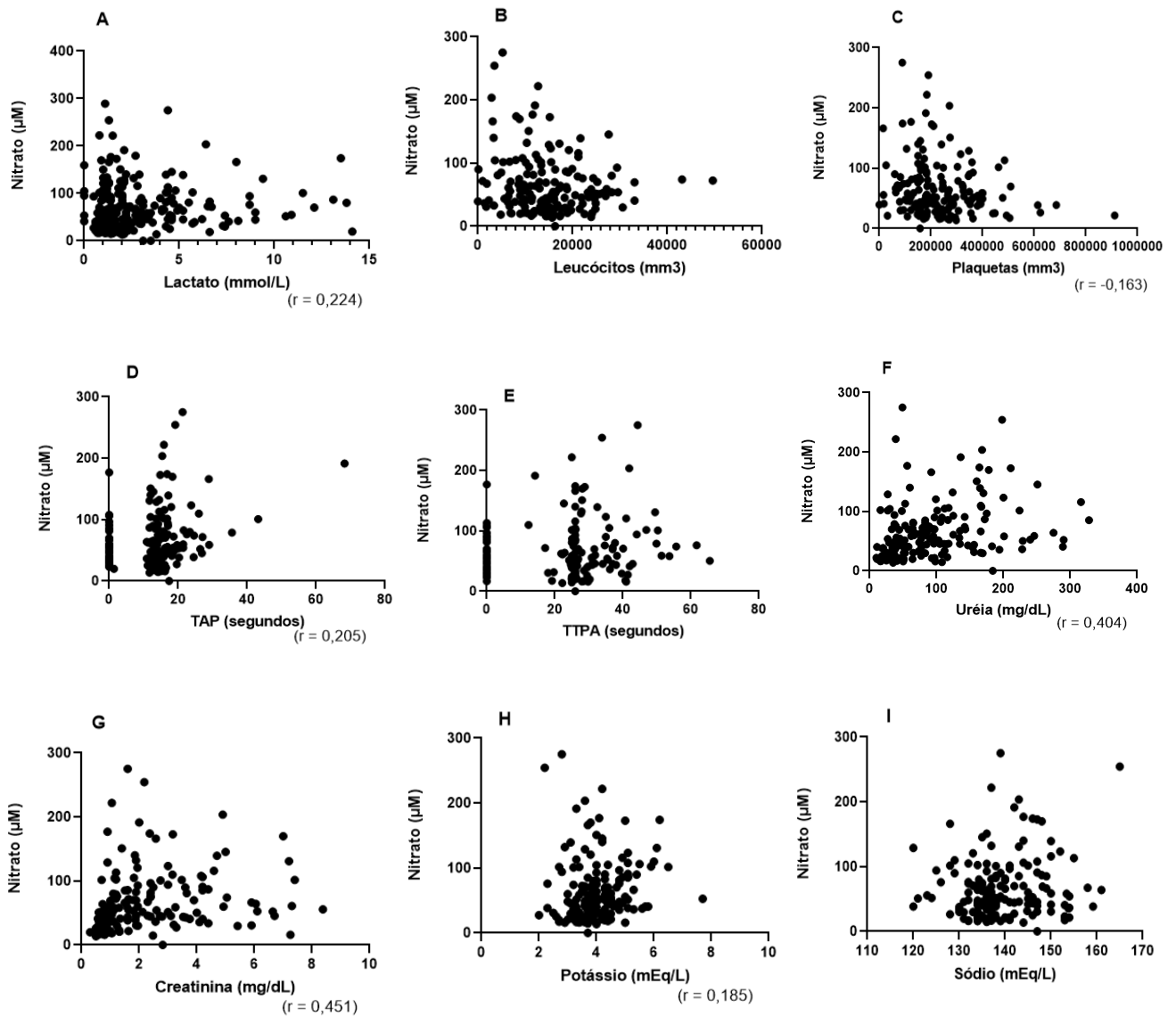
No hemograma completo os leucócitos não tiveram correlação significativa com a concentração plasmática de nitrato, porém com as plaquetas houve uma correlação negativa, sendo que quanto mais baixo os valores das plaquetas maior é a concentração plasmática de nitrato ($r = -0,163$).

Os fatores de coagulação também são mensurados na sepse avaliando as atividades de coagulação sanguínea. Cabe destacar que quanto maior o tempo da atividade de protrombina (TAP) maior o risco de sangramento nos pacientes, observando no presente estudo uma correlação positiva ($r= 0,205$) do TAP com a concentração plasmática de nitrato, sendo que quanto maior o valor de TAP maior a concentração plasmática de nitrato. Já o Tempo de Tromboplastina Parcial Ativado (TTPA) que mede a via intrínseca de coagulação, não houve correlação com a concentração plasmática de nitrato.

Em relação aos marcadores renais, a ureia e a creatinina, foi possível observar que quanto maior os valores de ureia e creatinina maior é o nível de concentração plasmática de nitrato na corrente sanguínea, resultando em uma correlação positiva ($r = 0,404$; $r= 0,451$).

Os eletrólitos de importância clínica na manutenção da homeostase e equilíbrio eletrolítico no organismo, são sódio e potássio. O Sódio (Na) não obteve correlação com a concentração plasmática de nitrato, porém observou-se que quanto maior os valores de Potássio (K) maior os níveis de concentração plasmática de nitrato, resultando em uma correlação positiva ($r = 0,185$).

Figura 6 - Correlação entre a concentração plasmática de nitrato e os exames laboratoriais realizados nos pacientes com sepse e choque séptico.



Fonte: Do autor. A. Lactato: correlação direta ($r= 0,224$). B. Leucócitos: não houve correlação entre as variáveis. C. Plaquetas: correlação inversa ($r= -0,163$). D. TAP - Tempo da Atividade Protrombina: correlação direta ($r=0,205$). E. TTPA - Tempo de Tromboplastina Parcial Ativado não houve correlação entre as variáveis. F. Ureia: correlação direta ($r=0,404$). G. Creatinina: correlação direta ($r=0,451$). H. Potássio: correlação direta ($r=0,185$). I. Sódio: não houve correlação entre as variáveis. Teste de Correlação de *Pearson* e Correlação de *Spearman*.

6 Discussão

6 DISCUSSÃO

Os achados deste estudo evidenciaram maiores concentrações plasmáticas de nitrato em pacientes com piores prognósticos e desfechos, e correlação com os sinais vitais e exames laboratoriais relevantes de apoio diagnóstico, em pacientes com sepse e choque séptico.

Foi possível observar uma correlação entre o nitrato plasmático e alguns exames laboratoriais realizados em pacientes sépticos, que implicam a presença de disfunção orgânica. Essa correlação positiva evidenciou o aumento do nitrato no sangue quando os pacientes apresentavam maiores níveis de concentrações de lactato plasmático, ureia, creatinina, potássio e tempo de protrombina. A plaquetopenia também foi observada em pacientes com maiores concentrações de nitrato. Cabe destacar que somente os leucócitos, sódio e o tempo de tromboplastina parcial ativada não apresentaram correlação com o nitrato.

Dentre os sinais vitais, a temperatura corporal, a pressão diastólica e a pressão arterial média se correlacionaram com o nitrato plasmático evidenciando que quanto maior a concentração de nitrato menor foram os valores desses sinais vitais. Porém, a frequência respiratória, a frequência cardíaca e a pressão arterial sistólica, não se correlacionaram com o nitrato dos pacientes com sepse e choque séptico.

Em relação as características demográficas dos pacientes com sepse e choque séptico, foi encontrado a maior prevalência do sexo masculino corroborando com outros estudos (LEE et al., 2012; YOO et al., 2015; KUSHIMOTO et al., 2013; SUNDÉN-CULLBERG et al., 2017; (PINTO, et al., 2021), e maior mortalidade em pacientes do sexo masculino, dado este semelhante em outras pesquisas (VOLPATI; PRADO; MAGGI, 2019; DUARTE et al., 2019).

Em um estudo realizado com pacientes sépticos em unidade de terapia intensiva (UTI), mostrou uma incidência significativamente menor de sepse e choque séptico em pacientes do sexo feminino entre 60 a 79 anos, sendo que todos os pacientes do sexo feminino encaminhados à UTI apenas 7,6% desenvolveram sepse e choque séptico, enquanto 10,4% de todos os pacientes do sexo masculino sofreram de sepse ou choque séptico (WICHMANN et al., 2000).

A prevalência da faixa etária foi entre 60 a 69 anos, assim como outros estudos também acharam dados semelhantes (FREITAS et al., 2021; CORREA et al., 2019). No que concerne a prevalência de idosos nessa pesquisa, a sepse é comum em pacientes com idade acima de 60 anos, pois há evidência de serem mais susceptível aos quadros infecciosos devido

a uma redução na imunidade inata, aumentando, dessa forma, a suscetibilidade destes aos processos infecciosos (FREITAS et al., 2021).

Os dados do presente estudo, observaram que 72,8% dos pacientes apresentaram comorbidades na sua admissão, sendo mais prevalente as doenças crônicas do sistema cardiovascular, visto também que os diagnósticos de admissão mais frequentes estavam relacionados ao sistema respiratório e urinário.

Em estudos multicêntricos realizados em pacientes com sepse admitidos nas UTIs em diversos países, observaram que as doenças respiratórias e cardiovasculares eram os motivos de maior incidência na admissão desses pacientes (LEE et al., 2012; VINCENT et al., 2009).

As comorbidades mais frequentes entre os pacientes do estudo, foram as doenças hipertensão arterial sistólica (HAS) e diabetes mellitus (DM), dados que corroboram com outro estudo realizado em uma UTI, relatando também maior frequência das patologias de HAS (45,4%) e DM (28,1%) entre os pacientes sépticos (PINTO, et al., 2021).

Pacientes com sepse internados em UTI frequentemente apresentam comorbidades que podem impactar nos resultados clínicos desses pacientes. Alguns estudos relatam que comorbidades como HAS, DM e neoplasias, são frequentes encontrados em pacientes com sepse e choque séptico (BARROS; MAIA; MONTEIRO, 2016; FREITAS et al., 2021). Assim como, pessoas de idade avançada, sexo masculino, raça negra e comorbidades preexistentes são particularmente propensas a desenvolver sepse (MAYR; YENDE; ANGUS, 2014).

Em relação ao setor de ocorrência da sepse, evidenciou que mais de 60% dos pacientes com sepse e choque séptico encontravam-se na UTI, seguido das unidades de urgência e emergência (UE). Estudos envolvendo pacientes sépticos são frequentemente realizados em UTI e UE, inferindo que as ocupações de leitos nesses setores são destinadas à pacientes com sepse e choque séptico (ZANON, et al., 2008; REINER et al., 2020; DUARTE et al., 2019; FREITAS et al., 2021).

Diversos pacientes atendidos em unidades de UE que necessitam de imediata transferência para a UTI, já são admitidos com o diagnóstico de sepse provenientes de outra instituição, como evidencia o estudo realizado em um hospital terciário que 51,1% foram admitidos com sepse encaminhados por outros serviços e 48,9% dos pacientes desenvolveram sepse durante a hospitalização no hospital terciário (SANTOS et al., 2019).

Embora os pacientes sépticos transferidos à UTI são provenientes da unidade de UE, observa-se em um estudo uma prevalência maior de pacientes com sepse encaminhados de setores de internações (43,9%), seguidos das unidades de UE (42,9%) (PINTO, et al., 2021).

Pacientes com sepse internados em UTI, apresentam risco de morte cinco vezes maior, além de tempo de permanência duas vezes mais longo que pacientes sem sepse. E mais da metade dos pacientes admitidos com diagnóstico de sepse desenvolvem choque séptico e se relaciona com maior risco de mortalidade (MORELLO et al., 2019).

Em reforço a esse risco de mortalidade, um estudo evidenciou que a presença de sepse na admissão à UTI se associou com risco de morrer no hospital após alta da UTI e os pacientes que tiveram alta após episódio de bacteremia foram os que apresentaram maior risco de mortalidade, destacando uma associação maior do risco de morte na enfermaria para os focos de infecção respiratória ou abdominal (AGUIAR; MATEUS; PEREIRA, 2019).

A topografia de infecção mais comum entre os pacientes com sepse e choque séptico, foram o trato respiratório, seguido do trato urinário e abdominal. As sepSES do trato respiratório foram mais prevalentes e as infecções bacterianas quando comparadas com as infecções virais, foram mais frequentes. Alguns estudos também evidenciaram o foco pulmonar como topografia mais comum em pacientes com sepse (BRASIL et al., 2022; PINTO, et al., 2021; DREWRY et al., 2015; KUSHIMOTO et al., 2013).

Cabe destacar, que no banco de dados brasileiros apresentado no relatório de 2021 do Instituto Latino Americano de Sepse (ILAS), é relatado que o trato respiratório é o mais prevalente entre as infecções, seguido do urinário e abdominal (ILAS, 2021).

Dados internacionais são semelhantes ao presente estudo, relatando que dos padrões de infecção de pacientes sépticos internados em UTIs em todo o mundo, são os pulmões (64%), abdômen (20%), corrente sanguínea (15%) e trato urinário (14%) (VINCENT et al., 2009).

