



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

JOÃO PEDRO MENDONÇA BIDART

PREDITORES DE MORTALIDADE EM PACIENTES COM SUSPEITA DE SEPSE

Porto Alegre

2022

JOÃO PEDRO MENDONÇA BIDART

PREDITORES DE MORTALIDADE EM PACIENTES COM SUSPEITA DE SEPSE

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do título de mestre em Ciências Médicas.

Orientador: Prof. Dr. Luciano Zubaran Goldani

Porto Alegre
2022

CIP - Catalogação na Publicação

BIDART, JOÃO PEDRO MENDONÇA
Preditores de mortalidade em pacientes com suspeita
de sepse / JOÃO PEDRO MENDONÇA BIDART. -- 2022.
88 f.
Orientador: LUCIANO ZUBARAN GOLDANI.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto
Alegre, BR-RS, 2022.

1. SEPSE. 2. EMERGÊNCIA. 3. TRIAGEM. I. GOLDANI,
LUCIANO ZUBARAN, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Erro! Fonte de referência não encontrada.

Erro! Fonte de referência não encontrada.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do título de mestre em Ciências Médicas.

Aprovado em: 6 de dezembro de 2022.

BANCA EXAMINADORA

Prof.Dra.Maria Helena Pitombeira da Silva Rigatto

UFRGS

Prof.Dr.Raphael Machado de Castilhos

UFRGS

Prof.Dr.Regis Goulart Rosa

HMV

Prof.Dr Renato Seligman

UFRGS

Prof.Dr.Luciano Zubarán Goldani

UFRGS

*Dedico este trabalho
a toda minha família, ao meu pai Luiz Alberto,
que sempre me ouviu e apoiou; à minha esposa
Carol, que sempre me incentivou, apesar das
minhas lamentações; à minha filha Maria, que
veio ao mundo para me dar alegria e força,*

apesar das dificuldades; e à minha querida mãe, Maria Suzana, que, apesar de não estar mais presente neste mundo, tenho certeza de que está torcendo por mim em todas as minhas conquistas.

Agradecimentos

Em especial, ao meu orientador Prof. Dr. Luciano Zubaran Goldani, por todo o seu tempo e pela disponibilidade para me apoiar e me incentivar neste trabalho e nesta ideia, tendo me mostrado as ferramentas certas para chegar até o fim.

Também agradeço de forma especial ao Dr Renato Seligman que me auxiliou com muita paciência e dedicação com minhas primeiras idéias relacionadas a pesquisa e possibilitou o meu ingresso ao mestrado acadêmico.

Ao Dr. Régis Goulart Rosa, que dispôs do seu tempo para me dar dicas preciosas para a realização deste trabalho.

Ao Núcleo de Apoio à Pesquisa do Hospital Moinhos de Vento e seus colaboradores, em especial, para as estatísticas Luana Giongo Pedrotti e Marina Bessel, pelas incontáveis reuniões realizadas para que pudéssemos concluir este trabalho com êxito.

A todos os professores, mestres e doutores do PPGCM, que contribuíram para o meu crescimento profissional com todo o ensino e conhecimento empregado.

RESUMO

O quick-sofa (qSOFA) foi introduzido como uma ferramenta de triagem para facilitar a identificação de pacientes com suspeita de sepse. Os Critérios de gravidade são um novo escore estabelecido por um hospital terciário com o objetivo de aumentar a sensibilidade do qSOFA na predição de mortalidade. O objetivo deste estudo é estabelecer se o qSOFA e os Critérios de gravidade quando aplicados em pacientes com suspeita de sepse no departamento de emergência são preditores de mortalidade. Um estudo retrospectivo foi realizado em uma coorte de pacientes com suspeita de sepse em um departamento de emergência de um hospital terciário no Brasil entre 2019 e 2020. Pacientes com suspeita de sepse que pontuassem 2 ou mais pontos no escore qSOFA ou, pelo menos, 1 ponto no escore dos Critérios de gravidade na triagem do departamento de emergência foram incluídos no estudo. O número de pontos obtidos em cada escore foi testado em relação à mortalidade. Dados demográficos, testes laboratoriais, número de hemoculturas positivas com as bactérias encontradas, e dados como uso do vasopressor e tempo de início do antibiótico também foram descritos. Seiscentos e sessenta e cinco pacientes foram incluídos no estudo com uma média de idade de 73.36 anos. A proporção de indivíduos do sexo masculino e feminino foram similares. A maioria dos pacientes tinha qSOFA ≥ 2 (58.80%), 356 pacientes (53.61%) tinham um ponto nos Critérios de gravidade na admissão. A mortalidade geral foi 19.7% (131 pacientes) em 2 anos. Noventa e oito (14.74%) pacientes tiveram hemoculturas positivas e as bactérias mais isoladas foram a *Escherichia coli*. Nem o quick sofa nem os Critérios de gravidade foram associados com mortalidade. Hemoculturas positivas (RR, 1.63;95% IC, 1.10 até 2.41) e administração de vasopressor no departamento de emergência (RR, 2.14;95% IC, 1.44 até 3.17) tiveram associação com mortalidade em 30 dias. Administração de vasopressor na emergência (RR, 2.25; IC 95%, 1.58 até 3.21) foi um preditor de mortalidade geral. Qualquer pontuação obtida no qSOFA (qSOFA=1 ponto, $p=0.02$; qSOFA=2 pontos, $p=0.03$ e qSOFA=3 pontos, $p=0.04$), hemoculturas positivas (RR, 1.17; IC 95%, 1.01 até 1.36) e administração de vasopressor na emergência (RR, 2.50; IC 95%, 2.20 até 2.84) foram considerados fatores independentes para admissão em CTI. Apesar de haver uma associação entre qSOFA e admissão em CTI, não houve associações do qSOFA ou Critérios de gravidade com mortalidade. Outros estudos são necessários para avaliar novos escores ou biomarcadores para prever mortalidade em pacientes admitidos no departamento de emergência.

Palavras-chave: Emergência; sepse; quick sofa.

ABSTRACT

Quick sofa (qSOFA) has been introduced as a triage tool to help identify patients with suspicion of sepsis. In order to enhance the sensitivity of qSOFA in the prediction of mortality, a tertiary care hospital chose to employ the severity criteria. The objective of this study is to establish whether qSOFA and the severity criteria applied in patients with suspicion of sepsis in a monitored emergency department are in fact predictors of mortality. A retrospective study was performed in a cohort of patients with suspicion of sepsis at the emergency department of a tertiary care hospital in Brazil between 2019 and 2020. Patients with suspected sepsis that scored two or more points on qSOFA score or at least one point on the severity criteria score at the initial triage in the ED were included in the study. The number of points obtained in each score was tested in relation to the rate of mortality. Demographic data, laboratory tests, number of positive blood cultures with detection of bacteria, and data such as use of vasopressors and time before antibiotic initiation were also described. The total of patients included in the study was 665 and the average age of the sample was 73.36 years old. The proportion between male and female subjects was similar. Most patients exhibited qSOFA ≥ 2 (58.80%) and 356 patients (53.61%) had one point in the severity criteria at admission. Overall mortality was 19.7% (131 patients) in a period of two years. 98 patients (14.74%) exhibited positive blood cultures, with the most isolated bacteria being *Escherichia coli*. Neither scores of qSOFA nor the severity criteria were associated with mortality rates. Positive blood cultures (RR, 1.63;95% CI, 1.10 to 2.41) and general administration of vasopressors at the emergency room (RR, 2.14;95% CI, 1.44 to 3.17) was associated with 30-day mortality. The administration of vasopressors at the emergency room (RR, 2.25; CI 95%, 1.58 to 3.21) was found to be a predictor of overall mortality. Scoring any point on qSOFA (qSOFA=1 point, p=0.02; qSOFA=2 points, p=0.03 e qSOFA=3 points, p=0.04), positive blood cultures (RR, 1.17; CI 95%, 1.01 to 1.36) and administration of vasopressors at ED (RR, 2.50; CI 95%, 2.20 to 2.84) were considered independent factors for intensive care unit admission. Even though an association was found between qSOFA and ICU admission, there was no association of qSOFA or the severity criteria with mortality. Further studies are necessary to assess novel scores or biomarkers to predict mortality in patients admitted in the emergency department's initial care.

Keywords: emergency department, sepsis; septicemia; quick sofa.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Estratégia de busca da literatura	20
Figura 2 -	Comparação conceitual das definições antigas de sepse (A) versus Sepsis-3 (B).....	25
Figura 3 -	Incidência de sepse por 100000 habitantes em diferentes países no mundo	26
Figura 4 -	Porcentagem de mortes relacionadas à sepse em ambos os sexos em diferentes países no mundo.....	27
Figura 5 -	Mottling score	34
Figura 6 -	Marco conceitual da sepse	47

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Definições de SEPSE.....	23
Tabela 2 -	SOFA escore	24
Tabela 3 -	QUICK SOFA.....	29
Tabela 4 -	News escore	32
Tabela 5 -	Mews escore.....	33
Tabela 6 -	Preditores de mortalidade utilizados na triagem de pacientes com suspeita de sepse.	41
Tabela 7 -	Outros preditores de mortalidade em sepse relacionados ao diagnóstico e manejo.....	46

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACCP	American College of Chest Physicians
APACHE II	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II
ARISE	Australasian Resuscitation in Sepsis Evaluation
ATS	American Thoracic Society
C	Grau Celsius
CD14	Cluster de diferenciação 14
CD64	Cluster de diferenciação 64
COVID-19	Coronavirus disease 2019
CTI	Centro de tratamento intensivo
ESICM	European Society of Intensive Care Medicine
etc	Et cetera
EUA	Estados Unidos da América
EWS	Early Warning Score
GBD	Global Burden Disease
IC	Intervalo de confiança
IL-1	Ra agonista do receptor da interleucina 1
IL-6	Interleucina 6
IL-8	Interleucina 8
JCR	Journal Citation Reports
MEWS	Modified Early Warning Score
mg/dl	Miligramas por decilitro
mg/l	Miligrama por litro
min	Minuto
ml/kg	Mililitros por quilo
mm ³	Milímetro cúbico
mmHg	Milímetros de Mercúrio
mmol/L	Milimol por litro
MR-proADM	Proadrenomedulina meio regional
NEWS	National Early Warning Score
NHAMCS	National Hospital Ambulatory Medical Care Survey
OMS	Organização Mundial da Saúde

OR	Odds ratio
PaCO ₂	Pressão parcial de gás carbônico arterial
PAM	Pressão arterial média
PCR	Proteína C reativa
PH	Potencial Hidrogeniônico
ProCESS	Protocolized Care for Early Septic Shock
ProMISe	Protocolised Management in Sepsis
PSI	Pneumonia Severity Index
QSOFA	Quick Sequential Organ Failure Assessment
SCCM	Society of Critical Care Medicine
SIRS	Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica
SIS	Surgical Infection Society
SMART Isotonic	Solutions and Major Adverse Renal Events Trial
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
SPREAD	Sepsis Prevalence Assessment Database
SSC	Surviving Sepsis Campaign
STNFR1	Receptor 1 solúvel do fator necrose tumoral
TNF α	Fator de Necrose tumoral alfa
Vs.	Versus

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	166
2 REVISÃO DA LITERATURA	199
2.1 ESTRATÉGIAS PARA BUSCA ATIVA E SELEÇÃO DE INFORMAÇÕES	199
2.2 DEFINIÇÕES	21
2.3 EPIDEMIOLOGIA DA SEPSE	25
2.4 PREDITORES DE MORTALIDADE UTILIZADOS NA TRIAGEM DE PACIENTES COM SUSPEITA DE SEPSE	28
2.4.1 Escores associados à mortalidade	28
2.4.1.1 QUICK-SOFA (qSOFA)	28
2.4.1.2 Síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS)	30
2.4.1.3 SOFA escore	31
2.4.1.4 News/Mews	31
2.4.1.5 Moteamento cutâneo	33
2.4.1.6 Outros escores comparando quick sofa em relação à mortalidade	34
2.4.1.7 Adaptação de escores originais na busca de maior acurácia para mortalidade ...	35
2.4.1.8 Novos escores	35
2.4.2 Outros preditores relacionados à mortalidade em sepse	36
2.4.2.1 Biomarcadores clássicos	36
2.4.2.1.1 <i>Proteína C reativa</i>	36
2.4.2.1.2 <i>Procalcitonina</i>	37
2.4.2.1.3 <i>Lactato</i>	37
2.4.2.2 Novos biomarcadores	38
2.4.2.2.1 <i>Proadrenomedulina</i>	38
2.4.2.2.2 <i>Receptor 1 solúvel do fator necrose tumoral (STNFR1)</i>	38
2.4.2.2.3 <i>Presepsina</i>	39
2.4.2.2.4 <i>Cluster de diferenciação 64 (CD64)</i>	39
2.4.2.3 <i>Machine Learning</i>	39
2.4.3 Sumário dos principais preditores associadas a mortalidade	40
2.5 OUTROS PREDITORES DE MORTALIDADE EM SEPSE RELACIONADOS AO DIAGNÓSTICO E MANEJO	42
2.5.1 Hemoculturas	42

2.5.2 Terapia guiada por metas	43
2.5.3 Reposição volêmica.....	43
2.5.4 Vasopressor	44
2.5.5 Antibioticoterapia.....	45
3 MARCO CONCEITUAL	47
4 JUSTIFICATIVA	48
5 OBJETIVOS	49
5.1 OBJETIVO PRIMÁRIO	49
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	61
7 PERSPECTIVAS FUTURAS.....	62
ANEXO 1:FICHA DO PROTOCOLO DE SEPSE DA TRIAGEM DA EMERGÊNCIA	64
ANEXO 2: TEMPO DE SOBREVIVÊNCIA RELACIONADA A DIFERENTES TEMPOS DE ANTIBIÓTICO.....	65
ANEXO 3: GUIDELINE RELATIVO AO DESENHO DO ESTUDO- STROBE.....	66

INTRODUÇÃO

Sepse é uma síndrome orgânica ameaçadora à vida com uma alta taxa de mortalidade que afeta os países mundialmente, levando a ser considerada uma prioridade de saúde global pela OMS (Organização Mundial da Saúde) em 2017.^{1,2}

Nos EUA (Estados Unidos da América), cerca de 850000 visitas anuais à emergência foram estimadas como sendo casos de sepsis.³ No Brasil, por meio do estudo SPREAD (Sepsis Prevalence Assessment Database), primeiro estudo nacional prospectivo realizado em CTIs (Centro de Tratamento Intensivo) brasileiras para estimar a incidência, prevalência e mortalidade por sepsis, estimou-se cerca de 200000 mortes ao ano por sepsis nas CTIs brasileiras.⁴

Por cerca de duas décadas, as definições de sepsis se mantiveram inalteradas. As definições iniciais da sepsis foram estabelecidas em uma Conferência em 1991, que estabelecia que a sepsis era uma SIRS (Síndrome de resposta inflamatória sistêmica) do organismo secundária a uma infecção, e a sepsis que ocasionava disfunção orgânica era chamada de sepsis grave. SIRS era considerada qualquer resposta inflamatória a uma variedade de insultos clínicos, sendo eles infecciosos ou não. Para se considerar SIRS presente, deveria haver, pelo menos, dois dos seguintes critérios: 1) temperatura $> 38^{\circ}\text{C}$ ou $< 36^{\circ}\text{C}$; 2) frequência cardíaca > 90 batimentos por minuto; 3) frequência respiratória > 20 ventilações por minuto ou $\text{PaCO}_2 < 32$ mmHg; e 4) leucócitos totais > 12000 células/ mm^3 ou < 4000 células/ mm^3 ou $> 10\%$ de formas jovens.⁵

Numa nova Conferência em 2001, os conceitos prévios foram revisados e mantidos pelas sociedades envolvidas: SCCM (Society of Critical Care Medicine), ESICM (European Society of Intensive Care medicine), ACCP (American College of Chest Physicians), ATS (American Thoracic Society) e a SIS (Surgical Infection Society).⁶ Somente em 2016, a ESICM e a SCCM alteraram as definições prévias em um novo consenso, denominado Sepsis-3, que agora definia sepsis como uma disfunção orgânica ameaçadora à vida devido a uma resposta desregulada do organismo secundária a uma infecção, eliminando os conceitos prévios de SIRS e de sepsis grave.⁷ Para operacionalizar tal definição, o diagnóstico de sepsis seria considerado quando houvesse um aumento de, pelo menos, dois pontos do SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) score, que, originalmente, foi criado para descrever disfunção orgânica em pacientes críticos.⁸

Assim como a definição de sepsis, a definição de choque séptico também foi modificada no Sepsis-3, que agora considera que o choque séptico seria um subtipo de sepsis no qual

anormalidades circulatórias e do metabolismo celular são substancialmente profundas para aumentar a mortalidade, sendo que, nas definições antigas, isto não era considerado.^{1,5,6} A partir do Sepsis-3, foi definido que todos os pacientes sépticos que necessitassem do uso de vasopressor para manter uma PAM ≥ 65 mmHg e que tivessem um valor de lactato > 2 mmol/L (18 mg/dl), apesar da reposição volêmica adequada, seriam considerados pacientes em choque séptico.¹

Junto a essas definições, um outro critério clínico simples foi criado, chamado de qSOFA (Quick-SOFA ou Quick Sequential Organ Failure Assessment), derivado do SOFA score, que serviria como uma ferramenta fácil de ser calculada na beira do leito para identificar pacientes potencialmente infectados que teriam maior risco de desfechos adversos e, logo ao serem identificados, mereceriam um cuidado adicional. Tal ferramenta também ajudaria na identificação de pacientes que pudessem estar provavelmente sépticos, mas que pudessem passar despercebidos.

