

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

ESCOLA DE ENFERMAGEM

VANESSA FRIGHETTO

**AVALIAÇÃO DOS ESCORES SOFA, qSOFA E CRITÉRIOS DA SRIS EM
PACIENTES SÉPTICOS INTERNADOS EM UMA UTI:
Associação com desfechos clínicos**

PORTO ALEGRE

2018

VANESSA FRIGHETTO

**AVALIAÇÃO DOS ESCORES SOFA, qSOFA E CRITÉRIOS DA SRIS EM
PACIENTES SÉPTICOS INTERNADOS EM UMA UTI:**

Associação com desfechos clínicos

Trabalho de Conclusão de Curso,
apresentado ao curso de Graduação
em Enfermagem da Escola de
Enfermagem da Universidade
Federal do Rio Grande do Sul,
como requisito parcial para a
obtenção do título de Enfermeiro.

**Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Karina
de Oliveira Azzolin**

PORTO ALEGRE

2018

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos que de alguma forma contribuíram para que esse trabalho fosse realizado. Especialmente à minha mãe, Dona Leuza, por toda sua dedicação e esforço para que esse dia pudesse acontecer. Obrigada pelo apoio incondicional, pela educação e valores que me ensinastes. Obrigada por permitir e incentivar essa caminhada!

Ao meu noivo, Alexandre Bonatto, companheiro, parceiro e meu professor preferido, pela paciência e ajuda nessa trajetória! Obrigada por me dar segurança, trazer paz e equilíbrio aos meus dias. Por me fazer acreditar no meu potencial, enxergar as minhas qualidades, por me mostrar que todos podem! Tu és um exemplo de ser humano e profissional! Obrigada por todo o amor!

Ao meu irmão, Daniel Frighetto, por ser uma grande inspiração, amigo e meu primeiro incentivador! Meu chato preferido!

Ao meu pai, Selvino Frighetto, pelos ensinamentos, pela minha formação e por ter doado o seu melhor à nossa família!

À minha orientadora, Karina de Oliveira Azzolin, pelos ensinamentos e paciência nesta construção. Sua ética, profissionalismo, competência e inteligência são inspirações para mim. Por mais pessoas assim na Enfermagem!

Às enfermeiras Jaqueline e Miriane pela ajuda e apoio neste projeto. Obrigada pelo tempo e disposição comigo!

À minha professora, “enfamãe”, amiga, Lurdes Busin, serei eternamente grata pela tua dedicação, confiança e ajuda. Para onde eu for te levo comigo no coração!

À minha grande amiga, Bruna Simão, profissional e ser humano que amo e admiro! Obrigada por estar sempre comigo!

Aos presentes da BIO, Alice, Júlia, Pedro e David, obrigada por compartilharem os desafios da Capital comigo e me abrigaram em suas vidas. Serei eternamente grata pela amizade construída!

Aos inúmeros presentes da ENF, em especial ao Alisson, Jennifer, Duane, Vítor, Amanda Falsi, Jéssica e Bruna, obrigada pelo companheirismo e por tornarem essa caminhada mais fácil! Levarei vocês para sempre eu meu coração!

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	06
2 REVISÃO DA LITERATURA	09
2.1 Conceitos em Sepsis	09
2.1.1 Sepsis: uma breve história	09
2.2 Avaliação Clínica do Paciente Séptico na UTI.....	12
2.2.1 Escore SOFA	13
2.2.2 Escore qSOFA.....	15
2.2.3 Critérios da SRIS.....	17
2.3 Cuidados prestados ao Paciente Séptico.....	18
3 OBJETIVOS	21
3.1 Objetivo Geral	21
3.2 Objetivos Específicos.....	21
4 MÉTODOS.....	22
4.1 Tipo de estudo	22
4.2 Campo ou Contexto	22
4.3 População e Amostra.....	23
4.4 Coleta dos Dados.....	24
4.5 Análise dos dados.....	25
4.6 Aspectos Éticos.....	25
REFERÊNCIAS	27
ARTIGO ORIGINAL (A ser submetido ao <i>American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine</i>)	30
RESUMO.....	31
INTRODUÇÃO	32
MÉTODOS.....	33
RESULTADOS	34
DISCUSSÃO	40
CONCLUSÃO.....	40
REFERÊNCIAS	44
APÊNDICE A – INSTRUMENTO DA COLETA DE DADOS	48
ANEXO A – TERMO DE APROVAÇÃO NA COMPESQ – EENF – UFRGS	49

ANEXO B – TERMO DE COMPROMISSO PARA UTILIZAÇÃO DE DADOS.....	50
ANEXO C – NORMAS EDITORIAIS DA REVISTA THE AMERICAN JOURNAL OF RESPIRATORY AND CRITICAL CARE MEDICINE	51

"É preciso que eu suporte duas ou três larvas se quiser conhecer as borboletas"

(Antoine de Saint-Exupéry "O pequeno Príncipe")

1 INTRODUÇÃO

Dada a sua magnitude, atualmente a sepse é considerada um problema de saúde pública, representando mais de 5% (em torno de US\$ 20 bilhões) dos custos hospitalares totais dos EUA em 2011 (TORIOS., ANDREWS, 2013). Os dados mais atuais mostram que no Brasil, 30% dos leitos em Centros de Terapia Intensiva (CTI) estão ocupados por pacientes sépticos (MACHADO et al., 2017).

Anteriormente, sua definição se restringia exclusivamente como uma resposta inflamatória do hospedeiro (DELLINGER, et al., 2012), mas desde o ano de 2016, ela tornou-se mais ampla, sendo definida como a presença de disfunção orgânica ameaçadora à vida, secundária à resposta desregulada do organismo à infecção (SINGER et al., 2016).

As manifestações da doença são diferentes em cada estágio, fazendo com que seu tratamento e diagnóstico ainda sejam um desafio em todos os níveis de atendimento hospitalar: desde emergências, unidades de internação e inclusive nos centros de terapia intensiva.

Acredita-se que sua gravidade seja negligenciada, uma vez que a sua incidência tem aumentado no mundo todo (IWASHYNA, 2012), com taxa de mortalidade estimada em 55% nos centros de terapia intensiva no Brasil, sendo uma das principais causas de morte tardia nos CTIs, superando o infarto do miocárdio e o câncer (ILAS, 2015., MACHADO et al., 2017).

Em 2002 foi lançada a “*Surviving Sepsis Campaign*” (SSC), com o objetivo de diminuir o impacto da sepse sobre as populações, reduzir a mortalidade a partir do estabelecimento de diretrizes que visam padronizar os critérios diagnósticos e permitir maior precocidade na identificação e no tratamento dos pacientes com sepse (NETO et al., 2011).

Acredita-se que o conhecimento das características da população exposta à doença pela equipe assistencial implicará em prevenção e redução da morbimortalidade (ILAS, 2015).

A SSC considera a enfermagem de extrema importância na realização de uma assistência de qualidade para o paciente séptico (ILAS, 2015).

O enfermeiro é o primeiro profissional a avaliar os pacientes nas salas de emergência, e logo, assume um papel crucial na detecção e no reconhecimento antecipado dos sinais e sintomas da sepse. A identificação precoce da sepse pelos enfermeiros contribui para um

rápido diagnóstico e abordagem terapêutica, influenciando positivamente no prognóstico desse paciente (HOWARD; STEINMANN, 2011).

O profissional de enfermagem presta atendimento integral à beira do leito em todos os níveis do cuidado, ele acompanha e avalia de forma crítica os procedimentos e as alterações fisiopatológicas do paciente no decorrer da internação hospitalar, sendo assim, é um profissional capaz de reconhecer os pacientes em risco de desenvolver sepse e sobre tudo, esta fortemente envolvido na prevenção e no tratamento dessa patologia (TOMÁS, 2012).

Considerando os dados alarmantes da sepse e os avanços diagnósticos, ainda dentro da SSC, em 2016 a “*Society of Critical Care Medicine*” (SCCM) e a “*European Society of Critical Care Medicine*” (ESICM) promoveram um consenso para estabelecer novas definições e critérios de sepse, conhecido como “*Sepsis 3*”.

As novas definições trazem mudanças em relação a conceitos e parâmetros diagnósticos. Segundo as orientações do *Sepsis 3*, o diagnóstico da disfunção orgânica na sepse não será mais realizado pelos critérios da síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS), e sim através de uma ferramenta já utilizada nas unidades de terapia intensiva: o escore “*Sequential Organ Failure Assessment*” (SOFA) e, pela primeira vez, foi proposto um escore de identificação precoce da sepse: o SOFA simplificado ou “*quick SOFA*” (qSOFA) (SINGER et al., 2016).

O SOFA mede o grau de disfunção de órgãos durante a permanência de um paciente no CTI, e é um indicador prognóstico utilizado para quantificar o impacto das intervenções terapêuticas sobre a morbidade e identificar grupos de maior risco (KEEGAN; SOARES, 2016). O qSOFA é uma ferramenta utilizada na beira do leito para identificar rapidamente pacientes adultos com maior probabilidade de terem desfechos clínicos desfavoráveis caso apresentem infecção (SINGER et al; 2016).

Existem inúmeras divergências sobre as novas diretrizes dos parâmetros diagnósticos de sepse em relação ao escore SOFA e a aplicabilidade do escore qSOFA na realidade brasileira. O ILAS, além de outras sociedades científicas como a *American College of Chest Physicians*, a *American College of Emergency Physicians* e a *Canadian Critical Care Society*, não endossaram as novas modificações, justificando que, dentre outros motivos, as alterações realizadas podem não representar a realidade dos países com menos recursos financeiros, onde ainda luta-se por aumentar a percepção do problema (ILAS, 2016).

Acredita-se que, com esses novos critérios, houve um aumento da especificidade à custa da redução da sensibilidade do diagnóstico, implicando no reconhecimento tardio de quadros de sepse (MACHADO et al., 2016)

Ao encontro disso, um estudo prospectivo realizado em uma emergência de um hospital Australiano utilizou os critérios SRIS e qSOFA como ferramentas de triagem.

Quando comparados, o estudo demonstrou que, o critério SRIS é útil como meio de triagem de disfunção orgânica e mortalidade em pacientes com suspeita de infecção, enquanto o critério qSOFA foi limitado, pois embora ele apresente alta especificidade, sua sensibilidade geral foi baixa, demonstrando que o qSOFA pode deixar muitos casos de sepse não serem observados (WILLIAMS et al., 2017).

Em um estudo semelhante, os pesquisadores demonstraram que o escore qSOFA pode ser utilizado na identificação dos casos de sepse com maior risco de mortalidade, porém ele demonstrou ser ineficaz na identificação precoce dos casos de sepse, que é um dos grandes objetivos a serem alcançados no tratamento da doença (HAYDAR et al., 2017).

Nesse contexto, é essencial que o enfermeiro compreenda e conheça os mecanismos da sepse, os sinais e sintomas associados e também que empregue e domine esses índices e escores prognósticos em sua prática assistencial. A utilização dessas ferramentas torna-se indispensável para garantir a eficiência, a eficácia e a qualidade no cuidado em enfermagem (SILVA et al., 2014).

Estudos sobre o perfil do paciente séptico brasileiro ainda são escassos, principalmente trabalhos que avaliem os novos parâmetros diagnósticos de sepse no contexto da saúde pública do Brasil.

Dada à relevância do assunto e a necessidade de aprimoramento da assistência, é fundamental caracterizar o quadro clínico desses pacientes e avaliar os escores adotados, associando-os aos sinais e desfechos clínicos ao perfil dos pacientes atendidos.

2 REVISÃO DA LITERATURA

Considerando a temática do estudo, o referencial teórico será organizado em três grandes tópicos: conceitos em sepse, avaliação clínica do paciente séptico, e o cuidado ao paciente com sepse.

2.1 Conceitos em Sepse

Definir o conceito de sepse não é uma tarefa que teve início recente e que desde sempre, gerou muitas controvérsias no meio acadêmico e hospitalar (ILAS, 2015).

Para explanar brevemente sobre essas questões, nesse tópico serão abordados a Fisiopatologia da doença, como se deu a construção dos conceitos da sepse e quais são as orientações mais atuais sobre o assunto.

2.1.1 Sepse: uma breve história

Nos anos 80, um dos grandes desafios no momento da classificação de um paciente séptico eram o excesso de definições existentes, a ausência de limitações diagnósticas e conseqüentemente a dificuldade de se estabelecer um tratamento adequado (ILAS, 2015).

Nesse sentido, em 1992 houve o primeiro consenso entre a *Society Critical Care Medicine* (SCCM) e o *American College of Chest Physicians* (ACCP), que gerou uma série de definições que, embora apresentassem algumas limitações, continuaram sendo utilizadas por muitos anos (ILAS, 2015).

Essas definições iniciais se concentraram na visão de que a sepse resultaria da síndrome da resposta inflamatória sistêmica de um hospedeiro (SRIS) à infecção. A sepse agravada pela disfunção orgânica foi denominada sepse grave, que poderia progredir para choque séptico, definida como "hipotensão induzida por sepse persistente apesar da ressuscitação líquida adequada" (SINGER et al., 2016).

No intuito de melhorar os critérios diagnósticos, em 2001, as mesmas sociedades se reuniram em consenso e publicaram as definições chamadas *Sepsis 2*, ampliaram os critérios

diagnósticos, mas não ofereceram outras alternativas diagnósticas devido a falta de evidências científicas (SINGER et al., 2016).

As definições de sepse, choque séptico e disfunção orgânica permaneceram praticamente inalteradas por mais de duas décadas e embasaram, com muitas polêmicas, os cuidados ao paciente séptico até o ano de 2016 (SINGER et al., 2016).

Em 2016, após 24 anos do primeiro consenso internacional sobre sepse, a *Society Critical Care Medicine* e o *European Society of Critical Care Medicine* se reuniram e publicaram os novos conceitos da sepse, chamada *Sepsis 3*, e dessa vez, trouxeram mudanças não somente nos critérios diagnósticos e nas orientações, mas também, nas definições, o que gerou inúmeros questionamentos no meio acadêmico, principalmente da comunidade científica Latina Americana (MACHADO et al., 2016).

Segundo Singer e colaboradores (2016), o grande desafio desse novo consenso era diferenciar a sepse da infecção não complicada e atualizar as definições de sepse e choque séptico para serem consistentes com uma melhor compreensão da fisiopatologia.

Conforme a *Sepsis 3*, “a sepse é definida como uma disfunção orgânica potencialmente fatal causada por uma resposta de hospedeiro desregulada à infecção” (SINGER et al., 2016, p 805).

Simplificadamente, a sepse é uma condição que ameaça a vida que surge quando a resposta do corpo a uma infecção prejudica seus próprios tecidos e órgãos (SINGER et al., 2016).

Essa nova definição tornou-se mais ampla, e pela primeira vez, o consenso não se embasou apenas na opinião de especialistas, utilizando dados científicos disponíveis e fundamentando suas afirmações em escores com validade preditiva para óbito ou para permanência prolongada na UTI (MACHADO et al., 2016).

Uma grande novidade é que as novas definições não exigem a presença da SRIS, que segundo estudos, não é sensível, nem específica para sepse. Alguns autores acreditam que essa mudança foi importante, pois se sabe que, pelo menos um em cada oito pacientes graves com sepse não desenvolverá critérios para SRIS (KAUKONEN et al., 2015).

Nesse sentido, as novas orientações, ainda definem que a disfunção orgânica pode ser identificada como uma alteração aguda no escore SOFA total ≥ 2 pontos conseqüente à infecção. O ponto de referência de SOFA basal pode ser assumido como zero em pacientes que não conheciam disfunção orgânica preexistente (SINGER et al., 2016).

Para o *sepsis 3*, o choque séptico é definido como um subconjunto da sepse, em que as anormalidades circulatórias e celulares / metabólicas subjacentes são profundas o suficiente para aumentar substancialmente a mortalidade (SINGER et al., 2016).

Pacientes com choque séptico podem ser identificados com uma construção clínica de sepse com hipotensão persistente que requer vasopressores para manter uma PAM (pressão arterial média) ≥ 65 mm Hg e com um nível sérico de lactato > 2 mmol / L (18 mg / dL) apesar da reanimação volumétrica adequada (SINGER et al., 2016).

