

UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MODELOS DE DECISÃO E SAÚDE

MODELO PREDITIVO PARA DIAGNÓSTICO DA SEPSE EM UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA

Lavoisier Morais de Medeiros

João Pessoa-PB

2012

LAVOISIER MORAIS DE MEDEIROS

MODELO PREDITIVO PARA DIAGNÓSTICO DA SEPSE EM UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Modelos de Decisão e Saúde da Universidade Federal da Paraíba para obtenção do título de mestre.

Orientadores:

Prof. Dr. Ulisses Umbelino dos Anjos Profa. Dra. Ana Maria Gondim Valença

João Pessoa-PB 2012

M488m Medeiros, Lavoisier Morais de.

Modelo preditivo para Diagnóstico da Sepse em Unidade de Terapia Intensiva / Lavoisier Morais de Medeiros. - João Pessoa, 2012.

82f.: il.

Orientadores: Ulisses Umbelino dos Anjos, Ana Maria Gondim Valença, Departamento de Estatística do CCEN, 2012 Dissertação (Mestrado) – UFPB/CCEN

1. Unidade de Terapia Intensiva. 2. Sepse. 3. Modelo de Decisão.

UFPB/BC CDU: 616.9

LAVOISIER MORAIS DE MEDEIROS

MODELO PREDITIVO PARA DIAGNÓSTICO DA SEPSE EM UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA

João Pessoa, 27 de fevereiro de 2012

Banca Examinadora

Prof. Dr. Ulisses Umbelino dos Anjos Orientador

Profa. Dra. Ana Maria Gondim Valença Orientadora

Profa. Dra. Ana Tereza Medeiros Cavalcanti da Silva Membro Interno

> Prof. Dr. Eufrásio de Andrade Lima Neto Membro Interno

Prof. Dr. Alessandro Leite Cavalcanti

Membro Externo

Dedicatória

Ao Grande Arquiteto do Universo por ter me dado o dom da vida;

Aos meus pais **Manoel Evaristo** e **Maria de Lourdes**, pelo amor e grande esforço para prover a minha educação;

Aos meus amados filhos **Larissa** e **Lavoisier Filho**, por serem o objetivo maior da minha existência.

Amo vocês!

Agradecimentos

Ao **SENHOR JESUS**, por ser a luz em minha vida e o exemplo de amor que me ajuda a seguir.

Aos meus **pais**, por representarem o melhor lugar de minha vida, um lugar de amor, de incentivo e, sobretudo, de aprendizado, no qual eu encontro sempre a força necessária para recomeçar. Por aceitarem minhas escolhas mesmo quando não as compreendiam. Por tudo o que sou e por tudo o que serei e que devo a vocês.

À Mércia, pela compreensão e dedicação durante todo o tempo em que estivemos juntos.

Aos meus filhos **Larissa e Lavoisier Filho**, por terem sido a força motivadora durante as dificuldades.

Aos meus amigos Ana Carla e Elídio, por sempre estarem comigo nas horas difíceis

Ao **Prof. Dr. Ulisses Umbelino dos Anjos**, meus sinceros agradecimentos pelos ensinamentos de sempre, especialmente durante essa jornada, pela atenção e compreensão dispensadas a mim em todos os momentos.

A **Profa. Dra. Ana Maria Gondim Valença**, meus sinceros agradecimentos pelos ensinamentos de sempre, especialmente durante essa jornada, pela atenção e compreensão a mim dispensadas em todos os momentos.

A todos, muito obrigado!



RESUMO

MEDEIROS, L. M. **Modelo Preditivo Para Diagnóstico da Sepse em Unidade de Terapia Intensiva**. 2012. 82f. [Dissertação]. João Pessoa (PB): Programa de Pós-Graduação em Modelos de Decisão e Saúde. Universidade Federal da Paraíba.

As Unidades de Terapia Intensiva (UTI) são ambientes especializados na assistência ao paciente gravemente enfermo. O desenvolvimento dessas unidades reduziu drasticamente a taxa de mortalidade hospitalar, contudo, a realização de procedimentos complexos em seus pacientes favorece o surgimento de infecções graves como a sepse, o que predispõe ao óbito. O presente estudo teve como objetivo fornecer um modelo de decisão probabilístico para o diagnóstico precoce da sepse. Para tanto, foram analisados os dados contidos nos prontuários de 100 indivíduos internados em uma UTI geral de um hospital público do interior do estado da Paraíba, no período de março a setembro de 2011. As informações foram registradas em instrumento próprio confeccionado pelo pesquisador, sendo estudadas as variáveis: idade, gênero, diagnóstico inicial dos participantes, a temperatura axilar mínima e máxima, frequência cardíaca e respiratória, pressão parcial de oxigênio e de gás carbônico, nível sérico de lactato, potássio, sódio, contagem total de leucócitos, bastonetes e segmentados, dentre outras. Utilizou-se a regressão logística binária para determinação do modelo de predição. A análise dos dados foi realizada utilizando-se o software SPSS versão 19.0. Os achados demonstraram que 63% dos participantes do estudo eram do gênero masculino, apresentando uma idade média de 62,5 anos. Foram consideradas como variáveis explicatórias: a temperatura axilar mínima, a temperatura axilar máxima, a pressão parcial de gás carbônico, o lactato, a contagem de leucócitos e o número de bastonetes. Através da curva ROC foi possível identificar o ponto de corte ideal para classificação dos indivíduos quanto à presença ou ausência da doença, o que contribuiu para confecção da regra de tomada de decisão para o diagnóstico precoce da sepse. Realizou-se a comparação do grau de concordância entre o resultado da hemocultura considerado como padrão-ouro para o diagnóstico da infecção e o modelo apresentado no estudo utilizando-se o coeficiente Kappa, sendo obtido um percentual de concordância de 0,93 que é considerado como excelente. Apesar do caráter inédito da pesquisa, demonstrou-se ser possível a detecção precoce da sepse com a adoção de modelos estatísticos como o apresentado, entretanto, novos estudos com populações de diferentes UTIs devem ser realizados a fim de prover uma casuística melhor, tornando os resultados encontrados reproduzíveis em diferentes situações clínicas diárias.