O qSOFA usa três variáveis na tentativa de prever mortalidade e tempo prolongado de permanência em CTI em pacientes com suspeita de sepse. Tais variáveis são: Glasgow Coma Score < 15 , frequência respiratória ≥ 22 movimentos/min e pressão sistólica ≤ 100 mmHg.¹

Estudos sugerem que, a partir de 2 pontos de qSOFA, a acurácia para prever mortalidade de tais pacientes no ambiente fora da CTI seria maior e comparável a outros escores, como SOFA e SIRS.^{9,10}

Tal modelo surgiu a partir de um estudo retrospectivo com cerca de 1.3 milhões de registros de pacientes da comunidade e de hospitais acadêmicos na Universidade de Pittsburgh, sendo tais registros considerados de pacientes com suspeita de infecção, e, por meio de uma regressão logística multivariada, foram determinados quais as principais variáveis associadas com os desfechos estudados. Neste mesmo estudo, dentre os pacientes estudados com suspeita de infecção fora do ambiente de CTI, o valor preditivo para mortalidade intra-hospitalar do qSOFA foi estatisticamente maior que SOFA e SIRS.¹

A vantagem de tal ferramenta seria a facilidade na aplicação do escore na triagem de pacientes com suspeita de infecção, pois não haveria a necessidade de exames laboratoriais para sua aplicação, eliminando as dificuldades impostas por escores mais complexos, tais como o SOFA score, facilitando no reconhecimento precoce de pacientes com a probabilidade de sepse.^{11,12}

Apesar de vários estudos reforçarem o uso do qSOFA como ferramenta de triagem na emergência e associarem tal ferramenta a previsão de desfechos adversos, outros estudos reforçam o contrário, mostrando que o qSOFA não seria uma boa ferramenta para triagem e

previsão de tais desfechos, como mortalidade e tempo de permanência, devido a sua baixa sensibilidade, quando comparado a outros escores.^{9,12-15}

Uma revisão sistemática da literatura demonstrou que o qSOFA quando utilizado fora do ambiente da CTI teria uma alta especificidade, mas baixa sensibilidade, não devendo ser utilizado como ferramenta de triagem, porém, devido à grande heterogeneidade dos estudos revisados, tal resultado se torna questionável.¹⁶

No último Guideline de 2021 da Surviving Sepsis Campaign (SSC), foi estabelecida uma forte recomendação contra o uso do qSOFA como ferramenta de triagem quando comparado a SIRS, National Early Warning Score (NEWS) ou Modified Early Warning Score (MEWS).¹⁷

Além do qSOFA e da SIRS, várias outras associações com mortalidade, tempo de permanência hospitalar e admissão em CTI foram estabelecidas por meio de diversos estudos observacionais. Um exemplo disto foi a associação de hemoculturas positivas em pacientes sépticos com maior mortalidade, o que foi demonstrado em alguns estudos.^{18,19} Porém, em outro estudo, esta associação não foi encontrada, levando a resultados contraditórios.²⁰

Um estudo prospectivo de 2011 ajudou a elaborar um escore de moteamento em pacientes em choque séptico, para que tais pacientes pudessem ser facilmente identificados na chegada à emergência, apenas utilizando o exame físico e não retardando o reconhecimento precoce e o manejo de pacientes com provável evolução desfavorável. Tal escore sinalizaria para a possibilidade de que houvesse alterações microcirculatórias responsáveis pela disfunção orgânica e auxiliaria na identificação daqueles pacientes com maior risco de mortalidade.²¹

O objetivo desta dissertação é tentar estabelecer ou não uma associação entre diversos preditores e escores habitualmente empregados na triagem dos serviços de emergência com o surgimento de desfechos considerados como desfavoráveis, podendo possibilitar a criação de protocolos assistenciais para um reconhecimento precoce de pacientes com suspeita de sepse, minimizando, desta forma, a incidência e a morbimortalidade desta patologia na sociedade.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 ESTRATÉGIAS PARA BUSCA ATIVA E SELEÇÃO DE INFORMAÇÕES

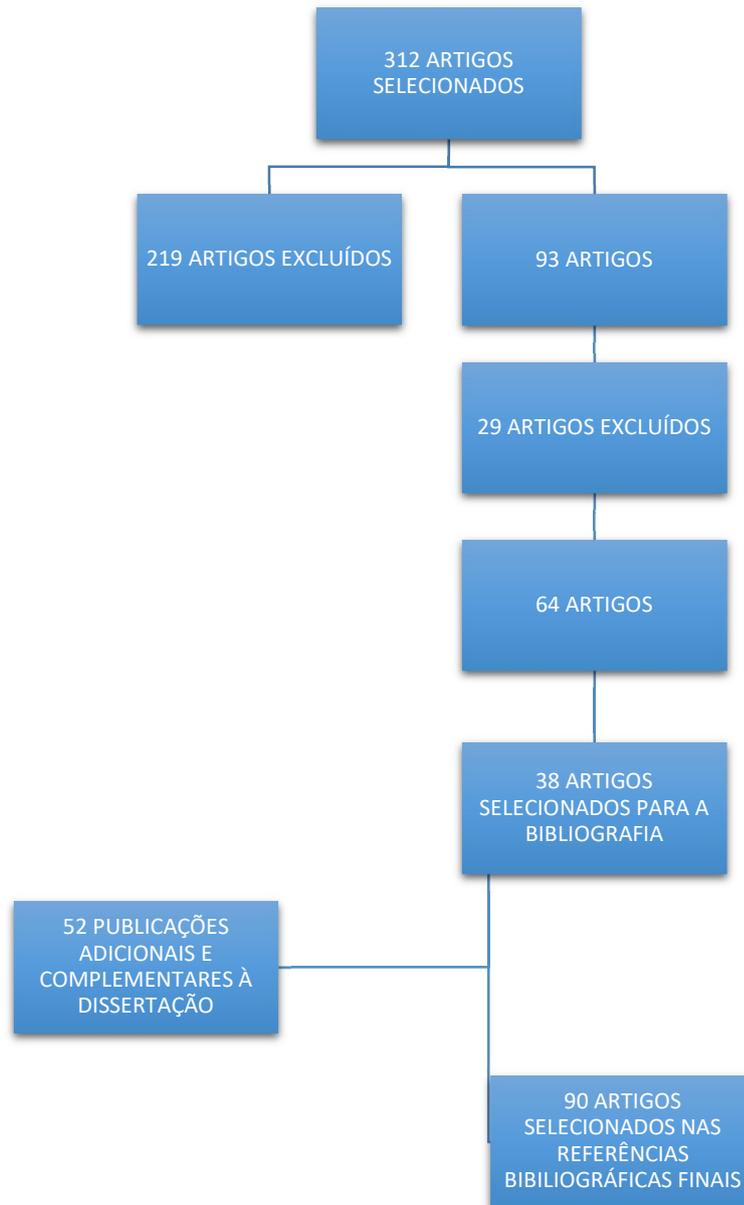
Esta revisão da literatura está focada nos aspectos relacionados à sepse, abordando sua importância e seu impacto perante a sociedade, junto com suas definições e evolução histórica, diagnóstico, tratamento e principais escores utilizados na prática clínica.

Para a busca dos estudos, foram consultadas as bases de dados PubMed/Medline em janeiro de 2022, destacando, principalmente, os artigos dos últimos 10 anos, mas ainda incluindo alguns artigos anteriores a esta data que se mostraram indispensáveis para abordar definições mais antigas.

A busca de artigos para a revisão da literatura foi realizada no Pubmed com os seguintes termos (Mesh): Search: [(Emergency) OR (Emergency Unit) OR (Unit, Emergency) OR (Units, Emergency) OR (Emergency Unit) OR (Unit, Emergency) OR (Units, Emergency) OR (Emergency Department)] AND [Sepsis OR Septicemia] AND [(quick sofa) OR (quick-sofa) OR (Qsofa)]. Foram encontrados 312 artigos no Pubmed/Medline, todos estes pertencentes aos anos de 2016 a 2022. Foram incluídos todos os artigos que abordassem o tema sepse ou choque séptico, envolvendo escores de risco, principalmente o qSOFA. Dentre estes artigos, foram incluídos apenas aqueles provenientes de revistas pontuadas com alto fator de impacto pelo Journal Citation Reports (JCR) no ano de 2020, preferencialmente com fator de impacto superior a 3. Foram excluídos artigos que não envolvessem seres humanos, estudos com crianças, com pacientes cirúrgicos, oncológicos, transplantados, estudos de pré-hospitalar, estudos com COVID-19 e Influenza, editoriais e cartas, e, também, foram excluídos artigos de outros temas que não fossem relacionados à sepse.

Dos 312 artigos encontrados, 219 artigos foram excluídos devido ao fator de impacto abaixo de 3, restando 93 estudos. Dos 93 estudos, 29 destes foram excluídos conforme critérios de exclusão: 1 estudo foi realizado com animais, 2 estudos realizados com crianças, 1 estudo com pacientes cirúrgicos, 5 com pacientes oncológicos, 1 com pacientes transplantados, 1 estudo de pré-hospitalar, 3 artigos sobre COVID-19 e Influenza, 4 editoriais e cartas, e 11 sobre temas diversos, exceto sobre sepse. Após exclusão, restaram 64 artigos, dos quais 38 destes foram utilizados na bibliografia final juntamente com 52 artigos adicionais e complementares à dissertação, obtidos a partir da bibliografia dos artigos inicialmente selecionados, finalizando um total de 90 estudos utilizados nas referências bibliográficas finais.

Figura 1 - Estratégia de busca da literatura



Fonte: Autor (2022)

2.2 DEFINIÇÕES

As primeiras definições criadas em consenso para contextualizar a sepse em seus diferentes estágios foram abordadas em uma Conferência pela ACCP e pela SCCM em Chicago em agosto de 1991. Durante esta Conferência, os termos SIRS, sepse, sepse grave e choque séptico foram conceituados. SIRS passa a ser definida como uma resposta inflamatória sistêmica a diversas injúrias, infecciosas ou não, sendo considerada SIRS quando manifestada por, pelo menos, duas das seguintes condições: 1) temperatura $>38^{\circ}\text{C}$ ou $<36^{\circ}\text{C}$; 2) frequência cardíaca >90 batimentos por minuto; 3) frequência respiratória > 20 movimentos por minuto ou $\text{PaCO}_2 < 32\text{mmHg}$; e 4) leucócitos totais >12000 células/ mm^3 ou <4000 células/ mm^3 ou $>10\%$ de formas jovens. Sepse passa a ser toda a SIRS associada a um insulto infeccioso. Sepse grave foi definida como a sepse associada com disfunção orgânica, hipoperfusão ou hipotensão. Choque séptico foi, então, definido como a sepse grave que não respondeu à reposição volêmica adequada.⁵

Dez anos após a Conferência de 1991, uma nova Conferência foi realizada em Washington, tendo incluído 29 participantes da Europa e América do Norte, com o objetivo de revisar as definições até então vigentes e propor mudanças caso fossem necessárias. Foi definido, então, que os conceitos de SIRS, sepse, sepse grave e choque séptico deveriam ser mantidos, não havendo nenhuma alteração destas definições.⁶

Somente em 2016, uma força tarefa constituída de 19 membros, revisou e redefiniu os conceitos anteriores ligados à sepse. Sepse é, atualmente, definida como uma disfunção orgânica ameaçadora à vida, causada por uma resposta imune do hospedeiro em resposta a uma infecção. Esta nova definição foi elaborada por um consenso entre especialistas de várias sociedades, devido à melhor compreensão dos processos fisiopatológicos, bioquímicos e celulares desta síndrome clínica. Operacionalmente, a Força Tarefa do Consenso Sepsis 3 definiu o termo sepse como uma infecção associada a um aumento no SOFA score com dois

pontos ou mais. Choque séptico, pela nova definição, passa a ser considerado em todo paciente com sepse que tenha uma hipotensão persistente, necessitando de vasopressor para manter uma PAM ≥ 65 mmHg e apresentando um lactato sérico > 2 mmol/L (18 mg/dl), apesar da reposição volêmica adequada. Quando em choque séptico, a mortalidade hospitalar se encontra em torno de 40%. Os termos “sepse grave” e “SIRS” não foram mais considerados nas definições vigentes.¹ A Tabela 1 demonstra as principais mudanças nas definições do consenso anterior (Sepsis-2) de 2012 para as definições do consenso atual (Sepsis-3) de 2016.

Tabela 1 – Definições de SEPSE

	DEFINIÇÕES ANTIGAS	DEFINIÇÕES ATUAIS
SEPSE	SIRS: 1) temperatura >38°C ou <36°C; 2) frequência cardíaca >90 batimentos por minuto; 3) frequência respiratória > 20 movimentos por minuto ou PaCO ₂ < 32mmHg; e 4) leucócitos totais >12000 células/mm ³ ou <4000 células/mm ³ ou >10% de formas jovens +	SUSPEITA OU INFECÇÃO CONFIRMADA + 2 OU MAIS PONTOS NO SOFA SCORE
SEPSE GRAVE	INFECÇÃO SEPSE + DISFUNÇÃO ORGÂNICA	DEFINIÇÃO EXCLUÍDA
CHOQUE SÉPTICO	SEPSE COM HIPOTENSÃO SEM RESPOSTA VOLÊMICA ADEQUADA	SEPSE + USO DO VASOPRESSOR PARA MANTER PAM ≥65 mmHg E LACTATO >2mmol/L

Fonte: Autor (2022)

^aSIRS, Síndrome da resposta inflamatória sistêmica; PaCO₂, pressão arterial de gás carbônico arterial.

O SOFA score é um score que foi, inicialmente, criado em 1994, numa reunião em Paris, organizada pela ESICM para descrever de maneira quantitativa e objetiva o grau de disfunção orgânica em pacientes críticos. Ele é composto por 6 variáveis que englobam cada uma um sistema (Respiratório, Cardiovascular, Neurológico, Hepático, Coagulação e Renal), variando para cada um de 0 a 4 pontos.⁸ Foi estabelecido pelo Sepsis-3 que pacientes com infecção que obtivessem, pelo menos, 2 pontos neste score teriam o diagnóstico de sepse e estariam associados a uma mortalidade intra-hospitalar de, pelo menos, 10%.¹ A Tabela 2 demonstra o SOFA score e seus componentes.

Tabela 2 - SOFA escore

SOFA ESCORE	1	2	3	4
RESPIRAÇÃO				
PaO₂/FiO₂, mmHg	<400	<300	<200 Com suporte ventilatório	<100 Com suporte ventilatório
COAGULAÇÃO				
Plaquetas X 10³/mm³	<150	<100	<50	<20
FÍGADO				
Bilirrubinas, mg/dl (µmol/l)	1,2-1,9 (20-32)	2,0-5,9 (33-101)	6,0-11,9 (102-204)	>12,0 (<204)
CARDIOVASCULAR				
Hipotensão	PAM<70mmHg	Dopamina≤5 ou dobutamina (qualquer dose) ^b	Dopamina>5 ou epinefrina≤0,1 ou norepinefrina≤0,1	Dopamina >15 ou epinefrina >0,1 ou norepinefrina >0,1
SISTEMA NERVOSO CENTRAL				
Escala de Coma de Glasgow	13-14	10-12	6-9	<6
RENAL				
Creatinina, mg/dl (µmol/l) ou débito urinário	1,2-1,9 (110-170)	2,0-3,4 (171-299)	3,5-4,9 (300-440) ou <500 ml/dia	>5,0 (>440) ou < 200 ml/dia

Fonte: Vincent (1996)

SOFA, Sequential Organ Failure Assessment; PaO₂, pressão parcial de oxigênio arterial; FiO₂, fração inspirada de oxigênio; PAM, pressão arterial média.