Em relação ao choque séptico, embora haja algumas discordâncias na literatura sobre os parâmetros definidos, acredita-se que esse foi um dos grandes ganhos do novo consenso, uma vez que os antigos consensos não definiam de forma adequada o estado de choque séptico (MACHADO et al., 2016). “... Sendo que o choque séptico deve refletir como uma doença mais grave, com uma probabilidade maior de morte do que a sepse isolada...” (SINGER et al., 2016, p 806).

Ainda nas novas definições de 2016, o termo “sepse grave” foi extinto, com o intuito de que a palavra “sepse” isoladamente já represente uma condição de saúde grave. Essa ação auxilia no processo de compreensão e atenção adequada a gravidade da doença que se busca desde o surgimento de campanhas internacionais de sobrevivência à sepse. (MACHADO et al., 2016).

O esforço que existe em definir o conceito e a melhor intervenção para o tratamento da sepse não é em vão, a sepse é sim um problema de saúde pública, principalmente nos países de baixa e média renda (FLEISCHMANN et al., 2016).

Uma meta-análise publicada em 2016 com o objetivo de estimar a incidência da mortalidade da sepse no mundo mostrou que há uma estimativa global de 31,5 milhões de casos de sepse e 19,4 milhões de casos de sepse grave (utilizada essa definição na pesquisa), com potencialmente 5,3 milhões de mortes por ano (FLEISCHMANN et al., 2016).

Esse mesmo estudo evidenciou que dados epidemiológicos sobre sepse ainda são escassos ou inexistentes em países de baixa ou média renda, o que dificulta a identificação das lacunas e necessidades dessas populações (FLEISCHMANN et al., 2016), reforçando mais uma vez, a importância e relevância desse estudo.

É importante destacar que as complicações da sepse vão além das intra-hospitalares e dos altos custos para a saúde, estudos já demonstraram que pacientes que sobreviveram a sepse, antes classificada como sepse grave, tiveram incapacidade funcional, comprometimento cognitivo associados à sepse (IWASHYNA et al., 2010) e uma taxa aumentada da mortalidade em até dois anos após o evento (DAVIS et al., 2014).

Compreender as definições da sepse é essencial para que se possa desenvolver uma assistência adequada e de qualidade.

Países como o Brasil, necessitam que seus profissionais de saúde dominem e apliquem tais conceitos, o enfermeiro é fundamental nesse processo (ILAS, 2015).

2.2 Avaliação Clínica do Paciente Séptico na UTI

Existem muitos escores e sistemas de prognósticos criados para auxiliarem na prática assistencial, no momento de avaliar, diagnosticar e direcionar as intervenções terapêuticas de um paciente (KEEGAN; SOARES, 2016).

Apesar do diagnóstico da sepse ser baseado em alterações de sinais e sintomas pré-estabelecidos, a complexidade e a heterogeneidade da doença tornam um grande desafio realizar o reconhecimento precoce do quadro (HWANG et al., 2017).

As manifestações da sepse podem ser facilmente confundidas com outros quadros infecciosos e muitas vezes passam despercebidas aos olhos dos profissionais, o que gera um atraso na identificação da patologia, retarda o início do tratamento e conseqüentemente piora o prognóstico do paciente (ILAS, 2017).

Os profissionais de enfermagem têm um papel relevante no diagnóstico e na terapêutica do paciente com sepse, uma vez que o enfermeiro permanece, a maior parte do tempo, à beira do leito identificando as necessidades desse doente. Cabe à enfermagem, entre outras atribuições, utilizar medidas que auxiliem na identificação e no tratamento precoce dessa doença (ILAS, 2017).

Dessa maneira, torna-se indispensável a utilização de ferramentas que auxiliem e facilitem na realização da avaliação do paciente séptico e nas práticas assistenciais. Um estudo Brasileiro, que analisou inúmeras estratégias de intervenção precoce e identificação da sepse, ressaltou a importância da utilização de escores que sirvam como gatilhos de alerta, assim como o uso de biomarcadores clínicos laboratoriais que possam auxiliar no processo de detecção e manejo do paciente com essa patologia (WESTPHAL; GUIMARÃES, 2015).

A seguir, serão abordados os índices adotados nesse estudo para avaliação do paciente séptico: os escores SOFA, qSOFA e critérios da SRIS.

2.2.1 Escore SOFA

O escore SOFA foi criado em 1994 pela Sociedade Européia de Terapia Intensiva, com o objetivo de ser um método para descrever a disfunção/falência orgânica individualmente, ao longo do tempo (VINCENT et al., 1996).

Foi delineado para uso em pacientes com sepse, mas atualmente o SOFA é utilizado em todos os grupos de pacientes (KEEGAN; SOARES, 2016).

Os escores diários podem ser calculados e utilizados para descrever o grau de disfunção de órgãos durante a permanência de um paciente na Unidade de Terapia Intensiva (UTI). É considerado um ponto importante na avaliação do paciente, pois alterações hemodinâmicas e a disfunção de múltiplos órgãos são estados dinâmicos e progressivos (KEEGAN; SOARES, 2016).

O SOFA permite ao avaliador estimar a evolução do paciente ao longo da internação e com fácil realização. Contudo, sofre influência das condutas empregadas na UTI e há necessidade de ser calculado após 24 horas de internação a cada 48 horas (NOGUEIRA et al., 2013).

Dependendo do grau de comprometimento, são atribuídos escores entre 0 e 4 a cada um dos sistemas: cardiovascular, respiratório, hepático, hematológico, neurológico e renal, conforme mostra a figura 1, (KEEGAN; SOARES, 2016).

Cada sistema é avaliado a partir de variáveis simples, objetivas, disponíveis por rotina em todas UTI's. Exemplificando-as, respectivamente: PaO₂/FiO₂, Plaquetas, Bilirrubina sérica, PAM, o uso de drogas vasoativas (Noradrenalina, Adrenalina, Dopamina, Dobutamina), Escala de Glasgow e Creatinina sérica.

Quanto maior a pontuação atribuída a um determinado sistema, maior é o grau do seu comprometimento (VINCENT et al., 1996).

Figura 1- Tabela de Avaliação escore SOFA

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

Abbreviations: FIO₂, fraction of inspired oxygen; MAP, mean arterial pressure; PaO₂, partial pressure of oxygen.

^a Adapted from Vincent et al.²⁷

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

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

Fonte: The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) JAMA. (2016).

Estes escores são somados para proporcionar um escore SOFA total e não foram originalmente propostos para prever a mortalidade. Porém, tradicionalmente sabe-se que escores SOFA altos estão associados com um maior risco de mortalidade (VINCENT et al., 1998).

Estudos de uma metáanálise sugerem que em pacientes sépticos, o escore SOFA é um bom prognóstico para a mortalidade, considerado um bom indicador de gravidade, servindo como instrumento numérico para classificar o paciente (NOGUEIRA et al., 2013).

O consenso *Sepsis 3*, destacou que um escore SOFA ≥ 2 reflete um risco global de mortalidade de aproximadamente 10% em uma população hospitalar geral com suspeita de infecção. Segundo o estudo, mesmo os pacientes que apresentam uma modesta disfunção podem deteriorar-se ainda mais, enfatizando a gravidade dessa condição e a necessidade de uma intervenção rápida e apropriada, se não estiver sendo instituída (SINGER et al., 2016).

Nesse sentido, um estudo publicado recentemente no JAMA vai ao encontro do *Sepsis 3*, pois com o intuito de avaliar a acurácia prognóstica para mortalidade, ele demonstrou que a utilização do escore SOFA com pontuação maior que 2, tem precisão prognóstica estatisticamente considerável em relação a mortalidade (RAITH et al., 2017), logo prova-se mais uma vez a importância da utilização desse escore no tratamento do paciente séptico.

2.2.2 Escore qSOFA

Publicado no consenso *Sepsis 3*, o escore *Quick SOFA*- qSOFA, é um indicador de “beira de leito” destinado a identificar pacientes com suspeita de infecção que estão suscetíveis a ter uma estadia prolongada na UTI ou morrer no hospital.

Ele usa três critérios, atribuindo um ponto para baixa pressão arterial sistólica (PAS ≤ 100 mmHg), alta frequência respiratória (FR ≥ 22 respirações por minuto) ou alteração no estado mental (escala de coma de Glasgow (ECG) < 15) (SINGER et al., 2016).

A pontuação varia de 0 a 3 pontos. A presença de 2 ou mais pontos de qSOFA perto do início da infecção foi associada a um maior risco de morte ou permanência prolongada na unidade de terapia intensiva (SINGER et al., 2016). Esse resultado é mais comum em pacientes infectados que podem ser sépticos do que aqueles com infecção não complicada (SINGER et al., 2016).

Esta nova medida, embora seja menos robusta do que um escore SOFA de 2 pontos ou mais na UTI, é uma vantagem, pois não requer testes laboratoriais e pode ser avaliado rapidamente e repetidamente (SINGER et al., 2016).

O consenso *Sepsis 3* sugere que os critérios do qSOFA sejam utilizados para induzir a investigação mais aprofundada da disfunção orgânica, iniciar ou escalar a terapia, conforme apropriado, e considerar encaminhamento para cuidados críticos ou aumentar a frequência de monitoramento, caso tais ações ainda não tenham sido realizadas (SINGER et al., 2016).

Entretanto, a recomendação da utilização do qSOFA gerou inúmeras polêmicas no meio acadêmico, sendo que inicialmente foi criticado por ser um instrumento não validado na prática clínica (CARNEIRO et al., 2017).

Há estudos que mostram que o qSOFA é pouco sensível, que ele pode atrapalhar no momento do diagnóstico da sepse e que esperar pelas alterações que ele propõem pode ser deletério para o paciente (GIAMARELLOS-BOURBOULIS et al., 2017; WILLIAMS et al., 2017). E sobre tudo, que ele é apenas uma ferramenta para avaliar a gravidade, que não deve ser utilizada para diagnóstico ou definição de sepse (VINCENT et al., 2016).

Em contra partida, Freund e colaboradores (2017), demonstraram, que o uso do escore qSOFA em pacientes com suspeita de infecção internados em uma sala de emergência teve resultados positivos em relação a acurácia prognóstica da sepse.

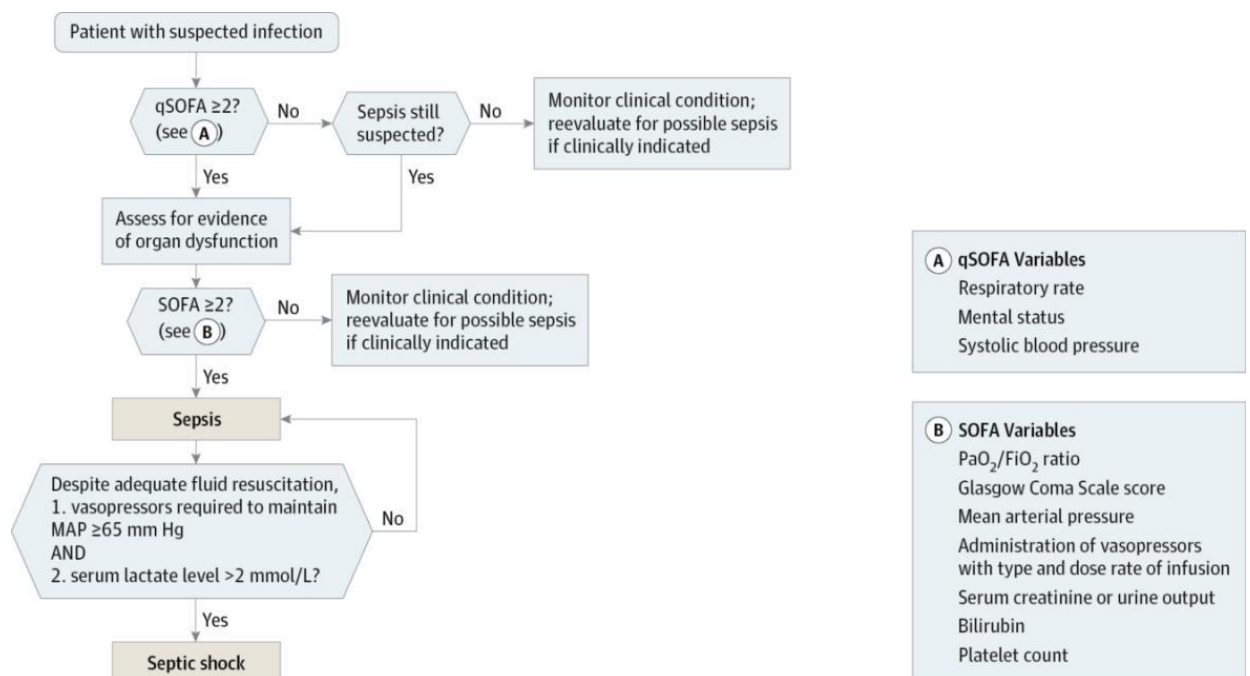
Ainda não há um consenso sobre o uso e a efetividade desse novo escore, principalmente nos hospitais brasileiros (MACHADO, 2016).

O consenso *sepsis 3*, trouxe um fluxograma de atendimento (figura 2), onde é apresentado os escores SOFA e qSOFA de forma dinâmica, com suas respectivas aplicações (SINGER et al., 2016).

Esse novo fluxograma de atendimento indica a avaliação de duas situações, uma onde todos os pacientes com suspeita de infecção fora da UTI devem ser avaliados pelo escore qSOFA (ECG < 15, FR \geq 22 mpm e PAS \leq 100mmHg), e caso o paciente preencha 2 ou mais critérios do qSOFA a árvore diagnóstica continua (SINGER et al., 2016).

Exames laboratoriais devem ser coletados para que o escore SOFA seja calculado. Um SOFA com aumento de 2 ou mais pontos leva à confirmação do diagnóstico de sepse. Se esse paciente tiver a necessidade de uso de vasopressor para manter uma pressão arterial média maior que 65 mmHg e se o nível de lactato for > 2 mmol/L mesmo após reanimação volêmica adequada ele se encaixa no diagnóstico de choque séptico e deve ser encaminhado para uma UTI (SINGER et al., 2016).

Figura 2- Fluxograma dos critérios clínicos para a identificação de pacientes com sepse ou choque séptico (*Operationalization of Clinical Criteria Identifying Patients With Sepsis and Septic Shock*)



Fonte: *The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)* JAMA. (2016).

2.2.3 Critérios da SRIS

As alterações que constituem a síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS) foram propostas em 1992 pelo *American College of Chest Physicians Society of Critical Care Medicine Consensus Conference*, quando os primeiros conceitos e definições de sepse foram determinados (BONE et al., 1992).

O termo SRIS foi proposto para descrever a reação inflamatória desencadeada pelo organismo frente a qualquer agressão infecciosa ou não-infecciosa (VALEIRO; SILVA, 2012).

Até a publicação das definições do *Sepsis 3* em 2016, um paciente com dois ou mais critérios da síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS) secundária à uma infecção, era considerado com sepse. Mesmo havendo algumas mudanças em 2001 quando o *Sepsis 2* foi publicado, onde os autores reconheceram as limitações desses critérios (LEVY, et al., 2003), a SRIS manteve-se como diagnóstico da sepse por mais de 20 anos.

Essa síndrome expressa o grau de estresse orgânico sistêmico do organismo frente ao agente agressor, sendo ele um trauma, uma intervenção cirúrgica, uma pancreatite aguda grave, uma queimadura, um quadro infeccioso, entre outros (VALEIRO; SILVA, 2012).

Caracteriza-se por pelo menos duas das manifestações clínicas: temperatura acima de 38°C ou abaixo de 36°C, taquicardia com frequência cardíaca acima de 90 batimentos por minuto, taquipneia com frequência respiratória acima de 20 movimentos respiratórios por minuto ou hiperventilação com PaCO₂ abaixo de 32 mmHg, leucitose acima de 12.000/mm³, leucopenia abaixo de 4.000/mm³ ou mais de 10% de formas jovens de neutrófilos (HENKIN et al., 2009).