Na prática clínica, a coleta de culturas é necessária para apoiar a confirmação diagnóstica de infecção de todos os pacientes com suspeita de sepse ou choque séptico independente do foco infeccioso, e de acordo com as recomendações da SSC-21 (*Surviving Sepsis Campaign*) as culturas microbiológicas de rotina apropriadas, inclui pelo menos duas amostras de hemoculturas realizadas antes de iniciar a terapia antimicrobiana em pacientes com suspeita de sepse ou choque séptico, se isso não resultar em atraso substancial no início dos antimicrobianos (SALOMAO et al., 2011; EVANS et al., 2021).

Observa-se a hemocultura como a amostra mais coletada entre os pacientes com sepse e choque séptico, totalizando uma coleta de 106 (63,8%) pacientes sendo que somente 39 (36,7%) das culturas eram positivas com maior prevalência das bactérias Gram negativas. Há estudo que corrobora com nossos dados, evidenciando maior prevalência de hemocultura com resultados positivos para bactérias Gram negativas (BORGES et al., 2018), mas há outro que

mostra resultados com bactérias Gram positivas principalmente do tipo *Staphylococcus coagulase-negativo* (MORELLO et al., 2019).

Porém, pacientes com sepse e culturas negativas vem crescendo constantemente na última década, pois observa-se o status de cultura negativa um preditor independente de mortalidade, ou seja, pacientes com sepse e cultura negativa apresenta um risco de morte de 25% menor em comparação com os pacientes com cultura positiva (GUPTA et al., 2016).

Cabe destacar, no presente estudo, que a sepse do trato respiratório foi mais prevalente entre os pacientes, com coleta de secreção traqueal em quase 50% deles e com uma taxa de positividade de 95,5%, com predominância de bactérias (bacilos) Gram negativas. Uma elevada frequência bacteriana por Gram negativas são frequentemente encontradas em pacientes com sepse internados em UTI quando comparados com bactérias Gram positivas (BARROS; MAIA; MONTEIRO, 2016; DREWRY et al., 2015; VINCENT et al., 2009).

Embora as sepse de foco abdominal foram encontradas com menor frequência entre os pacientes, essa topografia de infecção obteve a maior incidência de óbitos e 100% de positividade das culturas quando coletadas, observando maior prevalência das bactérias Gram negativas.

A mortalidade de pacientes com sepse de foco abdominal na UTI, pode estar relacionada com a idade acima de 60 anos e aqueles que evoluem ao choque séptico (VOLPATI; PRADO; MAGGI, 2019). Há também um estudo que obteve maior prevalência de sepse de foco abdominal seguido de sepse respiratória, porém não estava associado com a mortalidade dos pacientes (YOO et al., 2015).

A aquisição de infecção que evoluem para sepse do trato respiratório e abdominal pode estar relacionada principalmente a elevada microbiota endógena do trato respiratório e digestivo. Nesse sentido quando há desequilíbrio da homeostase pode facilitar a probabilidade de infecções em pacientes imunocomprometidos (BARROS; MAIA; MONTEIRO, 2016).

Em relação ao diagnóstico de sepse e choque séptico entre os pacientes, os dados do presente estudo, evidenciaram maior prevalência de pacientes com sepse (59,1%). Foi possível observar que 40% do total dos pacientes do estudo apresentaram quadro clínico com agravamento da sepse, nossos dados corroboram com outros estudos que relatam taxas de pacientes com choque séptico entre 40 a 50% (KUSHIMOTO et al., 2013; PINTO, et al., 2021).

Altas taxas de mortalidade são evidenciadas em pacientes com sepse internados em UTI (REINER et al., 2020), sendo que pacientes com sepse evoluem rapidamente ao choque séptico observando alta taxa de mortalidade nesses pacientes (BORGES et al., 2018).

De acordo com a última definição de Sepse (Sepsis-3) a sepse é definida como uma disfunção orgânica com risco de vida causada por uma resposta desregulada do hospedeiro à infecção (SINGER et al., 2016). Uma condição clínica que requer cuidados intensivos, e também considerada um desafio médico mundial e uma das principais causas de morte na UTI (ZANON, 2008).

Um aumento progressivo vem ocorrendo do número de casos de sepse nas UTIs em todas as regiões brasileiras, como mostrou um estudo com dados de 190.999 pacientes hospitalizados com a participação de cerca de 30% dos leitos de UTI adulto no Brasil, com uma taxa de pacientes com sepse de 19,4% do total de internações em 2010 para 25,2% em 2016 (LOBO et al., 2019).

Quanto ao desfecho mortalidade, mais da metade (68,1%) dos pacientes do presente estudo foram a óbito, em contrapartida outro estudo relata uma taxa de 90% de óbito dos pacientes (BRASIL et al., 2022). A mortalidade de pacientes com choque séptico foi maior quando comparado aos pacientes com sepse, totalizando uma taxa de 85,2%. Sabe-se que pacientes em choque séptico apresentam alto risco de mortalidade, como mostram alguns estudos com maior prevalência de óbitos em pacientes com choque séptico (PINTO, et al., 2021; KUSHIMOTO et al., 2013).

Outro estudo que buscou conhecer o desfecho clínico e os fatores de risco associados ao óbito em pacientes com sepse em UTI, encontrou uma importante prevalência e mortalidade associada à sepse. Ressaltam também que os pacientes graves de UTI estão expostos a infecções e a sepse, o que leva a complicações importantes que podem comprometer a continuidade da vida e causam importante impacto econômico e social (REINER et al., 2020)

Neste sentido, um estudo realizado em UTI revelou uma taxa menor de óbitos (39%) em pacientes com sepse, porém esses pacientes tiveram um risco de cinco vezes maior de morte e uma permanência duas vezes mais longa na UTI quando comparado com os pacientes sem sepse. Além disso, mais da metade dos pacientes admitidos com diagnóstico de sepse desenvolveram choque séptico, o que foi relacionado ao maior risco de mortalidade (MORELLO et al., 2019).

Com intuito de detectar e tratar precocemente a sepse, a SSC-21 recomenda iniciar a administração de antimicrobianos o mais rápido possível após o reconhecimento e dentro de 1

hora para sepse e choque séptico, pois a rapidez da administração é fundamental para o efeito benéfico dos antimicrobianos apropriados (EVANS et al., 2021).

Foi evidenciado nos dados do presente estudo, a utilização de antimicrobiano de amplo espectro empiricamente (sem foco definido), porém a maioria recebeu antimicrobianos direcionados ao foco de infecção, sendo com maior frequência as cefalosporina de 3ª geração e os carbapenêmicos. Cabe destacar que a terapia antimicrobiana empírica deve ser restrita assim que a identificação do patógeno e as sensibilidades forem estabelecidas, ou descontinuada se for tomada a decisão de que o paciente não tem infecção (LEVY; EVANS; RHODES, 2018).

Dados semelhantes foram encontrados em outro estudo, evidenciando um maior consumo de antimicrobianos de amplo espectro, como os carbapenêmicos, seguido da vancomicina e cefalosporinas de 3ª e 4ª geração no início do tratamento de pacientes com sepse (BARROS; MAIA; MONTEIRO, 2016).

Sabe-se que o tratamento de pacientes com sepse é uma emergência médica. As recomendações da SSC-21 afirmam que pacientes sépticos precisam de avaliação e tratamento urgentes, incluindo ressuscitação volêmica inicial enquanto se busca o controle do foco, obtendo resultados laboratoriais adicionais e obtendo medições mais precisas do estado hemodinâmico (EVANS et al., 2021).

Os cuidados com pacientes com sepse e choque séptico devem ser urgentes e protocolados pois há uma associação entre o tempo de tratamento e o desfecho clínico desses pacientes, assim como evidencia um estudo realizado na UE que o tempo mais longo para a conclusão de um pacote de cuidados para pacientes com sepse e a administração de antibióticos de amplo espectro, foram associados a maior mortalidade hospitalar ajustada ao risco (SEYMOUR et al., 2017).

Além dos antimicrobianos, as medicações antitérmicas e anti-inflamatórias são muito utilizadas em pacientes sépticos. Foi observado no presente estudo, a prevalência do uso de dipirona (71,6%) como medicamento antitérmico mais utilizado e uma porcentagem menor (24%) dos pacientes utilizaram anti-inflamatório esteroide (corticoide) hidrocortisona. Dados divergem com outro estudo, que relatou usar tratamento antipirético em mais da metade dos pacientes sépticos com medicação acetaminofeno/paracetamol e anti-inflamatório não esteroides (AINEs) para pacientes não sépticos (LEE et al., 2012).

Há evidências que o uso de hidrocortisona em baixa dose não tem efeito significativo sobre a taxa de óbito nos pacientes com choque séptico, porém a proporção de pacientes que usaram hidrocortisona, o choque foi revertido mais rapidamente do que no grupo de pacientes

que não receberam a medicação (SPRUNG et al., 2008). Em outro estudo, não foi observado redução na mortalidade em pacientes com sepse ou choque séptico com o uso de corticoide, sugerindo o uso de corticoides no choque séptico em baixas doses e por período prolongado (PORTO et al., 2011).

A medicação vasopressora, noradrenalina, é utilizada na prática clínica como a primeira escolha no tratamento do choque séptico, e foi observada em nossos dados do estudo a utilização dessa medicação por 57,8% dos pacientes. É importante ressaltar, o benefício de sobrevida dessa medicação quando comparada com outras drogas vasopressoras, evidenciando melhora no perfil hemodinâmico e redução da taxa de eventos adversos considerando assim a noradrenalina como a droga vasopressora de primeira linha no tratamento do choque séptico (AVNI et al., 2015).

Antes de iniciar o uso de vasopressores, é fundamental a ressuscitação volêmica e avaliação hemodinâmica para prever a capacidade de respostas a fluidos para restauração de uma pressão de perfusão adequada para os órgãos vitais, conforme estabelece no pacote de 1 hora baseado nas diretrizes da SSC- 2021 (EVANS et al., 2021). Caso, a pressão arterial não for restaurada após a ressuscitação volêmica inicial, os vasopressores devem ser iniciados na primeira hora para atingir a pressão arterial média (PAM) ≥ 65 mm Hg (LEVY; EVANS; RHODES, 2018).

Nas diretrizes da SSC-2021, a noradrenalina é o vasopressor de primeira linha (RHODES et al., 2017; EVANS et al., 2021). A potente ligação dos receptores α_1 , α_2 e β_1 , β_2 da noradrenalina aumenta a concentração de cálcio intracelular no músculo liso e a vasoconstrição, aumento da contratilidade ventricular, portanto é o vasopressor de primeira escolha no choque vasodilatador após ressuscitação volêmica adequada (RUSSELL, 2019).

Reforçando a noradrenalina ser a droga vasopressora de primeira escolha, em um estudo realizado para avaliar a evolução em curto prazo de pacientes com choque séptico refratário à norepinefrina tratados com vasopressina em uma UTI, obtiveram resultados hemodinâmicos semelhantes, com alguma superioridade da noradrenalina na pressão venosa central, no débito urinário e nos níveis de lactato (KNY; FERREIRA; PIZZOL, 2018).

De acordo com as análises realizadas neste nosso estudo, foi possível observar correlações entre o nitrato plasmático, sinais vitais e marcadores laboratoriais da sepse, permitindo uma contextualização dos resultados relacionados ao aumento do ON e sua associação com a gravidade em pacientes sépticos, e os sinais vitais como dados clínicos de alerta em pacientes sépticos.

Os dados evidenciaram maior concentração de nitrato plasmático em pacientes com choque séptico ($p=0,006$), em pacientes que vieram a óbito ($p=0,021$) e aqueles com idade acima de 60 anos ($p=0,0001$), inferindo que quanto maior o nitrato durante a sepse maior a gravidade clínica dos pacientes, confirmando sua associação com a gravidade dos pacientes.

Há evidências, de altos níveis de ON em pacientes com sepse, que vieram a óbito e presença de disfunção hemodinâmica, quando comparado com indivíduos não sépticos (OJEDA et al., 2011; MARTIN et al., 2014; BAVUNOGLU et al., 2016).

Em relação à produção de ON, estudos mostram altos níveis de nitrato plasmático em pacientes com sepse e choque séptico no primeiro dia do diagnóstico, e após primeiro dia vai diminuindo gradualmente (GROENEVELD et al., 1997; SANTOS et al., 2012; HO et al., 2010). E outro estudo evidencia concentrações de nitrato plasmático até o quarto dia após do diagnóstico de sepse (OJEDA et al., 2011).

Altos níveis de nitrato plasmático são evidenciados em pacientes com choque séptico quando comparados com pacientes em sepse, inferindo uma relação de gravidade entre o ON e a sepse (HO et al., 2010). Sabe-se que a produção elevada de ON contribui para as alterações vasculares associadas à sepse e também para a lesão de órgãos específicos, assim como está associada ao comprometimento da função pulmonar, intestinal e hepática, bem como à lesão renal aguda associada a sepse (OJEDA et al., 2011).