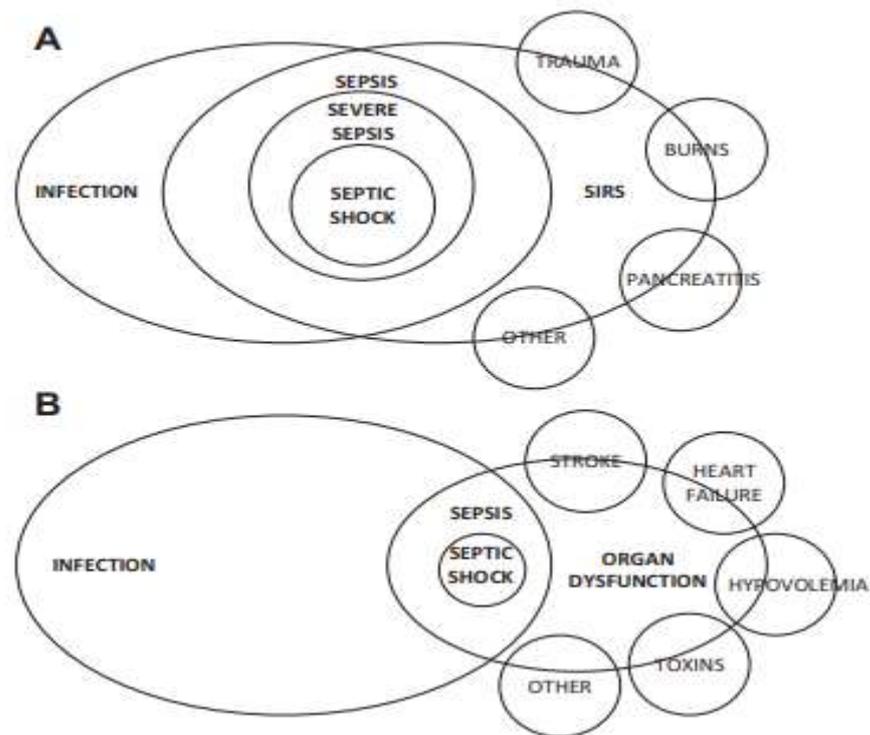
Agentes adrenérgicos administrados por, pelo menos, 1 hora (doses em µg/kg-min)

Com as mudanças das definições propostas pelo Sepsis-3 em 2016, algumas vantagens foram destacadas: 1) as definições passaram a ser mais simples; 2) os critérios elaborados derivaram de um grande banco de dados de cerca de 1 milhão de pacientes e não mais derivados apenas da opinião de especialistas e; 3) com uma melhor padronização da sepse, choque séptico e disfunção orgânica, se permitiriam melhores comparações para estudos posteriores para elaboração de estratégias de diagnóstico e tratamento precoce.¹ As definições anteriores de sepse como infecção associada a dois pontos de SIRS levavam em conta apenas o processo inflamatório da sepse, sendo que as novas definições abrangem tanto o processo pró-inflamatório quanto anti-inflamatório, sendo ambos importantes na cascata da sepse.²² Apesar de ter sido destacado em um estudo retrospectivo que 1 em cada 8 pacientes com infecção associada à disfunção orgânica não preenchiam os critérios de SIRS, alguns autores defendem que o conceito de SIRS não deveria ser abandonado por completo, pois 7 entre 8 pacientes com disfunção orgânica teriam SIRS, fazendo com que este escore apresente alta

sensibilidade de detecção de disfunção orgânica. Ao abandonar o uso da SIRS nas novas definições, acredita-se que poderia estar atrasando a detecção precoce e o manejo de pacientes que, provavelmente, irão evoluir com desfechos desfavoráveis se não forem identificados precocemente.^{23,24}

A Figura 2 demonstra as diferenças conceituais do Sepsis-3 *versus* as definições antigas. O diagrama A demonstra a sobreposição entre SIRS e infecção. O diagrama B demonstra uma sobreposição mais modesta entre disfunção orgânica e infecção, tendendo a ser mais específica para o diagnóstico da sepse.

Figura 2 - Comparação conceitual das definições antigas de sepse (A) versus Sepsis-3 (B).



Fonte: Rhee (2017)

2.3 EPIDEMIOLOGIA DA SEPSE

Um estudo retrospectivo que utilizou um grande banco de dados de 1990-2017 a partir do Global Burden Disease (GBD) Study estimou que, em 2017, houve cerca de 48,9 milhões de casos de sepse no mundo e cerca de 11 milhões de mortes foram relacionadas, representando cerca de 19,7% de todas as causas de mortes globais.²⁵ Neste mesmo ano, foram estabelecidas diretrizes pela OMS visando estabelecer metas para a redução do impacto da sepse no Mundo.²

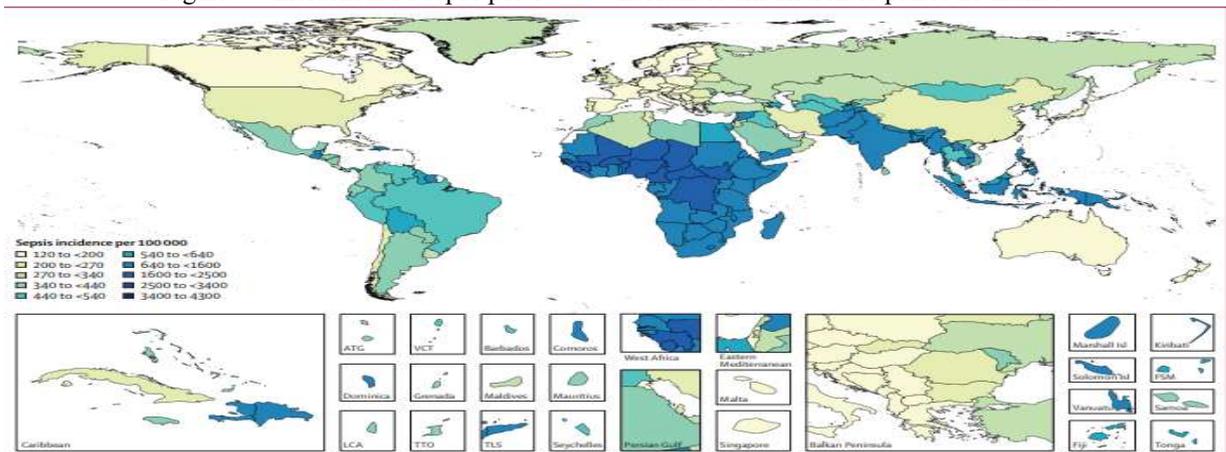
Infelizmente, os dados de mortalidade e incidência de sepse em países subdesenvolvidos e em desenvolvimentos são subestimados, já que poucos estudos foram realizados nestes países

para estudar a epidemiologia da sepse. Uma metanálise que incluiu 27 estudos oriundos de países desenvolvidos estimou a partir destes estudos que, se assumíssemos que a incidência de sepse e sepse grave tratada em hospitais dos países subdesenvolvidos e em desenvolvimento fossem similares ao dos países desenvolvidos, teríamos um número total de 20.7 milhões de casos de sepse ao ano no mundo e de cerca de 10.7 milhões de casos de sepse grave ao ano no mundo, considerado uma população mundial de cerca de 7.2 bilhões de pessoas. A partir destes dados de incidência global, foi estimado que a sepse seria responsável por cerca de 5.3 milhões de óbitos mundiais por ano.²⁶

A partir dos dados obtidos do Global Burden Disease Study, foram estimados que havia cerca de 60.2 milhões (95% IC 47.2–79.7) de casos de sepse em 1990 e 48.9 milhões (95% CI 38.9–62.9) de casos de sepse em 2017, mostrando um decréscimo de cerca de 18.8% (95% IC 5.9–42.2) dos casos de sepse mundiais. Tal queda, talvez, seja reflexo de uma melhor identificação precoce da doença aliada a maiores opções terapêuticas disponíveis no decorrer dos anos.²⁵

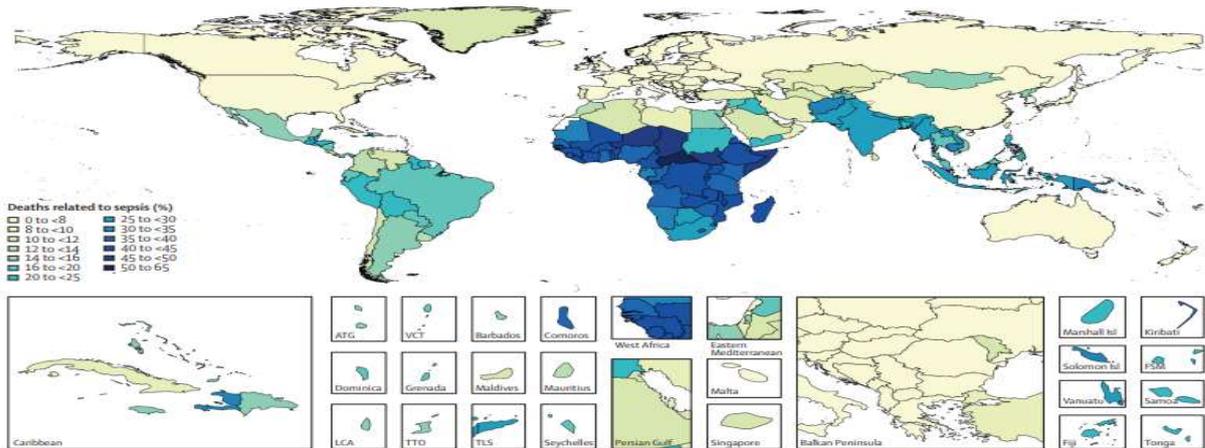
A Figura 3 representa a incidência de sepse mundial para cada 100000 habitantes em cada país do mundo. A Figura 4 mostra a porcentagem de mortes ocasionadas por sepse em diferentes países do mundo.

Figura 3 - Incidência de sepse por 100000 habitantes em diferentes países no mundo



Fonte: Kristina e Rudd (2020)

Figura 4 - Porcentagem de mortes relacionadas à sepse em ambos os sexos em diferentes países no mundo.



Fonte: Kristina e Rudd (2020)

Foi constatado que, em 2017, a mortalidade por sepse ajustada para idade foi maior entre indivíduos do sexo masculino do que indivíduos do sexo feminino (164·2 [95% IC 150·1–180·1] para 100000 vs. 134·1 [123·6–146·1] para 100000 indivíduos respectivamente), com maior incidência na infância precoce, caindo na idade adulta jovem e aumentando novamente entre idosos. Quanto às causas de sepse, a causa mais comum dentre ambos os sexos em todas as localidades foi a doença diarreica de 1990 a 2017, acometendo cerca de 15.0 milhões de indivíduos em 1990 e cerca de 9.21 milhões de indivíduos em 2017, porém a principal causa de morte atribuída à sepse foi a infecção do trato respiratório inferior, acometendo 2.8 milhões de indivíduos em 1990 e cerca de 1.8 milhões de indivíduos em 2017.²⁵

Já havia sido demonstrado anteriormente, no estudo de Fleischmann et al., que os números relacionados à incidência e à mortalidade, mesmo sendo cerca da metade em relação aos dados obtidos por meio do estudo do GBD, já se mostravam expressivos, demonstrando a necessidade urgente de se implementar medidas para prevenir e tratar a sepse, principalmente, nos países de baixo índice socioeconômico.^{25,26}

Nos EUA, durante o período de 2009 a 2011, foram estimados cerca de 103.257.516 (95% IC 86.971.093–119.543.939) visitas anuais às emergências, sendo tais dados obtidos por meio do National Hospital Ambulatory Medical Care Survey (NHAMCS). Destas visitas, cerca de 850000 visitas ao ano foram atribuídas à sepse ou cerca de uma a cada 120 visitas ao ano. Destas, cerca de 72.47% (95% IC, 67.43-77.00) resultaram em internações hospitalares, sendo que cerca de 33.91% pacientes foram admitidos na CTI. Cerca de metade dos pacientes com sepse tinham mais de 65 anos de idade e os sítios mais acometidos foram o respiratório seguido do geniturinário.³

Já no Brasil, um estudo prospectivo realizado em CTIs brasileiras, o estudo SPREAD, serviu para determinar incidência, prevalência e a mortalidade intra-hospitalar por sepse no território brasileiro, demonstrando altos números e resultados diversos dentre as diferentes regiões do país, refletindo as diversidades locais quanto a recursos existentes, e, portanto, a necessidade de estabelecer programas e protocolos para a prevenção de sepse, diagnóstico precoce e tratamento adequado. Por meio deste estudo, foram estimadas cerca de 200.000 mortes anuais em pacientes com sepse tratados em CTIs⁴ Quanto à incidência de casos de sepse, os dados são similares à metanálise de Fleischmann et al. que reportou casos apenas em países desenvolvidos (cerca de 270 casos para 100000 pessoas ao ano).²⁶

Em um outro estudo brasileiro, em uma análise retrospectiva de uma coorte prospectiva de pacientes com sepse oriundos de instituições públicas e privadas brasileiras, foi demonstrado, na análise multivariada, que idade avançada, altos escores no Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II), altos custos diários, controle glicêmico pobre, presença de disfunção hematológica e ser admitido em hospitais públicos estariam associados com mortalidade mais elevada.²⁷

2.4 PREDITORES DE MORTALIDADE UTILIZADOS NA TRIAGEM DE PACIENTES COM SUSPEITA DE SEPSE

Diversas ferramentas de triagem e para previsão de desfechos desfavoráveis foram propostas ao longo do tempo, principalmente após a Conferência de 2016, sendo abordadas nos próximos tópicos a seguir:

2.4.1 Escores associados à mortalidade

2.4.1.1 QUICK-SOFA (qSOFA)

Outro escore que foi elaborado por meio de uma regressão logística multivariada identificou que 2 de 3 variáveis clínicas – escore da Escala de Coma de Glasgow ≤ 13 , pressão arterial sistólica ≤ 100 mmHg, e frequência respiratória ≥ 22 /min – demonstraram uma acurácia similar ao do SOFA escore fora do ambiente de CTI para o *screening* de pacientes com sepse, sendo, posteriormente, adaptado para um escore mais simples, considerando todas as variáveis anteriores, mas, ao invés de Glasgow ≤ 13 , passa a considerar todos pacientes com alteração do sensorio, ou seja, Glasgow < 15 . Cerca de 70-90% dos pacientes com infecção que foram

incluídos no estudo apresentavam menos que 2 pontos do qSOFA e a mortalidade nestes pacientes variou de cerca de 1 a 24%. Os demais pacientes que apresentavam 2 a 3 pontos do qSOFA contabilizavam cerca de 70% das mortes e da permanência em CTI por mais de 03 dias.^{1,7} A Tabela 3 sumariza o escore qSOFA com seus componentes.

Tabela 3 - QUICK SOFA^a

CRITÉRIOS DO QUICK-SOFA

FREQUÊNCIA RESPIRATÓRIA ≥ 22 mpm

PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA ≤ 100 mmHg

ALTERAÇÃO DO SENSÓRIO

Fonte: Autor (2022)

mpm, movimentos por minuto

Para validar os resultados encontrados pelo Sepsis 3 e confirmar a hipótese de que pacientes com qSOFA ≥ 2 tinham uma mortalidade próxima de 10%, similar a um SOFA escore de 2, foi realizado um estudo prospectivo multicêntrico que demonstrou que, nos pacientes que se apresentavam à emergência com suspeita de infecção, o qSOFA apresentou alta acurácia prognóstica para mortalidade intra-hospitalar, maior do que SIRS ou sepse grave.¹⁰

A vantagem principal deste escore seria a simplicidade de seu uso na triagem de pacientes com suspeita de infecção, dispensando exames laboratoriais e podendo reconhecer, na chegada destes pacientes na emergência, quais pacientes poderiam evoluir com desfechos desfavoráveis, necessitando de maior atenção e manejo mais precoce.

Porém, em uma metanálise, foi demonstrada a baixa sensibilidade e moderada especificidade do qSOFA para mortalidade em curto prazo, mostrando que SIRS teria sensibilidade superior ao qSOFA, sendo uma melhor ferramenta para *screening* de pacientes, pois alta sensibilidade minimizaria a chance de não detecção de potenciais casos de sepse que possam evoluir com desfecho desfavorável.²⁸

Diversos estudos avaliaram a acurácia do qSOFA na previsão de diferentes desfechos, como mortalidade, admissão em CTI e tempo de permanência hospitalar, havendo grande divergência de resultados encontrados, devido, principalmente, à heterogeneidade da metodologia, dos conceitos e das definições adotados e, também, dos locais em que foram realizados.

Quanto à associação do qSOFA com a mortalidade intra-hospitalar, existem uma grande variedade de estudos buscando esta associação. A maioria dos estudos vigentes na literatura é de caráter retrospectivo, sendo que muitos apoiam o uso do qSOFA como ferramenta de triagem na emergência na previsão de mortalidade intra-hospitalar.^{1,9,12,14,29-35}

Outro estudo retrospectivo que utilizou um banco de dados de cerca de 1 milhão de pacientes contribuiu para a implementação do qSOFA no Sepsis 3, em 2016, por ter demonstrado um valor preditivo elevado para mortalidade intra-hospitalar em pacientes com suspeita de infecção fora do ambiente de CTI, sendo estatisticamente maior que o SOFA e SIRS em tal ambiente.¹

Estudos prospectivos também validaram o uso do qSOFA como ferramenta para previsão de mortalidade intra-hospitalar em pacientes com suspeita de infecção que chegavam à emergência.^{10,36,37} Um destes estudos realizado em 34 emergências no Japão demonstrou uma acurácia maior para o qSOFA do que SIRS (0,64 versus 0,52), apesar da sensibilidade de 0,55 e da especificidade de 0,65 do qSOFA para qSOFA \geq 2 pontos, e sensibilidade de 0,88 e especificidade de 0,14 para SIRS com SIRS \geq 2 pontos, na definição de mortalidade intra-hospitalar.³⁶

Algumas metanálises também foram realizadas para verificar a performance do qSOFA na emergência para avaliar a mortalidade intra-hospitalar, confirmando que o qSOFA não seria uma boa ferramenta na previsão deste desfecho. Destaca-se, nestas revisões sistemáticas, a grande heterogeneidade dos estudos incluídos, tanto quanto às definições empregadas quanto à metodologia aplicada para cada estudo e quanto aos diferentes perfis de amostras incluídas, podendo influenciar nos resultados finais que foram concluídos.^{16,28,38,39}

Resultados conflitantes também parecem existir entre os estudos quando se tenta relacionar o uso do qSOFA com admissão em CTI. Apesar de um estudo prospectivo multicêntrico ter destacado que o qSOFA teria uma melhor razão de risco e valor discriminativo na previsão de morte, admissão em CTI e permanência em CTI por mais de 72 horas quando comparado a critérios antigos como SIRS e sepse grave, duas metanálises e inclusive um estudo retrospectivo brasileiro não associaram o uso do qSOFA com este desfecho.^{10,16,38,40}

Devido à grande contrariedade dos resultados encontrados, no último Guideline de 2021, foi recomendado fortemente contra o uso exclusivo do qSOFA como ferramenta de triagem para sepse e choque séptico quando comparado a outros escores disponíveis, tais como SIRS, NEWS ou MEWS. Apesar de que a presença de qSOFA positivo deva alertar sobre a possibilidade de sepse, devido a sua baixa sensibilidade, este último consenso determinou uma forte recomendação contra o uso deste escore como ferramenta exclusiva de triagem.¹⁷

2.4.1.2 Síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS)

Score relacionado com as antigas definições de sepse, já devidamente conceituado no item 2.2 Definições.