Já supracitado, um recente trabalho publicado por um grupo de pesquisa da Austrália e Nova Zelândia, com o intuito de avaliar a acurácia prognóstica em relação à mortalidade do consenso *Sepsis 3*, mostrou que o escore SOFA tem maior precisão prognóstica para a mortalidade hospitalar do que a SRIS (RAITH et al; 2017), entretanto, Fang e colaboradores (2017) em um estudo sobre a avaliação clínica dos critérios da sepsis 1 e 3, demonstraram que os critérios diagnósticos do sepsis 3 restringem a população da sepse à custa da sensibilidade, e os falsos resultados negativos podem atrasar o diagnóstico de doença.

Durante as duas últimas décadas diversos estudos demonstraram o poder de acurácia dos critérios da SRIS no diagnóstico da sepse. Muitas críticas contrárias ao seu uso foram feitas no meio acadêmico, mas mesmo assim, como já citado, recentes estudos mostraram que

embora haja inúmeras limitações na utilização desses critérios, a SRIS ainda é a mais simples e aplicável medida para o diagnóstico da sepse (WILLIANS et al., 2017; RAITH et al., 2017).

2.3 Cuidados prestados ao Paciente Séptico

A formação dos profissionais de saúde, o uso de protocolos, a adoção de medidas preventivas de infecção e a compreensão do perfil dos pacientes sépticos, são importantes estratégias adotadas por diversas instituições de saúde com o objetivo de diminuir as taxas de mortalidade, morbidade e custos associados à sepse (TOMÁS, 2012).

Diversos fatores estão relacionados ao aumento da incidência do número de pacientes sépticos atualmente, os profissionais devem reconhecer e compreender tais fatores. Acredita-se que esse aumento tenha relação com a melhoria do atendimento de emergência, com o aumento do envelhecimento da população, uma maior longevidade dos doentes crônicos, a crescente existência de pacientes imunossuprimidos e pelo desenvolvimento de tecnologias médicas, que contribuem para a criação de uma população mais suscetível às infecções graves (ILAS, 2015).

A resistência bacteriana também contribui para esse cenário (ILAS, 2015), juntamente com a utilização de dispositivos invasivos, que muitas vezes podem trazer benefícios e malefícios e requer que os profissionais conheçam de modo aprofundado as características e indicações de cada um deles e que os utilizem tendo por base tanto uma análise de custo-efetividade como de custo-benefício (PINA et al., 2010).

A sepse pode estar relacionada a qualquer foco infeccioso, os mais incidentes são associadas à ocorrência de pneumonia, a infecção intra-abdominal e a infecção urinária. Segundo dados epidemiológicos, a pneumonia é o foco responsável pela metade dos casos. Também são focos frequentes as infecções relacionadas a cateteres, abscessos de partes moles, meningites, endocardites, entre outros (ILAS, 2015).

A equipe multiprofissional, principalmente o enfermeiro, por estar à beira do leito do paciente, deve ter clareza sobre os focos de infecção, incluindo em sua prática clínica meios de prevenção desses quadros e diminuição dos agravos quando eles ocorrem (ILAS, 2015).

Não se compreende totalmente os fatores determinantes dos desfechos negativos na sepse. Sabe-se que as características do agente agressor e do hospedeiro, além de determinadas comorbidades (neoplasias, uso de imunossupressores, entre outros), influenciam na gravidade do quadro (ILAS, 2015).

Em relação aos desfechos favoráveis, o diagnóstico precoce e o tratamento adequado da sepse, estão positivamente relacionados à evolução da doença (ILAS, 2015). O atendimento multiprofissional também contribui nesse sentido, desde que seja realizado com qualidade em todos os níveis de cuidado, desde o momento da prevenção, do diagnóstico, do tratamento, até a alta hospitalar (TOMÁS, 2012).

É importante que os profissionais compreendam a fisiopatologia da sepse, seu tratamento, sinais de alarme, saibam reconhecer alterações fisiológicas e quais atitudes devem tomar perante cada situação. Os profissionais devem compreender e utilizar as ferramentas que auxiliam na tomada de decisão terapêutica. Nesse sentido, protocolos de atendimento podem auxiliar na prática assistencial dos profissionais (ILAS, 2015).

Diversos estudos já demonstraram a eficácia de protocolos gerenciados para redução da mortalidade na sepse. Um estudo Espanhol com 2.319 pacientes indicou discreta redução de letalidade (44% versus 39,7%) associada à melhora da aderência aos pacotes da campanha sobrevivendo a sepse (FERRER et al., 2008).

No Brasil, uma parceria entre o Instituto Latino Americano de Sepse (ILAS) e uma rede de hospitais privados a partir da inserção de protocolos de combate a sepse, obtiveram redução importante da letalidade ao longo dos trimestres do processo, de 55% para 26% (NORITOMI et al., 2014).

O ILAS (2015) ressalta que é importante estar atento e avaliar periodicamente os usuários em estado grave e potencialmente infectados, a fim de promover a identificação antecipada da sepse e implementação precoce da terapia.

Recomenda-se também a coleta de culturas de acordo com o sítio infeccioso suspeito antes do início da terapia antimicrobiana e sua administração via endovenosa durante a primeira hora de reconhecimento do quadro séptico. Nesse sentido, é necessária a reavaliação diária desta terapia, com o intuito de identificar situações de descalonamento do antimicrobiano, evitando assim o desenvolvimento de resistência bacteriana e promovendo a redução dos custos do tratamento (DELLINGER et al., 2013).

A atuação da equipe de enfermagem se faz imprescindível no atendimento ao usuário com suspeita ou em um quadro séptico, uma vez que é a equipe que está mais próxima do usuário durante toda a internação, além de ser aquela que quando devidamente treinada, é capaz de identificar precocemente os sinais e sintomas de alerta para sepse, assim como realizar as intervenções específicas preconizadas pelos guidelines e protocolos institucionais (ILAS, 2015).

Estudos realizados em instituições hospitalares após a utilização do protocolo da campanha de combate à sepse publicados em 2009 demonstraram eficácia das medidas adotadas e ressaltaram a importância da padronização do atendimento e do treinamento adequado da equipe multiprofissional (LEVY et al., 2010).

As UTIs são de extrema importância no tratamento do paciente séptico, sendo o destino de escolha para esses pacientes sempre que possível, uma vez que essas unidades poderão prestar uma assistência de maior qualidade, tendo mais recursos e profissionais disponíveis, proporcionando uma monitorização hemodinâmica adequada, que são medidas essenciais na prevenção do choque séptico (ILAS, 2015).

A sepse representa uma das maiores causas de hospitalização e mortalidade em Unidades de Terapia Intensiva, e sendo a UTI local destinado a paciente grave que necessite de assistência integral e contínua é nela que se observa maior incidência da sepse (OLIVEIRA; KOVNER; SILVA, 2010).

A Unidade de Terapia Intensiva é caracterizada como um ambiente de internação para pacientes em estado crítico de saúde e que necessitam de atenção especializada e contínua. Assim, a assistência de enfermagem em UTI exige do enfermeiro identificação rápida e acurada das condições de saúde de cada indivíduo, devido à gravidade e instabilidade dos pacientes e complexidade de atenção requerida (FERREIRA et al., 2016).

O enfermeiro deve estar atento a inúmeros dados, incluindo sinais vitais, equilíbrio hídrico, necessidade quanto ao uso de drogas vasopressoras, administração precisa de antibioticoterapia prescrita, coleta adequada e acompanhamento de materiais biológicos para exames laboratoriais, avaliação acurada do nível de consciência, entre outros. O enfermeiro deve lidar, de forma integrada, com diversos fatores determinantes ao prognóstico do paciente (RAPP, 2009).

Existem inúmeras discordâncias sobre a efetividade desses novos critérios e conseqüentemente do protocolo que deve ser aplicado.

Ainda não há um consenso sobre qual linha de cuidado assistencial é a mais apropriada principalmente na realidade dos hospitais brasileiros.

Estes questionamentos são à base desse estudo, onde se buscou compreender qual critério diagnóstico esta sendo mais efetivo para a população estudada, quais são os focos infecciosos mais prevalentes, qual é o perfil epidemiológico desses pacientes e quais são os desfechos que predominam entre os casos de sepse estudados.

3 OBJETIVOS

Nessa seção, apresentam-se o objetivo geral e os objetivos específicos desta pesquisa.

3.1 Objetivo Geral

Avaliar os escores SOFA, qSOFA, e critérios da SRIS em pacientes sépticos internados na UTI de um hospital geral universitário.

3.2 Objetivos Específicos

- I. Identificar os sinais clínicos e as comorbidades mais prevalentes em pacientes sépticos.
- II. Estratificar os pacientes sépticos nos escores SOFA, qSOFA e critérios da SRIS.
- III. Associar os escores SOFA, qSOFA e critérios da SRIS com os desfechos clínicos.

4 MÉTODOS

4.1 Tipo de estudo

Trata-se de um estudo de abordagem quantitativa, observacional, com delineamento longitudinal retrospectivo. Segundo Polit e colaboradores (2011), esse modelo de estudo é útil para avaliar mudanças ao longo do tempo e para precisar a seqüência temporal dos fatos, o que é essencial para estabelecer a causalidade. Dessa maneira, essa abordagem torna-se adequada para presente trabalho, uma vez que possibilitou analisar ao longo do tempo as variações fisiopatológicas dos pacientes, de forma retrospectiva, indicando as relações dos escores com as variações clínicas.

4.2 Campo ou Contexto

O estudo foi realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) com pacientes que estiveram internados na instituição. O HCPA é um hospital público e universitário, integrante da rede de hospitais universitários do Ministério da Educação (MEC) e vinculado à Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

O HCPA é certificado pela Acreditação Internacional da Joint Commission International (JCI), conquistada em 2013 e 2017, de forma pioneira entre os hospitais universitários brasileiros. Esta certificação representa a adequação a padrões internacionais de atendimento, gestão, infraestrutura e qualificação profissional, com foco na qualidade e segurança de pacientes e profissionais (HCPA, 2017).

O HCPA tem atualmente 842 leitos, dos quais, 702 são em unidades de internação, 47 na emergência e 39 no Centro de Terapia Intensiva, unidade de referência para esse estudo. Disponibiliza atendimento em 62 especialidades, nas áreas de clínica médica, cirúrgica, obstétrica, ginecológica, cirurgia, emergência, intensivismo, psiquiatria, radioterapia, medicina por imagem, entre outros (HCPA, 2017).

O centro de terapia intensiva possui três áreas de assistência específicas, sendo elas divididas em UTI 1, UTI 2 e UTI 3 . A UTI 1 é destinada a pacientes críticos em situação aguda que necessitem de assistência intensiva. Na UTI 2, estão localizados os leitos destinados a pacientes críticos portadores de germes multirresistentes e que necessitam de cuidados intensivos. A UTI 3, está localizada no 3º andar norte, e recebe pacientes em pós operatório imediato de cirurgias cardíacas ou patologias cardiovasculares. As três unidades correspondem a 39 leitos.

A Instituição presta atendimento, em sua maioria, para usuários do Sistema Único de Saúde, provenientes de Porto Alegre, região metropolitana e interior do Estado do Rio Grande do Sul (HCPA, 2017).

4.3 População e Amostra

A população estudada foi de pacientes maiores de 18 anos com diagnóstico de sepse ou choque séptico, internados na instituição estudada.

A amostra foi composta por pacientes sépticos internados na UTI do hospital entre os anos de 2016 e 2017 que foram incluídos no banco institucional de Combate a Sepse.

O Grupo institucional de Combate a sepse é formado por duas enfermeiras, quatro médicos, uma bolsista e um professor da medicina. Este grupo tem como objetivo promover ações de educação em saúde dentro da instituição com intenção de aumentar o conhecimento dos profissionais sobre a sepse.

O grupo criou o protocolo de combate à sepse do Hospital e hoje é responsável por promover a aderência dos profissionais e realizar a manutenção do mesmo. O grupo faz busca ativa dos prontuários de todos os pacientes que tem o diagnóstico de sepse, acompanhando o desfecho dos mesmos até a alta ou o óbito. Realiza o registro dos dados conforme orientação do ILAS e repassa as informações para a Instituição.

Esses pacientes foram atendidos pela equipe do Time de Resposta Rápida da instituição ou internaram no serviço de terapia intensiva da mesma.

Os sinais e sintomas registrados são do momento de inclusão desse paciente, logo, das primeiras 24h após o diagnóstico de sepse.

Inicialmente foram analisadas as informações de 679 pacientes, destes, 614 foram incluídos no estudo. Foram excluídos àqueles que não internaram na UTI e os pacientes com dados incompletos no banco.

4.4 Coletas dos Dados

Os pacientes foram selecionados, de forma secundária, a partir do banco de dados da instituição, mantido pelo grupo institucional de Combate a Sepsis. O banco tem o seguimento dos pacientes desde o momento do diagnóstico até o desfecho da internação.

A coleta dos dados foi por meio de um instrumento elaborado pelo pesquisador (Apêndice A). Foram consideradas para este estudo as variáveis:

- Perfil sociodemográfico: sexo, idade (dados pertencentes ao banco de dados).
- Variáveis clínicas: O paciente foi admitido na instituição já com sepsis vindo de outro local; Local de internação no momento do diagnóstico; Comorbidades; Principal foco infeccioso; Tipo de infecção; Paciente colonizado por germe multirresistente (GMR); Necessidade de ventilação mecânica; Necessidade de reposição volêmica; Necessidade de droga vasoativa; Uso de antibioticoterapia (ATB); Necessidade de internação na UTI nas primeiras 24h após admissão na instituição; o valor do SAPS 3 (*Simplified Acute Physiology Score 3*) que é um índice prognóstico de pacientes gravemente enfermos que é composto por 20 diferentes variáveis facilmente mensuráveis na admissão do paciente a UTI; os níveis séricos de lactato das primeiras 24 horas do diagnóstico (dados pertencentes ao banco de dados).
- Tempos: Tempo de internação total na instituição e na UTI; Tempo entre a admissão na instituição até o diagnóstico de sepsis; Tempo entre o primeiro sintoma/gatilho até o diagnóstico da sepsis; Tempo entre o diagnóstico de sepsis até início do ATB; Tempo entre diagnóstico sepsis e óbito (dados calculados a partir das informações do banco de dados).
- Escores:
 - ✓ SOFA (0-24 pontos) das primeiras 24 horas do diagnóstico (dado pertencente ao banco de dados).

- ✓ qSOFA (0-3 pontos): do momento do diagnóstico (dados calculados a partir das informações do banco de dados).
- ✓ SRIS (0-3 pontos): do momento do diagnóstico (dados calculados a partir das informações do banco de dados). Esse trabalho considerou apenas os critérios beira-leito da SRIS (não avaliando os glóbulos brancos).
- Desfechos clínicos: foram consideradas as situações de: necessidade de permanecer mais de 72 horas na UTI, Choque séptico e Óbito (dados pertencentes e calculados a partir das informações banco de dados).

4.5 Análises dos dados

Os dados foram inseridos em planilha Microsoft Excel 2007 e posteriormente analisados por meio do programa estatístico Statistical Package for Social Sciences (SPSS) versão 21.0. As variáveis categóricas foram descritas como números absolutos e percentis, as variáveis contínuas com distribuições normais foram apresentadas com média e desvio padrão, e as não normais com medianas e intervalos interquartílicos (25-75). A normalidade das distribuições foi avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov.

Para analisar a associação entre as variáveis e os desfechos dos pacientes que morreram VS os sobreviventes, foram utilizados: o teste Quadrado para as variáveis categóricas, o teste T de Student para as variáveis contínuas com distribuição normal e para as distribuições não normais foi realizado o teste de Wilcoxon-Mann-Whitney. Para análise de poder discriminatório foi utilizado a curva ROC (Receiver Operating Characteristic). Foi considerado estatisticamente significativo um $P \leq 0,05$.

4.6 Aspectos Éticos

Esta pesquisa é vinculada ao projeto Avaliação de resultados do Programa Intra-hospitalar de Combate à Sepse do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, aprovado pelo Comitê de Ética da instituição, sob o registro 16-0317.