Estudos realizados com pacientes sépticos em UTI evidenciam uma correlação positiva entre o ON e o escore APACHE II, inferindo que o nitrato plasmático aumentado pode refletir na gravidade da sepse (YU et al., 2018; KUMAR et al., 2019). Assim como destaca um dos estudos, que a monitorização dinâmica dos níveis de ON e APACHE II reflete melhor a gravidade da sepse do que indicadores tradicionais como a PCR (Proteína C Reativa) e pode servir como prognosticadores independentes de sepse em pacientes críticos, encurtar o tempo para confirmação do diagnóstico e melhorar a tomada de decisão terapêutica (YU et al., 2018).

Sendo assim, pode-se inferir que o aumento do ON durante a sepse está associado ao agravamento clínico dos pacientes, pois sabe-se que a hiperprodução de ON em condições de endotoxemia, lipopolissacarídeos (LPS) microbianos e citocinas pró-inflamatórias pode causar alterações hemodinâmicas microvascular e sistêmicas, como aumento do débito cardíaco, diminuição da pressão arterial e alterações microvasculares, nas células endoteliais ou vasculares durante a sepse (SANTIAGO et al., 2000; HO et al., 2010).

Reforçando esse conceito do aumento de ON na presença de endotoxemia e infecções bacterianas (LPS), quando observamos no presente estudo maior concentração de nitrato plasmático nas infecções bacterianas comparadas com as infecções virais ($p=0,019$).

Os dados encontrados corroboram com outro estudo, que evidencia altos níveis de ON em pacientes sépticos do trato respiratório por infecção bacteriana, como consequência da inflamação e indução de iNOS (óxido nítrico sintase induzível), observando a nível endotelial maior estresse oxidativo vascular e disfunção na coagulação intravascular disseminada (CID) (MONTIEL et al., 2022).

Entende-se que o ON derivado da iNOS durante a sepse pulmonar pode ser benéfico através da ação broncodilatadora, porém a produção excessiva pode causar inflamação, exsudação, edema e consequente estreitamento das vias aéreas podendo limitar sua ação broncodilatadora (NEVIN; BROADLEY, 2002).

Portanto as alterações sistêmicas causadas pelo excesso do ON, também podem refletir em alterações dos sinais vitais, assim como observado no presente estudo as correlações do ON com os sinais vitais dos pacientes com sepse e choque séptico. Os dados mostraram que quanto maior a concentração do nitrato plasmático menor foram os parâmetros dos seguintes sinais vitais: a temperatura corporal ($r = -0,139$), a pressão arterial diastólica ($r = -0,178$) e a pressão arterial média ($r = -0,160$).

Pode se inferir que a sepse também é uma doença metabólica com alterações sinalizadas inicialmente pelos sinais vitais, assim como observado em pacientes hipotérmicos maior mortalidade em 28 dias e um risco aumentado de morte em um ano, quando comparado com os pacientes não hipotérmicos (DREWRY et al., 2015).

Alguns estudos relatam que a hipotermia (definida como uma temperatura inferior a $36,0^{\circ}\text{C}$), estava associada aos pacientes com choque séptico (Ramos Corrêa Pinto et al., 2021; Volpáti et al., 2019). Em outros estudos, mostraram que pacientes com sepse desenvolveram hipotermia (DREWRY et al., 2015) e estava associada a um declínio fisiológico significativo e maior mortalidade observada em pacientes com e sem choque séptico (KUSHIMOTO et al., 2013).

A hipotermia e a pressão arterial média (PAM) de pacientes com sepse e choque séptico apresentaram associação com desfechos relacionados ao óbito nos períodos de até 14 dias, inferindo a potencialidade das alterações desses sinais vitais associados a gravidade dos pacientes (DUARTE et al., 2019).

No choque séptico ocorre um desequilíbrio na temperatura corporal e queda profunda da pressão arterial, parcialmente explicada pela vasodilatação causada pelo ON, cujas ações

são verificadas na disfunção endotelial, remodelamento e inflamação vascular na patogênese da sepse (SANTOS et al., 2012). Cabe destacar a importância da intervenção clínica de ressuscitação com fluidos em pacientes sépticos para uma diminuição da variabilidade da pressão arterial (NOURIEL et al., 2018).

Porém, os sinais vitais que não apresentaram associação com o nitrato plasmático foram a pressão arterial sistólica, frequência respiratória e a frequência cardíaca. Mesmo não encontrando correlação no presente estudo, algumas pesquisas identificaram em pacientes com sepse e choque séptico na UTI, associação entre o aumento da frequência respiratória (taquipneia), frequência cardíaca (taquicardia) e a pressão arterial sistólica, com o desfecho de óbito desses pacientes (DUARTE et al., 2019; VOLPATI et al., 2019).

Cabe destacar, no presente estudo, que os pacientes com lactato aumentado apresentaram altos níveis de nitrato plasmático ($r=0,224$). Embora o lactato elevado seja um biomarcador de perfusão tecidual caracterizado como subproduto da glicólise anaeróbica devido ao fornecimento inadequado de oxigênio e hipóxia tecidual (YANG; DU; ZHANG, 2020), é importante ressaltar que a frequência respiratória não obteve alteração significativa entre os pacientes do estudo.

Corroborando com os dados, um estudo evidencia que a frequência respiratória de pacientes com sepse e choque séptico, não obteve diferença significativa entre os pacientes (SCHUPP et al., 2022).

A frequência respiratória é um sinal vital verificado em diversos sistemas de pontuação com parâmetros fisiológicos, como por exemplo, MEWS, qSOFA e também o SOFA, utilizado em unidades terapia intensiva para avaliar disfunções orgânicas (LAMB DEN et al., 2019).

Porém os critérios qSOFA classificam um grupo menor de pacientes como sépticos em comparação com o SIRS ou MEWS, pois é comumente recomendado a utilização nas unidades de urgência e emergência em pacientes já diagnosticados com sepse para prever hospitalização e mortalidade em terapia intensiva, pois não possui alta sensibilidade e especificidade para prever o prognóstico de sepse. Sendo assim, é inadequado como ferramenta à beira do leito na investigação e tratamento da sepse nas unidades de emergência (USUL et al., 2021; VAN DER WOUDE et al., 2018; SINGER et al., 2016).

Nesse sentido o escore qSOFA é uma ferramenta que avalia o nível de consciência, pressão arterial sistólica e frequência respiratória usada em pacientes com sepse para prever mortalidade e transferência à UTI repetida (SINGER et al., 2016), porém no presente estudo,

a frequência respiratória e a pressão sistólica não apresentaram alterações significativas nos pacientes com sepse e choque séptico.

A temperatura corporal é analisada no MEWS, sendo este score uma ferramenta com potencial previsibilidade da deterioração clínica e mais precisa do que o escore qSOFA para prever morte e transferência para UTI (CHURPEK et al., 2017). E no presente estudo, foi observado a presença de hipotermia nos pacientes associada com a gravidade clínica dos pacientes sépticos.

A hipotermia é mais importante do que a temperatura elevada para os escores de gravidade em pacientes com sepse (KUSHIMOTO et al., 2013). Assim como, evidencia um estudo sobre os sinais de alerta referentes à alteração da temperatura (hipotermia), respiração (taquipneia) e pressão arterial (hipotensão) apresentarem maior associação com desfechos relacionados ao óbito e possíveis preditores clínicos precoce de imunossupressão induzida por sepse (DUARTE et al., 2019).

Os sinais vitais dos pacientes geralmente mudam antes de qualquer deterioração clínica, por isso a importância da verificação dos sinais vitais utilizando escores que prediz condições de deterioração clínica e oferecer um atendimento eficaz aos pacientes sépticos evitando agravamento da sepse (PINTO, et al., 2021).

Ainda é relevante contextualizar sobre o aumento do lactato em pacientes sépticos, pois estudos evidenciam a presença de hiperlactatemia (nível de lactato acima de 2mmol/L) em pacientes sépticos, resultando em um sinal de disfunção orgânica e gravidade na sepse (KNY et al., 2018; VOLPATI et al., 2019; PINTO et al., 2021). A hiperlactatemia, além de fornecer informações de gravidade relacionado a hipóxia tecidual também pode apoiar na estratificação de risco sobre mortalidade em pacientes nas unidades de pronto atendimento (SHAPIRO et al., 2005).

Sendo assim, a partir dos dados obtidos de correlação entre ON e o lactato no presente estudo, pode ser reforçada a gravidade dos pacientes quando apresentam altas concentrações de nitrato plasmático, pois quanto maior o lactato maior o nitrato. A concentração de lactato acima de 2mmol/L no sangue de pacientes com sepse e choque séptico atendidos em unidade de pronto atendimento e/ou admitidos na UTI, apresentaram alta taxa de mortalidade e uma associação com desfecho óbito nos períodos de até 14 dias (SHAPIRO et al., 2005; DUARTE et al., 2019).

Recomenda-se a medição do lactato na suspeita de sepse, pois a presença de um nível de lactato elevado aumenta significativamente a probabilidade de um diagnóstico final de sepse em pacientes com suspeita de sepse, porém o lactato sozinho não é sensível nem

específico para incluir ou descartar o diagnóstico de sepse e sim um preditor de mortalidade (EVANS et al., 2021).

A mensuração dos leucócitos é um dos exames laboratoriais coletados para identificar possíveis infecções, assim como há estudos que evidenciam a presença de leucocitose em pacientes com sepse e choque séptico internados em UTI (MONTIEL et al., 2022; MARTINS et al., 2019). Porém no presente estudo não houve correlação do nitrato plasmático com os leucócitos, mas em relação as plaquetas, observou-se uma correlação negativa com o nitrato ($r = -0,163$) evidenciando que quanto menor a contagem de plaquetas no sangue maior é a concentração de nitrato plasmático.

A leucocitose (leucócitos acima de $10.000/\mu\text{L}$ no sangue) sugere uma resposta de infecção aguda, mas particularmente nos idosos os leucócitos podem diminuir ligeiramente apresentando uma correlação significativa entre a contagem de leucócitos e a idade, ou seja, presença de leucocitose em pacientes de 45 a 64 anos de idade (AMINZADEH; PARSA, 2011). Cabe destacar, no presente estudo, que 65,6% dos pacientes apresentavam idade acima de 60 anos.

As plaquetas têm um papel fundamental na patogênese das anormalidades da coagulação intravascular induzida pela sepse e são ativadas por mediadores pró-inflamatórios e pela via do fator tecidual-fator VII (anteriormente conhecido como “sistema extrínseco”) que resulta na geração de trombina. A trombina é a protease central na ativação da coagulação, formação de coágulos sanguíneos (trombos) que compreendem fibrina e plaquetas ativadas, e também é considerada um potente agonista da agregação plaquetária (GANDO; LEVI; TOH, 2016).

A grande maioria dos pacientes com sepse desenvolverá plaquetopenia (plaquetas abaixo de $150.000/\text{mm}^3$) pois a contagem de plaquetas diminui nesses pacientes nos primeiros quatro dias após a admissão no hospital (LEVI; VAN DER POLL, 2017).

Alguns estudos relatam a presença de plaquetopenia no sangue de pacientes com sepse e choque séptico (DUARTE et al., 2019; MONTIEL et al., 2022). Porém existem estudos, que não observaram diferença estatística da concentração de plaquetas em pacientes com sepse admitido na UTI (MARTINS et al., 2019) e entre pacientes sobreviventes e não sobreviventes ao choque séptico atendidos na unidade de urgência e emergência (KIM et al., 2021).

Portanto, a plaquetopenia correlacionada ao nitrato no presente estudo, reforça que aumento do nitrato plasmático em pacientes sépticos evidencia maior gravidade do quadro clínico, pois a presença de plaquetopenia e coagulopatia em pacientes com sepse e choque séptico se associam com desfecho relacionado ao óbito nos períodos de até 14 dias de

internação na UTI (DUARTE et al., 2019) e apresentam uma taxa de mortalidade de 35% em 28 dias quando a contagem de plaquetas está abaixo de $100 \times 10^6 / \text{mm}^3$ (IBA et al., 2017).

Dentre os fatores de coagulação dos pacientes, do presente estudo, somente o tempo de atividade protrombina (TAP) obteve correlação com o nitrato plasmático, ou seja, pacientes com maior prolongamento do TAP tiveram maiores níveis de nitrato no sangue ($r=0,205$). Ressalta-se que não houve correlação com o tempo de atividade parcial da protrombina (TTPA).

Embora não evidenciado estudos que correlacionassem diretamente o ON com os tempos de coagulação durante a sepse (TAP e TTPA), foi possível identificar associação entre os distúrbios na coagulação com pior prognóstico na sepse, observando um risco aumentado de mortalidade por todas as causas em 30 dias em pacientes com TAP aumentado independentemente da plaquetopenia concomitante na admissão (SCHUPP et al., 2022).

Porém a avaliação do TAP em pacientes com sepse pode ser considerada um exame de prognóstico moderado para a gravidade, pois nos estágios tardios da sepse podem ocorrer uma hipocoagulabilidade após o desenvolvimento da coagulação intravascular disseminado (CID), que se caracteriza por uma ativação sistêmica disfuncional da cascata de coagulação levando a complicações trombóticas e hemorrágicas excessivas e subsequente depleção de fatores de coagulação e plaquetas (TSANTES et al., 2023).