Quanto ao uso de SIRS na previsão de mortalidade intra-hospitalar, quando comparado a escores como qSOFA e NEWS, verificou-se que SIRS apresentou acurácia maior que qSOFA, mas menor do que os escores de deterioração clínica como NEWS e MEWS.⁴¹ Porém, em um estudo prospectivo realizado em único centro, foi constatado que, apesar do qSOFA ter uma sensibilidade inferior a SIRS na previsão do diagnóstico de sepse, o qSOFA demonstrou melhor acurácia prognóstica em relação a SIRS na previsão de mortalidade em 30 dias, demonstrando, mais uma vez, a divergência encontrada entre os diferentes estudos realizados.¹³

2.4.1.3 SOFA escore

Escore relacionado à disfunção orgânica e com associação com mortalidade já devidamente conceituado no item 2.2 Definições.

Resultados divergentes entre os estudos também foram encontrados quando se avaliava o uso do SOFA escore e quando se comparava com qSOFA na emergência. No estudo retrospectivo de Seymour et al., o SOFA escore apresentou valor preditivo maior do que SIRS e qSOFA para mortalidade intra-hospitalar entre os pacientes com suspeita de sepse no ambiente de CTI. No ambiente da emergência, o oposto foi encontrado, sendo verificado que o qSOFA apresentava valor preditivo maior que SOFA e SIRS na previsão de mortalidade intra-hospitalar.¹

Em outros dois estudos, foi verificado que o SOFA escore desempenhava boa performance na previsão de desfechos desfavoráveis como mortalidade, admissão em CTI e necessidade de ventilação mecânica, chegando, até mesmo, a demonstrar acurácia prognóstica superior a SIRS e qSOFA quando relacionada à mortalidade em 28 dias em pacientes com infecção que chegavam à emergência em um destes estudos.^{40,42}

2.4.1.4 News/Mews

No Reino Unido, outro escore que tem sido utilizado para detectar a deterioração precoce dos pacientes e a evolução desfavorável destes em 24 horas foi o NEWS, um escore composto de parâmetros fisiológicos como: frequência respiratória, saturação de oxigênio, uso de oxigênio suplementar, temperatura, pressão sistólica, frequência cardíaca e nível de consciência.⁴³ A Tabela 4 apresenta o escore NEWS e suas variáveis.

Tabela 4 – News escore

PARÂMETROS FISIOLÓGICOS	3	2	1	0	1	2	3
FREQUÊNCIA RESPIRATÓRIA (respirações por minuto)	≤8		9-11	12-20		21-24	≥25
SATURAÇÃO DE OXIGÊNIO	≤91	92-93	94-95	≥96			
USO DE OXIGÊNIO SUPLEMENTAR?		SIM		NÃO			
TEMPERATURA (°C)	≤35.0		35.1-36.0	36.1-38.0	38.1-39.0	≥39.1	
PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA (mmHg)	≤90	91-100	101-110	111-219			≥220
FREQUÊNCIA CARDÍACA (batimentos por minuto)	≤40		41-50	51-90	91-110	111-130	≥131
NÍVEL DE CONSCIÊNCIA (SISTEMA APVU) ^a					A		V, P ou U

Fonte: Smith (2013)

^anível de consciência: A: Alerta; V: Responde a voz; P: Responde a dor; U: Irresponsivo

O Early Warning Score (EWS) é uma ferramenta para avaliação na beira do leito composta por 05 parâmetros: pressão sistólica, frequência cardíaca, frequência respiratória, temperatura e nível de consciência por meio da escala APVU. Com a criação de um escore EWS modificado, denominado MEWS, foi possível verificar que pacientes que se apresentassem com pontuações neste escore teriam mais chance de deterioração clínica no decorrer do tempo, fazendo com que este escore possa ter utilidade quando aplicado na triagem de pacientes.⁴⁴ A Tabela 5 apresenta o escore MEWS e seus componentes.

Tabela 5 – Mews escore

PARÂMETROS FISIOLÓGICOS	3	2	1	0	1	2	3
FREQUÊNCIA RESPIRATÓRIA (respirações por minuto)		<9		9-14	15-20	21-29	≥30
TEMPERATURA (°C)	<35			35.0-38.4		≥38.5	
PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA(mmHg)	<70	71-80	81-100	101-199		≥200	
FREQUÊNCIA CARDÍACA (batimentos por minuto)		<40	41-50	51-100	101-110	111-129	≥130
NÍVEL DE CONSCIÊNCIA (SISTEMA APVU) ^a				A	V	P	U

Fonte: Subbe (2001)

^anível de consciência: A: Alerta; V: Responde a voz; P: Responde a dor; U: Irresponsivo

Tanto o NEWS quanto o MEWS foram estudados para verificar sua aplicabilidade como *screening* de pacientes que se apresentassem à emergência com quadros de suspeita de infecção e provável sepse, sendo concluído que tanto o NEWS quanto MEWS tiveram uma acurácia maior que o qSOFA e SIRS na previsão de mortalidade e outros desfechos desfavoráveis. A capacidade de prever tais desfechos com maior previsão seria a grande vantagem destes escores. A desvantagem maior em relação ao qSOFA seria a necessidade de documentar mais variáveis clínicas na triagem podendo levar a uma maior dificuldade de aplicação e adesão pelas equipes assistenciais.^{15,29}

2.4.1.5 Moteamento cutâneo

Outra forma fácil e rápida que pode ajudar na identificação na previsão de desfechos desfavoráveis em pacientes sépticos e potencialmente sépticos seria por meio da inspeção no exame físico na procura de moteamento cutâneo. Com o julgamento clínico, junto com os parâmetros hemodinâmicos, a identificação de moteamento cutâneo se torna uma ferramenta fácil e prática para prever mortalidade.⁴⁵

Dois estudos prospectivos aplicaram um escore de moteamento chamado de *mottling score*, que se baseia na extensão do moteamento para as pernas, variando de 0, não havendo

moteamento, a 5 no qual haveria uma extensão da área de moteamento passando a região inguinal. Escores mais elevados estariam associados com maior mortalidade em 14 dias.^{21,46} A figura 4 mostra a pontuação do *Mottling score* de acordo com a extensão do moteamento e dois exemplos de moteamento.

Figura 5 - Mottling score



Fonte: Postelnicu (2017)

2.4.1.6 Outros escores comparando quick sofa em relação à mortalidade

Uma variedade de estudos propõe o uso de outros escores na previsão de desfechos desfavoráveis para pacientes com sepse ou suspeita de sepse. Alguns destes estudos propuseram o uso de escores que já eram utilizados em outros contextos que não fossem sepse. Escores como SOFA, CURB-65 e PSI foram comparados a qSOFA e SIRS demonstrando resultados divergentes.^{1,14,42}

O PSI é um escore que foi inicialmente elaborado com o intuito de calcular a probabilidade de morbidade e mortalidade entre pacientes com pneumonia comunitária. O escore é composto de 4 grupos de variáveis (demográficas, comorbidades, achados no exame físico e achados laboratoriais e radiológicos) dos quais são compostos ao todo por 21 variáveis. Pacientes com maiores pontuações apresentam um risco mais elevado de mortalidade e logo devem ser hospitalizados.⁴⁷

Outro escore inicialmente criado e validado para prever mortalidade em pacientes com pneumonia comunitária é o CURB-65, composto por apenas 5 variáveis (confusão mental, ureia nitrogenada > 7 mmol/L, frequência respiratória ≥ 30 , pressão sistólica < 90 mmHg ou pressão

diastólica < 60 mmHg e idade ≥ 65 anos), tornando-se uma ferramenta mais simples de se calcular por necessitar de apenas poucos itens para prever mortalidade.⁴⁸

Em uma análise secundária de um estudo prospectivo em pacientes admitidos com pneumonia entre 2010 e 2016, foram comparadas a performance prognóstica entre o qSOFA, CURB-65 e PSI, na previsão de mortalidade intra-hospitalar e admissão em CTI, tendo sido verificado que o qSOFA não teria sido significativamente diferente do CURB-65 e do PSI, fortalecendo a hipótese do uso do qSOFA na emergência ou por não especialistas na previsão de tais desfechos, devido à simplicidade de sua aplicação na prática clínica.¹⁴

2.4.1.7 Adaptação de escores originais na busca de maior acurácia para mortalidade

Outros estudos buscaram a adaptação do qSOFA para aumentar sua sensibilidade e tornar-se melhor ferramenta de triagem na sepse. Um estudo retrospectivo que comparou qSOFA, SIRS e qSOFA-65 (que atribuiria mais um ponto para pacientes com idade superior a 65 anos) demonstrou que o último teria maior habilidade em detectar pacientes com sepse que chegassem ao serviço de emergência em relação aos outros dois escores, demonstrando que a idade poderia desempenhar um fator importante na detecção da sepse antecipadamente, podendo resultar em intervenções mais precoces, diminuindo a mortalidade por esta patologia.⁴⁹

Outro escore que também foi modificado e testado em relação ao qSOFA para verificar a acurácia em relação ao desfecho composto de disfunção orgânica e mortalidade foi o NEWS2. O NEWS2 trata-se de um escore composto pelos mesmos parâmetros do NEWS original (frequência respiratória, frequência cardíaca, saturação de oxigênio, pressão arterial sistólica, nível de consciência e temperatura) acrescido de mais 2 pontos aos pacientes que necessitem do uso de oxigênio complementar para manter a saturação recomendada. Foi demonstrado por meio de uma análise secundária de dois estudos prospectivos que o NEWS2 foi superior ao qSOFA para detectar sepse com disfunção orgânica e mortalidade relacionada à infecção dentro de 72 horas da chegada destes pacientes na emergência.⁵⁰

2.4.1.8 Novos escores

Da mesma forma que escores que já eram aplicados na prática clínica, foram adaptados, incluindo novos elementos a eles, como, por exemplo, a idade ao qSOFA, outros escores também foram elaborados para serem testados em comparação aos escores clássicos. Em um estudo prospectivo, foi elaborado o escore GYM que era composto por 3 variáveis: Glasgow <

15, frequência respiratória > 20 movimentos por minuto e pontuação no Charlson Index > 3, na tentativa de prever mortalidade em 30 dias, demonstrando uma acurácia maior que SIRS e qSOFA para prever este desfecho.⁵¹

2.4.2 Outros preditores relacionados à mortalidade em sepse

2.4.2.1 Biomarcadores clássicos

Após a exposição a um patógeno no sangue, normalmente, os biomarcadores seguem caminhos numa certa ordem: (1) leucocitose (tanto alterações na contagem quanto na morfologia dos glóbulos brancos), (2) liberação de citocinas inflamatórias, como a interleucina 6 e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), (3) proteínas inflamatórias, como a proteína C reativa (PCR) e procalcitonina, (4) marcadores de má perfusão, como baixo PH e lactato, e por último (5) coagulopatia (com elevação de D-dímeros e fibrina).⁵²

Na tentativa de melhorar a performance do qSOFA, diversos biomarcadores têm sido utilizados com a finalidade de melhorar a acurácia deste escore. Alguns biomarcadores, como a procalcitonina, proteína C reativa e lactato, já vem sendo utilizados há algum tempo para prever desfechos desfavoráveis, como maior mortalidade. Destacam-se aqui alguns biomarcadores que podem contribuir tanto no diagnóstico quanto no prognóstico da sepse.

2.4.2.1.1 Proteína C reativa

A PCR é uma proteína de fase aguda produzida pelo fígado que pode se encontrar elevada em situações diversas, como trauma, inflamação e infecção. Um estudo retrospectivo que mediu a PCR diariamente em pacientes com sepse comprovada na CTI conseguiu demonstrar que a queda desta proteína após iniciar o tratamento para sepse seria um preditor de boa resposta terapêutica e melhora clínica, e valores elevados estariam associados a piores desfechos.⁵³

A presença de valores baixos de PCR (menores que 67 mg/L) seria equivalente a ter baixos escores clínicos como SOFA < 2 pontos, qSOFA < 2 pontos e NEWS < 4 pontos, e estes valores estariam associados a infecções não complicadas.⁵⁴

2.4.2.1.2 Procalcitonina

Procalcitonina, um membro da família da calcitonina, é um biomarcador que aumenta rapidamente durante uma infecção e também auxilia na resposta aos antibióticos em pacientes sépticos, servindo também como diagnóstico e prognóstico na sepse. Também tem a vantagem de distinguir doenças infecciosas de doenças inflamatórias, se tornando extremamente útil nos pacientes com suspeita de infecção ou sepse.^{55,56}

Um estudo prospectivo foi o pioneiro em associar o uso da procalcitonina em pacientes com $qSOFA \geq 1$ e investigar a performance diagnóstica deste biomarcador, confirmando que pode ser usado para o reconhecimento precoce da sepse em pacientes que se apresentam no departamento de emergência.⁵⁷

O último Guideline de 2021 não recomenda o uso da procalcitonina associada à avaliação clínica quando comparada a avaliação clínica para decisão de iniciar ou não a antibioticoterapia em pacientes com suspeita de sepse ou choque séptico, baseado em outro Guideline publicado voltado para pacientes com pneumonia bacteriana.^{17,58}

2.4.2.1.3 Lactato

O lactato é um biomarcador, produto do metabolismo celular, sendo originado, principalmente, em situações de hipoperfusão tecidual e dano celular. Sua importância é tão relevante que foi incorporado à nova definição de choque séptico que faz parte do Sepsis-3. Choque séptico, antes, era definido como um estado agudo de falha circulatória, mas, agora, passa a ser definido como todo estado de sepse que ocasione uma hipotensão que necessite do uso de vasopressor para manter uma $PAM \geq 65$ mmHg e associada a um valor de lactato > 2 mmol/L (18 mg/dl) apesar da ressuscitação volêmica adequada.^{1,6} Destaca-se, aqui, que pacientes hipotensos e com necessidade de vasopressor com níveis de lactato > 2 mmol/L teriam mortalidades próximas de 42,3% enquanto aqueles que estivessem na mesma condição clínica, mas com níveis de lactato ≤ 2 mmol/L, teriam uma mortalidade menor, em torno de 30,1%.⁵⁹

Como ferramenta de triagem ou para definir prognóstico, o lactato não foi incorporado ao qSOFA nas novas definições, pois não agregou melhora ao valor preditivo do modelo empregado, quando considerados os desfechos permanência prolongada em CTI e/ou mortalidade.¹ Dois estudos prospectivos demonstraram que não houve valor adicional do lactato na previsão de mortalidade quando incorporado ao qSOFA.^{50,60}

2.4.2.2 Novos biomarcadores

Diversos novos biomarcadores envolvidos na cascata da sepse foram descobertos e têm sido extensivamente estudados na busca de maior previsão de desfechos desfavoráveis em pacientes que se apresentam na emergência. Mais de 178 biomarcadores relacionados tanto a diagnóstico quanto a prognóstico da sepse já foram descobertos, sendo alguns inclusive incorporados à prática clínica.⁶¹ Biomarcadores como a proadrenomedulina (MR-proADM), receptor 1 solúvel do fator necrose tumoral (STNFR1), presepsina, interleucina-8 (IL-8) e outros diversos biomarcadores têm sido associados a prognósticos desfavoráveis em pacientes com sepse.⁶²⁻⁶⁴

2.4.2.2.1 Proadrenomedulina

A adrenomedulina é um peptídeo vasodilatador derivado de um peptídeo precursor maior, que está naturalmente associada a doenças que ocasionam disfunção do sistema cardiovascular, principalmente a sepse e o choque séptico. A dificuldade na dosagem deste peptídeo na corrente sanguínea torna-se prejudicada devido, principalmente, à sua curta meia-vida e à presença de proteínas ligantes. Um outro peptídeo derivado do precursor da adrenomedulina, o MR-proADM, que se encontra em grandes concentrações em pacientes em choque séptico, pode ser dosado de maneira mais fácil devido a sua maior estabilidade no plasma, tornando-se um biomarcador mais fácil de ser mensurado, tornando-se uma ferramenta mais atrativa para o diagnóstico quanto para o prognóstico de pacientes com sepse e choque séptico.⁶⁵ Uma revisão sistemática de 22 estudos identificou que a proadrenomedulina poderia ser utilizada como um marcador prognóstico de mortalidade em pacientes sépticos com diferentes graus de disfunção orgânica, podendo ser útil tanto na identificação precoce quanto no manejo dos pacientes com sepse e choque séptico.⁶⁶