O presente estudo foi submetido à avaliação e aprovado pela Comissão de Pesquisa (COMPESQ) da Escola de Enfermagem da UFRGS.

A pesquisa foi executada seguindo as diretrizes e normas vigentes, regulamentadoras sobre pesquisa envolvendo seres humanos da Resolução número 466/12 do Conselho Nacional de Saúde/Ministério da Saúde (BRASIL, 2012).

Um termo de compromisso de utilização de dados de pesquisa (ANEXO A) foi assinado pelos pesquisadores com o intuito de assegurar os direitos e os deveres relacionados aos sujeitos da pesquisa e à comunidade científica.

REFERÊNCIAS

- BONE, R. C. et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. **Chest Journal**, [s.l.], v. 101, n. 6, p. 1644-1655, Jun.1992. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1303622>>. Acesso em: 13 Set. 2017
- BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. **Resolução Nº 466**, de 12 de dezembro de 2012. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 2012.
- DAVIS, J. S. et al. Long term outcomes following hospital admission for sepsis using relative survival analysis: a prospective cohort study of 1,092 patients with 5 year follow up. **PloS one**, [S.l.], v. 9, n. 12, p. e112224, Dez. 2014. Disponível em <<http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0112224>>. Acesso em: 04 Jul. 2017.
- DELLINGER, R.P. et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. **Intensive care medicine**, [S.l.], v. 39, n. 2, p. 165-228, Fev. 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23353941>>. Acesso em: 13 Jul. 2017.
- FANG, X. et al. Clinical Evaluation of Sepsis-1 and Sepsis-3 in the Intensive Care Unit. **Chest**, [s.l.], p.1-64, jul. 2017. Disponível em: <[http://journal.chestnet.org/article/S0012-3692\(17\)31240-0/pdf](http://journal.chestnet.org/article/S0012-3692(17)31240-0/pdf)>. Acesso em: 13 jul. 2017.
- 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**, [S.l.],v.193,n. 3, p. 259-272, Fev. 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26414292>>. Acesso em: 06 Jul. 2017.
- FERRER, R. et al. Improvement in process of care and outcome after a multicenter severe sepsis educational program in Spain. **Jama**, [S.l.], v. 299, n. 19, p. 2294-2303, Mai. 2008. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18492971>>. Acesso em: 05 Jul. 2017.
- FERREIRA, A. M. et al. Diagnósticos de enfermagem em terapia intensiva: mapeamento cruzado e Taxonomia da NANDA-I. **Revista Brasileira de Enfermagem**, [s. l.], v. 69, n. 2, p. 307–315, 2016. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-71672016000200307&lng=pt&tlng=pt>. Acesso em: 4 jun. 2018.
- FLOHÉ, S. B. et al. Dendritic cells during polymicrobial sepsis rapidly mature but fail to initiate a protective Th1-type immune response. **Journal of Leukocyte Biology**, [s. l.], v. 79, n. 3, p. 473–481, 2006. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1189/jlb.0705413>>. Acesso em: 06 jul. 2018.
- FREUND, Y. et al. Prognostic accuracy of sepsis-3 criteria for in-hospital mortality among patients with suspected infection presenting to the emergency department. **Jama**, [s.l.], v. 317, n. 3, p. 301-308, Jan. 2017. Disponível em: <<http://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2598268>>. Acesso em 11 Jul. 2017.
- GIAMARELLOS-BOURBOULIS, E. J. et al. Validation of the new sepsis-3 definitions: proposal for improvement in early risk identification. **Clinical Microbiology and Infection**, [s.l.], v. 23, n. 2, p. 104-109, Nov. 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/articles/27856268/>>. Acesso em: 15 Jul. 2017.
- HENKIN, C. S. et al. Sepsis: uma visão atual. **Scientia Medica**, Porto Alegre, v. 19, n. 3, p. 135-45, Jul- Set. 2009. Disponível em: <https://www.researchgate.net/profile/Juliano_Coelho/publication/268812832_Sepsis_uma_visao_atual/links/5477fadd0cf205d1687c7e57.pdf>. Acesso em: 13 Set. 2017.

HOSPITAL DE CLÍNICAS. Institucional, **Histórico**. Porto Alegre, 2017. Disponível em: <<https://www.hcpa.edu.br/content/view/7768/2176/>>. Acesso em: 05 jun. 2017.

HWANG, S. Y. et al. Low Accuracy of Positive qSOFA Criteria for Predicting 28-Day Mortality in Critically Ill Septic Patients During the Early Period After Emergency Department Presentation. **Annals of Emergency Medicine**, [s.l.], Jun. 2017. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0196064417306583>>. Acesso em: 25 Set. 2017

ILAS. Instituto Latino Americano de Sepse. **Sepse: um problema de saúde pública / Instituto Latino-Americano de Sepse**. Brasília: CFM, 2015. [Internet]. Disponível em: <[http://www.ilas.org.br/assets/arquivos/upload/Livro-ILAS\(Sepse-CFM-ILAS\).pdf](http://www.ilas.org.br/assets/arquivos/upload/Livro-ILAS(Sepse-CFM-ILAS).pdf)>. Acesso 05 maio 2017.

_____. Instituto Latino Americano de Sepse. **Sepse: um problema de saúde pública A atuação e colaboração da Enfermagem na rápida identificação e tratamento da doença / Instituto Latino-Americano de Sepse**. São Paulo, 2017. [Internet]. Disponível em: <<http://www.ilas.org.br/assets/arquivos/ferramentas/livro-sepse-um-problema-de-saude-publica-coren-ilas.pdf>>. Acesso 27 Set. 2017.

IWASHYNA, T. J. et al. Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis. **Jama**, [S.l.], v. 304, n. 16, p. 1787-1794, Jul. 2010. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3690157/>>. Acesso em: 14 Jul. 2017.

KAUKONEN, K. M. et al. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. **N Engl J Med**. [s.l.], v. 372, n.17, p 16-38, abril 2015. Disponível em: <<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1415236#t=article>>. Acesso em: 09 jun. 2017.

KEEGAN, M. T.; SOARES, M. O que todo intensivista deveria saber sobre os sistemas de escore prognóstico e mortalidade ajustada ao risco. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva.**, [s. I], v. 28, n. 3, p.264-269, set. 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov>>. Acesso em: 02 maio 2017.

LEVY, M. M. et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. **Intensive Care Medicine**, [s.l.], v. 29, n. 4, p.530-538, 28 mar. 2003. Springer Nature. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12664219>>. Acesso em: 10 set. 2017.

LEVY M. M. et al. The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. **Crit Care Med**. [S.l.], v.38, n. 2, p.367-74. Fev. 2010. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20035219>>. Acesso em: 05 Jul. 2017.

MACHADO, F. R. et al. Getting a consensus: advantages and disadvantages of Sepsis 3 in the context of middle-income settings. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, [s.l.], v. 28, n. 4, p.361-365, 2016. Disponível em: <<http://www.scielo.br/>>. Acesso em: 04 maio 2017.

NOGUEIRA, P. et al. Análise comparativa entre dois escores na previsão de mortalidade em unidade terapia intensiva* Comparative analysis between two scores in predicting mortality in intensive care unit. **Revista Brasileira Clin. Med**, [s. l.], v. 11, n. 1, p. 6–21, 2013. Disponível em: <<http://files.bvs.br/upload/S/1679-1010/2013/v11n1/a3383.pdf>>. Acesso em: 21 jun. 2018.

OLIVEIRA, A. C.; KOVNER, C. T.; SILVA, R. S. Infecção hospitalar em unidade de tratamento intensivo de um hospital universitário brasileiro. **Rev. Latino-Am. Enfermagem**. Minas Gerais, v.18, n.2, mar-abr 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rlae/v18n2/pt_14.pdf>. Acesso em: 18 Jul. 2017.

PINA, E. et al. Infecções associadas aos cuidados de saúde e segurança do doente. **Rev Port Saúde Pública**, [S.l.], v. 10, n. 1, p. 27-39, Fev. 2010. Disponível em:<<https://www.ensp.unl.pt/dispositivos-de>

apoio/cdi/cdi/sector-de-publicacoes/revista/2010/pdf/volume-tematico-seguranca-do-doente/4-Infecoes%20associadas%20aos%20cuidados%20de%20saude%20e%20seguranca%20do%20doente.pdf>. Acesso em: 13 Jul. 2017.

POLIT, D. F.; BECK, C. T. **Fundamentos de Pesquisa em Enfermagem-: Avaliação de Evidências para a Prática da Enfermagem**. 7 ed. Porto Alegre, Artmed, 2011, 269p.

RAITH, E. P. et al. Prognostic accuracy of the SOFA score, SIRS criteria, and qSOFA score for in-hospital mortality among adults with suspected infection admitted to the intensive care unit. **Jama**, [S.l.], v. 317, n. 3, p. 290-300, Jan. 2017. Disponível em < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28114553>>. Acesso em: 09 Jul. 2017.

RAPP, V. Sepsis para enfermeiros - As horas de ouro: identificando e cuidando do paciente séptico. Porto Alegre: Artes médicas; 2009, 235p.

SILVA, L. M. S. et al. Índices prognósticos na prática clínica de enfermagem em terapia intensiva: revisão integrativa. **Revista Eletrônica de Enfermagem**, [s.l.], v. 16, n. 1, p.179-190, 31 mar. 2014. Disponível em: <<https://www.revistas.ufg.br>>. Acesso em: 13 maio 2017.

SINGER, M. et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). **Jama, American Medical Association (AMA)**. [s.l.], v. 315, n. 8, p.801-810, 23 fev. 2016. Disponível em: <<http://jamanetwork.com>>. Acesso em: 20 abr. 2017.

TOMÁS, P. I. C; **A sépsis na pessoa em situação crítica da urgência ao internamento-uma intervenção de enfermagem especializada**. 2012. Dissertação (Mestrado em Enfermagem)- Escola Superior de Enfermagem de Lisboa, Lisboa, Portugal. Disponível em: < <http://comum.rcaap.pt/handle/10400.26/15758>>. Acesso em: 29 Set. 2017.

VALEIRO, D. F.; SILVA, R. S. U. Diagnóstico da síndrome da resposta inflamatória sistêmica e sepse. **Rev Bras Clin Med. São Paulo**, v. 10, n. 1, p. 5-10, Jan-Fev. 2012. Disponível em: < <http://files.bvs.br/upload/S/1679-1010/2012/v10n1/a2682>>. Acesso em: 07 Set. 2017.

VINCENT, J.-L. et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. **Intensive care medicine**, [s.l.], v. 22, n. 7, p. 707-710, Jul. 1996. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8844239>>. Acesso em: 12 jul. 2017.

VINCENT, J.-L. et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. **Critical care medicine**, [s.l.], v. 26, n. 11, p. 1793-1800, Nov. 1998. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9824069>>. Acesso em: 10 jul. 2017.

VINCENT, J-L; MARTIN, G. S; LEVY, M. M. qSOFA does not replace SIRS in the definition of sepsis. **Crit Care**. [s.l.], v.20, n. 1, p.210, Jul, 2016. Disponível em: <<https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-016-1389-z>>. Acesso em: 29 Jun. 2017.

WILLIAMS, J. M. et al. Systemic inflammatory response syndrome, quick sequential organ function assessment, and organ dysfunction: insights from a prospective database of ED patients with infection. **CHEST Journal**, [s.l.], v. 151, n. 3, p. 586-596, Mar. 2017. Disponível em: < [http://journal.chestnet.org/article/S0012-3692\(16\)62359-0/pdf](http://journal.chestnet.org/article/S0012-3692(16)62359-0/pdf)>. Acesso em: 18 Jun. 2017.

WESTPHAL, G. A; GUIMARÃES, R. O. Rastreamento sistemático é a base do diagnóstico precoce da sepse grave e choque séptico. **Rev Bras Ter Intensiva**, [s.l.], v. 27, n. 2, p. 96-101, Maio 2015. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbti/v27n2/0103-507X-rbti-27-02-0096.pdf>>. Acesso em: 28 Set. 2017.

ARTIGO ORIGINAL

(A ser submetido à *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*)

Vanessa Frighetto¹, Karina de Oliveira Azzolin^{1,2}

**AVALIAÇÃO DOS ESCORES SOFA, qSOFA E CRITÉRIOS DA SRIS EM
PACIENTES SÉPTICOS INTERNADOS EM UMA UTI:
Associação com desfechos clínicos**

¹ Escola de Enfermagem- Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, Brasil

² Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Porto Alegre, Brasil

Endereço para correspondência:

Karina de Oliveira Azzolin

Escola de Enfermagem, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

*Rua São Manoel, 963 – Rio Branco – Porto Alegre/RS – Brasil CEP 90620-110. Fone/Fax 55
51 33085345. E-mail: karina.azzolin@gmail.com*

RESUMO

Justificativa: mundialmente considerada um problema de saúde pública, a sepse é um estado fisiológico complexo e multifatorial, onde seus diagnóstico e reconhecimento precoce são desafiadores, principalmente em países de baixa e média renda. Mudanças nos critérios diagnósticos tem questionado a utilização do SOFA, qSOFA e dos critérios da SRIS.

Objetivos: avaliar a associação dos escores SOFA, qSOFA, e critérios da SRIS com os desfechos clínicos de pacientes sépticos internados em uma Unidade de Terapia Intensiva (UTI) de um hospital universitário do Brasil.

Métodos: estudo longitudinal retrospectivo, amostra do banco de dados do grupo institucional de combate a sepse dos anos de 2016 e 2017. Associou-se o SOFA, qSOFA e SRIS, segundo os critérios do *sepsis 3*, com a os desfechos choque séptico, permanência na UTI >72h e óbito.

Medidas e Principais Resultados: incluídos 614 pacientes sépticos, cerca de 80% dos pacientes permaneceram por mais de 72h internados na UTI, 46% tiveram choque séptico e a mortalidade foi de 46%. Os valores totais dos escores e critérios foram SOFA $7,2 \pm 3,4$; qSOFA 1 (1-2); SRIS $1,7 \pm 0,8$; O SAPS 3 foi de $67,8 \pm 14$. Nos critérios *sepsis 3* o SOFA foi único a apresentar associação com a mortalidade, que no $\text{SOFA} \geq 2$ foi de 47,5% (281 de 591) $P=0,026$, com $\text{qSOFA} \geq 2$ 50,2 % (117 de 233), $P=0,184$ e com $\text{SRIS} \geq 2$ 46,4% (167 de 360) $P=0,975$. SOFA e qSOFA se relacionaram com o choque séptico ($P= 0,000$) e SRIS com permanência na UTI >72h ($P=0,013$).

Conclusões: o SOFA mostrou-se um bom preditor de mortalidade para pacientes sépticos internados na UTI e para o choque séptico, entretanto, os critérios da SRIS e qSOFA não demonstraram associação com a mortalidade, somente com o choque e com a permanência na UTI >72h respectivamente.

Palavras chave: sepse, terapia intensiva, mortalidade, prognóstico.

INTRODUÇÃO

A sepse, atualmente definida como uma condição que ameaça a vida secundária a infecção, é um estado fisiológico complexo e multifatorial, onde seus critérios diagnósticos e reconhecimento precoce são desafiadores (1).

Mundialmente considerada um problema de saúde pública (2), ela tem um dos tratamentos com maior custo da saúde americana, representou mais de 5% (em torno de US\$ 20 bilhões) dos gastos hospitalares totais dos EUA em 2011 (3). Uma metanálise de 2016 estimou uma incidência global de 31,5 milhões de casos de sepse com uma mortalidade de 5,3 milhões por ano (4). Esse mesmo estudo identificou escassez de dados epidemiológicos sobre sepse em países em desenvolvimento como o Brasil e ressaltou a necessidade de que tais localidades registrem seus dados e produzam pesquisas sobre a patologia (4).

No Brasil, há carência de dados epidemiológicos, pois ainda são poucos os estudos sobre a doença, estima-se que 30% dos leitos em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) estão ocupados por pacientes com sepse ou choque séptico e que a mortalidade ultrapasse os 50% (5).