Sabe-se que diversas disfunções orgânicas ameaçadoras à vida do indivíduo ocorrem na sepse, e o rim é um órgão altamente vulnerável a lesões hipoxêmicas sob condições sépticas, pois há um desequilíbrio entre oferta e demanda de oxigênio devido à disfunção da microvasculatura renal causada pelo aumento de ON levando à insuficiência renal aguda induzida por sepse (ERGIN et al., 2015).

E no presente estudo, foi observado que quanto maior o nitrato plasmático nos pacientes, maiores foram as concentrações de ureia ($r = 0,404$) e a creatinina ($r = 0,451$), inferindo lesão renal aguda induzida por sepse devido ao aumento dos valores desses biomarcadores de disfunção renal.

Os dados encontrados corroboram com outros estudos, evidenciando que quanto maior o nitrato na corrente sanguínea maior é o valor da creatinina sérica (HO et al., 2010) e associação com desfechos relacionados ao óbito em até 14 dias na presença creatinina aumentada em pacientes sépticos (DUARTE et al., 2019).

A creatinina sérica é muito utilizada como biomarcador tradicional para identificar disfunção renal em pacientes com sepse e choque séptico (CARVALHO et al., 2021; MIAN; ARANKE; BRYAN, 2013), porém com utilidade limitada no cenário agudo pois pode levar

até 3 dias para uma elevação ou alteração da linha de base, indicativa de piora da função renal (MIAN; ARANKE; BRYAN, 2013).

Cabe destacar que o ON exerce diversas funções no rim dependendo de sua concentração, local de liberação e duração da ação aguda (GOLIGORSKY; BRODSKY; NOIRI, 2002), pois em condições basais é um fator chave na manutenção do tônus vascular normal do rim, contribuindo no controle da perfusão renal, resistência vascular, regulação da hemodinâmica e função tubular renal (RADERMACHER et al., 1992).

As isoformas endoteliais eNOS e nNOS são as principais fontes de ON em condições basais no controle da perfusão renal, porém a iNOS aumenta a produção de ON durante a sepse e sua super expressão no córtex renal resulta em isquemia medular (OLIVEIRA; ASSREUY; SORDI, 2022).

A lesão renal aguda induzida por sepse ocorre devido alguns mecanismos, como a inibição da eNOS, a indução de iNOS aumentando o ON e o estresse oxidativo com a geração de radicais de oxigênio (íons superóxido) causando lesão tubular relacionada ao peroxinitrito, vasodilatação sistêmica induzida pelo ON e diminuição de oxigênio nas células endoteliais renais (OLIVEIRA; ASSREUY; SORDI, 2022; GOLIGORSKY et al., 2002).

Ressalta-se que a presença das disfunções orgânicas que ameaçam a vida do indivíduo perpassa por descontroles hemodinâmicos e circulatórios, caracterizando conceitualmente a sepse (SINGER et al., 2016), mas também há evidências de alterações de eletrólitos. Em nosso organismo, os eletrólitos possuem diversas funções, como a responsabilidade por manter a pressão osmótica e a distribuição de água nos vários compartimentos do corpo, manter o pH fisiológico, e regular a função apropriada do coração e músculos (ZAVARIZ et al., 2006).

E no presente estudo, foi observado um desequilíbrio eletrolítico sérico de potássio (K^+), evidenciando altos níveis de nitrato plasmático nos pacientes com maiores concentrações de K^+ ($r=0,185$). Porém, o eletrólito sódio (Na^+) não apresentou correlação com o nitrato plasmático.

O potássio é o cátion que está em maior concentração no meio intracelular e na presença da acidose metabólica no choque séptico, faz com que ocorra um aumento na concentração sérica de potássio, resultante do movimento do potássio intracelular para o extracelular (ZAVARIZ et al., 2006).

Controlar e manter o nível sérico de K^+ dentro de uma faixa segura é de grande importância no cenário clínico, pois a taxa de mortalidade intra-hospitalar está

significativamente associada a doenças subjacentes graves e condições médicas coexistentes, bem como à própria hipercalemia grave (AN et al., 2012).

Existem algumas limitações neste estudo. Primeiro, por se tratar de um estudo de delineamento transversal, essa pesquisa não permite estabelecer uma relação de causa e efeito entre as variáveis e o desfecho. Embora tenha essa característica, contribui para a prática clínica ao explorar condutas adotadas para o manejo e tratamento do paciente séptico.

E segundo, não ter associado a concentração de nitrato plasmático com os escores de gravidade como SOFA, qSOFA, APACHE II, SAPs, pelo fato de não serem utilizados em um dos hospitais do estudo. Embora isso não permitiu ter parâmetros de associação com alguns escores padrão de gravidade, os dados encontrados no estudo foram consistentes e permitiram evidenciar correlações do ON com sinais vitais e alguns marcadores laboratoriais.

7 Conclusão

7 CONCLUSÃO

O conjunto de resultados apresentados nesta tese evidenciou que o aumento da concentração do nitrato plasmático em pacientes com sepse e choque séptico se associa com a gravidade clínica, evidenciando maiores concentrações em paciente com piores desfechos e prognósticos.

A hipotermia é um dado vital de alerta à gravidade clínica dos pacientes, que pode estar associada a uma disfunção que piora a sepse ou até mesmo refletir sobre a hipotermia substituir a febre nos casos de choque séptico.

A frequência respiratória, a frequência cardíaca e a pressão sistólica, não foram evidenciadas como sinalizadores de alerta para a deterioração clínica e gravidade nos pacientes com sepse e choque séptico, embora existam diversas ferramentas utilizadas na prática clínica que possuem esses componentes sensíveis em seus escores.

Por fim, o estudo traz como implicações para a enfermagem a importância de reforçar a verificação dos sinais vitais, principalmente a temperatura corporal, como sinais de alerta à sepse, pois os sinais vitais são sinalizadores potenciais de deterioração clínica e podem auxiliar na detecção precoce da sepse.

Referências

REFERÊNCIAS

AGUIAR, R. I.; MATEUS, H.; PEREIRA, J. G. Hidden hospital mortality in patients with sepsis discharged from the intensive care unit. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 31, n. 2, p. 122–128, 2019.

ALMEIDA, N. R. C. et al. Análise de tendência de mortalidade por sepse no Brasil e por regiões de 2010 a 2019. **Rev Saude Publica**, v. 56, n. 25, 2022.

AMINZADEH, Z.; PARSA, E. Relationship between Age and Peripheral White Blood Cell Count in Patients with Sepsis. **International Journal of Preventive Medicine**. v.2, n. 4. 2011.

AN, J. N. et al. Severe hyperkalemia requiring hospitalization: Predictors of mortality. **Critical Care**, v. 16, n. 6, 21 nov. 2012.

ATHA, W. F. Heat-related illness. **Emergency Medicine Clinics of North America**, v. 31, p. 1097–1108, 2013.

AHMAD, M. S. et al. Temperature on admission among cases of neonatal sepsis and its association with mortality. **J PakMed Assoc**. v. 66, n. 10, 2016.

AVNI, T. et al. Vasopressors for the treatment of septic shock: Systematic review and meta-analysis. **Plos One**. v. 10, n. 8, 3 ago. 2015.

BARROS, L. L. S.; MAIA, C. S. F.; MONTEIRO, M. C. Fatores de risco associados ao agravamento de sepse em pacientes em Unidade de Terapia Intensiva. **Cadernos Saúde Coletiva**, v. 24, n. 4, p. 388–396, dez. 2016.

BAVUNOGLU, I. et al. Oxidative stress parameters and inflammatory and immune mediators as markers of the severity of sepsis. **Journal of Infection in Developing Countries**, v. 10, n. 10, p. 1045–1052, 1 out. 2016.

BEALE, R. et al. Promoting global research excellence in severe sepsis (PROGRESS): Lessons from an international sepsis registry. **Infection**, v. 37, n. 3, p. 222–232, jun. 2009.

BORGES, I. N. et al. Avaliação da interleucina 3 como marcador prognóstico na sepse. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 30, n. 4, p. 443–452, 2018.

BRASIL, M. H. F. et al. Clinical profile of patients with sepsis admitted to an intensive care unit: a cross-cutting study / Perfil clínico de pacientes com sepse internados em unidade de terapia intensiva: um estudo transversal. **Revista de Pesquisa Cuidado é Fundamental Online**, v. 14, p. 1–6, 15 jul. 2022.

BRASIL. **Manual de vigilância sanitária sobre o transporte de material biológico humano para fins de diagnóstico clínico**. 2015. Órgão emissor: ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/sangue/transporte-de-material-biologico/manual-de-transporte-de-material-biologico-humano.pdf>. Acesso em: 13 de fev 2022.

BRASIL. Resolução RDC nº 20, de 10 de abril de 2014. **Dispõe sobre regulamento sanitário para o transporte de material biológico humano**. Órgão emissor: ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em: <https://saude.rs.gov.br/upload/arquivos/carga20170553/04145354-rdc-anvisa-20-2014.pdf>. Acesso em: 13 de fev 2022.

BRASIL. Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. **Dispões sobre as normas aos projetos de pesquisa envolvendo seres humanos**. Órgão emissor: CONEP – Conselho Nacional de Ensino e Pesquisa. Disponível em <https://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf> Acesso em: 10 de jan 2022.

CARVALHO, L. S. et al. Antioxidantes na lesão renal aguda induzida pela sepse: uma análise dos dados pré-clínicos / Antioxidants in the sepsis-induced acute kidney injury: a pre-clinical data analysis. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 2, p. 7797–7816, 8 abr. 2021.

CHESHIRE, W. P. Thermoregulatory disorders and illness related to heat and cold stress. **Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical**. v. 196, p. 91–104, 2016.

CHURPEK, M. M. et al. Quick sepsis-related organ failure assessment, systemic inflammatory response syndrome, and early warning scores for detecting clinical deterioration in infected patients outside the intensive care unit. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 195, n. 7, p. 906–911, 1 abr. 2017.

CORFIELD, A. R. et al. Utility of a single early warning score in patients with sepsis in the emergency department. **Emergency Medicine Journal**, v. 31, n. 6, p. 482–487, 2014.

CORREA, F. et al. Perfil de termorregulação e desfecho clínico em pacientes críticos com sepse. **Av Enferm**, v. 37, n. 3, p. 293-302, 2019.

DELLINGER, R. P. et al. Surviving Sepsis Campaign 2004 guidelines for management of severe sepsis and septic shock. **Critical Care Medicine**. v. 32, n. 3, p. 858–873, 2004.

DELLINGER, R. P. et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. **Critical Care Medicine**, v. 36, n. 1, p. 296–327, 2008.

DELLINGER, R. P. et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. **Critical Care Medicine**, v. 41, n. 2, p. 580–637, 2013.

DREWRY, A. M. et al. The Presence of Hypothermia Within 24 Hours of Sepsis Diagnosis Predicts Persistent Lymphopenia. **Critical Care Medicine**, v. 43, n. 6, p. 1165–1169, 20 jun. 2015.

DUARTE, R. et al. Associação dos fatores demográficos, clínicos e do manejo terapêutico no desfecho de pacientes sépticos atendidos em uma emergência hospitalar. **Rev Enferm UFMS**, v. 9, n. 42, p. 1–19, 2019.

DUSSE, L.M.S.A.; VIEIRA, L.M.; CARVALHO, M.G. Revisão sobre óxido nítrico. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**. v. 39, n. 4, p. 343-350, 2003.

EICHACKER, P. Q., NATANSON, C., DANNER, R. L. Surviving Sepsis – Practice Guidelines, Marketing Campaigns, and Eli Lilly. **N Engl J Med**, v. 355, n. 16, 2006.

ERGIN, B. et al. The renal microcirculation in sepsis. *Nephrology Dialysis Transplantation*. **Nephrol Dial Transplant**. v. 30, p. 169–177, 2015.

EVANS, L. et al. Campanha de Sobrevivência à Sepse: Diretrizes Internacionais para o Manejo da Sepse e Choque Séptico 2021: Surviving-Sepsis-Campaign-2021. **Critical Care Medicine**. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000005337>). Disponível em: <https://www.sccm.org/sccm/media/PDFs/Surviving-Sepsis-Campaign-2021-Portuguese-Translation.pdf>. Acesso em: 15 maio 2023.

EVANS L. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock. **Intensive Care Medicine**. v. 47, n. 11, p. 1181–1247, 2021.

FEIHL F.; WAEBER B.; LIAUDET L. Is nitric oxide overproduction the target of choice for the management of septic shock? **Pharmacology & Therapeutics**, v. 91, p. 179–213, 2001.

FLEISCHMANN, C. et al. Assessment of global incidence and mortality of hospital treated sepsis current estimates and limitations. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**. v.193, n.3, p. 259 -272, fev., 2016.

FORSTERMANN, U.; SESSA, W. C. Nitric oxide synthases: Regulation and function. **European Heart Journal**, v. 33, p. 829–837, 2012.

FREITAS, M. F. A. et al. Fatores associados ao desenvolvimento de sepse em pacientes internados em terapia intensiva cirúrgica: estudo retrospectivo. **Cienc Cuid Saude**, v. 20, 2021.