Palavras-Chave: Unidade de Terapia Intensiva; Sepse; Modelo de Decisão.

ABSTRACT

MEDEIROS, L. M. **Predictive Model For Sepsis in the Intensive Care Unit.** 2012. 82f. [Dissertation]. João Pessoa (PB): Programa de Pós-Graduação em Modelos de Decisão e Saúde. Universidade Federal da Paraíba.

The Intensive Care Unit (ICU) environments are specialized in assisting the patient severely ill. The development of these units drastically reduced the hospital mortality rate, however, the complex procedures on their patients favors the emergence of serious infections such as sepsis, which predisposes to death. The present study aimed to provide a probabilistic decision model for the early diagnosis of sepsis. To this end, we analyzed the data contained in the records of 100 patients hospitalized in a general ICU of a public hospital in the state of Paraíba, in the period from March to September 2011. The information was recorded in a proper instrument made by the researcher being studied variables: age, gender, initial diagnosis of the participants, the minimum and maximum axillary temperature, heart rate and respiratory rate, partial pressure of oxygen and carbon dioxide, serum lactate, potassium, sodium, total leukocyte count, segmented rods and, among others. We used binary logistic regression to determine the prediction model. Data analysis was performed using SPSS version 19.0. The findings showed that 63% of study participants were male, with a mean age of 62.5 years. Explanatory variables were considered: axillary temperature minimum, maximum axillary temperature, partial pressure of carbon dioxide, lactate, leukocyte count and the number of rods. ROC curve was possible to identify the optimal cutoff point to classify individuals according to the presence or absence of disease, which contributed to the making of the rule of decision for the early diagnosis of sepsis. Was performed to compare the degree of agreement between blood culture result considered the gold standard for diagnosis of infection and the model presented in this study using the Kappa coefficient, obtained a percentage of agreement of 0.93 is considered excellent. Despite the unprecedented nature of the research, proved to be early detection of sepsis with the adoption of statistical models as presented, however, further studies with different populations of ICUs should be performed in order to provide a better sample, making the results found reproducible in different clinical situations daily.

Keywords: Intensive Care Unit; Sepsis; Decision Model.

LISTA DE ABREVIATURAS

APACHE- Acute Physiology and Chronic Health Evaluation

CDC- Center for Disease Control and Prevention

CEP/FIP - Comitê de Ética em Pesquisa das Faculdades Integradas de Patos

CTL- Contagem Total de Leucócitos

ECG- Escala de Coma de Glasgow

FR- Frequência Respiratória

HRP- Hospital Regional de Patos

LPA- Lesão Pulmonar Aguda

PCO₂- Pressão Parcial de Gás Carbônico

PO₂- Pressão Parcial de Oxigênio

PPGMDS - Programa de Pós-Graduação em Modelos de Decisão e Saúde

RCO- Risco Calculado de óbito

RL- Regressão Logística

SAPS II- Simplified Acute Physiology Score

SDMO- Síndrome da Disfunção de Múltiplos Órgãos

SIRS- Síndrome da Resposta Inflamatória de Múltiplos Órgãos

SOFA- Sepsis Related Organ Failure Assessment

SPSS- Statistical Package of the Social Sciences

TC- Temperatura Corporal

UFPB – Universidade Federal da Paraíba

UTI- Unidade de Terapia Intensiva

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Valores assumidos pelas probabilidades na regressão logística	34
Tabela 2 – Avaliação da sensibilidade e especificidade de um teste diagnóstico	38
Tabela 3 – Interpretação do coeficiente Kappa	42
Tabela 4 – Valores das variáveis no modelo logístico	46
Tabela 5 – P-valor das variáveis do estudo. Patos-PB, 2011	55
Tabela 6 – Classificação do modelo de regressão a priori. Patos-PB, 2011	56
Tabela 7 – Omnibus Test do modelo logístico. Patos-PB, 2011	56
Tabela 8 – Avaliação sumária do modelo. Patos-PB, 2011	56
Tabela 9 – Classificação do modelo após inserção das variáveis independentes. Patos-	
PB, 2011	57
Tabela 10 – Valores de β para as variáveis do modelo logístico. Patos-PB, 2011	57
Tabela 11 – Coordenada da Curva ROC.	59
Tabela 12 – Comparação da confiabilidade do modelo testado. Patos-PB, 2011	61