A busca por critérios diagnósticos e definições precisas é extremamente importante para o diagnóstico precoce na sepse. Nessa tentativa, após 20 anos, em 2016 houve a publicação das novas definições e critérios da sepse, o Sepsis 3, onde a disfunção orgânica, antes avaliada pelos critérios da Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SRIS), foi caracterizada pelo aumento agudo de dois pontos ou mais no escore de Avaliação Sequencial de Falhas Orgânicas (SOFA) e um novo algoritmo de identificação à beira leito foi introduzido, o SOFA rápido (qSOFA) (1).

Tais mudanças geraram inúmeras controvérsias no meio científico, apontando que o aumento da especificidade diagnóstica foi às custas da redução da sensibilidade, que provavelmente identificará uma população mais doente (6). Esta medida é contraditória ao principal tratamento da sepse atualmente, o diagnóstico precoce, principalmente em países de baixa e média renda como o Brasil, onde ainda se luta pela identificação da doença com recursos do sistema de saúde limitados (7–9).

Diante disso, esse estudo tem como objetivo avaliar os escores SOFA, qSOFA, e critérios da SRIS em pacientes sépticos internados em um Centro de Terapia Intensiva de um

Hospital Universitário do Sul do Brasil, associando-os com os desfechos clínicos permanência na UTI por mais de 72h, choque séptico e óbito.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo observacional, com delineamento longitudinal retrospectivo, realizado em um hospital universitário do sul do Brasil acreditado pela Joint Commission International. Foram incluídos pacientes maiores de 18 anos com diagnóstico de sepse ou choque séptico, internados na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) da instituição estudada entre os anos de 2016 e 2017 que foram incluídos no banco de dados do Programa institucional de Combate a Sepse.

O banco tem seguimento de pacientes sépticos desde o momento do diagnóstico até o desfecho da internação.

Foram excluídos àqueles que não internaram na UTI e os pacientes com dados incompletos no banco.

Foram consideradas para este estudo as variáveis: perfil sociodemográfico; variáveis clínicas; os valores dos escores SAPS 3 (*Simplified Acute Physiology Score 3*), SOFA (0-24) ≥ 2 , qSOFA (0-3) ≥ 2 , conforme o *sepsis 3*, e os critérios da SRIS ≥ 2 (0-3), conforme o *sepsis 2*. Neste estudo foram considerados apenas os indicadores da SRIS avaliáveis em beira-leito (não avaliando os glóbulos brancos).

O escore SOFA foi coletado do banco de dados. Os critérios da SRIS e qSOFA foram calculados pela pesquisadora a partir dos sinais vitais (do momento do diagnóstico) contidos no banco de dados. Foram considerados como desfechos clínicos a necessidade da UTI por mais de 72h, o choque séptico (conforme critérios do *sepsis 3*) e o óbito.

Os dados foram analisados por meio do programa estatístico Statistical Package for Social Sciences (SPSS) versão 21.0. As variáveis categóricas foram descritas como números absolutos e percentis e as variáveis contínuas foram apresentadas com média e desvio padrão ou mediana e intervalos interquartílicos (25-75), conforme apresentaram ou não, distribuição normal (Kolmogorov-Smirnov).

Para avaliar a associação das variáveis com os desfechos, foram utilizados os testes Qui-quadrado para os dados categóricos, o teste T de Student para as variáveis contínuas com distribuição normal e para as distribuições não normais foi realizado o teste de Wilcoxon-

Mann-Whitney. Para análise de poder discriminatório foi utilizado a curva ROC (Receiver Operating Characteristic). Foi considerado estatisticamente significativo um $P \leq 0,05$.

Este estudo é vinculado ao projeto Avaliação de resultados do Programa Intra-hospitalar de Combate à Sepse do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, aprovado pelo Comitê de Ética da instituição, sob o registro 16-0317 e submetido à avaliação e aprovado pela Comissão de Pesquisa (COMPESQ) da Escola de Enfermagem da UFRGS.

RESULTADOS

Foram incluídos 614 pacientes sépticos, predominantemente do sexo masculino (54,6%) e com idade média de 60,7 ($\pm 15,5$) anos. A comorbidade mais prevalente na amostra foi a hipertensão arterial (48,4%) e os principais focos infecciosos no momento do diagnóstico da sepse foram o respiratório (pneumonia) (51,1%), abdominal (21,3%) e urinário (9,8%). Mais de 60% dos pacientes tinham uma infecção de origem comunitária e 16,8% eram portadores de germe multirresistente. Aproximadamente 79% dos pacientes permaneceram por mais de 72h internados na UTI. A caracterização da amostra encontra-se na tabela 1.

Tabela 1: Caracterização da amostra: aspectos sociodemográficos, variáveis clínicas do momento do diagnóstico da sepse e tempos avaliados

Característica	Valor
Idade, média; \pm DP	60,7 \pm 15,5
Sexo masculino, n. (%)	335 (54,6)
Comorbidades, n. (%)	
Hipertensão Arterial	297 (48,4)
Diabetes Mellitus	179 (29,2)
Neoplasia	133 (21,7)
Insuficiência Cardíaca	116 (18,9)
Tabagismo	114 (18,6)
Insuficiência Renal Crônica	103 (16,8)
Alcoolismo	82 (13,4)

DPOC	74 (12,1)
AVC	66 (10,7)
Foco infeccioso principal, n. (%)	
Respiratório (pneumonia)	314 (51,1)
Abdominal	131 (21,3)
Urinário	60 (9,8)
Não Definido	45 (7,3)
Outros	64 (10,5)
Tipo de Infecção, n. (%)	
Comunitária	371 (60,4)
Tempos, mediana; (IQR)	
Total de internação na UTI, d	7,6 (3,8-14,0)
Total de internação hospitalar, d	24,2 (12,9-43,0)
Admissão até o diagnóstico da sepse, d	0,7 (0-5,9)
Primeiro sintoma da sepse até diagnóstico, h	0,5 (0-6,7)
Diagnóstico da sepse até início do antibiótico, h	0,7 (-3,0-1,9)
Diagnóstico da sepse até óbito, d	10,9 (5,1-23,0)

Legenda das abreviações: d= dias; h= horas; DP= desvio padrão; N= número absoluto; IQR= intervalo interquartilico.

Em torno de 70% dos pacientes necessitaram de ventilação mecânica nas primeiras 24 horas após o diagnóstico da sepse e 27,2% de infusão de drogas vasoativas.

Quanto aos escores e critérios avaliados neste estudo, o valor médio do escore SOFA Total foi de 7,2 \pm 3,4 pontos, do SRIS Total 1,7 \pm 0,8 e a mediana do qSOFA Total foi de 1,0 (1-2) pontos. Dentre os critérios que compõe o escore SOFA, a instabilidade hemodinâmica foi o critério com maior alteração, com uma mediana de 3,0 (0-4) pontos, seguido do critério respiratório com média de 2,1 \pm 1,2 pontos.

No escore qSOFA a alteração mais frequente foi a respiratória, sendo encontrada em 326 (53,1%) pacientes. Já na SRIS, a alteração na frequência cardíaca foi a mais recorrente, presente em 432 (70,4%) dos pacientes. A tabela 2 apresenta os sinais, desfechos e critérios de avaliação da sepse.

Tabela 2: Sinais e critérios de avaliação e desfechos da Sepses

Sinais Vitais no momento do diagnóstico	Valor
Frequência Respiratória (mpm), mediana; (IQR)	22 (19-26)
Frequência Cardíaca (bpm), média; \pm DP	102,3 \pm 26,7
Temperatura Axilar ($^{\circ}$ C), média; \pm DP	36,5 \pm 1,2
Pressão arterial sistólica (mmHg), média; \pm DP	110,7 \pm 30,8
Pressão arterial diastólica (mmHg), média; \pm DP	62,3 \pm 19
Escala de Coma de Glasgow, média; \pm DP	12,2 \pm 2,9
Escore SOFA	
Total média; \pm DP	7,2 \pm 3,4
Neurológico, mediana; (IQR)	0 (0-1)
Respiratório, média; \pm DP	2,1 \pm 1,2
Hemodinâmica, mediana; (IQR)	3,0 (0-4)
Hepático, mediana; (IQR)	0,0 (0-0)
Hematológico, mediana; (IQR)	0,0 (0-1)
Renal, mediana; (IQR)	1,0 (0-2)
Escore qSOFA	
Total mediana; (IQR)	1,0 (1-2)
Alteração Respiratória, n. (%)	326 (53,1)
Alteração na Pressão Arterial, n. (%)	246 (40,1)
Alteração Neurológica, n. (%)	210 (34,2)
Critérios da SRIS	
Total média; \pm DP	1,7 \pm 0,8
Alteração na Temperatura Axilar, n. (%)	252 (41)
Alteração na Frequência Cardíaca, n. (%)	432 (70,4)
Alteração na Frequência Respiratória, n. (%)	361 (59)
Desfechos	
Necessidade de UTI >72h, n. (%)	483 (78,7)
Choque Séptico, n. (%)	283 (46)
Óbito, n. (%)	286 (46,6)

Legenda das abreviações: DP= desvio padrão; n= número absoluto; IQR= intervalo interquartil; mpm= movimentos por minuto; bpm= batimentos por minuto; $^{\circ}$ C= graus Celsius; mmHg= milímetros de mercúrio.

Além dos escores e critérios também foram avaliadas outras características de perfil que podem diferir entre os pacientes que sobreviveram e os que foram a óbito. Destes, os pacientes com insuficiência renal crônica tiveram maior associação com a mortalidade, 56,3% deles morreram (P=0,03), assim como os portadores de germes multirresistentes, de um total de 103 pacientes 63 (61,2%) morreram (P=0,00). Na tabela 3 encontram-se as variáveis que tiveram diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

Tabela 3: Associações das variáveis entre os óbitos e os sobreviventes

ESCORE/Critério/Variável	Todos n= 614	Sobreviventes n=328	Óbitos n=286	P Value
SOFA Total média; \pm DP	7,2 \pm 3,4	6,65 \pm 3,27	8,01 \pm 3,41	0, 000*
qSOFA Total mediana; (IQR)	1,0 (1-2)	1,00 (1-2)	1,00 (1-2)	0, 073
SRIS Total média; \pm DP, mediana; (IQR)	1,7 \pm 0,8	2,00 (1-2)	2,00 (1-2)	0, 958
Lactato mediana; (IQR)	2,01 (1,3-3,5)	1,80 (1,2-3,3)	2,20 (1,4-4,0)	0, 001
SAPS 3, média; \pm DP	67,8 \pm 14	64,26 \pm 12,74	71,70 \pm 14,30	0, 000*
Homens n. (%)	335 (100)	166 (49,6)	169 (50,4)	0, 043**
Mulheres n. (%)	279 (100)	162 (58,1)	117 (41,9)	
Comorbidades				
DPOC n. (%)	74 (100)	48 (64,9)	26 (35,1)	0, 048**
Insuf. Renal Crônica n. (%)	103 (100)	45 (43,7)	58 (56,3)	0, 039**
Neoplasia n. (%)	133 (100)	49 (36,8)	84 (63,2)	0, 000**
Paciente GMR n. (%)	103 (100)	40 (38,8)	63 (61,2)	0, 002**
Infecção Comunitária n. (%)	371 (100)	215 (58)	156 (42)	0, 007**
Tempo Total de Internação Hospitalar, mediana; (IQR), d	24,2 (12,9-43,0)	31,6 (16,9-52,4)	17,2 (9,7-33,4)	0,000

P Value = nível de significância encontrado no teste de *Mann-Whitney*. P Value* = nível de significância encontrado no teste *T-Studente*. P Value**= nível de significância encontrado no teste Qui-quadrado. SAPS 3= *Simplified Acute Physiology Score*. DPOC= doença pulmonar obstrutiva crônica; GMR= germe multirresistente.

Observa-se que somente o escore SOFA, dos critérios de sepse avaliados, apresentou diferença significativa entre os óbitos e os sobreviventes, além do SAPS 3 e do nível sérico de lactato. Na figura 1 é possível observar a distribuição da mortalidade conforme a pontuação do SOFA, qSOFA e SRIS .

Figura 1: distribuição da mortalidade conforme a pontuação do escore SOFA, q SOFA e critérios da SRIS.

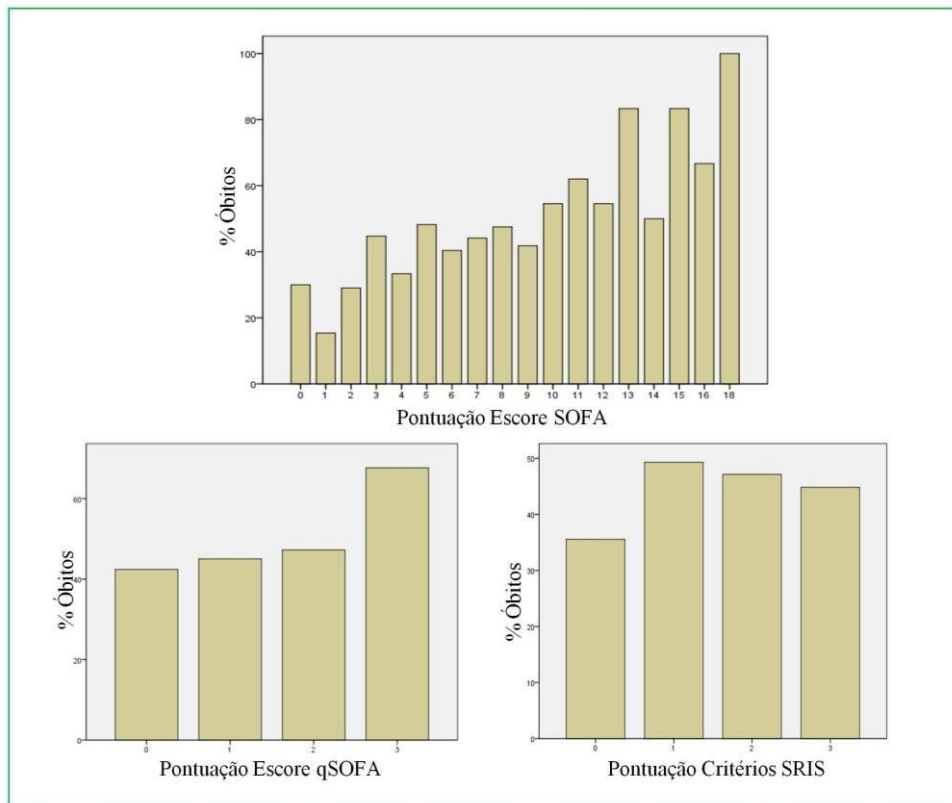


Figura 1: Porcentagem de pacientes que foram a óbito segundo cada pontuação.

A figura 2 mostra a curva ROC para avaliação da especificidade e sensibilidade dessas variáveis para a mortalidade dos pacientes sépticos.

Figura 2: Curva ROC da capacidade discriminatória para mortalidade dos Escores SOFA, qSOFA e Critérios da SRIS.

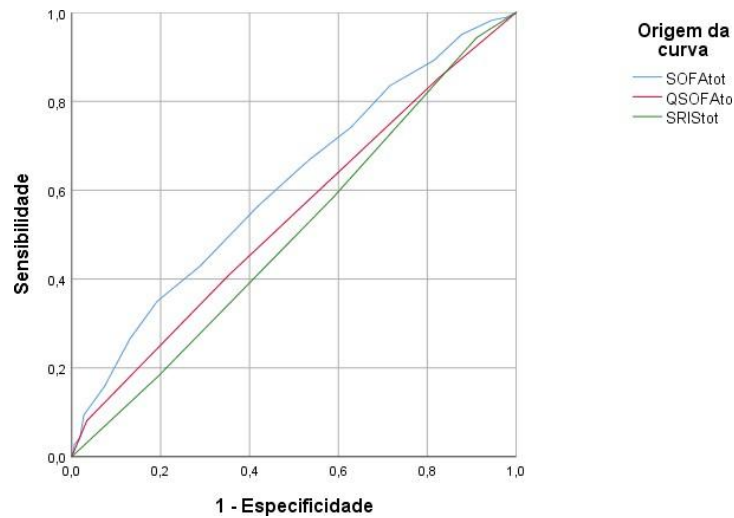


Figura 2: Escore SOFA (área sob a curva (AUC) ROC= 0,609, IC95%= 0,56-0,65, P Value= 0,000). Escore qSOFA (AUC ROC = 0,53, IC95%= 0,59-0,58, P Value= 0,096). Critérios SRIS (AUC ROC= 0,50, IC95% 0,45-0,54, P Value= 0,96).