GANDO, S.; LEVI, M.; TOH, C. H. Disseminated intravascular coagulation. *Nature Reviews Disease Primers*. **Nature Publishing Group**, v. 2, 2016.

GARAMI, A.; STEINER, A. A.; ROMANOVSKY, A. A. Fever and hypothermia in systemic inflammation. **Handbook of Clinical Neurology**. v. 157, p. 565–597, 2018.

GOLIGORSKY, M. S.; BRODSKY, S. V; NOIRI, E. Nitric oxide in acute renal failure: NOS versus NOS. **Kidney International**. v. 61, p. 855–861, 2002.

GROENEVELD, P. H. P. et al. Relation Between Pro- and Anti-Inflammatory Cytokines and the Production of Nitric Oxide (NO) in Severe Sepsis. **Cytokine**. v. 9, N. 2, P. 138-142, 1997.

GUPTA, S. et al. Culture-Negative Severe Sepsis: **Critical Care**. v. 150, n. 6, p. 1251–1259, 1 dez. 2016.

HASDAY, J. D.; FAIRCHILD, K. D.; SHANHOLTZ, C. The role of fever in the infected host. **Microbes and Infection**, v. 2, p. 1891–1904, 2000.

HO, J. T. et al. Characteristics of plasma NO_x levels in severe sepsis: High interindividual variability and correlation with illness severity, but lack of correlation with cortisol levels. **Clinical Endocrinology**. v. 73, n. 3, p. 413–420, 2010.

HU, S. et al. Disrupted eNOS activity and expression account for vasodilator dysfunction in different stage of sepsis. **Life Sciences**. v. 264, p. 118606, 2021.

IBA, T. et al. New criteria for sepsis-induced coagulopathy (SIC) following the revised sepsis definition: A retrospective analysis of a nationwide survey. **BMJ Open**. v. 7, 2017.

ILAS (Instituto Latino Americano de Sepsis). (2021). **Programa de melhoria de qualidade – Protocolos Gerenciados de Sepsis: relatório nacional, ano de referência 2021**. Disponível em <<https://ilas.org.br/wp-content/uploads/2022/02/relatorio-nacional-2020.pdf>> Acesso em: 21 jul. 2023.

JARDINE, D. S. Heat Illness and Heat Stroke. **Pediatrics in Review**. v. 28, n. 7, 2007.

JACOBI, J. The pathophysiology of sepsis — 2021 update: Part 2, organ dysfunction and assessment. **Clinical Review**, v.79, n. 6., 2022.

KEEGAN, M. T.; SOARES, M. O que todo intensivista deveria saber sobre os sistemas de escore prognóstico e mortalidade ajustada ao risco. **Rev Bras Ter Intensiva**, v. 28, n. 3, p. 264-269, 2016.

KIM, S. M. et al. Role of thromboelastography in the evaluation of septic shock patients with normal prothrombin time and activated partial thromboplastin time. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, 2021.

KNY, K. T.; FERREIRA, M. A. P.; PIZZOL, T. S. D. Use of vasopressin in the treatment of refractory septic shock. **Rev Bras de Ter Intensiva**, v. 30, n. 4, p. 423–428, 2018.

KUMAR, S. et al. Nitrosative stress and cytokines are linked with the severity of sepsis and organ dysfunction. **British Journal of Biomedical Science**, v. 76, n. 1, p. 29–34, 2018.

KUSHIMOTO, S. et al. The impact of body temperature abnormalities on the disease severity and outcome in patients with severe sepsis: an analysis from a multicenter, prospective survey of severe sepsis. **Critical Care**. v. 17, n. R271, 2013.

LABIB, A. Sepsis care pathway. **Qatar Medical Journal**, 2019. *Ahead of print*. DOI: <https://doi.org/10.5339/qmj.2019.qccc.4>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6851952>. Acesso em: 05 jul. 2023.

LAMBDEN, S. et al. The SOFA score - development, utility and challenges of accurate assessment in clinical trials. **Critical Care**, v. 23, n. 374, 2019.

LAMBDEN, S. Bench to bedside review: therapeutic modulation of nitric oxide in sepsis—an update. **Intensive Care Medicine Experimental**, v. 7, n. 64, 1 dez. 2019.

LEE, B. H. et al. Association of body temperature and antipyretic treatments with mortality of critically ill patients with and without sepsis: Multi-centered prospective observational study. **Critical Care**, v. 16, n. 1, 28 fev. 2012.

LEVI, M.; VAN DER POLL, T. Coagulation and sepsis. **Thrombosis Research**. v. 49, p. 38–44, 2017.

LEVY, M. M. et al. The surviving sepsis campaign: Results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. **Intensive Care Medicine**, v. 36, n. 2, p. 222–231, fev. 2010.

LEVY, M. M.; EVANS, L. E.; RHODES, A. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update. **Intensive Care Medicine**. v. 44, n. 6, p. 925–928, 2018.

LOBO, S. M., et al. Mortality due to sepsis in Brazil in a real scenario: The Brazilian ICUs project. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**. v. 31, n. 1, p. 1–4, 2019.

LÓPEZ, A. et al. Multiple-center, randomized, placebo-controlled, double-blind study of the nitric oxide synthase inhibitor 546C88: Effect on survival in patients with septic shock. **Critical Care Medicine**, v. 32, n. 1, p. 21–30, 2004.

MACHADO, F. R. et al. The epidemiology of sepsis in Brazilian intensive care units (the Sepsis prevalence assessment database, SPREAD): An observational study. **The Lancet**. v. 17, n. 11, p.1180–1189, 2017.

MARTIN, G. et al. Endothelial (NOS3 E298D) and inducible (NOS2 exon 22) nitric oxide synthase polymorphisms, as well as plasma NOx, influence sepsis development. **Nitric Oxide - Biology and Chemistry**. v. 42, p. 79–86, 2014.

MARTINS, E. C. et al. Neutrophil-lymphocyte ratio in the early diagnosis of sepsis in an intensive care unit: A case-control study. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 31, n. 1, p. 63–70, 2019.

MAYR, F. B.; YENDE, S.; ANGUS, D. C. Epidemiology of severe sepsis. **Virulence** v. 5, n. 1, p. 4–11, 2014.

MIAN, A. I.; ARANKE, M.; BRYAN, N. S. Nitric Oxide and its Metabolites in the Critical Phase of Illness: Rapid Biomarkers in the Making. **The Open Biochemistry Journal**. v. 7, p. 24-32, 2013.

MONTIEL, V. et al. Oxidative stress-induced endothelial dysfunction and decreased vascular nitric oxide in COVID-19 patients. **Articles**. v. 77, 2022.

MOON, A. et al. An eight year audit before and after the introduction of modified early warning score (MEWS) charts, of patients admitted to a tertiary referral intensive care unit after CPR. **Resuscitation**, v. 82, n. 2, p. 150–154, 2011.

MORELLO, L. G. et al. Assessment of clinical and epidemiological characteristics of patients with and without sepsis in intensive care units of a tertiary hospital. **Einstein (São Paulo)**, v. 17, n. 2, p. 1-8, 2019.

MORTENSEN, K. M. et al. High levels of methylarginines were associated with increased mortality in patients with severe sepsis. **Shock**, v. 46, n. 4, p. 365–372, 2016.

NATHAN, C.; XIE, Q.W. Regulation of Biosynthesis of Nitric Oxide. **The Journal of Biolical Chemist**. vol. 269, n. 19, p. 13725-13728, 1994.

NEVIN, B. J.; BROADLEY, K. J. Nitric oxide in respiratory diseases. **Pharmacology Therapeutics** v. 95, p. 259–293, 2022.

NOURIEL, J. E. et al. Blood pressure variability as an indicator of sepsis severity in adult emergency department patients. **American Journal of Emergency Medicine**, v. 36, n. 4, p. 560–566, 1 abr. 2018.

OJEDA O. M. et al. Temporal trends of circulating nitric oxide and pro-inflammatory cytokine responses ex vivo in intra-abdominal sepsis: Results from a cohort study. **Inflammation Research**, v. 60, n. 3, p. 289–297, mar. 2011.

OLIVEIRA, F. R. M. B.; ASSREUY, J.; SORDI, R. The role of nitric oxide in sepsis-associated kidney injury. **Bioscience Reports-Portland Press**, v.42, 1 jul. 2022.

PEREIRA, F. H.; BATALHÃO, M. E.; CÁRNIO, E. C. Correlação entre temperatura corporal, pressão arterial e concentração plasmática de óxido nítrico em pacientes com sepse. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 22, n. 1, p. 123–128, jan. 2014.

PETRONE, P.; ASENSIO, J. A.; MARINI, C. P. Management of accidental hypothermia and cold injury. **Current Problems in Surgery**, v. 51, n. 10, p. 417–431, 1 out. 2014.

POLDERMAN, K. H. Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia. **Critical Care Medicine**, v. 37, n. 7, 2009.

POLIT, D. F.; BECK, C. T. **Fundamentos de Pesquisa em Enfermagem: Avaliação de Evidências para a Prática de Enfermagem**. 7ª edição. Artmed: Porto Alegre. 2011.

PORTO, A. C. P. M. M. et al. Corticoterapia no choque séptico e sepse grave. **Rev Bras Clin Med**. v. 9, n. 1, p. 50-3, 2011.

PINTO, L.R.C. et al. Septic shock: Clinical indicators and implications to critical patient care. **Journal of Clinical Nursing**, v. 30, n. 11–12, p. 1607–1614, 1 jun. 2021.

RADERMACHER, J. et al. Importance of NO/EDRF for glomerular and tubular function: Studies in the isolated perfused rat kidney. **Kidney International**. v. 41, p. 49-1559, 1992.

REINER, G. L. et al. Desfecho clínico e fatores associados ao óbito em pacientes com sepse internados em unidade de terapia intensiva. **Arq. Catarin Med**. v. 49, n. 1, p. 02-09, 2020.

RHODES, A. et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. **Intensive Care Medicine**, v. 43, n. 3, p. 304–377, 1 mar. 2017.

RIVERS, E. et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. **N Engl J Med**, v. 345, n. 19, 2001.

RUDD, K. E. et al. Incidência e mortalidade mundiais, regionais e nacionais de sepse, 1990 - 2017: dados do Global Burden of Disease Study. **The Lancet**. v. 395, n. 10219, p. 200-211, jan., 2020.

RUSSELL, J. A. Vasopressor therapy in critically ill patients with shock. **Intensive Care Medicine**, v. 45, n. 11, p. 1503–1517, 1 nov. 2019.

SALOMAO, R. et al. Diretrizes para tratamento da sepse grave/choque séptico: abordagem do agente infeccioso - controle do foco infeccioso e tratamento antimicrobiano. **Rev Bras Ter Intensiva**, v. 23, n. 2, p. 145-157, 2011.

SANTOS, M. C. S. et al. Aspectos clínicos e procedência de pacientes sépticos atendidos em um hospital universitário. **Acta Paul Enfer**, v. 32, n. 1, p. 65-71, 2019.

SANTOS, S. S. et al. Generation of nitric oxide and reactive oxygen species by neutrophils and monocytes from septic patients and association with outcomes. **Shock**, v. 38, n. 1, p. 18–23, jul. 2012.

SANTIAGO, C. M. et al. Utilização do óxido nítrico como terapêutica: implicações para a enfermagem. **Rev. latino-am. enfermagem - Ribeirão Preto**. v. 8, n. 6, p. 76-82, dez. 2000.

SCHESCHOWITSCH, K. et al. Rapid NOS-1-derived nitric oxide and peroxynitrite formation act as signaling agents for inducible NOS-2 expression in vascular smooth muscle cells. **Pharmacological Research**. v. 100, p. 73–84, 2015.

SCHUPP, T. et al. Diagnostic and Prognostic Significance of the Prothrombin Time/International Normalized Ratio in Sepsis and Septic Shock. **Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis**, v. 28, 1 jan. 2022.

SEYMOUR, C. W. et al. Time to Treatment and Mortality during Mandated Emergency Care for Sepsis. **New England Journal of Medicine**, v. 376, n. 23, p. 2235–2244, 8 jun. 2017.

SHAPIRO, N. I. et al. Serum lactate as a predictor of mortality in emergency department patients with infection. **Annals of Emergency Medicine**, v. 45, n. 5, p. 524–528, 2005.

SHIMAZUI, T. et al. Significance of body temperature in elderly patients with sepsis. **Critical Care**, v. 24, n. 1, 30 jun. 2020.

SINGER, M. et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). **JAMA**. v. 315, n. 8, p. 801-810. 2016.

SILVA, E. P. et al. Survival analysis of patients with sepsis in Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. v. 52, n. e20180121, 2019.

SINGH, J.; LEE, Y.; KELLUM, J. A. A new perspective on NO pathway in sepsis and ADMA lowering as a potential therapeutic approach. **Critical Care**, v. 26, n. 1, 1 dez. 2022.

SONG, J. et al. Diagnostic and prognostic value of interleukin-6, pentraxin 3, and procalcitonin levels among sepsis and septic shock patients: A prospective controlled study according to the Sepsis-3 definitions. **BMC Infectious Diseases**, v. 19, n. 1, 12 nov. 2019.