2.4.2.2.2 Receptor 1 solúvel do fator necrose tumoral (STNFR1)

A resposta precoce à invasão bacteriana é mediada, inicialmente, pela produção de citocinas inflamatórias como TNF α e interleucinas, como a interleucina 12 e a interleucina 6 (IL-6). Devido a esta resposta inflamatória que acompanha o choque séptico, mediadores anti-inflamatórios também são produzidos em larga escala como um mecanismo contrarregulatório subsequente. Mediadores como interleucina 10, agonista do receptor da interleucina 1 (IL-1Ra)

e o sTNFR1 atuam minimizando os potenciais efeitos deletérios das citocinas pró-inflamatórias.²² Em uma coorte retirada de um estudo prospectivo realizado em CTIs em pacientes com SIRS e sepse, a dosagem de IL-8 e de sTNFR1 foram utilizadas para identificar pacientes com baixo risco de disfunção orgânica e mortalidade em 28 dias.⁶³

2.4.2.2.3 Presepsina

O cluster de diferenciação 14 (CD14) é uma glicoproteína expressa em monócitos e macrófagos, sendo um receptor para os lipopolissacarídeos e desempenhando um papel na ativação da cascata inflamatória após entrar em contato com patógenos. Durante a inflamação, fragmentos de CD14 solúveis são clivados, sendo que um destes fragmentos, denominado presepsina, pode ser mensurado e seus níveis podem ser correlacionados tanto com o diagnóstico como com o prognóstico da sepse.⁶⁷ Em uma metanálise de 10 estudos com 1617 pacientes, os níveis de presepsina no primeiro dia de sepse ou choque séptico tiveram valor prognóstico na previsão de mortalidade, especialmente a mortalidade intra-hospitalar em 30 dias.⁶⁴

2.4.2.2.4 Cluster de diferenciação 64 (CD64)

Outro biomarcador que tem sido estudado que pode ser relacionado à mortalidade em sepse é o cluster de diferenciação 64 (CD64), que é expresso nos neutrófilos e monócitos, e funciona como um mediador da fagocitose de bactérias. Em geral, seus níveis basais se encontram baixos, mas, quando ativados pelas citocinas inflamatórias envolvidas no processo da sepse, podem aumentar consideravelmente. Um estudo prospectivo que dosou o CD64 encontrou associação entre este biomarcador e mortalidade em 28 dias (OR=1.3 com um valor de $p=0.01$).⁶⁸

2.4.2.3 Machine Learning

Outra ferramenta valiosa que tem sido estudada para prever sepse e desfechos desfavoráveis ligados à sepse é o *machine learning*. O *machine learning* é um tipo de inteligência artificial que pode ser empregado na triagem da emergência, que executa uma análise de determinados padrões, e, por meio do processamento desses padrões, realiza inferências e conclusões. Tais padrões, normalmente, são os dados coletados dos pacientes na

triagem, tais como sinais vitais, variáveis demográficas, laboratoriais, etc. Os escores como qSOFA e SIRS, assim como seus componentes, também podem ser utilizados como dados a serem analisados por tal dispositivo.^{69,70}

Os escores relacionados à sepse naturalmente empregados nas emergências para previsão de desfechos desfavoráveis como mortalidade apresentam diversas desvantagens em relação aos modelos de *machine learning*. Em geral, tais escores são empregados manualmente pela equipe assistencial, podendo estar sujeito a erros de registro. Outra desvantagem seria que, para identificarem pacientes com suspeita de sepse ou com maior chance de deterioração clínica, seriam necessários valores preestabelecidos de um número limitado de variáveis determinadas. Por meio do modelo *machine learning*, um número infinito de variáveis pode ser acrescentado ao modelo e o próprio computador por meio de cálculos matemáticos faz as inferências de risco independentemente de valores preestabelecidos, fazendo com que mais pacientes com risco de desfechos desfavoráveis sejam identificados quando comparados aos escores convencionais. Outra vantagem dos algoritmos de *machine learning* seria a habilidade de realizar os cálculos de risco mesmo na presença de dados faltantes.^{71,72}

Estudos têm sido realizados e têm demonstrado acurácia superior aos escores convencionais, como qSOFA e SIRS, tanto na previsão do diagnóstico de sepse quanto para previsão de mortalidade nestes pacientes, podendo auxiliar na decisão clínica do manejo final destes pacientes, porém deve-se atentar que, devido às diferentes características dos pacientes, a performance dos modelos de *machine learning* pode ser reduzida.^{70,73} A heterogeneidade entre as coortes de pacientes pode prejudicar a validação externa destes modelos para a população, sendo necessários mais estudos futuros para ajustar tais modelos para que possam ser empregados amplamente na prática clínica.⁶⁹

2.4.3 Sumário dos principais preditores associadas a mortalidade

A Tabela 6 apresenta um sumário dos preditores de mortalidade na triagem de pacientes com suspeita de sepse e os principais estudos abordados nesta dissertação tendo ou não demonstrado associação com a mortalidade. Estas variáveis são compostas por escores de triagem, biomarcadores e algoritmos de *machine learning* e as referências bibliográficas dos estudos associados a cada variável.

Tabela 6 - Preditores de mortalidade utilizados na triagem de pacientes com suspeita de sepse.

PREDITORES^a	PRINCIPAIS ESTUDOS
ESCORES	
1) QUICK SOFA	A FAVOR DO USO-1,7,9,10,12,14,29-37 CONTRA O USO-16,28,38,39
2) SIRS	13,41
3) SOFA SCORE	1,40,42
4) NEWS/MEWS	15,29,43,44
5) MOTEAMENTO CUTÂNEO	21,44,45
6) OUTROS ESCORES	1,14,42,47,48
7) ESCORES ADAPTADOS	49,50
8) NOVOS ESCORES	51
BIOMARCADORES CLÁSSICOS	
1) PROTEÍNA C REATIVA	53,54
2) PROCALCITONINA	55-57
3) LACTATO	1,50,59,60
NOVOS BIOMARCADORES	
1) PROADRENOMEDULINA	65,66
2) STNFR1	63,70
3) PRESEPSINA	64,67
4) CD64	68
MACHINE LEARNING	69-73

Fonte: Autor (2022)

* NEWS, National Early Warning Score; MEWS, Modified Early Warning Score.

2.5 OUTROS PREDITORES DE MORTALIDADE EM SEPSE RELACIONADOS AO DIAGNÓSTICO E MANEJO

2.5.1 Hemoculturas

Apesar de não fazer parte dos critérios diagnósticos da sepse, a identificação de microrganismos nas culturas, principalmente nas hemoculturas, auxiliaria na identificação da etiologia da sepse, direcionaria a antibioticoterapia (se necessário), e excluiria potenciais diagnósticos alternativos que ocasionassem disfunção orgânica e simulassem um estado de sepse.

O último Guideline de 2021 reforça como melhor prática a obtenção de culturas, incluindo hemocultura, o mais precoce possível e, preferencialmente, antes da administração do antibiótico em pacientes com suspeita de sepse e choque séptico, desde que a coleta das culturas não atrase a administração da antibioticoterapia.¹⁷

Apesar das bactérias serem os microrganismos mais comuns na etiologia da sepse, cerca de 1/3 a 2/3 dos pacientes com sepse não são cultivados nas hemoculturas, representando uma parcela importante destes pacientes dentre os acometidos por esta síndrome clínica.⁷⁵

No estudo prospectivo de Phua e colegas e em outro estudo retrospectivo realizado em Pequim, destacaram-se os diferentes perfis entre os pacientes sépticos que apresentavam tanto hemoculturas positivas quanto negativas. Foi identificado que os pacientes com hemocultura negativa apresentavam menos comorbidades, estágios de sepse com menor gravidade e tempos de internação mais curtos, porém os pacientes com hemocultura positiva, após análise multivariada e ajuste para covariáveis, não tiveram associação com mortalidade.^{18,19}

Um outro estudo retrospectivo multicêntrico que analisou o perfil e a mortalidade de pacientes sépticos com hemoculturas negativas concluiu justamente o contrário. Em sua amostra, foi concluído que pacientes com hemocultura negativa estavam associados com maior grau de disfunção orgânica, comorbidades e mortalidade associada. Esta diferença em relação aos estudos anteriores deve-se, provavelmente, às diferenças entre os tamanhos de amostras, local em que os estudos foram realizados, diferenças de idade entre os participantes de cada estudo e a presença ou não de dados faltantes.⁷⁵

2.5.2 Terapia guiada por metas

O reconhecimento da sepse e do choque séptico tem vital importância para que seja iniciado o manejo de tais pacientes o mais precocemente, acarretando na diminuição da morbimortalidade atribuída a tal síndrome clínica.

Em 2001, um ensaio clínico randomizado realizado por Rivers e colegas randomizou pacientes que se apresentavam na emergência com sepse grave ou choque séptico para receber uma terapia guiada por metas, denominada “early-goal” (grupo intervenção) que deveria ser cumprida em até 6 horas da chegada dos pacientes e outro grupo tratado com tratamento padrão (grupo-controle), sendo observado que o grupo intervenção apresentou menor mortalidade em relação ao grupo-controle. Tal pacote de metas era constituído pelo reconhecimento precoce da sepse, dosagem de lactato, coleta de culturas, reposição volêmica e antibioticoterapia precoce.⁷⁶

Em 2014 e 2015, três ensaios clínicos randomizados, o Protocolized Care for Early Septic Shock (ProCESS), o Australasian Resuscitation in Sepsis Evaluation (ARISE) e o Protocolised Management in Sepsis (ProMISe) confirmaram que, nos pacientes com sepse grave e choque séptico, a terapia guiada por metas ou “early-goal” não conferia benefício relacionada à mortalidade quando comparada à ressuscitação comum.⁷⁷⁻⁷⁹

Atualmente, sugere-se que as metas sejam atingidas conforme o estágio da sepse dos pacientes. Se o paciente se encontra em choque séptico, a reposição volêmica, o uso de vasopressores e a antibioticoterapia devem ser iniciados imediatamente. Caso o paciente se encontre com suspeita de sepse sem choque, as medidas podem ser adiadas em até 3 horas para melhor exclusão de outro diagnóstico alternativo ou para uma melhor definição do foco responsável pela sepse e direcionamento adequado da antibioticoterapia.⁸⁰

2.5.3 Reposição volêmica

Diversos estudos ao longo do tempo foram realizados para auxiliar na decisão sobre a reposição volêmica na sepse. Quanto ao melhor tipo de solução a ser administrada nestes pacientes, uma análise secundária de um ensaio clínico randomizado, o Isotonic Solutions and Major Adverse Renal Events Trial (SMART), concluiu que o uso de soluções balanceadas, como Ringer lactato, quando comparado ao de soluções cristaloides, como o soro fisiológico, estaria associado com menores taxas de mortalidade intra-hospitalar em 30 dias em pacientes críticos com sepse.^{81,82}

No último consenso elaborado pela SSC, a recomendação proposta é que sejam administrados cerca de 30 ml/Kg endovenoso de solução cristalóide em bolus dentro das primeiras 3 horas em pacientes que se encontrem em choque séptico ou com sinais de hipoperfusão induzida por sepse. Este volume de infusão foi sugerido por acreditar-se que volumes maiores poderiam ocasionar efeitos deletérios, como sobrecarga renal ou injúria pulmonar em pacientes críticos.¹⁷

Os pacientes que não recebiam o volume adequado (30 ml/kg) dentro destas primeiras 3 horas foi verificado que apresentavam maior mortalidade, hipotensão prolongada e maior tempo de permanência em CTI.⁸³

2.5.4 Vasopressor

Para os pacientes não respondedores à reposição volêmica, propõe-se o uso de drogas vasoativas com o início o mais precoce possível. A droga recomendada como primeira linha para os pacientes em choque séptico seria a noradrenalina, pois teria efeito vasoconstritor com menores efeitos adversos cardíacos, quando comparada a outros vasopressores como dopamina e adrenalina. O valor mínimo estipulado de PAM que, provavelmente, estaria relacionado a melhores desfechos seria o de 65 mmHg. Tal recomendação seria oriunda de um ensaio clínico randomizado no qual foram comparados dois grupos de pacientes em choque séptico quanto aos alvos de PAM almeçados: 80 a 85 mmHg vs. 65 a 70 mmHg, sendo demonstrado que não houve diferenças em relação à mortalidade, mas, na análise de subgrupo, foi demonstrado que, no grupo de maior alvo pressórico, houve maior incidência de fibrilação atrial nova.⁸⁴

Para os casos de choque refratário, em que já foi realizada a reposição volêmica estipulada de 30 ml/kg associada ao uso de um vasopressor, dois ensaios clínicos randomizados tentaram estabelecer se a associação de noradrenalina com a vasopressina melhoraria o prognóstico destes pacientes. Não houve diminuição da mortalidade com a associação destas duas drogas, porém, em uma análise de subgrupo, houve uma redução na instituição da terapia de substituição renal e aumento de sobrevida de alguns pacientes.^{85,86}

2.5.5 Antibioticoterapia

Outro ponto fundamental que merece ser destacado nesta dissertação é a antibioticoterapia em pacientes sépticos e em choque séptico, e a sua relação com a mortalidade.

Uma metanálise com 35 estudos incluiu 154330 pacientes, e demonstrou uma associação linear entre tempo de administração de antibióticos e mortalidade em cerca de 2/3 dos estudos. A métrica de cada estudo incluído variou consideravelmente, havendo variação tanto em relação ao tempo, variando de 1 a 6 horas, como também do perfil de amostra estudada, já que 20 estudos (57,1%) incluíram pacientes com sepse sem choque e 21 (60%) apenas pacientes em choque séptico. Devido à heterogeneidade apresentada, os resultados apresentados podem ter sido influenciados.⁸⁷

No último Guideline proposto pela SSC, a recomendação é de que, em todo paciente com choque séptico ou alta probabilidade de sepse, os antibióticos sejam administrados imediatamente, idealmente, em até 1 hora da apresentação, porém, para os casos sem choque em que exista a possibilidade de ser sepse, mas não de alta probabilidade, recomenda-se uma rápida avaliação incluindo história, exame físico e exames complementares para excluir outros diagnósticos alternativos. Tal avaliação deve, preferencialmente, ser realizada em até 3 horas da primeira avaliação do paciente para que seja definido ou não o início da antibioticoterapia.¹⁷ Em um ensaio clínico randomizado em que foi administrado antibioticoterapia no pré-hospitalar, havendo um ganho de tempo de 96 minutos, não houve diferença na mortalidade intra-hospitalar, mortalidade em 28 dias ou mortalidade em 90 dias, porém houve mais participantes com sepse do que choque séptico, podendo ter influenciado nos resultados finais do estudo.⁸⁸

Em um estudo retrospectivo que avaliou mais de 74000 pacientes que chegavam à emergência com suspeita de infecção, cerca de 5500 pacientes progrediram para choque séptico, independentemente de terem recebido antibióticos dentro de 1 hora da sua chegada, podendo indicar que a trajetória para o choque já poderia estar ocorrendo antes mesmo destes pacientes se apresentarem ao serviço de emergência.⁸⁹

A SSC também propõe que os antibióticos que tenham sido iniciados empiricamente em pacientes com suspeita de sepse ou choque séptico sejam descontinuados caso uma outra causa alternativa tenha sido confirmada ou seja a causa mais provável. Desta forma, se evitaria o uso desnecessário de antibióticos, não ocorrendo efeitos adversos como alergias ou reações de hipersensibilidade, injúrias renais, trombocitopenia, seleção e resistência de microrganismos.¹⁷ Um estudo prospectivo demonstrou que a acurácia do diagnóstico clínico de infecção em

pacientes com suspeita de sepse teve baixa correlação com a presença verdadeira de infecção, levando a um uso maior de antibióticos do que o necessário, havendo um grande número de pacientes considerados sépticos quando, na verdade, possuem um outro diagnóstico alternativo.⁹⁰