Quando analisados os escores segundo as diretrizes do *sepsis 3*, se observou que 96% (591) dos pacientes tiveram um SOFA maior ou igual que 2, apresentando associação estatisticamente significativa com a mortalidade ($P=0,026$) quando comparados aos pacientes com um SOFA inferior.

Um escore qSOFA ≥ 2 foi presente em 233 (38%) dos pacientes, com associação estatisticamente significativa com o choque séptico ($P=0,000$).

Em relação aos critérios de SRIS 360 (58,6%) pacientes tiveram uma pontuação ≥ 2 , demonstrando relação estatisticamente significativa com a necessidade de permanecer na UTI $>72h$ ($P=0,013$).

A mortalidade dos pacientes que tiveram um aumento do escore SOFA ≥ 2 foi de 47,5% (281 de 591 pacientes), para aqueles com qSOFA ≥ 2 50,2 % (117 de 233 pacientes) e com SRIS ≥ 2 46,4% (167 de 360 pacientes); quando comparados com aqueles com menos de 2 pontos ou critérios em cada escore respectivo. Os escores e critérios que apresentaram associação significativa com a mortalidade e ou demais desfechos, encontram-se na tabela 4.

Tabela 4: Associação entre os escores SOFA, qSOFA e critérios de SRIS, com pontuação ≥ 2 e <2 , com os desfechos

SOFA vs ÓBITO		Desfecho (n)		Total (614)	P Value*	
		Sobrevivente (328)	Óbito (286)			
SOFA	<2	n (%)	18 (78,3)	5 (21,7)	23 (100)	0,026
		% desfecho	5,5	1,7	3,7	
	≥2	n (%)	310 (52,5)	281 (47,5)	591 (100)	
		% desfecho	94,5	98,3	96,3	
qSOFA vs ÓBITO						
qSOFA	<2	n (%)	212 (55,6)	169 (44,4)	381 (100)	0,184
		% desfecho	64,6	59,1	62,1	
	≥2	n (%)	116 (49,8)	117 (50,2)	233 (100)	
		% desfecho	35,4	40,9	37,9	
SRIS vs ÓBITO						
SRIS	<2	n (%)	135 (53,1)	119 (46,9)	254 (100)	0,975
		% desfecho	41,2	41,6	41,4	
	≥2	n (%)	193 (53,6)	167 (46,4)	360 (100)	
		% desfecho	58,8	58,4	58,6	
SOFA vs CHOQUE		Sem choque (n=331)	Com choque (n=283)	Total (n=614)	P Value*	
SOFA	<2	n (%)	23 (100)	0	23 (100)	0,000
		% desfecho	6,9	0,0	3,7	
	≥2	n (%)	308 (52,1)	283 (47,9)	591 (100)	
		% desfecho	93,1	100,0	96,3	
qSOFA vs CHOQUE						
qSOFA	<2	n (%)	230 (60,4)	151 (39,6)	381 (100)	0,000
		% desfecho	69,5	53,4	62,1	
	≥2	n (%)	101 (43,3)	132 (56,7)	233 (100)	
		% desfecho	30,5	46,6	37,9	
SRIS vs UTI>72h		UTI <72h (n=97)	UTI >72h (n=483)	Total* (n=580)	P Value*	
SRIS	<2	n (%)	29 (12)	213(88)	242 (100)	0,013
		% desfecho	29,9	44,1	41,7	
	≥2	n (%)	68 (20,1)	270 (79,9)	338 (100)	
		% desfecho	70,1	55,9	58,3	

Tabela 4: Avaliação da associação entre SOFA, qSOFA e SRIS ≥2 vs <2 pontos com os desfechos Óbito, Choque Séptico e Necessidade de UTI >72h. P-Value*= nível de significância encontrado no teste Qui-quadrado. A porcentagem do desfecho é dada sob o n total. Total*= nessa avaliação o n foi menor devido a dados ausentes na amostra.

DISCUSSÃO

Este estudo mostrou que entre os escores SOFA, qSOFA e critérios da SRIS com pontuação ≥2 pontos, o SOFA foi o único associado a mortalidade nesta amostra de pacientes sépticos internados na UTI.

Esses dados corroboram com um robusto estudo multicêntrico que avaliou a acurácia prognóstica desses mesmos escores e critérios em mais de 184000 pacientes, onde o poder discriminatório para mortalidade foi significativamente maior usando o SOFA (AUROC, 0.753) do que os critérios SRIS (AUROC,0.589) ou qSOFA (AUROC, 0.607) (10).

Nossos resultados foram ao encontro de outros estudos, tais como o Consenso *Sepsis* 3, no qual o SOFA mostrou-se um melhor preditor para mortalidade na UTI e importante como critério clínico para a sepse, em relação ao escore qSOFA e critérios da SRIS(1, 11).

As disfunções com maior pontuação no escore SOFA foram semelhantes a pesquisas anteriores, onde alterações renais, respiratórias e hemodinâmicas foram as mais recorrentes e tiveram maior associação com a mortalidade (12, 13). Essas informações auxiliam a validar a utilização do escore SOFA na realidade estudada, o que é extremamente importante, pois um sistema de pontuação capaz de converter a gravidade da doença em um dado objetivo, leva a um entendimento comum entre os profissionais e sustenta a tomada de decisão terapêutica (14).

Discutido no Consenso *Sepsis* 3 e anteriormente evidenciado como um preditor imperfeito para a mortalidade (15), os critérios de SRIS também não demonstraram essa relação no presente estudo.

A SRIS vem sendo utilizada há mais de 20 anos na definição da sepse, porém sempre recebeu muitas críticas pela sua baixa especificidade (16), segundo estudo, cerca de 93% dos pacientes críticos podem apresentar 2 pontos ou mais pelos critérios da SRIS (17). Logo, esses critérios seriam muito inespecíficos como mecanismo inicial para triagem tanto nas enfermarias, quanto em unidades de cuidados intensivos.

A alta sensibilidade da SRIS pode tornar seu uso para rastreamento da sepse impraticável, porque identifica muitos pacientes que provavelmente têm respostas regulatórias normais em oposição à resposta desregulada que define sepse (18).

Verificou-se que o escore qSOFA também não demonstrou relação com a mortalidade. Embora estudos anteriores tenham evidenciado que o qSOFA é mais acurado que a SRIS para a predição de mortalidade hospitalar (19, 20), não foi identificada essa diferença entre eles.

O escore qSOFA foi apresentado no consenso sepsis 3, como um preditor mais específico para a mortalidade na sepse, onde, 75% dos pacientes com suspeita de infecção que tinham dois ou mais pontos no qSOFA, também tinham pelo menos dois pontos no SOFA. Uma recente metanálise, mostrou que escores qSOFA positivos tiveram uma sensibilidade de 0,51 e uma especificidade de 0,83 para mortalidade intra-hospitalar, em comparação com uma sensibilidade de 0,86 e uma especificidade de 0,29 para os critérios de SRIS positivos (21).

O presente estudo não demonstrou a diferença estatística descrita na literatura entre qSOFA e SRIS para a associação com a mortalidade (22). Provavelmente isso esteja relacionado ao viés desta amostra ser composta por pacientes internados na UTI. Um estudo multicêntrico supracitado, já havia identificado a limitação que a SRIS e o qSOFA podem ter na predição da mortalidade em um ambiente de terapia intensiva (10). Entretanto, devido ao escasso número de trabalhos que validam tais ferramentas em países como o Brasil, testar essa hipótese, se fez extremamente necessário e é recomendado por instituições internacionais (23).

Ainda que os mecanismos do lactato elevado na sepse ainda não estejam completamente elucidados, esse estudo verificou associação entre o valor médio de lactato e a mortalidade. Sabe-se que a elevação do lactato serve como um marcador de hipoperfusão tecidual, resultante do metabolismo anaeróbico que ocorre quando a demanda de oxigênio excede a oferta de oxigênio (24).

Não há consenso se a mensuração inicial de lactato do paciente séptico deve ser uma prática padrão, mas ele vem mostrando ser um bom indicador prognóstico da mortalidade e ferramenta no manejo do choque séptico (25, 26). Os resultados dessa pesquisa corroboram com essa utilização, pois o lactato demonstrou ter associação com a mortalidade quando comparado entre os pacientes que foram a óbito versus os que sobreviveram.

Salienta-se ainda que, cerca de 60% da amostra pontuou dois ou mais nos critérios da SRIS, enquanto para o qSOFA apenas 38% dos pacientes tiveram um escore ≥ 2 . Embora não tenha sido identificada diferença sobre a associação com a mortalidade, acredita-se que a utilização do qSOFA como critério de reconhecimento precoce para a sepse retardaria ainda mais o reconhecimento desses doentes, que hoje, já chegam na UTI com um SAPS 3 médio de $67,8 \pm 14$ para os sobreviventes e $71,70 \pm 14,30$ para os óbitos, demonstrando a alta gravidade e risco para mortalidade desses pacientes no momento do diagnóstico (27, 28).

Um estudo anterior mostrou que o qSOFA é limitado como meio de identificação de disfunção orgânica e mortalidade em pacientes com suspeita de infecção, pois embora ele apresente alta especificidade, sua sensibilidade geral foi baixa o que pode limitar a sua utilidade como método de reconhecimento precoce à beira do leito (29).

Análises recentes sugerem que o qSOFA tem utilidade limitada no prognóstico precoce em populações de alta mortalidade, onde quase metade dos pacientes com infecção permaneceram com o qSOFA < 2 pontos, mesmo no momento da admissão na UTI e em alguns casos a mortalidade de pacientes com esse escore foi maior que 10%, mantendo a utilização do qSOFA controversa em populações de alto risco (30, 31).

Esses dados levam a questionar a utilização dessas ferramentas. É sabido que o reconhecimento tardio da sepse e a transferência tardia para a UTI fazem parte da realidade brasileira (32, 33), colaborando com índices de mortalidade extremamente elevados em relação aos países desenvolvidos (34).

Um estudo multicêntrico brasileiro mostrou que a prevalência e a incidência de sepse tratada na UTI foram altas, assim como a mortalidade hospitalar. O estudo mostrou que a baixa disponibilidade de recursos foi um dos principais fatores associados à maior mortalidade hospitalar (5). Acredita-se que essas divergências podem ser explicadas pelas diferenças nos sistemas de saúde de cada país, é provável que uma menor gravidade da doença seja influenciada pela acessibilidade elevada aos cuidados de saúde (35).

Embora a mediana do tempo entre o primeiro sintoma gatilho até o diagnóstico da sepse tenha sido de 0,5h (0-6,7) nesse estudo, sabe-se que o acesso desses pacientes aos serviços de saúde e o reconhecimento dos sintomas são tardios. Uma pesquisa mostrou que a maioria dos pacientes atendia a critérios de sepse até 17h antes do evento adverso da transferência para UTI ou morte (20), e outro evidenciou que a maioria dos pacientes que desenvolveram critérios da SRIS nas enfermarias atendia a esses critérios por várias horas e até dias após a admissão (36), logo, para verificar com exatidão o início dos sintomas, seria necessário avaliar as alterações prévias ao momento do diagnóstico.

Destaca-se que a taxa de pacientes com um SOFA ≥ 2 pontos foi de 96%, o que é marginalmente semelhante a pesquisas anteriores onde essa porcentagem foi de 90% e 91% (10, 11). Entretanto, a mortalidade desse estudo chegou a 47% da amostra, enquanto nas pesquisas supracitadas ela foi de 16%-19%, demonstrando que embora o aumento no escore SOFA tenha sido semelhante, a mortalidade encontrada nesta amostra foi significativamente maior.

Nesse sentido, a identificação de um ponto de corte que indique a maior chance de mortalidade no escore SOFA pode auxiliar os profissionais a identificarem a população com maior gravidade e risco para o óbito, entretanto, ainda é necessário buscar ferramentas de triagem mais efetivas.

As limitações encontradas nesse estudo são relacionadas à coleta de dados, que ocorreu de forma secundária, a partir de um banco já existente. Ainda os critérios da SRIS e o escore qSOFA não foram aplicados em tempo real e sim, calculados a partir dos sinais vitais do momento do diagnóstico.

CONCLUSÃO

Nesse estudo pode-se observar que o escore SOFA é um bom preditor de mortalidade e para o choque séptico em pacientes com sepse internados na UTI, entretanto, SRIS e qSOFA não demonstraram associação com a mortalidade dessa população. O qSOFA demonstrou boa relação com o choque séptico e a SRIS com a permanência prolongada na UTI. Mais estudos que envolvam amostras mais amplas, que extrapolem o ambiente crítico são necessários.

REFERÊNCIAS

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour C, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Cooper-Smith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, Poll T Der, Vincent JL, Angus DC. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA - J Am Med Assoc* 2016;315:801–810.
2. Reinhart K, Daniels R, Kissoon N, Machado FR, Schachter RD, Finfer S. Recognizing Sepsis as a Global Health Priority — A WHO Resolution. *N Engl J Med* 2017;377:414–417.
3. Torio CM, Andrews RM. National Inpatient Hospital Costs: The Most Expensive Conditions by Payer, 2011: Statistical Brief #160. *Health Cost Util Proj Stat Briefs Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2006.* em <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24199255>>.
4. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NKJ, Hartog CS, Tsaganos T, Schlattmann P, Angus DC, Reinhart K. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis current estimates and limitations. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193:259–272.
5. Machado FR, Cavalcanti AB, Bozza FA, Ferreira ELAAM, Angotti Carrara FS, Sousa JL, Caixeta N, Salomao R, Angus DC, Pontes Azevedo LC, SPREAD Investigators SR, Latin American Sepsis Institute Network M V, Bley M V., Scazufca A, Rosateli P, Reis T, Junior ADFNDF, Neto PANN, Filho ILSS, Lima H, Vieira M, Zanchet M, Ferreira I, Migueta R, Petisco GM, Westphal GA, Santos JCRPCT dos RP, Damasceno V, Santos JCRPCT dos RP, et al. The epidemiology of sepsis in Brazilian intensive care units (the Sepsis PREvalence Assessment Database, SPREAD): an observational study. *Lancet Infect Dis* 2017;17:1180–1189.
6. Cortés-Puch I, Hartog CS. Opening the Debate on the New Sepsis Definition Change Is Not Necessarily Progress: Revision of the Sepsis Definition Should Be Based on New Scientific Insights. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194:16–8.
7. Burrell AR, McLaws M-L, Fullick M, Sullivan RB, Sindhusake D. SEPSIS KILLS: early intervention saves lives. *Med J Aust* 2016;204:73.
8. Cheng AC, West TE, Limmathurotsakul D, Peacock SJ. Strategies to reduce mortality from bacterial sepsis in adults in developing countries. *PLoS Med* 2008;5:e175.
9. Murthy S, Adhikari NK. Global Health Care of the Critically Ill in Low-Resource Settings. *Ann Am Thorac Soc* 2013;10:509–513.
10. Raith EP, Udy AA, Bailey M, McGloughlin S, MacIsaac C, Bellomo R, Pilcher D V. Prognostic accuracy of the SOFA score, SIRS criteria, and qSOFA score for in-hospital mortality among adults with suspected infection admitted to the intensive care unit. *JAMA - J Am Med Assoc* 2017;317:290–300.
11. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, Rubenfeld G, Kahn JM, Shankar-Hari M, Singer M, Deutschman CS, Escobar GJ, Angus DC. Assessment of clinical criteria for sepsis for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA - J Am Med Assoc* 2016;315:762–774.