SOUSA, A. S. et al. Escores de alerta precoce em pacientes com suspeita ou diagnóstico de sepse: uma revisão integrativa. **Revista Enfermagem UERJ**. v. 30, n. 1, p. 67662, 2022.

SPRUNG, C. L. et al. Hydrocortisone Therapy for Patients with Septic Shockn engl j med. **N Engl J Med**. v. 358, n. 2, 2008.

STEINER, A. A.; FONSECA, M. T.; SORIANO, F. G. Should we assume that hypothermia is adysfunction in sepsis? **Critical Care**, v. 21, n. 8, 14 out. 2017.

SULLIVAN, B. A.; FAIRCHILD, K. D. Vital signs as physiomarkers of neonatal sepsis. **Pediatric Research**. v. 91, n. 2, p. 273–28, 2021.

SUNDÉN-CULLBERG, J. et al. Fever in the Emergency Department Predicts Survival of Patients with Severe Sepsis and Septic Shock Admitted to the ICU. **Critical Care Medicine**, v. 45, n. 4, p. 591–599, 1 abr. 2017.

TAKATANI, Y. et al. Inducible nitric oxide synthase during the late phase of sepsis is associated with hypothermia and immune cell migration. **Laboratory Investigation**, v. 98, n. 5, p. 629–639, 1 maio 2018.

TRACEY, K. J. Reflex control of immunity. **Nature Reviews Immunology**, v. 9, n. 6, p. 418–428, 2009.

TSANTES, A. G. et al. Sepsis-Induced Coagulopathy: An Update on Pathophysiology, Biomarkers, and Current Guidelines. **Life**. v. 13, 2023.

USUL, E. et al. The role of the quick sequential organ failure assessment score (qSOFA) and modified early warning score (MEWS) in the pre-hospitalization prediction of sepsis prognosis. **American Journal of Emergency Medicine**, v. 41, p. 158–162, 1 mar. 2021.

VAN DER WOUDE, S. W. et al. Classifying sepsis patients in the emergency department using SIRS, qSOFA or MEWS. **The Netherlands Journal of Medicine**. v. 76, n.4, 2018.

VIANA, R. A. P. P., MACHADO, F. R., SOUZA, J. L. A. **Sepse: Um problema de saúde pública: a atuação e colaboração da enfermagem na rápida identificação e tratamento da doença**. 2 ed. São Paulo: COREN. 2017. ISBN 978-85-68720-05-9

VINCENT, J. L. et al. Prevalence and Outcomes of Infection among Patients in Intensive Care Units in 2017. **JAMA - Journal of the American Medical Association**. v. 323, n. 15, p. 1478–1487, 2020.

VINCENT, J. L. et al. International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units. **JAMA - Journal of the American Medical Association**. v. 302, n. 21, p. 2367, 2009.

VOLPATI, N. V.; PRADO, P. R.; MAGGI, L. E. Perfil epidemiológico dos pacientes com sepse de foco abdominal. **Revista de Enfermagem UFPE on line**, v. 13, 28 jun. 2019.

- WESTPHAL, G. A. et al. Characteristics and outcomes of patients with community-acquired and hospital-acquired sepsis. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**. v. 31, n. 1, p. 71–78, 2019.
- WESTPHAL, G. A. et al. Estratégia de detecção precoce e redução de mortalidade na sepse grave. **Rev Bras Ter Intensiva**. v. 21, n. 2, p. 113-123, 2009.
- WICHMANN, M. W. et al. Incidence and mortality of severe sepsis in surgical intensive care patients: the influence of patient gender on disease process and outcome. **Intensive Care Med**. v. 26, p. 167 – 172, 2000.
- WIEWEL, M. A. et al. Risk factors, host response and outcome of hypothermic sepsis. **Critical Care**, v. 20, n. 1, 14 out. 2016.
- WINKLER, M. S. et al. Markers of nitric oxide are associated with sepsis severity: Na observational study. **Critical Care**. v. 21, p. 189, 2017.
- YANG, H.; DU, L.; ZHANG, Z. Potential biomarkers in septic shock besides lactate. **Experimental Biology and Medicine**. v. 245, p. 1066–1072, 2020.
- YOO, J. W. et al. A combination of early warning score and lactate to predict intensive care unit transfer of inpatients with severe sepsis/septic shock. **Korean Journal of Internal Medicine**, v. 30, n. 4, p. 471–477, 1 jul. 2015.
- YU, M. H. et al. Prognostic value of the biomarkers serum amyloid A and nitric oxide in patients with sepsis. **International Immunopharmacology**. v. 62, p. 287–292, 2018.
- YU, S. et al. Comparison of risk prediction scoring systems for ward patients: A retrospective nested case-control study. **Critical Care**, v. 18, n. 3, 26 jun. 2014.
- ZANON, F. et al. Sepse na unidade de terapia intensiva: etiologias, fatores prognósticos e mortalidade. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**. v. 20, n. 2, Abril/Junho, 2008.

ZAVARIZ, S. M. R. et al. Marcadores laboratoriais do choque séptico Laboratory markers of the septic shock. **Scientia Medica**, v. 16, n. 1, jan./mar. 2006.

Apêndices

APENDICES

APENDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) do paciente e responsável, referente ao Hospital Santa Casa de Poços de Caldas/MG.

1/2



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE ENFERMAGEM DE RIBEIRÃO PRETO/ EERP-USP

2/2

pesquisadoras ou pelo Comitê de Ética em Pesquisa da USP, por meio dos canais de comunicação via telefone, e-mail e endereço residencial. Sua recusa não trará nenhum prejuízo relacionado ao hospital que se encontra internado ou com as pesquisadoras.

Esse termo (TCLE) será impresso em duas vias contendo a assinatura, endereço e contato telefônico das pesquisadoras nas duas vias. Após a sua assinatura, uma via ficará com você e a outra com a pesquisadora.

Pesquisadora responsável: Doutoranda Neireana Florencio Vieira.

E-mail: nfvieira30@gmail.com.br / Endereço: Rua Hortência Prata Ferreira, nº15 Apto 21, Santa Ângela IV, Poços de Caldas /MG.

Celular: (35) 99169-8872

Pesquisadora responsável: Profa. Dra. Evelin Capellari Cárnio

E-mail: carnioec@eerp.usp.br

Celular: (16) 98117-2221

Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da EERP/USP

Telefone: (16) 3315 9197

Horário de atendimento: segunda a sexta-feira, em dias úteis, das 10h às 12h e das 14h às 16h.

Li e concordo em participar da pesquisa e fui devidamente informado(a) pela pesquisadora Neireana Florêncio Vieira, dos procedimentos que serão realizados, os riscos, os benefícios e a confidencialidade da pesquisa.

Local e data: _____

Nome e assinatura do(a) paciente: _____

Nome e assinatura do familiar e/ou responsável legal:

Nome e assinatura das pesquisadoras:

Prof. Evelin Capellari Cárnio
Docente EERP/USP

Neireana Florencio Vieira
Doutoranda EERP/USP

APENDICE B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) do paciente, referente ao Hospital Padre Albino em Catanduva/SP.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO DO PACIENTE

Você será convidado a participar de forma voluntária, de um estudo com objetivo de avaliar as concentrações de óxido nítrico no sangue, avaliar os valores de temperatura corporal, por estar com sintomas de sepse ou choque séptico, de acordo com Resolução CNS 466/2012, Resolução CNS 441/2011 e Portaria MS 2.201/2011. Após ser esclarecido (a) sobre as informações a seguir, caso aceite fazer parte do estudo, assiné o seu próprio nome, ao final deste documento, que está em duas vias. Uma via é sua e a outra é do pesquisador responsável. Em caso de recusa, você não será

Pesquisador responsável:

Tais Pagliuco Barbosa Enfermeira Doutoranda em Enfermagem Fundamental pela Escola de Enfermagem USP. Contato institucional do pesquisador: Rua dos Estudantes, nº 225, Bairro Parque Iracema CEP 15809-144. Catanduva. SP. Tel contato (17) 3311-3200. Email: tais.pagliuco@hotmail.com

Contato Comitê de Ética em Pesquisa da EERP/USP: Telefone: (16) 3315 9197. Horário de atendimento do CEP- de segunda a sexta-feira, em dias úteis, das 10 às 12 horas e das 14 às 16 horas. Endereço CEP: Avenida dos Bandeirantes, nº3900, Vila Monte Alegre, CEP: 14040-902. Ribeirão Preto, São Paulo. Tel: (16) 3315-9197. Email: cep@eerp.usp.br

Comissão Nacional de Ética em Pesquisa- CONEP: Endereço: Edifício PO 700 - Brasília, DF - Asa Norte, Brasília - DF, 70723-040. Tel: (61) 3315- 5878

APENDICE C – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) do responsável pelo paciente, referente ao Hospital Padre Albino em Catanduva/SP.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO DO RESPONSÁVEL

Seu familiar será convidado a participar de forma voluntária, de um estudo com objetivo de avaliar as concentrações de óxido nítrico no sangue, avaliar os valores de temperatura corporal, por estar com sintomas de sepse ou choque séptico, de acordo com Resolução CNS 466/2012, Resolução CNS 441/2011 e Portaria MS 2.201/2011. Após ser esclarecido (a) sobre as informações a seguir, caso aceite que ele faça parte do estudo, assine o seu próprio nome, se responsabilizando pelo paciente, ao final deste documento, que está em duas vias. Uma via é sua e a outra é do pesquisador responsável. Em caso de recusa, você não será penalizado de forma alguma. Em caso de dúvida, você pode procurar as pessoas responsáveis por este trabalho (Enfermeira Taís ou Professora Evelin), pelo telefone 17 99745 9889 ou 16 3602 4768.

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

Título do Projeto: Correlação entre temperatura corporal, concentrações de óxido nítrico e lactato plasmático com escore SOFA em pacientes com sepse e choque séptico em Unidade de Terapia Intensiva

Pesquisadores Responsáveis : Enf^o Taís Pagliuco Barbosa. Profa. Dra. Evelin Capellari Cárnio
O objetivo deste estudo será avaliar os níveis de óxido nítrico, lactato plasmático, correlacionando com os valores de temperatura corporal, de acordo com a sepse ou choque séptico. Serão coletados sangue (aproximadamente 10 mL) através de procedimento de punção venosa ou arterial, procedimento comum no setor, num total de uma coleta.

Esta coleta será realizada pela enfermeira pesquisadora, com segurança em sua técnica, e será verificado a temperatura corporal, através de termômetros. Após a coleta dos exames, o material biológico será analisado e descartado. Por se tratar de pesquisa que envolve seres humanos, providências e cautelas que possam causar desconforto ao paciente, serão empregadas para evitar e/ou reduzir efeitos e condições adversas que possam causar dano, considerando as características e o contexto do participante da pesquisa, de acordo com a Resolução de pesquisa envolvendo seres humanos 466/2012. Conforme as leis vigentes no país, caso ocorra algum dano decorrente da participação em alguma fase da pesquisa, o participante será indenizado pelo responsável pela pesquisa, conforme a Resolução 466/2012 – CONEP-MS. Garantimos o sigilo (segredo) dos dados do paciente e esclarecemos que você poderá, a qualquer momento, retirar o consentimento caso se arrependa de participar da pesquisa. Qualquer decisão tomada por você não trará nenhum prejuízo na continuidade do tratamento. Informamos que a participação de seu familiar não envolve nenhum tipo de despesa, e ele também não receberá pagamento ou gratificação pela participação. Os resultados deste estudo serão explicitados em revistas científicas.

Eu, _____, familiar do paciente _____, que não se encontra em condições para tomar ciência deste estudo, em participar da pesquisa “**Correlação entre temperatura corporal, concentrações de óxido nítrico e lactato plasmático com escore SOFA em pacientes com sepse e choque séptico em Unidade de Terapia Intensiva**” e que fui devidamente informado (a) e esclarecido (a) pela pesquisadora Taís Pagliuco Barbosa, os procedimentos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de sua participação.
Local: _____ Data: _____

Nome/ Assinatura do responsável Grau de parentesco:


Evelin Capellari Cárnio


Taís Pagliuco Barbosa

Nome/ Assinatura dos pesquisadores

Pesquisador responsável:

Tais Pagliuco Barbosa Enfermeira Doutoranda em Enfermagem Fundamental pela Escola de Enfermagem USP. Contato institucional do pesquisador: Rua dos Estudantes, nº 225, Bairro Parque Iracema CEP 15809-144. Catanduva. SP. Tel contato (17) 3311-3200. Email: tais.pagliuco@hotmail.com

Contato Comitê de Ética em Pesquisa da EERP/USP: Telefone: (16) 3315 9197. Horário de atendimento do CEP- de segunda a sexta-feira, em dias úteis, das 10 às 12 horas e das 14 às 16 horas. Endereço CEP: Avenida dos Bandeirantes, nº 3900, Vila Monte Alegre, CEP: 14040-902. Ribeirão Preto, São Paulo. Tel: (16) 3315-9197. Email: cep@eerp.usp.br

Comissão Nacional de Ética em Pesquisa- CONEP: Endereço: Edifício PO 700 - Brasília, DF - Asa Norte, Brasília - DF, 70723-040. Tel: (61) 3315- 5878

APENDICE D – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) para os responsáveis pelo paciente no formato *google forms* – referente ao Hospital Santa Casa de Poços de Caldas/MG.