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Gráfico da Curva ROC	41
Gráfico 2 – Distribuição dos participantes do estudo quanto ao gênero. Patos-PB, 2011	50
Gráfico 3 – Diagnóstico inicial dos indivíduos internados na UTI. Patos-PB, 2011	51
Gráfico 4 – Distribuição dos participantes do estudo quanto a idade. Patos-PB, 2011	51
Gráfico 5 – Tipo de micro-organismo presente na cultura. Patos-PB, 2011	52
Gráfico 6 – Distribuição dos pacientes quanto ao número de dias de internação. Patos-	
PB, 2011	53
Gráfico 7 - Distribuição dos participantes do estudo quanto ao uso de antibióticos.	
Patos-PB, 2011	53
Gráfico 8 - Distribuição dos participantes quanto a alterações no tratamento. Patos-	
PB, 2011	54

LISTA DE QUADROS E FIGURAS

Quadro 1 – Manifestações clínicas iniciais da sepse	27
Figura 1 – Curva ROC entre o padrão-ouro e o Escore. Patos-PB, 2011	58
Figura 2 - Fluxograma de decisão para o diagnóstico da Sepse em UTI. Patos-PB,	
2011	60

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 OBJETIVOS	18
2.1 GERAL	19
2.2 ESPECÍFICOS	19
3 REFERENCIAL TEÓRICO	20
3.1 A UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA	21
3.2 A SEPSE	23
3.3 MODELOS DE AVALIAÇÃO PROGNÓSTICA EM UTI	28
3.4 MODELO DE REGRESSÃO LOGÍSTICA	32
3.5 OUTROS MÉTODOS DE AVALIAÇÃO ESTATÍSTICA UTILIZADOS NA	
TERAPIA INTENSIVA	37
4 METODOLOGIA	43
4.1 TIPO DE ESTUDO	44
4.2 LOCAL DE ESTUDO	44
4.3 CASUÍSTICA	45
4.4 COLETA DE DADOS	45
4.5 ANÁLISE DOS DADOS	46
4.6 PERFIL ÉTICO DA PESQUISA	47
5 RESULTADOS	49
5.1 PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS INDIVÍDUOS PARTICIPANTES DO	
ESTUDO	50
5.2 MODELO PREDITIVO PARA DIAGNÓSTICO DA SEPSE EM UTI	54
6 DISCUSSÃO	62
CONSIDERAÇÕES FINAIS	70
REFERÊNCIAS	73
APÊNDICES	79
Apêndice A – Termo de Esclarecimento Livre e Esclarecido	80
Apêndice B – Instrumento de Coleta de Dados	81
ANEXOS	82
Anexo A – Ofício a Diretoria do Hospital Regional de Patos	83
Anayo R Paracer do CEP	Q/

CAPÍTULO 1

INTRODUÇÃO

As Unidades de Terapia Intensivas (UTI) são áreas de tratamento complexas destinadas à atenção aos indivíduos que necessitem de cuidados intensivos e que possam apresentar boa probabilidade de sobrevida. Seu surgimento ocorreu devido à necessidade de prestar uma assistência mais especializada e contínua a indivíduos com patologias graves ou de risco.

A ideia de agrupar pacientes graves para proporcionar melhor assistência surgiu com Florence Nightingale, na Guerra da Criméia, em 1854. O aperfeiçoamento das intervenções terapêuticas e o desenvolvimento de unidades especiais para abrigar pacientes e recursos tecnológicos de alta complexidade transformaram as taxas de mortalidade por diversas patologias. Com a criação de áreas específicas e diferenciadas para a assistência intensiva nas últimas décadas, tornou-se viável a manutenção e a recuperação de pacientes com diversos tipos de doenças e quadros de instabilidade aguda delas decorrentes, hemodinâmica, ventilatória, metabólica, renal, entre outras (DIAS; MATTA; NUNES, 2006).

O acompanhamento de pacientes com infecção é um desafio para a equipe multidisciplinar da UTI. Nos indivíduos admitidos com sintomas prévios à hospitalização, a infecção é considerada adquirida na comunidade, aqueles que desenvolvem infecção com mais de 48 horas após a admissão hospitalar, esta é considerada com intra-hospitalar ou nosocomial. As principais síndromes infecciosas que podem necessitar de admissão e terapia imediata na UTI são: a sepse, a pneumonia, a endocardite infecciosa, as infecções intra-abdominais dentre outras, contudo a de maior prevalência e de pior prognóstico é a sepse (BOUGARD; SUE, 2005).

O termo sepse significa putrefação, decomposição da matéria orgânica por um agente agressor (bactérias, fungos, parasitas, vírus). Os termos infecção e sepse são geralmente utilizados de forma independente, no entanto a terminologia acaba simplificando uma relação complexa. O termo infecção está relacionado à presença de agente agressor em uma localização (tecido, cavidade ou fluido corporal) normalmente estéril, e o termo sepse está relacionado à consequente manifestação do hospedeiro, i.e., à reação inflamatória desencadeada frente uma infecção grave. A distinção entre os dois não é fácil, pois todo processo infeccioso desencadeia uma resposta do hospedeiro, e cada indivíduo apresenta um tipo de reação com magnitudes diferentes frente um determinado agravo (PERREIRA JÚNIOR *et al.*, 1998).