12. Williams JM, Greenslade JH, McKenzie J V., Chu K, Brown AFT, Lipman J. Systemic Inflammatory Response Syndrome, Quick Sequential Organ Function Assessment, and Organ Dysfunction: Insights From a Prospective Database of ED Patients With Infection. *Chest* 2017;151:586–596.
13. Khwannimit B, Bhurayanontachai R, Vattanavanit V. Comparison of the performance of SOFA, qSOFA and SIRS for predicting mortality and organ failure among sepsis patients admitted to the intensive care unit in a middle-income country. *J Crit Care* 2018;44:156–160.
14. Safari S, Shojaee M, Rahmati F, Barartloo A, Hahshemi B, Forouzanfar MM, Mohammadi E. Accuracy of SOFA score in prediction of 30-day outcome of critically ill patients. *Turkish J Emerg Med* 2016;16:146–150.
15. Kaukonen K-M, Bailey M, Pilcher D, Cooper DJ, Bellomo R. Systemic Inflammatory Response Syndrome Criteria in Defining Severe Sepsis. *N Engl J Med* 2015;372:1629–1638.
16. Churpek MM, Zdravetz FJ, Winslow C, Howell MD, Edelson DP. Incidence and Prognostic Value of the Systemic Inflammatory Response Syndrome and Organ Dysfunctions in Ward Patients. doi:10.1164/rccm.201502-0275OC.
17. Sprung CL, Sakr Y, Vincent J-L, Le Gall J-R, Reinhart K, Ranieri VM, Gerlach H, Fielden J, Groba CB, Payen D. An evaluation of systemic inflammatory response syndrome signs in the Sepsis Occurrence in Acutely ill Patients (SOAP) study. *Intensive Care Med* 2006;32:421–427.
18. Lai NA, Kruger P. The predictive ability of a weighted systemic inflammatory response syndrome score for microbiologically confirmed infection in hospitalised patients with suspected sepsis. *Crit Care Resusc* 2011;13:146–50.
19. Adler Maccagnan Pinheiro Besen B, Gomes Romano T, Paulo Nassar Jr A, Utino Taniguchi L, Cesar Pontes Azevedo L, Vitale Mendes P, Godinho Zampieri F, Park M, Besen BAMP, Romano TG, Nassar AP, Taniguchi LU, Azevedo LCP, Mendes PV, Zampieri FG, Park M. Sepsis-3 definitions predict ICU mortality in a low–middle-income country. *Ann Intensive Care* 2016;6:.
20. Finkelsztein EJ, Jones DS, Ma KC, Pabón MA, Delgado T, Nakahira K, Arbo JE, Berlin DA, Schenck EJ, Choi AMKK, Siempos II. Comparison of qSOFA and SIRS for predicting adverse outcomes of patients with suspicion of sepsis outside the intensive care unit. *Crit Care* 2017;21:.
21. Song JU, Sin CK, Park HK, Shim SR, Lee J. Performance of the quick Sequential (sepsis-related) Organ Failure Assessment score as a prognostic tool in infected patients outside the intensive care unit: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2018;22:1–13.
22. Freund Y, Lemachatti N, Krastinova E, Van Laer M, Claessens Y, Avondo A, Feral-pierssens A, Beaune S. Crit?res de SEPSIS-3?aux urgences?: ?tude prospective internationale de validation du qSOFA (the SCREEN study). *M?decine Mal Infect* 2017;47:S7.
23. Dondorp AM, Iyer SS, Schultz MJ. Critical Care in Resource-Restricted Settings. *JAMA* 2016;315:753.
24. Rachoin J-S, Weisberg LS, McFadden CB. Treatment of lactic acidosis: Appropriate confusion. *J Hosp Med* 2010;5:E1–E7.
25. Nguyen HB, Loomba M, Yang JJ, Jacobsen G, Shah K, Otero RM, Suarez A, Parekh H, Jaehne A, Rivers EP. Early lactate clearance is associated with biomarkers of inflammation, coagulation, apoptosis, organ dysfunction and mortality in severe sepsis and septic shock. *J Inflamm (Lond)* 2010;7:6.

26. Kuttah HI, Sterk E, Rech MA, Nghiem T, Bahar B, Kahn S. Early Recognition and Treatment of Sepsis After the Addition of Lactate to the Laboratory's Critical Result Call List. doi:10.1177/0885066616668148.
27. Serpa Neto A, Assunção MSC de, Pardini A, Silva E. Feasibility of transitioning from APACHE II to SAPS III as prognostic model in a Brazilian general intensive care unit. A retrospective study. Sao Paulo Med J 2014;133:199–205.
28. Zabolotskikh IB, Musaeva TS, Denisova EA. [Validity of APACHE II, APACHE III, SAPS 2, SAPS 3 and SOFA scales in obstetric patients with sepsis]. Anesteziol Reanimatol 55–7.em <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23662523>>.
29. Giamarellos-Bourboulis EJ, Tsaganos T, Tsangaris I, Lada M, Routsis C, Sinapidis D, Koupetori M, Bristianou M, Adamis G, Mandragos K, Dalekos GN, Kritselis I, Giannikopoulos G, Koutelidakis I, Pavlaki M, Antoniadou E, Vlachogiannis G, Koulouras V, Prekates A, Dimopoulos G, Koutsoukou A, Pnevmatikos I, Ioakeimidou A, Kotanidou A, Orfanos SE, Armaganidis A, Gogos C. Validation of the new Sepsis-3 definitions: proposal for improvement in early risk identification. Clin Microbiol Infect 2017;23:104–109.
30. Nakayama I, Izawa J, Mouri H, Kitamura T, Shiotsuka J. Mortality and detailed characteristics of pre-ICU qSOFA-negative patients with suspected sepsis: an observational study Background. 2018;8:.
31. April MD, Aguirre J, Tannenbaum LI, Moore T, Pingree A, Thaxton RE, Sessions DJ, Lantry JH. Sepsis Clinical Criteria in Emergency Department Patients Admitted to an Intensive Care Unit: An External Validation Study of Quick Sequential Organ Failure Assessment. J Emerg Med 2017;52:622–631.
32. Conde KAP, Silva E, Silva CO, Ferreira E, Freitas FGR, Castro I, Rea-Neto A, Grion CMC, Moura AD, Lobo SM, Azevedo LCP, Machado FR. Differences in Sepsis Treatment and Outcomes between Public and Private Hospitals in Brazil: A Multicenter Observational Study. In: Salluh JIF, organizador. PLoS One 2013;8:e64790.
33. Cardoso LT, Grion CM, Matsuo T, Anami EH, Kauss IA, Seko L, Bonametti AM. Impact of delayed admission to intensive care units on mortality of critically ill patients: a cohort study. Crit Care 2011;15:R28.
34. Ou L, Chen J, Burrell T, Flabouris A, Hillman K, Bellomo R, Parr M. Incidence and mortality of postoperative sepsis in New South Wales, Australia, 2002-2009. Crit Care Resusc 2016;18:9–16.
35. Machado FR, Ferreira EM, Schippers P, de Paula IC, Saes LSV, de Oliveira FI, Tuma P, Nogueira Filho W, Piza F, Guare S, Mangini C, Guth GZ, Azevedo LCP, Freitas FGR, do Amaral JLG, Mansur NS, Salomão R, SPDM against sepsis project R, project on behalf of the S against sepsis. Implementation of sepsis bundles in public hospitals in Brazil: a prospective study with heterogeneous results. Crit Care 2017;21:268.
36. Churpek MM, Snyder A, Han X, Sokol S, Pettit N, Howell MD, Edelson DP. 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. Am J Respir Crit Care Med 2017;195:906–911.

APÊNDICE A – INSTRUMENTO DA COLETA DE DADOS

PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO	
Número do Prontuário: Idade:	Iniciais
	Gênero: 0 masculino 1
Data da	Data da

VARIÁVEIS CLÍNICAS																				
O paciente foi admitido no HCPA já com sepse vindo de outra instituição?	1 Sim										0 Não									
Local de internação no momento do diagnóstico	1 Unidade de Internação					2 UTI					3 Emergência									
Comorbidades	1 Alcoolismo	2 AVC	3 Cirrose	4 DM	5 DPOC	6 HAS	7 HIV/SIDA	8 IC	9 IRC	10 NEO	11 Imunosupressões	12 Radio	13 Quimio	14 Tabag	15 Nenhuma					
Principal foco infeccioso	1 Pneumonia		2 Partes Mole s	3 Endocardite		4 Infecção urinária		5 Prótese		6 Abdominal		7 FO	8 Outras		9 Meningite		10 Corrente sanguínea		11 Não definido	
Tipo de infecção	0 Comunitária										1 Associada a assistência à saúde									
Paciente GMR	1 Sim										0 Não									
Necessidade de ventilação mecânica	1 Sim										0 Não									
Necessidade de reposição volêmica	1 Sim										0 Não									
Necessidade de droga vasoativa	1 Sim										0 Não									
Uso de antibioticoterapia (ATB)	1 Não					2 Sim recebeu ATB antes do evento sepse e mantido até a presente data					3 Sim recebeu ATB DEPOIS do evento sepse									
Necessidade de leito Na UTI	1 Sim										0 Não									
Tempo Total de Internação																				
Tempo entre a admissão até o diagnóstico de sepse																				
Tempo entre o primeiro sintoma/gatilho até o diagnóstico da sepse;																				
Tempo entre o diagnóstico de sepse até início do ATB																				
SOFA																				
qSOFA																				
Níveis séricos de Lactato																				
SRIS																				
Desfecho	1 Necessidade de UTI				2 Necessidade de >72h na UTI				3 Choque Séptico				4 Óbito			5 Alta hospitalar				

ANEXO A – TERMO DE APROVAÇÃO NA COMPESQ – EENF – UFRGS

Sistema Pesquisa - Pesquisador: Karina De Oliveira Azzolin

Dados Gerais:

Projeto N°:	34065	Título:	COMPARACAO DOS ESCORES SOFA, QSOFA E SRIS EM PACIENTES SEPTICOS: CORRELACAO COM SINAIS E DESFECHOS CLINICOS
--------------------	-------	----------------	---

Área de conhecimento:	Enfermagem Médico-Cirúrgica	Início:	25/10/2017	Previsão de conclusão:	28/08/2019
------------------------------	-----------------------------	----------------	------------	-------------------------------	------------

Situação: Projeto em Andamento

Origem:	Escola de Enfermagem	Projeto da linha de pesquisa: Tecnologias do cuidado em enfermagem e saúde
----------------	----------------------	---

Local de Realização: não informado

Não apresenta relação com Patrimônio Genético ou Conhecimento Tradicional Associado.

Objetivo:

Palavras Chave:

AVALIAÇÃO

SEPSE

TERAPIA INTENSIVA

Equipe UFRGS:

Nome: KARINA DE OLIVEIRA AZZOLIN

Coordenador - Início: 25/10/2017 **Previsão de término:** 28/08/2019

Nome: VANESSA FRIGHETTO

Técnico: Assistente de Pesquisa - **Início:** 25/10/2017 **Previsão de término:** 28/08/2019

Pessoas registradas mas não confirmadas como membros da equipe UFRGS:

Nome: JÉSSICA PINHEIRO BUBOLS

Técnico: Assistente de Pesquisa - **Início:** 25/10/2017 **Previsão de término:** 28/08/2019

Participação aguardando confirmação do pesquisador

Equipe Externa:

Nome: Jaqueline Sangiogo Haas

Instituição: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Enfermeiro desde 25/10/2017

ANEXO B – TERMO DE COMPROMISSO PARA UTILIZAÇÃO DE DADOS

Termo de Compromisso para Utilização de Dados Institucionais

Título do Projeto	Comitê de Ética da Instituição
AVALIAÇÃO DOS ESCORES SOFA, qSOFA E CRITÉRIOS DA SRIS EM PACIENTES SÉPTICOS INTERNADOS EM UMA UTI: associação com sinais e desfechos clínicos	16-0317

Os pesquisadores do presente projeto se comprometem a preservar as informações institucionais que serão coletadas em bases de dados do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Concordam, igualmente, que estas informações serão utilizadas única e exclusivamente para execução do presente projeto. As informações somente poderão ser divulgadas em atividades acadêmicas e científicas, no contexto do projeto de pesquisa aprovado.

Porto Alegre, de de 2018.

Nome dos Pesquisadores	Assinatura
Karina Oliveira Azzolin	
Vanessa Frighetto	

ANEXO C – NORMAS EDITORIAIS DA REVISTA *THE AMERICAN JOURNAL OF RESPIRATORY AND CRITICAL CARE MEDICINE*

The American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine focuses on human biology and disease, as well as animal studies that contribute to the understanding of pathophysiology and treatment of diseases that affect the respiratory system and critically ill patients. Papers that are solely or predominantly based in cell and molecular biology are published in the companion journal, the American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology. The Journal also seeks to publish clinical trials and outstanding review articles on areas of interest in several forms. The State-of-the-Art review is a treatise usually covering a broad field that brings bench research to the bedside. Shorter reviews are published as Critical Care Perspectives or Pulmonary Perspectives. These are generally focused on a more limited area and advance a concerted opinion about care for a specific process. Concise Clinical Reviews provide an evidence-based synthesis of the literature pertaining to topics of fundamental importance to the practice of pulmonary, critical care, and sleep medicine. Images providing advances or unusual contributions to the field are published as Images in Pulmonary, Critical Care, Sleep Medicine and the Sciences.

A recent trend and future direction of the Journal has been to include debates of a topical nature on issues of importance in pulmonary and critical care medicine and to the membership of the American Thoracic Society. Other recent changes have included encompassing works from the field of critical care medicine and the extension of the editorial governing of journal policy to colleagues outside of the United States of America. The focus and direction of the Journal is to establish an international forum for state-of-the-art respiratory and critical care medicine.

Criteria for Authorship

In accordance with the ICMJE recommendations defining the role of authors, authorship should be based on all four of the following criteria:

- Substantial contributions to the conception or design of the work; or the acquisition, analysis, or interpretation of data for the work;
- Drafting the work or revising it critically for important intellectual content;
- Final approval of the version submitted for publication;

- Accountability for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Manuscript Preparation

Manuscripts should be typed in 12-point type with margins of 2.5 centimeters (1 inch). The journal has instituted a maximum word count of 3500 words. Longer manuscripts will be returned to the authors for shortening. Double spacing should be used throughout. All papers should be organized to include: title page, abstract, text, acknowledgments, references, figure legends, footnotes, tables, and figures. Each of the preceding elements should begin on a separate page. While the Introduction should begin on a separate page, it is not necessary for the Methods, Results, and Discussion section to begin on a separate page; instead, they should follow after the Introduction, with two spaces separating each section. Pages should be numbered consecutively, beginning with the abstract.

ABBREVIATIONS AND ACRONYMS

The American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine discourages the use of abbreviations and acronyms, and requires authors to avoid them completely in the abstract. Abbreviations impose a burden on a reader because the reader must first decipher the writer's code. This task distracts the reader from concentrating on the science in an article. A reader should not need a glossary to understand an article. If a reader is already familiar with an abbreviation and the writer uses it skillfully, it can ease communication. It is acceptable to substitute a standard abbreviation for an unwieldy word or phrase appearing more than five times in a manuscript. An abbreviation should never replace one short word: for example, do not use ETX for endotoxin or AR for arousal, whereas LAM for lymphangioleiomyomatosis is acceptable. A simple way of avoiding abbreviations is to use a substitute word. Instead of writing "IRL" for "inspiratory resistive load", simply write "load" after first stating what type. If an abbreviation is used, the term should always be first written in full with the abbreviation in parentheses immediately after it. Do not invent new abbreviations where pre-existing ones exist. If you use an abbreviation, make it a sensible one, such as three capital letters without periods. Avoid using terms like Group 1 or Group A; readers should not have to remember

what Group 1 or Group A stands for. Instead, write the "treated patients" or the "control group."

Specialized jargon should also be avoided.