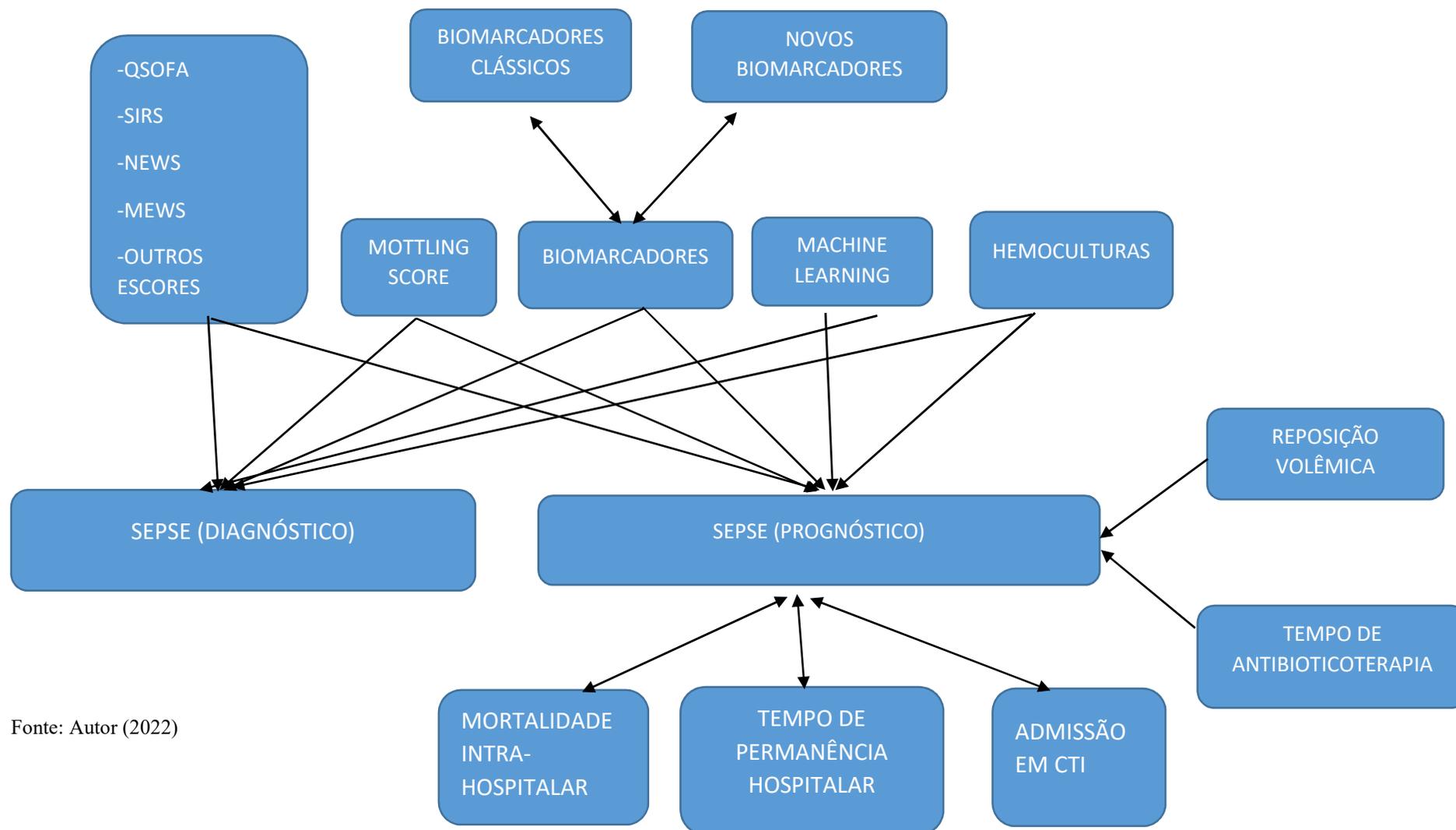
Tabela 7 - Outros preditores de mortalidade em sepse relacionados ao diagnóstico e manejo

PREDITORES	PRINCIPAIS ESTUDOS
1) HEMOCULTURAS	17-19,75
2) TERAPIA GUIADA POR METAS	76-79
3) REPOSIÇÃO VOLÊMICA	81-83
4) VASOPRESSOR	84-86
5) ANTIBIOTICOTERAPIA	17,87-90

Fonte: Autor (2022)

3 MARCO CONCEITUAL

Figura 6 - Marco conceitual da sepse



Fonte: Autor (2022)

4 JUSTIFICATIVA

Devido à alta incidência da sepse tanto no mundo como também em nosso país e também às altas taxas de morbimortalidade desta síndrome clínica, faz-se necessária a elaboração de ferramentas que auxiliem na identificação precoce destes pacientes. Sabemos que, devido à complexidade da fisiopatologia e da diversidade e inespecificidade das manifestações clínicas, torna-se difícil estabelecer protocolos assistenciais que possibilitem o reconhecimento precoce e o manejo destes pacientes. Este estudo visa estabelecer a relevância do qSOFA e de um novo escore proposto pelo Hospital Moinhos de Vento, na tentativa de validar esta ferramenta como protocolo assistencial que possa reconhecer precocemente os pacientes que venham a desenvolver desfechos desfavoráveis. Este escore composto por qSOFA associado a critérios de gravidade representa uma ferramenta de fácil aplicação na triagem da emergência, possibilitando maior adesão pela equipe assistencial.

5 OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

Avaliar se há associação entre os critérios considerados positivos no protocolo de sepse institucional (qSOFA \geq 2 pontos e/ou Critérios de gravidade \geq 1 ponto) com mortalidade geral e mortalidade em 30 dias em pacientes que chegam à emergência de um hospital terciário com suspeita de sepse.

5.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- a) Avaliar se existe associação entre os critérios considerados positivos no protocolo de sepse institucional (qSOFA \geq 2 e/ou critérios de gravidade \geq 1) com tempo de permanência hospitalar e admissão em CTI;
- b) Descrever os principais microrganismos encontrados nas hemoculturas de pacientes considerados positivos no protocolo de sepse institucional;
- c) Determinar se diferentes tempos de administração do antibiótico nos pacientes com suspeita de sepse têm impacto sobre a mortalidade em 30 dias.

REFERÊNCIAS

1. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* [Internet]. 23 de fevereiro de 2016 [citado 19 de abril de 2022];315(8):762. Disponível em: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2016.0288>.
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* [Internet]. 3 de agosto de 2017 [citado 18 de abril de 2022];377(5):414–7. Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMp1707170>.
3. Wang HE, Jones AR, Donnelly JP. Revised National Estimates of Emergency Department Visits for Sepsis in the United States*: *Crit Care Med* [Internet]. setembro de 2017 [citado 18 de abril de 2022];45(9):1443–9. Disponível em: <http://journals.lww.com/00003246-201709000-00003>.
4. Machado FR, Cavalcanti AB, Bozza FA, Ferreira EM, Angotti Carrara FS, Sousa JL, et al. The epidemiology of sepsis in Brazilian intensive care units (the Sepsis PREvalence Assessment Database, SPREAD): an observational study. *Lancet Infect Dis* [Internet]. novembro de 2017 [citado 18 de abril de 2022];17(11):1180–9. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1473309917303225>.
5. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for Sepsis and Organ Failure and Guidelines for the Use of Innovative Therapies in Sepsis. *Chest* [Internet]. junho de 1992 [citado 18 de abril de 2022];101(6):1644–55. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S001236921638415X>.
6. for the International Sepsis Definitions Conference, Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med* [Internet]. abril de 2003 [citado 18 de abril de 2022];29(4):530–8. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s00134-003-1662-x>.
7. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* [Internet]. 23 de fevereiro de 2016 [citado 18 de abril de 2022];315(8):801. Disponível em: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2016.0287>.
8. Jean-Louis Vincent, Moreno R, Takala J, Willats S, De Mendonça, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med*. 1996;22:4.

9. Boillat-Blanco N, Mbarack Z, Samaka J, Mlaganile T, Mamin A, Genton B, et al. Prognostic value of quickSOFA as a predictor of 28-day mortality among febrile adult patients presenting to emergency departments in Dar es Salaam, Tanzania. Nanayakkara PWB, organizador. PLOS ONE [Internet]. 14 de junho de 2018 [citado 19 de abril de 2022];13(6):e0197982. Disponível em: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0197982>.
10. Freund Y, Lemachatti N, Krastinova E, Van Laer M, Claessens YE, Avondo A, et al. Prognostic Accuracy of Sepsis-3 Criteria for In-Hospital Mortality Among Patients With Suspected Infection Presenting to the Emergency Department. JAMA [Internet]. 17 de janeiro de 2017 [citado 19 de abril de 2022];317(3):301. Disponível em: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2016.20329>.
11. Rhee C, Klompas M. New Sepsis and Septic Shock Definitions. Infect Dis Clin North Am [Internet]. setembro de 2017 [citado 19 de abril de 2022];31(3):397–413. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0891552017300314>.
12. Canet E, Taylor DM, Khor R, Krishnan V, Bellomo R. qSOFA as predictor of mortality and prolonged ICU admission in Emergency Department patients with suspected infection. J Crit Care [Internet]. dezembro de 2018 [citado 19 de abril de 2022];48:118–23. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0883944118307688>.
13. Loritz M, Busch HJ, Helbing T, Fink K. Prospective evaluation of the quickSOFA score as a screening for sepsis in the emergency department. Intern Emerg Med [Internet]. junho de 2020 [citado 19 de abril de 2022];15(4):685–93. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s11739-019-02258-2>.
14. Tokioka F, Okamoto H, Yamazaki A, Itou A, Ishida T. The prognostic performance of qSOFA for community-acquired pneumonia. J Intensive Care [Internet]. dezembro de 2018 [citado 19 de abril de 2022];6(1):46. Disponível em: <https://jintensivecare.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40560-018-0307-7>.
15. Brink A, Alisma J, Verdonschot RJCG, Rood PPM, Zietse R, Lingsma HF, et al. Predicting mortality in patients with suspected sepsis at the Emergency Department; A retrospective cohort study comparing qSOFA, SIRS and National Early Warning Score. Lopez-Delgado JC, organizador. PLOS ONE [Internet]. 25 de janeiro de 2019 [citado 19 de abril de 2022];14(1):e0211133. Disponível em: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0211133>.
16. 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 [Internet]. dezembro de 2018 [citado 19 de abril de 2022];22(1):28. Disponível em: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-018-1952-x>.
17. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. Crit Care Med [Internet]. novembro de 2021 [citado 18 de abril de 2022];49(11):e1063–143. Disponível em: <https://journals.lww.com/10.1097/CCM.0000000000005337>.

18. Phua J, Ngerng W, See K, Tay C, Kiong T, Lim H, et al. Characteristics and outcomes of culture-negative versus culture-positive severe sepsis. *Crit Care* [Internet]. 2013 [citado 19 de abril de 2022];17(5):R202. Disponível em: <http://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/cc12896>.
19. Yang L, Lin Y, Wang J, Song J, Wei B, Zhang X, et al. Comparison of Clinical Characteristics and Outcomes Between Positive and Negative Blood Culture Septic Patients: A Retrospective Cohort Study. *Infect Drug Resist* [Internet]. outubro de 2021 [citado 19 de abril de 2022];Volume 14:4191–205. Disponível em: <https://www.dovepress.com/comparison-of-clinical-characteristics-and-outcomes-between-positive-a-peer-reviewed-fulltext-article-IDR>.
20. Paquette K, Sweet D, Stenstrom R, Stabler SN, Lawandi A, Akhter M, et al. Neither Blood Culture Positivity nor Time to Positivity Is Associated With Mortality Among Patients Presenting With Severe Manifestations of Sepsis: The FABLED Cohort Study. *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 1º de julho de 2021 [citado 19 de abril de 2022];8(7):ofab321. Disponível em: <https://academic.oup.com/ofid/article/doi/10.1093/ofid/ofab321/6303539>.
21. Ait-Oufella H, Lemoine S, Boelle PY, Galbois A, Baudel JL, Lemant J, et al. *Mottling score* predicts survival in septic shock. *Intensive Care Med* [Internet]. maio de 2011 [citado 19 de abril de 2022];37(5):801–7. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s00134-011-2163-y>.
22. de Pablo R, Monserrat J, Reyes E, Diaz-Martin D, Rodriguez Zapata M, Carballo F, et al. Mortality in Patients With Septic Shock Correlates With Anti-Inflammatory But not Proinflammatory Immunomodulatory Molecules. *J Intensive Care Med* [Internet]. março de 2011 [citado 2 de julho de 2022];26(2):125–32. Disponível em: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0885066610384465>.
23. Kaukonen KM, Bailey M, Pilcher D, Cooper DJ, Bellomo R. Systemic Inflammatory Response Syndrome Criteria in Defining Severe Sepsis. *N Engl J Med* [Internet]. 23 de abril de 2015 [citado 20 de abril de 2022];372(17):1629–38. Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1415236>.
24. The Japanese Association for Acute Medicine (JAAM) Sepsis Prognostication in Intensive Care Unit and Emergency Room (SPICE) (JAAM SPICE) Study Group, Gando S, Shiraishi A, Abe T, Kushimoto S, Mayumi T, et al. The SIRS criteria have better performance for predicting infection than qSOFA scores in the emergency department. *Sci Rep* [Internet]. dezembro de 2020 [citado 11 de julho de 2022];10(1):8095. Disponível em: <http://www.nature.com/articles/s41598-020-64314-8>.
25. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *The Lancet* [Internet]. janeiro de 2020 [citado 19 de abril de 2022];395(10219):200–11. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673619329897>.

26. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NKJ, Hartog CS, Tsaganos T, Schlattmann P, et al. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. fevereiro de 2016 [citado 28 de junho de 2022];193(3):259–72. Disponível em: <http://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.201504-0781OC>.
27. Conde KAP, Silva E, Silva CO, Ferreira E, Freitas FGR, Castro I, et al. Differences in Sepsis Treatment and Outcomes between Public and Private Hospitals in Brazil: A Multicenter Observational Study. Salluh JIF, organizador. *PLoS ONE* [Internet]. 6 de junho de 2013 [citado 20 de abril de 2022];8(6):e64790. Disponível em: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0064790>.
28. Fernando SM, Tran A, Taljaard M, Cheng W, Rochwerg B, Seely AJE, et al. Prognostic Accuracy of the Quick Sequential Organ Failure Assessment for Mortality in Patients With Suspected Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med* [Internet]. 20 de fevereiro de 2018 [citado 21 de abril de 2022];168(4):266. Disponível em: <http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/M17-2820>.
29. Li Y, Guo Y, Chen D. Emergency mortality of non-trauma patients was predicted by qSOFA score. Smits M, organizador. *PLOS ONE* [Internet]. 24 de fevereiro de 2021 [citado 22 de abril de 2022];16(2):e0247577. Disponível em: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0247577>.
30. Müller M, Guignard V, Schefold JC, Leichtle AB, Exadaktylos AK, Pfortmueller CA. Utility of quick sepsis-related organ failure assessment (qSOFA) to predict outcome in patients with pneumonia. Kou YR, organizador. *PLOS ONE* [Internet]. 21 de dezembro de 2017 [citado 22 de abril de 2022];12(12):e0188913. Disponível em: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0188913>.
31. Park HK, Kim WY, Kim MC, Jung W, Ko BS. Quick sequential organ failure assessment compared to systemic inflammatory response syndrome for predicting sepsis in emergency department. *J Crit Care* [Internet]. dezembro de 2017 [citado 22 de abril de 2022];42:12–7. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0883944117303957>.
32. Rudd KE, Seymour CW, Aluisio AR, Augustin ME, Bagenda DS, Beane A, et al. Association of the Quick Sequential (Sepsis-Related) Organ Failure Assessment (qSOFA) Score With Excess Hospital Mortality in Adults With Suspected Infection in Low- and Middle-Income Countries. *JAMA* [Internet]. 5 de junho de 2018 [citado 22 de abril de 2022];319(21):2202. Disponível em: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2018.6229>.
33. Ramos JGR, da Hora Passos R, Teixeira MB, Gobatto ALN, Coutinho RV dos S, Caldas JR, et al. Prognostic ability of quick-SOFA across different age groups of patients with suspected infection outside the intensive care unit: A cohort study. *J Crit Care* [Internet]. outubro de 2018 [citado 22 de abril de 2022];47:178–84. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S088394411830460X>.

34. Ranzani OT, Prina E, Menéndez R, Ceccato A, Cilloniz C, Méndez R, et al. New Sepsis Definition (Sepsis-3) and Community-acquired Pneumonia Mortality. A Validation and Clinical Decision-Making Study. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 15 de novembro de 2017 [citado 22 de abril de 2022];196(10):1287–97. Disponível em: <http://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.201611-2262OC>.
35. Donnelly JP, Safford MM, Shapiro NI, Baddley JW, Wang HE. Application of the Third International Consensus Definitions for Sepsis (Sepsis-3) Classification: a retrospective population-based cohort study. *Lancet Infect Dis* [Internet]. junho de 2017 [citado 22 de abril de 2022];17(6):661–70. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1473309917301172>.
36. Shiraishi A, Gando S, Abe T, Kushimoto S, Mayumi T, Fujishima S, et al. Quick sequential organ failure assessment versus systemic inflammatory response syndrome criteria for emergency department patients with suspected infection. *Sci Rep* [Internet]. dezembro de 2021 [citado 22 de abril de 2022];11(1):5347. Disponível em: <http://www.nature.com/articles/s41598-021-84743-3>.
37. Finkelsztein EJ, Jones DS, Ma KC, Pabón MA, Delgado T, Nakahira K, et al. Comparison of qSOFA and SIRS for predicting adverse outcomes of patients with suspicion of sepsis outside the intensive care unit. *Crit Care* [Internet]. dezembro de 2017 [citado 22 de abril de 2022];21(1):73. Disponível em: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-017-1658-5>.
38. Lo RSL, Leung LY, Brabrand M, Yeung CY, Chan SY, Lam CCY, et al. qSOFA is a Poor Predictor of Short-Term Mortality in All Patients: A Systematic Review of 410,000 Patients. *J Clin Med* [Internet]. 8 de janeiro de 2019 [citado 22 de abril de 2022];8(1):61. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2077-0383/8/1/61>.
39. Liu YC, Luo YY, Zhang X, Shou ST, Gao YL, Lu B, et al. Quick Sequential Organ Failure Assessment as a prognostic factor for infected patients outside the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis. *Intern Emerg Med* [Internet]. junho de 2019 [citado 22 de abril de 2022];14(4):603–15. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s11739-019-02036-0>.
40. Garbero R de F, Simões AA, Martins GA, Cruz LV da, von Zuben VGM. SOFA and qSOFA at admission to the emergency department: Diagnostic sensitivity and relation with prognosis in patients with suspected infection. *Turk J Emerg Med* [Internet]. julho de 2019 [citado 22 de abril de 2022];19(3):106–10. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2452247318303248>.
41. Churpek MM, Snyder A, Han X, Sokol S, Pettit N, Howell MD, et al. Quick Sepsis-related Organ Failure Assessment, Systemic Inflammatory Response Syndrome, and Early Warning Scores for Detecting Clinical Deterioration in Infected Patients outside the Intensive Care Unit. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 1º de abril de 2017 [citado 3 de agosto de 2022];195(7):906–11. Disponível em: <https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.201604-0854OC>.