Diante dessa problemática surgem alguns questionamentos: Como avaliar a gravidade dos indivíduos internados na UTI de forma a garantir a melhor assistência? A conduta realizada está trazendo uma resposta satisfatória à saúde do paciente? Existe alguma

forma de predizer a evolução de uma determinada afecção e assim reduzir seus malefícios ao cliente?

Vários escores prognósticos que associam diferentes parâmetros clínicos e laboratoriais como o *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation* (APACHE II) e o *Sepsis Related Organ Failure Assessment* (SOFA) são utilizados para avaliar o risco de mortalidade em pacientes na UTI. Contudo, esses escores apesar de apresentarem um alto poder preditivo positivo quanto à mortalidade, não são adaptados a realidade brasileira o que torna difícil a sua aplicação na prática clínica diária.

Até 1988, esses índices prognósticos eram largamente utilizados nas Unidades de Terapia Intensiva brasileiras, sem, no entanto, serem validados quanto às diferenças morfofisiológicas existentes entre a população do Brasil e a dos Estados Unidos e da Europa, onde foram desenvolvidos.

Com esse intuito, realizou-se um estudo multicêntrico aplicando o modelo APACHE II a 1734 pacientes internados em dez hospitais brasileiros e, posteriormente, os dados foram analisados pela equipe de William Knaus em Washington, demonstrando importantes diferenças de SMR (Standardized Mortality Rate) - relação entre a mortalidade prevista e a mortalidade observada. E de maneira geral, a mortalidade observada foi superior à estimada pelo modelo APACHE II (FEIJÓ *et al*, 2006).

Terzi *et al* em 2002, desenvolveram um modelo de avaliação prognóstica individual para pacientes internados em Unidades de Tratamento Intensivo, o modelo denominado UNICAMP II. Este foi fruto da análise de um banco de dados oriundo de um hospital universitário brasileiro e comparado a outros modelos publicados na literatura como o APACHE II. Além de ter sido verificada sua validade e retratada a realidade brasileira, podese salientar entre seus méritos, o fato da estimativa de risco atribuir um escore único para todos os pacientes, independente da causa que motivou a internação na UTI. Contudo, o modelo UNICAMP II avalia a mortalidade na unidade de tratamento intensivo, sem realizar uma correlação específica com a presença de Sepse.

Assim, no Brasil, estudos epidemiológicos que avaliem a mortalidade ocasionada pela sepse ainda são inexistentes. Dessa maneira, se torna imprescindível a implementação de um protocolo rigoroso de medidas, baseada em evidências científicas e norteadoras, voltado para a detecção precoce e predição da mortalidade, buscando, melhor otimizar a alocação dos recursos técnicos e financeiros e, assim, obtermos resultados mais eficientes no tratamento da sepse reduzindo a morbimortalidade e, por conseqüência, o seu impacto social.

A partir da análise da temática citada, despertou-se o interesse em desenvolver um modelo preditivo para a Sepse que acomete o indivíduo internado na Unidade de Terapia Intensiva. Por se vislumbrar uma situação ímpar, uma vez que percebemos a necessidade de estudos que possam contribuir para a melhor compreensão dessa importante síndrome que ceifa milhares de vida a cada ano em nosso país. Ademais, procurou-se desenvolver uma metodologia para o diagnóstico precoce da sepse que possa aliar boa confiabilidade, custo acessível e resposta rápida, minimizando assim a mortalidade ocasionada pela patologia.

2.1 OBJETIVO GERAL

- Fornecer um modelo de decisão probabilístico para o diagnóstico precoce da sepse.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Caracterizar o perfil dos indivíduos com sepse assistidos na UTI do Hospital Regional de Patos.
- Verificar a associação entre os dados clínicos dos pacientes internados na UTI com a presença da Sepse.
- Ajustar um modelo de regressão logística para utilizá-lo na predição dos casos de sepse.
- Estabelecer um ponto de corte para tomada de decisão quanto ao diagnóstico da sepse.

CAPÍTULO 3

REFERENCIAL TEÓRICO

Para melhor compreensão da temática abordada passaremos a apresentar uma revisão teórica abordando a Unidade de Terapia Intensiva; A Sepse; Os Modelos de Avaliação prognóstica em UTI; O Modelo de Regressão Logística; e a descrição de Outros modelos de Avaliação Estatística Utilizados na Terapia Intensiva. Essa revisão irá proporcionar ao leitor uma visão ampla sobre as questões abordadas na presente pesquisa e compreensão da metodologia utilizada para a formulação do modelo de tomada de decisão.

3.1 A UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA

A unidade de Terapia Intensiva (UTI) caracteriza-se como uma unidade reservada, complexa, dotada de monitorização contínua que admite pacientes potencialmente graves ou com descompensação de um ou mais sistemas orgânicos. Fornecem suporte e tratamento intensivo, propondo monitorização contínua, vigilância por 24 horas, equipamentos específicos e outras tecnologias destinadas ao diagnóstico e ao tratamento (BOUGARD; SUE, 2005).