TITLE PAGE

The title page should include a concise and descriptive title (limited to 100 characters, including spaces); the first name, middle initial, and last name of each author; the departmental and institutional affiliation of each author; and the telephone and fax numbers as well as the e-mail address of the corresponding author. (The corresponding author listed on the title page does not have to be the same person listed as the corresponding author for Peer Review in the ScholarOne system.) A running title of no more than 50 characters (including characters and spaces) should be included. Please note that the title that appears on the manuscript itself must be identical to the manuscript title entered into the ScholarOne site. Authors should state in 2-3 sentences what impact this research will have on clinical medicine and basic science and how the research adds to our knowledge base of the disease process and include this on the title page of the manuscript.

List all of the following items:

1. Title, which should be limited to 100 characters (count letters and spaces, use no abbreviations)
2. First name, middle initial, and last name of each author
3. Name of department(s) and institution(s) to which the work should be attributed linked to each author with a corresponding number
4. Name and address of the Corresponding Author to whom requests for reprints and correspondence should be addressed (this can be a different Corresponding Author than the Corresponding Author listed in ScholarOne)
5. Please detail each author's contributions to the study on the title page. Please see the ICMJE Recommendations for more information
6. All source(s) of support in the form of grants, gifts, equipment, and/or drugs
7. A short running head of no more than 50 characters (count letters and spaces)
8. List ONE descriptor number that best classifies the subject of your manuscript, using the Subject Category List for Authors

9. State the total word count for the body of the manuscript. This must not exceed 3500 words. The total word count should exclude the abstract, references, and legends. State the word count for the abstract, which should not exceed 250 words, at the bottom of the abstract (numbered page 1).
10. Include an —At a Glance Commentary¹ which addresses the following two issues: Scientific Knowledge on the Subject, and What This Study Adds to the Field. The entire "At a Glance" section should not exceed 200 words. Please note that this same text should be included at the end of your Manuscript Details in the appropriate boxes when submitting your paper online.
11. If material is being submitted for the Online Data Supplement, please include the following statement on the title page of the main manuscript, "This article has an online data supplement, which is accessible from this issue's table of content online at www.atsjournals.org"

ABSTRACT

The second page (numbered page 1) should carry an abstract of not more than 250 words and labeled Abstract. The American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine requires that the abstract be written in a structured format for original research articles. An abstract is required for Workshop Reports, Clinical Commentaries, and Critical Care Perspectives, but need not be structured. An abstract is not required for manuscripts of the types Occasional Essay and Pulmonary Perspectives.

A structured abstract must include the following headings: Rationale, Objectives, Methods, Measurements and Main Results, and Conclusions. Avoid a long introductory section. A clear conclusion is imperative, and all speculation should be avoided. The abstract should be written in a format that can be understood by both researchers and clinicians.

Do not use abbreviations, acronyms, footnotes or references in the abstract.

At the bottom of the page, state the number of words in the abstract and list 3 to 5 key words for use as indexing terms. These terms should not include words in the title of the manuscript. Key words are best expressed as MeSH (Medical Subject Headings) terms, the controlled vocabulary used by Pub Med. The MeSH browser provides an online guide to the selection of key words.

TEXT

The text of articles should usually, but not necessarily, be divided into the following sections: Introduction, Methods, Results, and Discussion. Long articles may require subheadings within some sections to clarify the contents, especially the Results and Discussion sections. There should not be more than two levels of subheadings. Subheadings must never be used in the Introduction section.

Manuscripts should be concise. Verbose reports containing excessive redundancy and repetition are less likely to be accepted.

Manuscripts must be no longer than 3500 words. This word count should exclude the abstract, references, and legends. Authors will be asked to revise their text if the 3500 word limit is exceeded, thereby potentially delaying the completion of the submission process.

The Introduction should contain background material, and, most importantly, a clear rationale and hypothesis or central question. With rare exceptions, the introduction should contain less than 450 words (one and a half typed pages).

Statements referring to work in progress that implies future publication, in the Journal or elsewhere, should not be used. Unpublished work should not be cited in References, but may be cited in full parenthetically within the text. Written permission from the author for citation of unpublished work should be mailed to the Peer Review Office.

All cases of tuberculosis and all designators of mycobacteria should be classified according to the 1990 edition of Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis, published by the American Lung Association.

Generic names of drugs should be used instead of trade names. The location (city, state, country) of a manufacturer listed in the text should be provided after the first reference to the manufacturer.

Units of measurement should conform to current scientific usage and can be abbreviated when they follow a number (e.g., cm, nm, ml, g, mg, nmol) but not otherwise. Unusual units should be defined.

Statistical methods must be described and the program used for data analysis, and its source, should be stated. Summary statistics should define whether standard deviation (\pm SD), variability of the sample, or standard error of the mean (\pm SEM), uncertainty about the average, is being used.

Clinical trials must follow the CONSORT guidelines. The authors should ensure that their manuscript complies with the 25-item CONSORT checklist and flow diagram. The first

figure in a report of a clinical trial must contain information regarding progress through the phases of the trial, including enrollment, patient allocation, follow-up, and analysis.

METHODS IN THE PRINT VERSION

Materials and Methods should be limited to essential new information. Information that is available in previous publications should be cited rather than repeated. A limit of 500 words is recommended. Authors are encouraged to submit additional detail on Methods as a supplement for the Journal's Online Repository. Exceptions to the 500-word limitation for Methods in the print version of the paper will be granted if authors make a convincing case in a letter in the "Author Comments" area on the website that the use of novel methodologies is central to the main point of the article. The availability of the Online Repository makes it possible for authors to describe their Methods in greater detail than was ever possible in the past. Many manuscripts are declined for publication because authors fail to describe their methods in sufficient detail. To indicate the presence of supplementary material being submitted for the Online Repository, authors should include sentences at appropriate points in the main manuscript to alert the reader; for example, "additional detail on the method for making these measurements is provided in an online data supplement."

ONLINE DATA SUPPLEMENT

Authors may submit materials supporting the manuscript for posting in the Online Data Supplement of the American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. Additional text, tables (and supporting information), figures (and supporting information), and video and soundtrack files can be included in this section. Whenever possible, large video files should be broken down into separate files of five megabytes or less. The supplementary material must be submitted simultaneously with the rest of the manuscript and will undergo peer review and be judged by the same criteria as the rest of the manuscript. The supplementary material (text, figures, tables) must be appended to the main manuscript being submitted for consideration in the print journal. The cover sheet of material being submitted for the Online Data Supplement should give only the manuscript title, list the authors (not affiliations), and include the statement "Online Data Supplement."

Material in the Online Data Supplement is independent from the manuscript and will appear online only. In contrast, material in the main manuscript will appear in both the print version and the online version of the Journal.

When writing material for the Online Data Supplement, authors are allowed to repeat sentences included in the manuscript submitted for the print journal if this will make comprehension easier. The figures and tables in the Online Data Supplement should be labeled Figure E1, Table E1, and so on. To indicate the presence of these items, the author must make a statement in the main manuscript, such as "see Figure E1 in the online data supplement."

If citations are made in the Online Data Supplement, this supplement must contain its own independent reference section with the references numbered sequentially, even if some of these references duplicate those in the print version. The references should be numbered E1, E2, and so on.

If supplementary material was initially submitted for consideration for posting in the Online Data Supplement, the material needs to be included again when a revised manuscript is being submitted.

The Editorial Office staff is not responsible for extracting supplementary material from the main manuscript for posting in the Online Data Supplement. All information included in the Online Data Supplement should be carefully reviewed, as it will not be copyedited or proofread by the Journal staff. The Editorial Office staff will create the hypertext link between the Online Data Supplement and the online version of the American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.

ACKNOWLEDGMENTS

All acknowledgments should be grouped into one paragraph and placed after the Discussion. Information about grants, funding, financial support, or previous publication of an article as an abstract should not appear in the acknowledgements; it should appear as a footnote on the first page of the article.

REFERENCES AND SUPPLEMENTAL INFORMATION

Please ensure that your references include the most current articles and information. References should be limited to 50; exceeding this limit may delay manuscript processing.

References should be typed double-spaced beginning on a separate sheet and numbered in the order that they appear in the text. All authors' names (do not use "et al."), complete article titles, and inclusive page numbers should be cited. The titles of journals should be abbreviated according to the style used in Index Medicus. If an article cited in the References is in press, one copy must be attached at the end of the manuscript submitted online. Unpublished observations and personal communications should be referred to as such in the text and not be referred to in the reference list. Submit written permission when citing a personal communication. Manuscripts "submitted for publication" are considered unpublished work and should not be included in the reference list. They should be cited in parentheses in the text as "unpublished data" or "unpublished observations." If overlapping work or supplemental information is discussed within the manuscript text, a labeled copy of the overlapping article or supplemental information should be attached at the end of the submitted manuscript file.

Authors should make every effort to discuss their work in the context of the most recent research in their field of inquiry. Before submitting a manuscript (including a revised manuscript), authors are encouraged to consult the annual Pulmonary and Critical Care Update series in the Journal, as well as the Journal online search engine (<http://www.atsjournals.org/search>), and other literature search engines.

Use abbreviations for the names of all journals as provided in Index Medicus. Spell out the names of journals that are not listed.

A reference for the statistical methods used should be cited.

EXAMPLES OF REFERENCES

JournalArticles

Gandevia SC, Gorman RB, McKenzie DK, DeTroyer A. Effects of increased ventilatory drive on motor unit firing rates in human inspiratory muscles. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1598-1603.

In Press

Lakatos E, DeMets DL, Kannel, WB, Sorlie P, MacNamara P. Influence of cigarette smoking on lung function and COPD incidence. *Chronic Dis.* (In press)

Abstracts

Carr MJ, Undem BJ. Trypsin-induced, neurokinin-mediated contraction of guinea pig isolated bronchus [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:A466.

Books

Lang TA, Secic M. How to report statistics in medicine. Philadelphia: American College of Physicians; 1997.

Articles in Books Voyce SJ, Urbach D, Rippe JM. Pulmonary artery catheters. In: Rippe JM, Irwin RS, Alpert JS, Fink MP, editors. Intensive care medicine, 2nd ed. Boston, MA: Little Brown; 1991. p. 48-72.

Government or Association Report

U.S. Public Health Service. Smoking and Health. A Report on the Surgeon General. Washington, DC.: U.S. Government Printing Office; 1979. DHEW Publication No. (PHS)79-50066.

Journal Article in Electronic Format Manoloff ES, Francioli P, Taffé P, van Melle G, Bille J, Hauser PM. Risk for *Pneumocystis carinii* transmission among patients with pneumonia: a molecular epidemiology study. *Emerg Infect Dis* [serial online] 2003 Jan [cited 2004 Jul 14]; vol. 8. Available from: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol9no1/02-0141.htm>

CITATION MANAGERS

If you use a citation manager to organize and style your references, you must make sure that you have downloaded the corrected style.

For EndNotes you may go directly to their output styles page.

TABLES

Each table should constitute a single unit of communication, completely informative in itself. It should be possible to understand the information in a table without reading the text. The information in a very small table can be presented more economically as one or two sentences of text.

Tables should be configured to fit vertically on the printed page. They will be typeset to fit a width of 3½ inches (9 centimeters) for single column or up to 7¼ inches (18½ centimeters) for double column. Tables that do not fit into this format will be returned for reworking.

With Revisions, each table should be typed double-spaced on a separate sheet. Do not submit tables as photographs or figures. Tables should be numbered consecutively, have a brief title, and be cited in text. Compare the titles of tables with one another, and remove

redundant words. Avoid very broad and very narrow tables. All tables should be rotated through 90 degrees to determine the orientation that achieves the best presentation. Do not insert horizontal or vertical lines in a table. Large collections of data in a table are of interest to very few readers. Such tables should be submitted for consideration for the Journal's Online Repository rather than for the print version of the Journal.

Avoid arbitrary labels or classifications, such as groups A and B, when specific descriptors, such as "control" and "hypoxia", can be used.

All non-standard abbreviations used in each table should be explained in footnotes. For footnotes, use the following symbols in this sequence: *, †, ‡, §, ||, **, ††, etc.

ILLUSTRATIONS

The size of the symbols and lettering should be in scale with the figure. Lettering on figures should have a sans serif font, such as Helvetica, and be of uniform size. All figures within a manuscript should be the same point size.

Multipart figures should be submitted as single composites, with each panel labeled (e.g., A, B). Labels indicating subparts of a figure (A, B, C, etc.) should be boldface and capitalized, but should not be larger than the type used in the text of the published article (i.e., after the figure is reduced to fit the width of one column, the labels and text in the figure should not be larger than 10 points [3-4 mm in height]). Labels should not be embedded in the figures. Scale bars should be included in all images for which magnification and scale are relevant (e.g., cell staining, microscope or scan images, etc).

Do not put a caption above a figure. The title for a figure should be described only in the figure legend, and not appear on the figure. Explanations of symbols should appear only in the figure legend, and not in the actual figure. Labels should be placed within the body of the figure, not outside it. The abscissa and ordinate of each graph should be labeled clearly.

Minimize the number of tick marks on the axes, and do not number each tick. Design figures so that you need the least possible number of letters. Avoid bold lettering, because this looks unpleasantly dark when printed. The style and format of lettering except for indicating subparts of figures should be uniform throughout all the figures in a manuscript. Use lower case rather than capital letters in the labels of a figure. Make letters and numbers of a size that will enable them to appear about 2 to 3 mm high after reduction. Leave adequate space between the lettering and the axis.

The legend and figure form a separate unit and must be fully self-explanatory. By reading the legend, the reader should be able to understand the main findings in an illustration without looking at the text of an article.

Additional figures may be submitted as supplementary information, subject to peer review, for publication in the Online Data Supplement.

COLOR

The cost of publishing color art in the Journal is partially subsidized by the ATS with a portion of the costs billed to authors. In addition, authors are offered discounts depending on their ATS membership status. Nonmembers are billed \$700 (first color page)/\$425 (each additional page that contains color). Full U.S. ATS members are billed \$400/\$200, U.S. affiliate members are billed \$450/\$250, and U.S. trainee members are billed \$300/\$150. International Level A members are billed \$400/\$200, international Level B members are billed \$300/\$150, international Level C members are billed \$100/\$75 and international trainee members are billed \$100/\$75. Member discounts are based solely on the corresponding author's membership status in the Society. (If you are not a member of the ATS and would like to join, please visit the Become a Member page, or contact membership@thoracic.org or 212-315-8685).

Corresponding authors with manuscripts accepted for publication will be asked to confirm in writing their acceptance and responsibility for payment of this color art billing. If the color quote is not accepted, the author must indicate whether the figure should be printed in black and white or be deleted. There is no charge for having color figures appear in an online data supplement. However, if a figure in the main part of the article appears in color online, it must also appear in color in the printed version of the article.

LEGENDS FOR ILLUSTRATIONS

Legends for illustrations should convey the findings and be typed double-spaced. The text included in each legend should be sufficient to enable a reader to understand the information in an illustration without reading the body of the text. Start the legends section on a separate page with Arabic numerals corresponding to the illustrations. When symbols, arrows, numbers, or letters are used to identify parts of the illustrations, each one should be

identified and explained clearly in the legend. In photomicrographs, explain internal scale and identify the method of staining. Each figure should be cited in numerical order in the text.

IMAGE MANIPULATION

Electronically submitted figures must be accurate representations of actual research images. Specific features within an image should not be enhanced, obscured, moved, deleted, or added. The grouping of images from different parts of the same gel, or from different gels, fields, or exposures must be made explicit by using dividing lines (or other graphic means of demarcation) and must also be stated in the figure legend. Adjustments of brightness, contrast, or color balance are acceptable if applied to the entire image, as long as these techniques do not obscure, eliminate, or misrepresent any information present in the original, including backgrounds (backgrounds should not be faded out to the extent that they are undetectable). Nonlinear adjustments (e.g., changes to gamma settings) as well as other manipulations such as pseudo-coloring must be disclosed in the figure legend. If there are any questions about a figure, the Editor may contact the corresponding author at any point, even after the publication of the article. All papers are subject to routine forensic analysis. Should a paper be provisionally accepted, the authors are required to submit all data and original blots within 7 days if requested.

The American Thoracic Society follows the Committee on Publication Ethics (COPE) Guidelines for issues of fraud, image manipulation, and duplicate publication.