42. Abdullah SOB, Sørensen RH, Nielsen FE. Prognostic Accuracy of SOFA, qSOFA, and SIRS for Mortality Among Emergency Department Patients with Infections. *Infect Drug Resist* [Internet]. julho de 2021 [citado 26 de abril de 2022];Volume 14:2763–75. Disponível em: <https://www.dovepress.com/prognostic-accuracy-of-sofa-qsofa-and-sirs-for-mortality-among-emergen-peer-reviewed-fulltext-article-IDR>
43. Smith GB, Prytherch DR, Meredith P, Schmidt PE, Featherstone PI. The ability of the National Early Warning Score (NEWS) to discriminate patients at risk of early cardiac arrest, unanticipated intensive care unit admission, and death. *Resuscitation* [Internet]. abril de 2013 [citado 23 de abril de 2022];84(4):465–70. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0300957213000026>.
44. Subbe CP. Validation of a modified Early Warning Score in medical admissions. *QJM* [Internet]. 1º de outubro de 2001 [citado 24 de abril de 2022];94(10):521–6. Disponível em: <https://academic.oup.com/qjmed/article-lookup/doi/10.1093/qjmed/94.10.521>.
45. Coudroy R, Jamet A, Frat JP, Veinstein A, Chatellier D, Goudet V, et al. Incidence and impact of skin mottling over the knee and its duration on outcome in critically ill patients. *Intensive Care Med* [Internet]. março de 2015 [citado 12 de julho de 2022];41(3):452–9. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s00134-014-3600-5>.
46. Ait-Oufella H, Joffre J, Boelle PY, Galbois A, Bourcier S, Baudel JL, et al. Knee area tissue oxygen saturation is predictive of 14-day mortality in septic shock. *Intensive Care Med* [Internet]. junho de 2012 [citado 24 de abril de 2022];38(6):976–83. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s00134-012-2555-7>.
47. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A Prediction Rule to Identify Low-Risk Patients with Community-Acquired Pneumonia. *N Engl J Med* [Internet]. 23 de janeiro de 1997 [citado 5 de julho de 2022];336(4):243–50. Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199701233360402>.
48. Lim WS. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax* [Internet]. 1º de maio de 2003 [citado 5 de julho de 2022];58(5):377–82. Disponível em: <https://thorax.bmj.com/lookup/doi/10.1136/thorax.58.5.377>.
49. Lee J, Song JU. Performance of a quick sofa-65 score as a rapid sepsis screening tool during initial emergency department assessment: A propensity score matching study. *J Crit Care* [Internet]. fevereiro de 2020 [citado 26 de abril de 2022];55:1–8. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0883944119305751>.
50. Mellhammar, Linder, Tverring, Christensson, Boyd, Sendi, et al. NEWS2 is Superior to qSOFA in Detecting Sepsis with Organ Dysfunction in the Emergency Department. *J Clin Med* [Internet]. 29 de julho de 2019 [citado 26 de abril de 2022];8(8):1128. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2077-0383/8/8/1128>.

51. representing the Infectious Disease Group of the Spanish Emergency Medicine Society (see addendum), González del Castillo J, Julian-Jiménez A, González-Martínez F, Álvarez-Manzanares J, Piñera P, et al. Prognostic accuracy of SIRS criteria, qSOFA score and GYM score for 30-day-mortality in older non-severely dependent infected patients attended in the emergency department. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* [Internet]. dezembro de 2017 [citado 26 de abril de 2022];36(12):2361–9. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s10096-017-3068-7>.
52. Hou SK, Lin HA, Chen SC, Lin CF, Lin SF. Monocyte Distribution Width, Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, and Platelet-to-Lymphocyte Ratio Improves Early Prediction for Sepsis at the Emergency. *J Pers Med* [Internet]. 28 de julho de 2021 [citado 26 de abril de 2022];11(8):732. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2075-4426/11/8/732>.
53. Yentis SM, Soni N, Sheldon J. C-reactive protein as an indicator of resolution of sepsis in the intensive care unit. *Intensive Care Med* [Internet]. julho de 1995 [citado 24 de abril de 2022];21(7):602–5. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/BF01700168>.
54. Saeed K, Wilson DC, Bloos F, Schuetz P, van der Does Y, Melander O, et al. The early identification of disease progression in patients with suspected infection presenting to the emergency department: a multi-centre derivation and validation study. *Crit Care* [Internet]. dezembro de 2019 [citado 24 de abril de 2022];23(1):40. Disponível em: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-019-2329-5>.
55. Prkno A, Wacker C, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin-guided therapy in intensive care unit patients with severe sepsis and septic shock – a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* [Internet]. 2013 [citado 24 de abril de 2022];17(6):R291. Disponível em: <http://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/cc13157>.
56. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* [Internet]. maio de 2013 [citado 24 de abril de 2022];13(5):426–35. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1473309912703237>.
57. Bolanaki M, Möckel M, Winning J, Bauer M, Reinhart K, Stacke A, et al. Diagnostic Performance of Procalcitonin for the Early Identification of Sepsis in Patients with Elevated qSOFA Score at Emergency Admission. *J Clin Med* [Internet]. 28 de agosto de 2021 [citado 24 de abril de 2022];10(17):3869. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2077-0383/10/17/3869>.
58. Olson G, Davis AM. Diagnosis and Treatment of Adults With Community-Acquired Pneumonia. *JAMA* [Internet]. 3 de março de 2020 [citado 27 de abril de 2022];323(9):885. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2760882>.
59. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymour CW, Liu VX, Deutschman CS, et al. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* [Internet]. 23 de fevereiro de 2016 [citado 12 de julho de 2022];315(8):775. Disponível em: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2016.0289>.

60. Graham CA, Leung LY, Lo RSL, Yeung CY, Chan SY, Hung KKC. NEWS and qSIRS superior to qSOFA in the prediction of 30-day mortality in emergency department patients in Hong Kong. *Ann Med* [Internet]. 2 de outubro de 2020 [citado 26 de abril de 2022];52(7):403–12. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/07853890.2020.1782462>.
61. Pierrakos C, Vincent JL. Sepsis biomarkers: a review. *Crit Care* [Internet]. 2010 [citado 12 de julho de 2022];14(1):R15. Disponível em: <http://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/cc8872>.
62. Mearelli F, Barbati G, Casarsa C, Giansante C, Breglia A, Spica A, et al. The Integration of qSOFA with Clinical Variables and Serum Biomarkers Improves the Prognostic Value of qSOFA Alone in Patients with Suspected or Confirmed Sepsis at ED Admission. *J Clin Med* [Internet]. 22 de abril de 2020 [citado 26 de abril de 2022];9(4):1205. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2077-0383/9/4/1205>.
63. Mikacenic C, Price BL, Harju-Baker S, O’Mahony DS, Robinson-Cohen C, Radella F, et al. A Two-Biomarker Model Predicts Mortality in the Critically Ill with Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 15 de outubro de 2017 [citado 26 de abril de 2022];196(8):1004–11. Disponível em: <http://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.201611-2307OC>.
64. Yang HS, Hur M, Yi A, Kim H, Lee S, Kim SN. Prognostic value of presepsin in adult patients with sepsis: Systematic review and meta-analysis. Lazzeri C, organizador. *PLOS ONE* [Internet]. 24 de janeiro de 2018 [citado 26 de abril de 2022];13(1):e0191486. Disponível em: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0191486>.
65. Struck J, Tao C, Morgenthaler NG, Bergmann A. Identification of an Adrenomedullin precursor fragment in plasma of sepsis patients. *Peptides* [Internet]. agosto de 2004 [citado 2 de julho de 2022];25(8):1369–72. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0196978104002840>.
66. Önal U, Valenzuela-Sánchez F, Vandana K, Rello J. Mid-Regional Pro-Adrenomedullin (MR-proADM) as a Biomarker for Sepsis and Septic Shock: Narrative Review. *Healthcare* [Internet]. 3 de setembro de 2018 [citado 2 de julho de 2022];6(3):110. Disponível em: <http://www.mdpi.com/2227-9032/6/3/110>.
67. Ulla M, Pizzolato E, Lucchiari M, Loiacono M, Soardo F, Forno D, et al. Diagnostic and prognostic value of presepsin in the management of sepsis in the emergency department: a multicenter prospective study. *Crit Care* [Internet]. 2013 [citado 12 de julho de 2022];17(4):R168. Disponível em: <http://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/cc12847>.
68. Livaditi O, Kotanidou A, Psarra A, Dimopoulou I, Sotiropoulou C, Augustatou K, et al. Neutrophil CD64 expression and serum IL-8: Sensitive early markers of severity and outcome in sepsis. *Cytokine* [Internet]. dezembro de 2006 [citado 5 de julho de 2022];36(5–6):283–90. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1043466607000208>.
69. Lin PC, Chen KT, Chen HC, Islam MdM, Lin MC. *Machine learning* Model to Identify Sepsis Patients in the Emergency Department: Algorithm Development and Validation. *J*

- Pers Med [Internet]. 21 de outubro de 2021 [citado 9 de julho de 2022];11(11):1055. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2075-4426/11/11/1055>.
70. Perng JW, Kao IH, Kung CT, Hung SC, Lai YH, Su CM. Mortality Prediction of Septic Patients in the Emergency Department Based on *Machine learning*. J Clin Med [Internet]. 7 de novembro de 2019 [citado 1º de maio de 2022];8(11):1906. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2077-0383/8/11/1906>.
 71. Kia A, Timsina P, Joshi HN, Klang E, Gupta RR, Freeman RM, et al. MEWS++: Enhancing the Prediction of Clinical Deterioration in Admitted Patients through a *Machine learning* Model. J Clin Med [Internet]. 27 de janeiro de 2020 [citado 9 de julho de 2022];9(2):343. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2077-0383/9/2/343>.
 72. Ward L, Paul M, Andreassen S. Automatic learning of mortality in a CPN model of the systemic inflammatory response syndrome. Math Biosci [Internet]. fevereiro de 2017 [citado 9 de julho de 2022];284:12–20. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0025556416302917>.
 73. Kwon YS, Baek MS. Development and Validation of a Quick Sepsis-Related Organ Failure Assessment-Based Machine-Learning Model for Mortality Prediction in Patients with Suspected Infection in the Emergency Department. J Clin Med [Internet]. 23 de março de 2020 [citado 1º de maio de 2022];9(3):875. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2077-0383/9/3/875>.
 74. Postelnicu R, Evans L. Monitoring of the physical exam in sepsis: Curr Opin Crit Care [Internet]. junho de 2017 [citado 24 de abril de 2022];23(3):232–6. Disponível em: <http://journals.lww.com/00075198-201706000-00011>.
 75. Gupta S, Faap M. Culture Negative Severe Sepsis – Nationwide Trends and Outcomes. :33.
 76. Emanuel R, Bryant N, Suzanne H, Julie R, Alexandria M, Bernhard K, et al. Early Goal-Directed Therapy in the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock. N Engl J Med. 2001;10.
 77. The ProCESS Investigators. A Randomized Trial of Protocol-Based Care for Early Septic Shock. N Engl J Med [Internet]. maio de 2014 [citado 27 de abril de 2022];370(18):1683–93. Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1401602>.
 78. The ARISE Investigators and the ANZICS Clinical Trials Group. Goal-Directed Resuscitation for Patients with Early Septic Shock. N Engl J Med [Internet]. 16 de outubro de 2014 [citado 27 de abril de 2022];371(16):1496–506. Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1404380>.
 79. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, Harrison DA, Sadique MZ, Grieve RD, et al. Trial of Early, Goal-Directed Resuscitation for Septic Shock. N Engl J Med [Internet]. 2 de abril de 2015 [citado 27 de abril de 2022];372(14):1301–11. Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1500896>.
 80. Seymour CW, Gesten F, Prescott HC, Friedrich ME, Iwashyna TJ, Phillips GS, et al. Time to Treatment and Mortality during Mandated Emergency Care for Sepsis. N Engl J

- Med [Internet]. 8 de junho de 2017 [citado 12 de julho de 2022];376(23):2235–44. Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1703058>.
81. Brown RM, Wang L, Coston TD, Krishnan NI, Casey JD, Wanderer JP, et al. Balanced Crystalloids versus Saline in Sepsis. A Secondary Analysis of the SMART Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 15 de dezembro de 2019 [citado 28 de abril de 2022];200(12):1487–95. Disponível em: <https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.201903-0557OC>.
 82. Semler MW, Self WH, Wanderer JP, Ehrenfeld JM, Wang L, Byrne DW, et al. Balanced Crystalloids versus Saline in Critically Ill Adults. *N Engl J Med* [Internet]. março de 2018 [citado 28 de abril de 2022];378(9):829–39. Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1711584>.
 83. Kuttab HI, Lykins JD, Hughes MD, Wroblewski K, Keast EP, Kukoyi O, et al. Evaluation and Predictors of Fluid Resuscitation in Patients With Severe Sepsis and Septic Shock: *Crit Care Med* [Internet]. novembro de 2019 [citado 28 de abril de 2022];47(11):1582–90. Disponível em: <http://journals.lww.com/00003246-201911000-00014>.
 84. Asfar P, Meziani F, Hamel JF, Grelon F, Megarbane B, Anguel N, et al. High versus Low Blood-Pressure Target in Patients with Septic Shock. *N Engl J Med* [Internet]. 24 de abril de 2014 [citado 12 de julho de 2022];370(17):1583–93. Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1312173>.
 85. Gordon AC, Mason AJ, Thirunavukkarasu N, Perkins GD, Cecconi M, Cepkova M, et al. Effect of Early Vasopressin vs Norepinephrine on Kidney Failure in Patients With Septic Shock: The VANISH Randomized Clinical Trial. *JAMA* [Internet]. 2 de agosto de 2016 [citado 28 de abril de 2022];316(5):509. Disponível em: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2016.10485>.
 86. Russell JA, Hébert PC, Granton JT, Ayers D. Vasopressin versus Norepinephrine Infusion in Patients with Septic Shock. *N Engl J Med*. 2008;11.
 87. Asner SA, Desgranges F, Schrijver IT, Calandra T. Impact of the timeliness of antibiotic therapy on the outcome of patients with sepsis and septic shock. *J Infect* [Internet]. maio de 2021 [citado 30 de abril de 2022];82(5):125–34. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S016344532100116X>.
 88. Alam N, Oskam E, Stassen PM, Exter P van, van de Ven PM, Haak HR, et al. Prehospital antibiotics in the ambulance for sepsis: a multicentre, open label, randomised trial. *Lancet Respir Med* [Internet]. janeiro de 2018 [citado 12 de julho de 2022];6(1):40–50. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213260017304691>.
 89. Bisarya R, Song X, Salle J, Liu M, Patel A, Simpson SQ. Antibiotic Timing and Progression to Septic Shock Among Patients in the ED With Suspected Infection. *Chest* [Internet]. janeiro de 2022 [citado 30 de abril de 2022];161(1):112–20. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0012369221012563>.
 90. Klein Klouwenberg PMC, Cremer OL, van Vught LA, Ong DSY, Frencken JF, Schultz MJ, et al. Likelihood of infection in patients with presumed sepsis at the time of intensive care unit admission: a cohort study. *Crit Care* [Internet]. dezembro de 2015 [citado 12 de

julho de 2022];19(1):319. Disponível em:
<https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-015-1035-1>.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta dissertação teve como objetivo revisar os principais aspectos relacionados a sepse, descrevendo conceitos básicos ligados a doença, evolução histórica de suas definições, diagnóstico e manejo, e principalmente, elucidar os principais escores e variáveis estudados na atualidade que estejam relacionados ao diagnóstico da doença e seu prognóstico, considerando principalmente a mortalidade intra-hospitalar.

O artigo apresentado estudou a associação do qSOFA e de um novo escore denominado critérios de gravidade e sua associação com desfechos desfavoráveis como mortalidade intra-hospitalar, admissão em CTI e tempo de permanência hospitalar para os pacientes que chegavam ao serviço de emergência, com o objetivo de provar tal associação. A finalidade na elaboração deste escore (qSOFA + critérios de gravidade) seria principalmente em aumentar a sensibilidade desta ferramenta na triagem dos pacientes com suspeita de infecção, de maneira precoce, possibilitando na maior captação dos pacientes que pudessem evoluir com prognósticos mais reservados. Em nosso estudo, foi demonstrada apenas a associação do qSOFA com admissão em CTI, não sendo demonstrado associações com os demais desfechos.