A ideia de agrupar pacientes graves para proporcionar melhor assistência surgiu no século XIX, neste período a mortalidade entre os indivíduos hospitalizados era de 40% e, quando iniciou-se a adotar a prática de cuidados intensivos a esses pacientes, a taxa de mortalidade decresceu para 2% (ABRAHÃO,2010).

O pensamento inicial era o de classificar os doentes de acordo com o grau de dependência, dispondo-os nas enfermarias de tal maneira que os mais graves ficassem próximos à área de trabalho dos enfermeiros, para maior vigilância e melhor atendimento. Com o avanço dos procedimentos cirúrgicos, a necessidade de se prestar maiores cuidados ao paciente durante o período pós-operatório imediato levou ao desenvolvimento das unidades especiais de terapia, sendo essas unidades salas especiais adjacentes as salas de cirurgia (NISHIDE; MALTA; AQUINO, 2005).

A primeira Unidade de Terapia Intensiva organizada segundo padrões técnicos científicos funcionou no Hospital Johns Hopkins a partir de 1914, contando apenas com três leitos para pacientes pós-operatórios de neurocirurgia. Contudo, o desenvolvimento de protocolos de atendimento a esses pacientes só começaram a ser normatizados a partir dos trabalhos do médico Austríaco Peter Safer considerado o primeiro médico intensivista já na década de 1950 (CHEREGATTI; AMORIM, 2010).

Desde 1950, a terapia intensiva é considerada uma forma reconhecida de tratamento apresentando mudanças consideráveis até hoje. A introdução de novos tratamentos, o aumento

da expectativa de vida e o crescimento das doenças crônicas que em determinado momento necessitam de cuidados intensivos, são alguns dos fatores que determinaram as rápidas mudanças dessa especialidade (NISHIDE; MALTA; AQUINO, 2005).

No Brasil, as primeiras Unidades de Terapia Intensiva foram instaladas na década de 1970, com a finalidade de concentrar pacientes com alto grau de complexidade em uma área hospitalar adequada, requerendo a disponibilidade de infraestrutura própria, com provisão de equipamentos e materiais, além da capacitação de recursos humanos para o desenvolvimento do trabalho com segurança (CINTRA; NISHIDE; NUNES, 2005).

O aperfeiçoamento das intervenções terapêuticas e o desenvolvimento de unidades especiais para abrigar pacientes e recursos tecnológicos de alta complexidade transformaram as taxas de mortalidade por diversas patologias.

Os objetivos da terapia intensiva podem ser resumidos em: salvar as vidas dos pacientes recuperáveis com doenças clínicas e/ou cirúrgicas reversíveis ou oferecer uma acompanhamento digno e tranqüilo ao indivíduo mesmo que seu quadro clínico seja irreversível. A identificação correta desses dois grupos de pacientes, de forma que o tratamento clínico eficaz e racional possa ser implementado, tem se tornado um aspecto cada vez mais importante da pesquisa clinica realizada em medicina interna. Dois motivos relevantes para isso são os custos crescentes da assistência à saúde e a necessidade de dados precisos sobre prognóstico, a fim de que os pacientes, suas famílias e seus médicos possam tomar decisões conscientes quanto à assistência à saúde (GONÇALVES et al, 2009).

A performance de cada Unidade de Terapia Intensiva precisa ser observada no contexto dos cuidados médicos, assim como pela instituição que faz parte. De forma em geral, avalia-se a qualidade de uma UTI pela sua capacidade de prestar a assistência adequada e especializada a seus clientes (SOUSA; LEITE, 2009).

As UTIs atendem grupos específicos de indivíduos dentro de faixas etárias e especialidades sendo divididas em: Neonatal (que atende pacientes de 0 a 28 dias), Pediátrica (que prestam assistência à pacientes de 28 dias a 14 ou 18 anos, de acordo com as rotinas da instituição), Adulta (atende pacientes maiores de 14 ou 18 anos), Especializadas (prestam assistência a pacientes atendidos por determinadas especialidades ou pertencentes a grupo específico de doenças) (BRASIL, 1998).

A portaria Nº. 3.432/MS/GM, de 12 de agosto de 1998, estabelece que todo serviço hospitalar de nível terciário, com capacidade instalada igual ou superior a 100 leitos, deve dispor de leitos de tratamento intensivo correspondente a no mínimo 6% dos leitos totais, sendo necessário o estabelecimento de critérios de classificação, de acordo com a

incorporação de tecnologia, especialização de recursos e área física disponível (BRASIL, 1998).

Readmissões na Unidade de Tratamento Intensivo na mesma internação hospitalar são geralmente associadas com maior morbimortalidade. A taxa de reinternação de pacientes varia em torno de 2 a 15 %. Esta taxa pode ser útil para indicar a qualidade de atendimento e cuidados de pacientes, sendo valorizada nos movimentos de avaliação da qualidade do serviço hospitalar vigentes em vários países. A otimização da utilização de recursos de UTI no Brasil é tema atual e importante, já que existe carência de leitos tanto na rede pública quanto na rede privada de hospitais. Por esta razão, procura-se analisar e discutir criticamente as possíveis causas ou associações com a readmissão de pacientes na UTI (JAPIASSÚ *et al*, 2009).