27/06/2022 19:18

Orientações sobre a Pesquisa da Santa Casa de Poços de Caldas com a USP/Ribeirão Preto

Orientações sobre a Pesquisa da Santa Casa de Poços de Caldas com a USP/Ribeirão Preto

27/06/2022 19:18

Orientações sobre a Pesquisa da Santa Casa de Poços de Caldas com a USP/Ribeirão Preto

1. Prezado (a), *
- A Santa Casa de Poços de Caldas em parceria com o Programa de Pesquisa de Enfermagem da USP de Ribeirão Preto/SP, desenvolverão uma pesquisa com os pacientes internados nas unidades de clínica médica e cirúrgica, CTI e Urgência/Emergência, que forem elegíveis para inclusão na pesquisa. Se caso o paciente durante a internação apresentar um quadro clínico sugestivo de infecção e iniciar a coleta de exames laboratoriais do Protocolo institucional de Sepsis, serão incluídos na pesquisa. Utilizaremos o sangue, já coletado durante a internação, para o desenvolvimento do estudo para descobrir se a temperatura baixa é um marcador de gravidade em pacientes internados. Essa pesquisa será muito importante para equipe de enfermagem e médica, para implementar a assistência aos pacientes evitando complicações durante a internação.

Devido a Pandemia do COVID-19, as visitas continuam restritas e impossibilitando o contato pessoal da enfermeira e pesquisadora com a família para solicitação da autorização da pesquisa. Sua participação é totalmente voluntária e esclareço que manteremos o seu anonimato na pesquisa, bem como todas as informações serão trabalhadas de forma sigilosa e seus dados não serão divulgados. Portanto, você e/ou familiar autorizar o uso do sangue para a pesquisa, assinale abaixo se concorda ou não participar da pesquisa. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) será encaminhado ao seu whatsapp ou e-mail.

Dúvidas pode entrar em contato:

Pesquisadora responsável: Doutoranda Neireana Florencio Vieira. E-mail: nfvieira30@gmail.com / Endereço: Rua Hortencia Prata Ferreira, nº15 Apto 21, Santa Ângela IV, Poços de Caldas /MG. Celular: (35) 99169-8872

Marcar apenas uma oval.

- Recebi as informações acima e estou ciente dos meus direitos, CONCORDO em participar do estudo e declaro que fui informado que receberei uma via do termo de consentimento livre e esclarecido assinada via e-mail
- Recebi as informações acima e estou ciente dos meus direitos, NÃO CONCORDO em participar do estudo. (As respostas seguintes do participante que marcar esta opção serão anuladas).

2. Nome do Responsável/familiar: *

27/06/2022 19:18

Orientações sobre a Pesquisa da Santa Casa de Poços de Caldas com a USP/Ribeirão Preto

3. Nome do paciente: *

4. Coloque seu telefone (com DDD) ou e-mail para receber o Termo de Consentimento: *

Este conteúdo não foi criado nem aprovado pelo Google.

Google Formulários

APENDICE E – Instrumento de coleta de dados clínicos, demográficos e laboratoriais – referente ao Hospital Santa Casa de Poços de Caldas/MG.



FICHA DE DADOS DO PACIENTE

Paciente:

ID: _____

SETOR DE ABERTURA: _____

IDENTIFICAÇÃO:

Idade: _____ Sexo: 1() F 2() M Diagnóstico Médico na admissão: _____

Doença Crônica: 1() Sim 2() Não Qual: _____

INFORMAÇÕES:

Uso de ATB: 1() Sim 2() Não Qual: _____ I: _____ T: _____

Qual: _____ I: _____ T: _____

Uso de oxigênio: 1() Sim 2() Não

Uso de VM: 1() Sim 2() Não

Está entubado: 1() Sim 2() Não

Está traqueostomizado: 1() Sim 2() Não

Uso de CVC: 1() Sim 2() Não Dias de uso: _____ I: _____ T: _____

Uso de SVD: 1() Sim 2() Não Dias de uso: _____ I: _____ T: _____

Uso de SNE: 1() Sim 2() Não Dias de uso: _____ I: _____ T: _____

Uso de dieta Parenteral: 1() Sim 2() Não

Uso de Antitérmico/Analgésico: 1() Sim 2() Não Qual: _____ I: _____ T: _____

Uso de Anti-inflamatório: 1() Sim 2() Não Qual: _____ I: _____ T: _____

FOCO INFECCIOSO DA SEPSE:

- | | | |
|--------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|
| 1.() Sem foco definido | 2.() Infecção de corrente sanguínea | 3.() Infecção urinária |
| 4.() Pneumonia/PAV | 5.() Infecção de prótese | 6.() Infecção óssea/articular |
| 7.() Infecção abdominal | 8.() Infecção sítio cirúrgico | 9.() Pele e partes moles / cutânea |
| 10.() Endocardite | 11.() Meningite | 12.() Infecção viral / COVID |
| 13.() Outras infecções: _____ | | |

CONFIRMAÇÃO DO CASO: 1.() Infecção sem disfunção 2.() Sepses 3.() Choque Séptico

DESFECHE 1.() Óbito 2.() Alta

APENDICE F – Instrumento de coleta de dados clínicos, demográficos e laboratoriais, valores de lactato plasmático e escore SOFA, referente ao Hospital Padre Albino em Catanduva/SP.

CARACTERIZAÇÃO DEMOGRÁFICA E CLÍNICA

NOME: _____ REGISTRO: _____ n° amostra

DATA DA COLETA: _____

DADOS DEMOGRÁFICOS

Data de nascimento: ____/____/____ IDADE: _____

Sexo: _____

DADOS CLÍNICOS:

Data da internação Hospitalar: ____/____/____

Data de Internação na UTI: ____/____/____

Óbito em 48h () sim () não Alta em 48h () sim () não

Especialidade: _____

Comorbidades: _____

Diagnóstico: _____

Paciente com: Infecção Confirmada () Foco infeccioso: _____

Infecção Suspeita () Cultura de fluidos corporais: _____

Uso de antibióticos não profiláticos: _____

Possui PA não invasiva () sim () não

Possui PA invasiva () sim () não

Possui Sonda verical de Demora () Sim () Não

Possui Cateter Duplo Lúmen () Sim () Não

Está em Ventilação mecânica () Sim () Não Traqueostomizado () Intubado ()

Está de uso de máscara ou cateter de Oxigênio () Sim () Não

Possui Sonda nasoenteral ou nasogástrica () Sim () Não

Tem Alergia medicamentosa () Sim () Não

Faz hemodiálise () Sim () Não

Faz uso de DVA () sim () não nome das DVA: _____

Resultados de exames laboratoriais:

EXAMES LABORATORIAIS:		
DATA:	HORA:	
Hemograma: Hb: _____ Ht: _____ VCM: _____ Leucócitos: _____ Neutrófilos: _____	Segmentados: _____ Bastonetes: _____ Plaquetas: _____	
Creatinina: _____ Uréia: _____ Na+ _____ K+ _____ Glicemia: _____	Bilirrubina: _____ INR: _____ TTPA: _____ TAP: _____	
Culturas Positivas: Local: _____ Microorganismo: _____		
Local: _____ Microorganismo: _____		
Local: _____ Microorganismo: _____		
Valor Lactato: _____	Data: _____	Hora: _____
Valor Sofa: _____	Data: _____	Hora: _____

APENDICE G – Ficha de verificação de sinais vitais no momento da coleta de dados através do aparelho PhilipsR e DixtalR 2020, referente ao Hospital Padre Albino em Catanduva/SP.

VALORES DOS SINAIS VITAIS NO MOMENTO DA COLETA DO SANGUE

NOME: _____ **REGISTRO:**

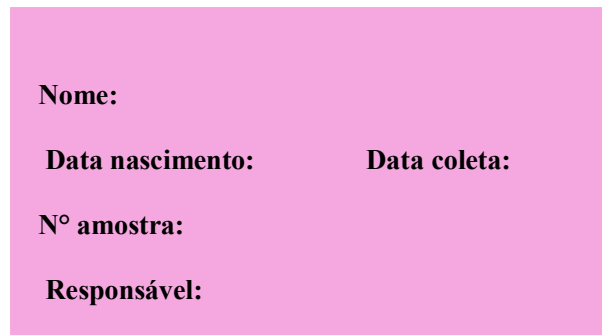
Sinais Vitais	Data:		Hora:	
Pressão Arterial				
Frequência Cardíaca				
Frequência Respiratória				
Temperatura				
Saturação de oxigênio				

APENDICE H – Etiqueta utilizada para identificação dos tubos de coleta de sangue coletado pela enfermagem, referente ao Hospital Santa Casa de Poços de Caldas/MG.

KIT Coleta USP	KIT Coleta USP
1ª COLETA 001 - TUBO Paciente: Data:	2ª COLETA 001 - TUBO Paciente: Data:
1ª COLETA 001 - FICHA Paciente: Data:	2ª COLETA 001 - FICHA Paciente: Data:

APENDICE I – Etiqueta utilizada para identificação dos tubos de coleta de sangue coletado pela pesquisadora, referente ao Hospital Padre Albino em Catanduva/SP.

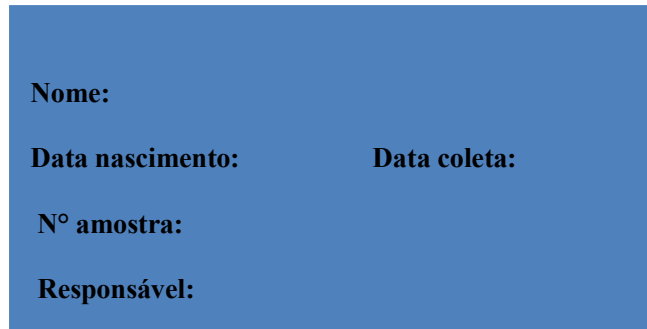
Etiqueta rosa para identificação dos pacientes com sepse no estudo



Formulário de identificação rosa para pacientes com sepse no estudo. O formulário contém os seguintes campos:

- Nome:
- Data nascimento: Data coleta:
- Nº amostra:
- Responsável:

Etiqueta azul para identificação dos pacientes com choque séptico no estudo



Formulário de identificação azul para pacientes com choque séptico no estudo. O formulário contém os seguintes campos:

- Nome:
- Data nascimento: Data coleta:
- Nº amostra:
- Responsável:

APENDICE J – Etiqueta utilizada para identificação dos tubos de coleta de sangue no laboratório, referente ao Hospital Santa Casa de Poços de Caldas/MG.

KIT alíquota USP	KIT alíquota USP
1ª COLETA 001 Pac.: Data:	2ª COLETA 001 Pac.: Data:
1ª COLETA 001 Pac.: Data:	2ª COLETA 001 Pac.: Data:

Anexos

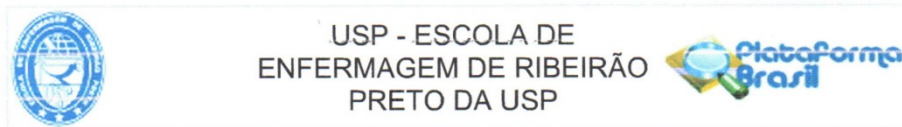
ANEXOS

ANEXO A – Escala *Score Sequential Organ Failure Assessment- SOFA* utilizado nos pacientes da UTI, referente ao Hospital Padre Albino em Catanduva/SP.

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

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

ANEXO B – Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto/USP – referente ao projeto de pesquisa realizado no Hospital Santa Casa de Poços de Caldas/MG.



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Correlação entre a termorregulação e o óxido nítrico plasmático durante a sepse e o choque séptico

Pesquisador: Neireana Florencio Vieira

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 28873720.0.0000.5393

Instituição Proponente: Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto - USP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.022.130

Apresentação do Projeto:

Terceira avaliação do projeto de pesquisa: Correlação entre a termorregulação e o óxido nítrico plasmático durante a sepse e o choque séptico.

Trata-se de um estudo descritivo analítico, transversal e de abordagem quantitativa, que será realizado em um hospital no município de Poços de Caldas/MG. A amostra será de 100 participantes provenientes da população de pacientes admitidos e internados. Critérios de inclusão: ter acima de 18 anos, autorização pacientes e/ou familiares para participar da pesquisa, atender ao protocolo de sepse e ter confirmado o diagnóstico de sepse ou choque séptico. Critérios de exclusão: presença de qualquer doença em estágio terminal, estar em cuidados paliativos e presença de doença auto-imune.

A coleta dos dados será realizada com os pacientes elegíveis ao protocolo de sepse nas unidades de internação clínica médica e cirúrgica adulto, pronto atendimento e unidade de terapia intensiva.

Foi atendido o esclarecimento quanto à conduta dos pesquisadores na abordagem dos participantes frente a condição de vulnerabilidade pelo quadro clínico.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Principal: Avaliar as concentrações plasmáticas do óxido nítrico, correlacionado aos valores da temperatura e pressão arterial, em pacientes com sepse e choque séptico.