Devido à complexidade da fisiopatologia e da diversidade das manifestações clínicas apresentada pela sepse, se encontram dificuldades na elaboração de ferramentas de triagem que possam auxiliar os profissionais da saúde no reconhecimento precoce desta síndrome clínica e consequentemente redução de sua morbimortalidade, havendo uma dificuldade na padronização perante os diferentes serviços de saúde.

8 PERSPECTIVAS FUTURAS

A sepse se caracteriza por uma alta morbimortalidade, fazendo-se necessário elaborar ferramentas que auxiliem tanto no diagnóstico quanto na identificação de pacientes que possam evoluir para desfechos desfavoráveis. Ao longo do tempo, diversos escores, ferramentas de triagem e exames laboratoriais têm sido sugeridos para cumprir tais propósitos, porém devido à complexidade desta síndrome quanto a sua fisiopatogenia e à sua diversidade quanto a sua apresentação clínica, tais objetivos têm se demonstrado desafiadores, gerando divergência de resultados dos diferentes estudos propostos. Atualmente, apesar dos consensos elaborados pelas forças tarefa para auxiliarem nas decisões clínicas, ainda existe uma dificuldade na padronização destas ferramentas, para que haja um reconhecimento precoce mais eficaz desta síndrome. O reconhecimento precoce da sepse e a identificação de pacientes sépticos que possam evoluir com desfechos desfavoráveis torna-se imprescindível para diminuir o impacto desta síndrome na sociedade.

Com o passar do tempo, vários mecanismos geradores da doença têm sido elucidados, assim como vários mediadores celulares, antes desconhecidos têm sido descobertos. Acreditava-se inicialmente que a sepse era decorrente de uma cascata inflamatória originada por citocinas provenientes do sistema imunológico ativado por uma infecção. Atualmente sabe-se que a sepse seria desencadeada por um desequilíbrio tanto de citocinas inflamatórias quanto anti-inflamatórias na patogenia da doença. Biomarcadores clássicos como proteína C reativa, procalcitonina e lactato já vinham sendo utilizados na previsão de piores desfechos e no auxílio diagnóstico da doença. Novos biomarcadores como presepsina, MR-proADM, interleucina-8, receptor do fator de necrose tumoral solúvel, MDW e diversos outros biomarcadores têm sido estudados para cumprir tais objetivos. Acredita-se que a maioria destes novos biomarcadores seriam mais específicos para sepse e muitos deles auxiliariam na identificação de estágios mais iniciais da doença, evitando assim piores desfechos.

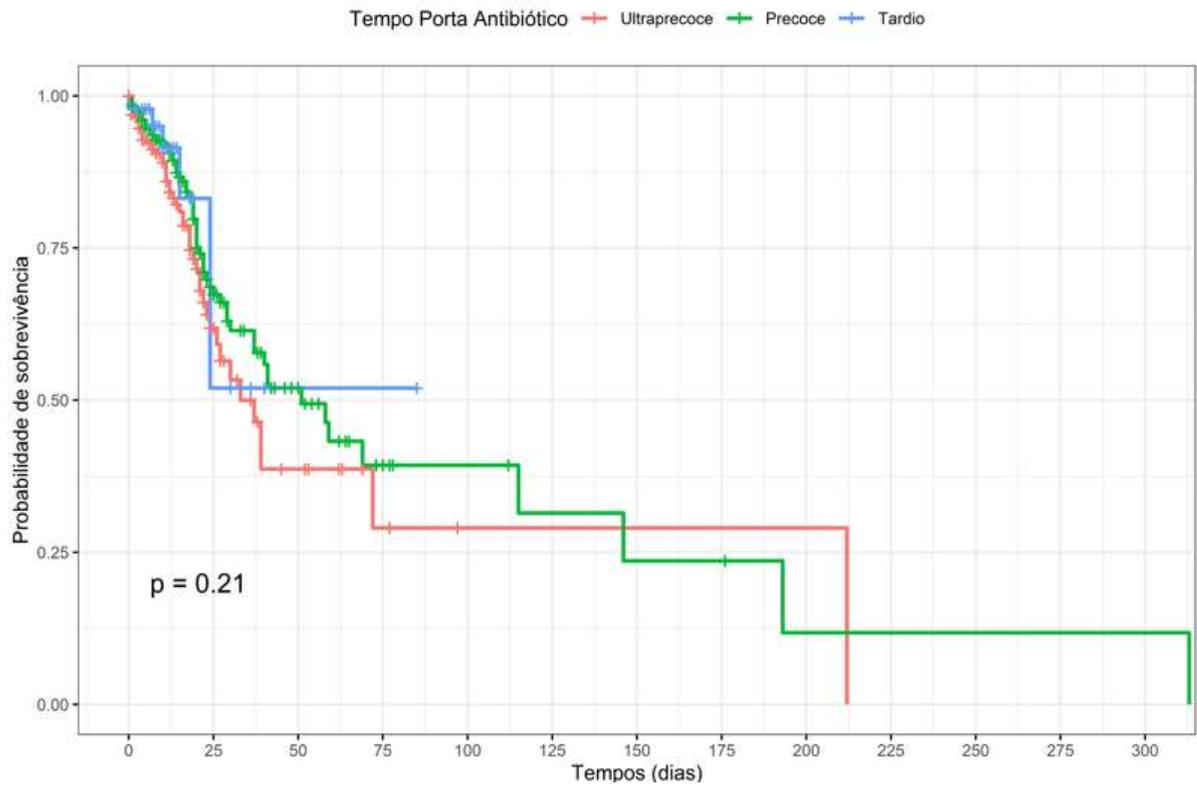
Outra ferramenta que também têm sido proposta para auxiliar na triagem dos pacientes com suspeita de sepse, seriam os algoritmos de *machine learning*. Diversos estudos já demonstram que por meio do uso de inteligência artificial aliado a escores clássicos na identificação de pacientes com sepse ou suspeita de sepse que possam desenvolver piores desfechos, faz-se possível analisar padrões encontrados entre diferentes grupos de pacientes, podendo prever diferentes resultados. Estes estudos têm mostrado resultados promissores para análise de desfechos clínicos em pacientes com sepse ou suspeita de sepse.

Futuramente, acredita-se que o desenvolvimento de novas ferramentas de triagem, utilizando programas de computador e biomarcadores mais específicos para a doença devam ser utilizados para diagnosticar e prever quais pacientes deverão evoluir de forma mais desfavorável, possibilitando realizar intervenções de forma mais precoce, diminuindo assim a morbimortalidade desta patologia na sociedade. Necessita-se a realização de estudos prospectivos que possam contribuir para este objetivo.

ANEXO 1: FICHA DO PROTOCOLO DE SEPSE DA TRIAGEM DA EMERGÊNCIA

 HOSPITAL MOÍNHOS DE VENTO	PROTOCOLO DE SEPSE – EMERGÊNCIA HMV	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 100px; margin: 0 auto;"> <i>etiqueta</i> </div>																															
NOME: _____ DN: ____/____/____ DATA: ____/____/____ SEXO: _____ IDADE: _____																																	
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th colspan="2" style="text-align: center;">EMERGÊNCIA</th> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">HORA DA CR: ____:____</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">HÁ SUSPEITA DE INFECÇÃO?</td> </tr> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <input type="checkbox"/> FEBRE <input type="checkbox"/> SINTOMAS RESPIRATÓRIOS <input type="checkbox"/> TRATANDO INFECÇÃO <input type="checkbox"/> DOR ABDOMINAL/DIARRÉIA <input type="checkbox"/> SINTOMAS URINÁRIOS </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <input type="checkbox"/> CEFALÉIA/ALTERAÇÃO DE SENSÓRIO <input type="checkbox"/> LESÃO ÓSSEA/ARTICULAR <input type="checkbox"/> PRESENÇA DE CATETER </td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">APLICAR QUICK SOFA</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;"> <input type="checkbox"/> Piora do status neurológico - 1 ponto <input type="checkbox"/> Frequência respiratória > 22 mrpm - 1 ponto <input type="checkbox"/> Pressão Sistólica menor ou igual a 100 mmHg - 1 ponto </td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">SINAIS DE GRAVIDADE</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;"> <input type="checkbox"/> BACTEREMIA - 1 ponto <input type="checkbox"/> TAQUICARDIA > 120 bpm - 1 ponto <input type="checkbox"/> PELE MOTEADA / SUDORESE PROFUSA - 1 ponto </td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">COMUNICAR O MÉDICO SE:</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;"> - PONTUAÇÃO MAIOR OU IGUAL A 2 NO QUICK SOFA OU - APRESENTAR 1 OU MAIS SINAIS DE GRAVIDADE Nome do Médico: _____ </td> </tr> </table>	EMERGÊNCIA		HORA DA CR: ____:____		HÁ SUSPEITA DE INFECÇÃO?		<input type="checkbox"/> FEBRE <input type="checkbox"/> SINTOMAS RESPIRATÓRIOS <input type="checkbox"/> TRATANDO INFECÇÃO <input type="checkbox"/> DOR ABDOMINAL/DIARRÉIA <input type="checkbox"/> SINTOMAS URINÁRIOS	<input type="checkbox"/> CEFALÉIA/ALTERAÇÃO DE SENSÓRIO <input type="checkbox"/> LESÃO ÓSSEA/ARTICULAR <input type="checkbox"/> PRESENÇA DE CATETER	APLICAR QUICK SOFA		<input type="checkbox"/> Piora do status neurológico - 1 ponto <input type="checkbox"/> Frequência respiratória > 22 mrpm - 1 ponto <input type="checkbox"/> Pressão Sistólica menor ou igual a 100 mmHg - 1 ponto		SINAIS DE GRAVIDADE		<input type="checkbox"/> BACTEREMIA - 1 ponto <input type="checkbox"/> TAQUICARDIA > 120 bpm - 1 ponto <input type="checkbox"/> PELE MOTEADA / SUDORESE PROFUSA - 1 ponto		COMUNICAR O MÉDICO SE:		- PONTUAÇÃO MAIOR OU IGUAL A 2 NO QUICK SOFA OU - APRESENTAR 1 OU MAIS SINAIS DE GRAVIDADE Nome do Médico: _____		<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="text-align: center;"> ENCAMINHADO PARA SALA DE URGÊNCIA: <input type="checkbox"/>) ENCAMINHADO PARA AVALIAÇÃO CLÍNICA <input type="checkbox"/>) </td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Conduta / coletar:</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"> <input type="checkbox"/> 2 Amostras de Hemocultura <input type="checkbox"/> Gasometria Arterial / HMG / Plaquetas / Lactato / Função Hepática e Renal </td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">ESQUEMAS ANTIBIÓTICOS RECOMENDADOS NA SEPSE/CHOQUE SÉPTICO</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Utilizar Esquema de Prescrições Padrões (verso da folha):</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"> <input type="checkbox"/> Sepse 1 - Origem do paciente: Comunitário <input type="checkbox"/> Sepse 2 - Origem do paciente: Internado <input type="checkbox"/> Sepse 3 - Portador de KPC </td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"> Hora da indicação do ATB: ____:____ </td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"> Médico: _____ </td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">AUXILIAR DE FARMÁCIA:</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"> Hora da dispensação do ATB: ____:____ </td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">ENFERMAGEM:</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"> Hora da administração do ATB: ____:____ </td> </tr> </table>	ENCAMINHADO PARA SALA DE URGÊNCIA: <input type="checkbox"/>) ENCAMINHADO PARA AVALIAÇÃO CLÍNICA <input type="checkbox"/>)	Conduta / coletar:	<input type="checkbox"/> 2 Amostras de Hemocultura <input type="checkbox"/> Gasometria Arterial / HMG / Plaquetas / Lactato / Função Hepática e Renal	ESQUEMAS ANTIBIÓTICOS RECOMENDADOS NA SEPSE/CHOQUE SÉPTICO	Utilizar Esquema de Prescrições Padrões (verso da folha):	<input type="checkbox"/> Sepse 1 - Origem do paciente: Comunitário <input type="checkbox"/> Sepse 2 - Origem do paciente: Internado <input type="checkbox"/> Sepse 3 - Portador de KPC	Hora da indicação do ATB: ____:____	Médico: _____	AUXILIAR DE FARMÁCIA:	Hora da dispensação do ATB: ____:____	ENFERMAGEM:	Hora da administração do ATB: ____:____
EMERGÊNCIA																																	
HORA DA CR: ____:____																																	
HÁ SUSPEITA DE INFECÇÃO?																																	
<input type="checkbox"/> FEBRE <input type="checkbox"/> SINTOMAS RESPIRATÓRIOS <input type="checkbox"/> TRATANDO INFECÇÃO <input type="checkbox"/> DOR ABDOMINAL/DIARRÉIA <input type="checkbox"/> SINTOMAS URINÁRIOS	<input type="checkbox"/> CEFALÉIA/ALTERAÇÃO DE SENSÓRIO <input type="checkbox"/> LESÃO ÓSSEA/ARTICULAR <input type="checkbox"/> PRESENÇA DE CATETER																																
APLICAR QUICK SOFA																																	
<input type="checkbox"/> Piora do status neurológico - 1 ponto <input type="checkbox"/> Frequência respiratória > 22 mrpm - 1 ponto <input type="checkbox"/> Pressão Sistólica menor ou igual a 100 mmHg - 1 ponto																																	
SINAIS DE GRAVIDADE																																	
<input type="checkbox"/> BACTEREMIA - 1 ponto <input type="checkbox"/> TAQUICARDIA > 120 bpm - 1 ponto <input type="checkbox"/> PELE MOTEADA / SUDORESE PROFUSA - 1 ponto																																	
COMUNICAR O MÉDICO SE:																																	
- PONTUAÇÃO MAIOR OU IGUAL A 2 NO QUICK SOFA OU - APRESENTAR 1 OU MAIS SINAIS DE GRAVIDADE Nome do Médico: _____																																	
ENCAMINHADO PARA SALA DE URGÊNCIA: <input type="checkbox"/>) ENCAMINHADO PARA AVALIAÇÃO CLÍNICA <input type="checkbox"/>)																																	
Conduta / coletar:																																	
<input type="checkbox"/> 2 Amostras de Hemocultura <input type="checkbox"/> Gasometria Arterial / HMG / Plaquetas / Lactato / Função Hepática e Renal																																	
ESQUEMAS ANTIBIÓTICOS RECOMENDADOS NA SEPSE/CHOQUE SÉPTICO																																	
Utilizar Esquema de Prescrições Padrões (verso da folha):																																	
<input type="checkbox"/> Sepse 1 - Origem do paciente: Comunitário <input type="checkbox"/> Sepse 2 - Origem do paciente: Internado <input type="checkbox"/> Sepse 3 - Portador de KPC																																	
Hora da indicação do ATB: ____:____																																	
Médico: _____																																	
AUXILIAR DE FARMÁCIA:																																	
Hora da dispensação do ATB: ____:____																																	
ENFERMAGEM:																																	
Hora da administração do ATB: ____:____																																	

ANEXO 2: TEMPO DE SOBREVIDA RELACIONADA A DIFERENTES TEMPOS DE ANTIBIÓTICO



ANEXO 3:GUIDELINE RELATIVO AO DESENHO DO ESTUDO-STROBE

	ITEM NO	RECCOMENDATION
Title and abstract	1	a) Indicate the study’s design with a commonly used term in the title or the abstract. b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found.
Introduction		
Backgorund/Rationale	2	The study explains the scientific background and rationale for the investigation being reported.
Objectives	3	The study states specific objectives, including any prespecified hypotheses.
Methods		
Study design	4	The study presents key elements of study design early in the paper.
Setting	5	The study describes the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment and data collection.
Participants	6	Retrospective cohort study—Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants
Variables	7	The study clearly define all outcomes, exposures and predictors.The triage scores are demonstrated in the study.
Data sources/measurements	8	The variables of interest were collected from a large institutional database and checked through medical records.
Bias	9	Possible sources of bias are highlighted in the study limitations in the discussion section.
Study size	10	The sample size is not described in the study, but was described in the project of the study.
Quantitative variables	11	The quantitative variables are explained how they are handled in the statistical analysis of the study.
Statistical methods	12	All statistical methods used in the study are described.How missing data are adressed is explained in the study.Sensitivity and specificity analysis is also performed in the study.
Results		

Participants	13	The number of subjects at the beginning of the study and the subjects included are presented both in the text and in a flowchart in the study. The exclusion criteria are presented in the study.
Descriptive data	14	The characteristics of study participants are presented in the study. The missing data for the variables are cited below their respective table.
Outcome data	15	The numbers of the measured outcomes are reported in the study.
Main results	16	The main results are presented in the respective tables with their association measures and precision with the respective confidence interval for each variable. When continuous variables were categorized, category boundaries are reported.
Other analysis	17	Sensitivity, specificity and accuracy of the scores used are reported in the text and in a specific graphic.
Discussion		
Key results	18	Key results are referenced with the study objectives.
Limitations	19	The limitations of the study are discussed, taking into account sources of potential bias or imprecision.
Interpretation	20	A cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, results from similar studies, and other relevant evidence are highlighted in the study.
Generalisability	21	The generalisability (external validity) are discussed in the study
Other information		
Funding	22	The study was funded by the author, not being highlighted in the article but presented in the initial project.