As doenças infecciosas estão entre as mais prevalentes nas Unidades de Terapia Intensiva, sendo importante fator implicador no desfecho desfavorável dos pacientes criticamente enfermos. Quadros infecciosos em UTI estão associados com maior tempo de internação, maior morbidade e mortalidade, além do alto custo. Dados de um estudo transversal europeu sobre infecção (EPIC) mostram uma prevalência de 45% de infecção no dia da avaliação dos pacientes, sendo que desse total cerca de 70% evoluíram para um mau prognóstico (LISBOA *et al*, 2007).

3.2 A SEPSE

A assistência de pacientes que necessitam de cuidados intensivos com infecção é um desafio para os médicos e para a equipe multidisciplinar da UTI. A infecção pode ser considerada como comunitária ou hospitalar. Nos indivíduos admitidos com sintomas prévios à hospitalização, a infecção é considerada adquirida na comunidade, aqueles que desenvolvem infecção com mais de 48 horas após a admissão hospitalar, esta é considerada com intrahospitalar ou nosocomial (BOUGARD; SUE, 2005).

Sepse ou síndrome séptica é a tradução clínica da existência de manifestações acompanhadas de foco infeccioso, sendo caracterizada pelas reações desenvolvidas pelo ser humano em resposta à invasão de micro-organismos patogênicos em que ocorre comprometimento disseminado e relativamente contínuo da circulação e que pode determinar disfunção ou falência de um ou mais órgãos ou mesmo a morte (GOLDMAN; AUSELLO, 2005).

A sepse é uma importante causa de hospitalização e a principal causa de morte em Unidades de Terapia Intensiva. Em 1990 o Centro de Controle e Prevenção de Doenças

(CDC) calculou que nos Estados Unidos ocorreram cerca de 450 mil casos de sepse por ano e aproximadamente 100 mil mortes (ZANON *et al*, 2008).

Sepse, choque séptico e disfunção de múltiplos órgãos são uma das maiores causas de morte nas Unidades de Terapia Intensiva, apesar dos recentes avanços tecnológicos, sendo a décima causa mais frequente de morte nos Estados Unidos. No Brasil, apesar de não existirem dados oficiais sobre a prevalência, estima-se um papel mais importante ainda para a etiologia de morte geral (PERREIRA JÚNIOR *et al*, 1998).

Estudo realizado nos Estados Unidos em diversas Unidades de Terapia Intensiva gerais, onde foi analisada uma população total de 750.000 pacientes atendidos, constatou-se que a sepse grave é responsável por mais de 215.000 mortes anuais apresentando uma taxa média de mortalidade de aproximadamente 17,9%. Embora aparentemente alta, esse valor está bem abaixo do que ocorria anteriormente nessas mesmas unidades, sendo essa redução da mortalidade creditada ao desenvolvimento recente de novos tratamentos e ao aperfeiçoamento dos cuidados clínicos intensivos (STENBIT; SERIO, 2007).

O aumento do número de casos da Sepse ocorre devido ao suporte mais agressivo aos pacientes gravemente enfermos, ao cuidado do número de sujeito imunocomprometidos, à utilização de mais recursos mecânicos e invasivos (como por exemplo; Sonda vesical, tubos endotraqueais, cateteres intravasculares) nas UTI, ao aumento da longevidade de pacientes com maior suscetibilidade à infecção e ao aumento do número de micro-organismos resistentes (WITT; CHU, 2005).

A sepse é uma resposta sistêmica do hospedeiro ao estímulo infeccioso, que consiste em manifestações clínicas, bioquímicas, hemodinâmicas e componentes inflamatórios. Quando um sistema de órgãos começa a falhar por causa da sepse, a condição é considerada como sepse grave e é uma das principais causas de morte em estado crítico. A mortalidade pode ser reduzida devido a mudanças na definição de sepse, uma melhor detecção e tratamento da infecção subjacente ou melhor cuidado de suporte (CINTRA; NISHIDE; NUNES, 2005).

O tratamento eficaz da falência dos órgãos é essencial porque o risco de morte aumenta em 15% a 20% com o fracasso de cada órgão adicional. A resposta do hospedeiro é talvez tão importante quanto o local da infecção ou do tipo de micro-organismo causador da sepse. O pulmão é o local mais comum de infecção, seguido pelos órgãos do trato urinário e abdominal. Hemoculturas positivas são aceitas como evidência de infecção grave, mas eles são positivas em apenas 30% dos pacientes (DEGORICIJA *et al*, 2006).

A complexa fisiopatologia da sepse não é completamente compreendida. Ela se inicia com a colonização e a proliferação dos micro-organismos em um determinado tecido. Várias características do hospedeiro e a virulência do organismo são fatores que determinam a invasividade e a subsequente intensidade da resposta inflamatória local (CINTRA; NISHIDE; NUNES, 2005).