Objetivos Secundários:

Endereço: BANDEIRANTES 3900
Bairro: VILA MONTE ALEGRE **CEP:** 14.040-902
UF: SP **Município:** RIBEIRAO PRETO
Telefone: (16)3315-9197 **E-mail:** cep@eerp.usp.br



USP - ESCOLA DE ENFERMAGEM DE RIBEIRÃO PRETO DA USP



Continuação do Parecer: 4.022.130

- Determinar as concentrações plasmáticas de nitrato nos pacientes com sepse e choque séptico;
- Mensurar a temperatura e a pressão arterial dos pacientes com sepse e choque séptico;
- Correlacionar as concentrações plasmáticas de nitrato com a temperatura nos pacientes com sepse e choque séptico;
- Correlacionar as concentrações plasmáticas de nitrato com a pressão arterial nos pacientes com sepse e choque séptico.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O pesquisador refere que os riscos da pesquisa podem ser possíveis desconfortos físicos devido a punção venosa periférica para a coleta do sangue. Como forma de minimizar esse risco, o pesquisador afirma que a coleta de sangue será realizada por enfermeiros que tomarão os devidos cuidados durante o procedimento, respeitando o protocolo de coleta da instituição a fim de evitar e/ou reduzir efeitos e condições adversas que possam causar após o procedimento da coleta de sangue.

Como benefício, o pesquisador refere a relevância do estudo para que enfermeiros das áreas de cuidados clínicos e intensivos, reconhecerem os sintomas da sepse antes que ela progrida para o choque séptico, monitorando e avaliando principalmente os sinais vitais como prevenção no âmbito da sepse. Considerou-se os riscos e benefício adequados.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Foi atendida a esclarecimento quanto à abordagem dos participantes frente à vulnerabilidade da condição clínica, sendo informado que: Os pacientes admitidos e/ou aqueles que já estão internados no referido hospital, que apresentarem suspeita de sepse e/ou choque séptico com abertura do "protocolo de sepse" institucional e apresentarem os critérios de inclusão da pesquisa, serão abordados pela pesquisadora para convidar a participar da pesquisa. Essa abordagem será no próprio leito do paciente após a sua estabilização clínica, estar orientado no tempo e espaço e com condições de comunicação verbal, até no máximo 6 horas após a abertura do protocolo de sepse. Será informado ao paciente sobre a disponibilidade em participar da pesquisa com explicação dos objetivos e a importância dessa pesquisa clínica para implementação dos cuidados assistenciais em pacientes com sepse e choque séptico. Caso o paciente aceite participar da pesquisa, será entregue pela pesquisadora o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) ao participante e a inclusão só será realizada após aceite e a assinatura do TCLE.

Se não for possível a assinatura pelo próprio paciente devido as condições clínicas de instabilidade

Endereço: BANDEIRANTES 3900

Bairro: VILA MONTE ALEGRE

CEP: 14.040-902

UF: SP

Município: RIBEIRÃO PRETO

Telefone: (16)3315-9197

E-mail: cep@eerp.usp.br



USP - ESCOLA DE
ENFERMAGEM DE RIBEIRÃO
PRETO DA USP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Correlação entre a termorregulação e o óxido nítrico plasmático durante a sepse e o choque séptico

Pesquisador: Neireana Florencio Vieira

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 28873720.0.0000.5393

Instituição Proponente: Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto - USP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.022.130

Apresentação do Projeto:

Terceira avaliação do projeto de pesquisa: Correlação entre a termorregulação e o óxido nítrico plasmático durante a sepse e o choque séptico.

Trata-se de um estudo descritivo analítico, transversal e de abordagem quantitativa, que será realizado em um hospital no município de Poços de Caldas/MG. A amostra será de 100 participantes provenientes da população de pacientes admitidos e internados. Critérios de inclusão: ter acima de 18 anos, autorização pacientes e/ou familiares para participar da pesquisa, atender ao protocolo de sepse e ter confirmado o diagnóstico de sepse ou choque séptico. Critérios de exclusão: presença de qualquer doença em estágio terminal, estar em cuidados paliativos e presença de doença auto-imune.

A coleta dos dados será realizada com os pacientes elegíveis ao protocolo de sepse nas unidades de internação clínica médica e cirúrgica adulto, pronto atendimento e unidade de terapia intensiva.

Foi atendido o esclarecimento quanto à conduta dos pesquisadores na abordagem dos participantes frente a condição de vulnerabilidade pelo quadro clínico.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Principal: Avaliar as concentrações plasmáticas do óxido nítrico, correlacionado aos valores da temperatura e pressão arterial, em pacientes com sepse e choque séptico.

Objetivos Secundários:

Endereço: BANDEIRANTES 3900
Bairro: VILA MONTE ALEGRE **CEP:** 14.040-902
UF: SP **Município:** RIBEIRAO PRETO
Telefone: (16)3315-9197 **E-mail:** cep@eerp.usp.br



USP - ESCOLA DE
ENFERMAGEM DE RIBEIRÃO
PRETO DA USP



Continuação do Parecer: 4.022.130

Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_detalhado_27_04_20.pdf	28/04/2020 10:00:56	Neireana Florencio Vieira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	VERSAO03_TCLE_04_20.pdf	28/04/2020 10:00:08	Neireana Florencio Vieira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_detalhado_04_20.pdf	09/04/2020 12:03:52	Neireana Florencio Vieira	Aceito
Outros	Oficio_Resposta_Parecer_3923185.pdf	09/04/2020 11:56:08	Neireana Florencio Vieira	Aceito
Outros	Oficio_cronograma02.pdf	09/04/2020 11:52:41	Neireana Florencio Vieira	Aceito
Cronograma	Cronograma_02.pdf	09/04/2020 11:22:54	Neireana Florencio Vieira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	VERSAO02_TCLE_04_20.pdf	09/04/2020 11:18:22	Neireana Florencio Vieira	Aceito
Folha de Rosto	folha_rosto.pdf	10/02/2020 11:20:40	Neireana Florencio Vieira	Aceito
Solicitação Assinada pelo Pesquisador Responsável	autorizacao_instituicao.pdf	10/02/2020 11:18:37	Neireana Florencio Vieira	Aceito
Orçamento	Orcamento.pdf	09/02/2020 15:44:40	Neireana Florencio Vieira	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIBEIRAO PRETO, 12 de Maio de 2020

Assinado por:
RONILDO ALVES DOS SANTOS
(Coordenador(a))

Endereço: BANDEIRANTES 3900

Bairro: VILA MONTE ALEGRE

CEP: 14.040-902

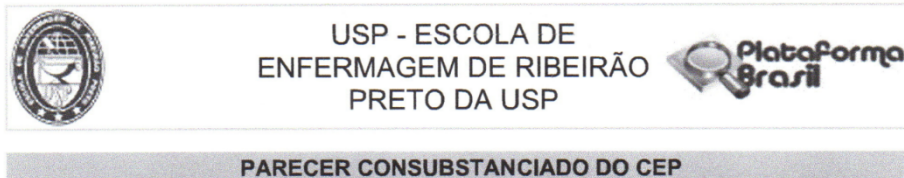
UF: SP

Município: RIBEIRAO PRETO

Telefone: (16)3315-9197

E-mail: cep@eerp.usp.br

ANEXO C – Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto/USP – referente ao projeto de pesquisa realizado no Hospital Padre Albino em Catanduva/SP.



DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Sepsis e choque séptico: relação entre temperatura corporal, valores de óxido nítrico, lactato plasmático e score SOFA em Unidade de Terapia Intensiva

Pesquisador: TAÍS PAGLIUCO BARBOSA

Área Temática:

Versão: 5

CAAE: 15203319.8.0000.5393

Instituição Proponente: Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto - USP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.222.691

Apresentação do Projeto:

Trata-se de uma emenda cuja modificação, no projeto originalmente aprovado, se refere à mudança em relação ao local da coleta de dados, que será realizada no Hospital da Fundação Padre Albino, no município de Catanduva, estado de São Paulo.

Além disso, a instituição foi cadastrada na PB.

Objetivo da Pesquisa:

Tópico já apreciado.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Tópico já apreciado.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Vide tópico "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foi apresentado o ofício de encaminhamento e anuência da instituição.

Recomendações:

Não se aplica.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem óbices éticos.

Endereço: BANDEIRANTES 3900
Bairro: VILA MONTE ALEGRE **CEP:** 14.040-902
UF: SP **Município:** RIBEIRAO PRETO
Telefone: (16)3315-9197 **E-mail:** cep@eerp.usp.br



USP - ESCOLA DE
ENFERMAGEM DE RIBEIRÃO
PRETO DA USP



Continuação do Parecer: 4.222.691

Em atendimento ao subitem II.19 da Resolução CNS 466/2012, cabe ao pesquisador responsável pelo presente estudo elaborar e apresentar relatório final "[...]" após o encerramento da pesquisa, totalizando seus resultados", em forma de "notificação". O modelo de relatório de CEP-EERP./USP se encontra disponível, em http://www.eerp.usp.br/media/wcms/files/Fluxograma_enc_protocolos_CEP_05_2019.pdf, na página 7 de 7.

Considerações Finais a critério do CEP:

Parecer apreciado ad referendum.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_160384_4_E2.pdf	05/08/2020 12:23:50		Aceito
Outros	emendatais.pdf	05/08/2020 12:22:35	TAÍS PAGLIUCO BARBOSA	Aceito
Outros	emenda.pdf	04/08/2020 14:41:20	TAÍS PAGLIUCO BARBOSA	Aceito
Brochura Pesquisa	projeto_04.pdf	03/04/2020 16:04:54	TAÍS PAGLIUCO BARBOSA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcle_04.pdf	03/04/2020 16:02:44	TAÍS PAGLIUCO BARBOSA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcle04.pdf	03/04/2020 16:01:09	TAÍS PAGLIUCO BARBOSA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	cartaanuenciarpcatanduva.pdf	03/04/2020 15:56:07	TAÍS PAGLIUCO BARBOSA	Aceito
Brochura Pesquisa	projeto_versao03.pdf	24/10/2019 11:25:01	TAÍS PAGLIUCO BARBOSA	Aceito
Outros	oficioresposta03.pdf	24/10/2019 11:24:33	TAÍS PAGLIUCO BARBOSA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tclepaciente_versao03.pdf	24/10/2019 11:20:20	TAÍS PAGLIUCO BARBOSA	Aceito
TCLE / Termos de	tcleresponsavel_versao03.pdf	24/10/2019	TAÍS PAGLIUCO	Aceito

Endereço: BANDEIRANTES 3900

Bairro: VILA MONTE ALEGRE CEP: 14.040-902

UF: SP Município: RIBEIRAO PRETO

Telefone: (16)3315-9197

E-mail: cep@eerp.usp.br



USP - ESCOLA DE
ENFERMAGEM DE RIBEIRÃO
PRETO DA USP



Continuação do Parecer: 4.222.691

Assentimento / Justificativa de Ausência	tcleresponsavel_versao03.pdf	11:19:13	BARBOSA	Aceito
Outros	oficiorespostacep.pdf	12/09/2019 15:39:52	TAÍS PAGLIUCO BARBOSA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tclepaciente02.pdf	12/09/2019 15:39:01	TAÍS PAGLIUCO BARBOSA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	cartaanuencia.pdf	12/09/2019 15:07:23	TAÍS PAGLIUCO BARBOSA	Aceito
Cronograma	Cronogramaversao02.pdf	12/09/2019 15:06:38	TAÍS PAGLIUCO BARBOSA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetocorrigidoversao02.pdf	12/09/2019 15:04:43	TAÍS PAGLIUCO BARBOSA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	termo.pdf	21/05/2019 14:59:46	TAÍS PAGLIUCO BARBOSA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_doutorado1.pdf	21/05/2019 14:58:42	TAÍS PAGLIUCO BARBOSA	Aceito
Orçamento	orcamento.pdf	15/05/2019 15:48:18	TAÍS PAGLIUCO BARBOSA	Aceito
Folha de Rosto	folharosto.pdf	15/05/2019 15:43:05	TAÍS PAGLIUCO BARBOSA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	oficio.pdf	15/05/2019 15:41:20	TAÍS PAGLIUCO BARBOSA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	declaracao.pdf	15/05/2019 15:32:44	TAÍS PAGLIUCO BARBOSA	Aceito
Cronograma	Cronograma.pdf	15/05/2019 15:30:54	TAÍS PAGLIUCO BARBOSA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: BANDEIRANTES 3900
Bairro: VILA MONTE ALEGRE CEP: 14.040-902
UF: SP Município: RIBEIRAO PRETO
Telefone: (16)3315-9197 E-mail: cep@eerp.usp.br



USP - ESCOLA DE
ENFERMAGEM DE RIBEIRÃO
PRETO DA USP



Continuação do Parecer: 4.222.691

RIBEIRAO PRETO, 19 de Agosto de 2020

Assinado por:
RONILDO ALVES DOS SANTOS
(Coordenador(a))

Endereço: BANDEIRANTES 3900
Bairro: VILA MONTE ALEGRE CEP: 14.040-902
UF: SP Município: RIBEIRAO PRETO
Telefone: (16)3315-9197 E-mail: cep@eerp.usp.br