A grande quantidade de termos sinônimos para designar a mesma condição clínica e suas diversas graduações de gravidade provocou muitos inconvenientes para uma uniformização das condutas e por conseguinte de informações com respeito a essa patologia. Baseado nisso o American College of Chest Physicians e a Society of Critical em agosto de 1991, decidiram uniformizar as definições a serem adotadas com relação a sepse, conceituando-as da seguinte maneira (BRASIL, 1998):

- **Infecção:** fenomeno microbiano. Caracterizado por uma resposta inflamatória à presença de micro-organismo ou a invasão de tecidos normalmente estéreis a esses micro-organismos.
 - Bacteremia: presença de bactérias viáveis na corrente sanguínea.
- **Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS):** é uma resposta inflamatória a uma grande variedade de condições clínicas severas. Essa resposta é manifestada por duas ou mais das seguintes condições: 1) temperatura > 38 °C ou < 36 °C; 2)freqüência cardíaca > 90 bpm; 3) frequência respiratória > 20 ipm ou pCO₂ < 32 mmHg; 4) contagem de glóbulos brancos > 12.000/ mm₃ ou < 4.000/mm₃ ou bastonetes > 10%.
- **Sepse:** resposta inflamatória à infecção, manifestada por duas ou mais das seguintes condições: 1) temperatura > 38 °C ou < 36 °C; 2) freqüência cardíaca > 90 bpm; 3) freqüência respiratória > 20 ipm ou pCO₂ < 32 mmHg; 4) contagem de glóbulos brancos > 12.000/ mm3 ou < 4.000/mm3 ou bastonetes > 10%, mais diagnóstico da hemocultura positivo.
- **Sepse grave (severa):** sepse associada com disfunção orgânica, hipoperfusão ou hipotensão. Hipotensão e anormalidades da perfusão podem incluir, mas não são limitadas por acidose lática, oligúria ou uma alteração aguda no estado mental.
- **Hipotensão relacionada à sepse:** pressão arterial sistólica < 90 mmHg ou uma redução > 40 mmHg da linha de base, na ausência de outras causas de hipotensão.
- Choque séptico: sepse relacionada com hipotensão, apesar da adequada reposição volêmica com a presença de anormalidades da perfusão que podem estar associadas à acidose metabólica, oligúria ou alteração aguda do estado mental. Pacientes que recebem agentes

inotrópicos ou vasopressores podem não estar hipotensos no momento em que as anormalidades da perfusão são medidas.

- Síndrome da disfunção de múltiplos órgãos (SDMO): presença da alteração na função orgânica, em um paciente agudamente enfermo, de modo que a homeostasia não possa ser mantida sem suporte avançado de vida (PERREIRA JÚNIOR *et al*, 2002).

A conferência que definiu o Consenso para o diagnóstico da Sepse em 1991 não contemplou, na elaboração dos critérios, alguns itens muito importantes, tais como: a duração do processo infeccioso vigente, o sítio da infecção, o agente agressor e o processo fisiopatológico subjacente. Tais dados são importantes para a homogeneização e estratificação dos pacientes de acordo com a doença de base e com a magnitude da resposta inflamatória desencadeada. Além disso, essas informações possibilitariam a formulação de novas definições para identificar pacientes que possivelmente responderiam a uma determinada estratégia terapêutica direcionada, com o conhecimento dos mecanismos inflamatórios e bioquímicos envolvidos (CARLET J. et al, 2001).

Em 2001, foi realizada a Conferência de Washington, com o objetivo de padronizar novos critérios para detecção precoce de resposta inflamatória e falência orgânica. Apesar da argumentação embasada na fisiopatologia e apesar das evidências primárias sugerindo o papel de marcadores bioquímicos no diagnóstico, ainda não havia evidência efetiva de que esses poderiam modificar a definição de sepse e seus critérios diagnósticos.

Entretanto, novas tendências promissoras foram propostas com o sistema P.I.R.O. (do inglês P – "predisposition" predisposição; I – "infection" infecção; R – "response" resposta inflamatória; O – "organ disfunction" disfunção orgânica), para estadiamento da sepse. A lógica adotada por essa proposta deve-se ao fato de se categorizar os pacientes quanto aos fatores predisponentes, resposta ao insulto agressor e grau de disfunção orgânica conseqüente, tornando a estratificação mais direcionada para a resposta inflamatória desencadeada pelo hospedeiro e disfunções orgânicas secundárias. Tal sistema é capaz de distinguir a morbidade proveniente da infecção, daquela originada pela resposta gerada pelo próprio hospedeiro ao agente agressor (PERREIRA JÚNIOR *et al*, 1998).

A lesão pulmonar aguda (LPA) e a sepse têm uma relação estreita na Unidade de Terapia Intensiva. A sepse é o mais frequente fator de risco para o desenvolvimento de LPA. Além disso, até 50% dos pacientes internados em UTI com sepse desenvolvem LPA (SEVRANSK *et al*, 2009).

As manifestações clínicas da sepsee decorrem do processo infeccioso primário, do processo inflamatório subjacente e das disfunções orgânicas instaladas ou em instalação. Os sinais e sintomas decorrentes do insulto infeccioso primário dependem da localização do foco infeccioso primário. A priori qualquer micro-organismo pode ocasionar sepse, porém as bactérias são os agentes etiológicos mais comuns. Contudo, a maioria dos casos de sepse são ocassionados por bactérias Gram-negativas (E. coli,Klebsiella pneumoniae,Enterobacter sp, Pseudomonas aeruginosa e outras). Staphylococcus aureus e Streptococcus pneumoniae e outras bactérias Gram-positivas são responsáveis pelos casos remanescentes. Nos pacientes imunossuprimidos, os fungos, bem como as bactérias, podem causar sepse (PERREIRA JÚNIOR *et al*, 1998).

Quadro 1 – Manifestações clínicas iniciais da Sepse

Alterações do estado de consciência;

Taquipnéia (hipoxemia / hipocapnia);

Febre e leucocitose

Acidose metabólica (láctica);

Intolerância periférica à glicose;

Oligúria;

Elevação da uréia e creatinina plasmáticas;

Hipermetabolismo → desnutrição.

Fonte: Zanon et al, 2008.

As manifestações clínicas da sepse são divididas em iniciais e tardias, sendo a grande dificuldade encontrada pelos profissionais a correta interpretação dessas manifestações uma vez que as mesmas são em sua maioria inespecíficas podendo ser ocasionadas por outras patologias em curso no paciente. Desta feita, o conhecimento das complicações iniciais é de grande valia para o correto diagnóstico e consequente tratamento do indivíduo e principalmente para um bom prognóstico, conforme pode ser visto no quadro 1 (SEVRANSK et al, 2009).

A sepse pode ser autolimitada ou progredir para a sepse grave e choque séptico, nas quais as anormalidades circulatórias (depleção do volume intravascular, vasodilatacão periférica, depressão miocárdica e aumento do metabolismo), levam ao desequilíbrio entre a necessidade e a demanda de oxigênio, resultando em hipóxia global ou choque. A hipóxia

tecidual reflete a gravidade da doença e é preditiva do desenvolvimento da disfunção de múltiplos órgãos (KOURY *et al*, 2007).

A avaliação da qualidade e da intensidade da resposta inflamatória pode levar a identificação de pacientes em risco de disfunção de órgãos. Um bom indicador para sepse deve fazer mais do que prever sobrevida dos pacientes, deve guiar o tratamento e revelar a sua resposta. Não existe um indicador isolado capaz de prover esta informação, o mais provável e que seja necessário um conjunto de indicadores de inflamação e imunossupressão (LISBOA *et al*, 2007).

Neste contexto, os dados laboratoriais desempenham importante papel na monitorização e no diagnóstico do paciente séptico. Face aos avanços tecnológicos muitos marcadores biológicos vêm sendo sugeridos para o diagnóstico precoce desta síndrome. Dentre eles destacam-se a análise das proteínas do soro/plasma sanguíneo, avaliação dos níveis de eletrólitos no sangue como o sódio, potássio e o magnésio, o lactato, pH e as pressões parciais de oxigênio (PO₂) e gás carbônico (PCO₂) (SILVA *et al.* 2004).

Apesar das terapias modernas, a taxa de mortalidade por sepse é inaceitavelmente alta, variando de acordo com as condições clínicas do pacientes (presença de imunossupressão), idade e patologia de base. Podendo variar de 30 a 50% e aproximando-se dos 100% nos pacientes com choque séptico ou falência de três ou mais sistemas orgânicos. Contudo essa taxa de mortalidade pode ser reduzida pelo diagnóstico precoce e pelo inicio rápido da terapia adequada (BOUGARD; SUE, 2005).

O tratamento da sepse deve ser direcionado para os seguintes pontos: tratamento específico de uma fonte infecciosa, reanimação liquida ótima, uso de pressores ou inotrópicos, tratamento da proteína C reativa e tratamentos auxiliares. A determinação do microorganismo infeccioso causador da infecção inicial é a condição mais importante para uma boa terapêutica da síndrome, uma vez que todas as demais fases do tratamento são condicionadas ao controle da fonte causadora de infecção (CHEREGATI; AMORIM, 2010).

3.3 MODELOS DE AVALIAÇÃO PROGNÓSTICA EM UTI

A avaliação prognóstica é rotina na prática médica. A seleção dos pacientes, o tipo e a intensidade dos tratamentos, além de outras decisões relacionadas ao cuidado dos pacientes são influenciados pelo seu prognóstico. Os índices de prognóstico ou "gravidade" têm sido largamente utilizados na Medicina Intensiva atual e têm como objetivo básico descrever o grau de disfunção orgânica de forma quantitativa, transformando a gravidade da doença do

paciente em valor numérico, utilizando dados clínicos, laboratoriais e, por vezes, pelo tipo de intervenção utilizada; seu valor está em predizer e agregar o impacto da gravidade da doença sobre a morbidade e a mortalidade dos pacientes (MACCARIELLO *et al*, 2008).

Neste contexto, estes índices são cada vez mais utilizados em diversas situações no dia a dia dos profissionais que trabalham com terapia intensiva, tais como: estratificar pacientes (relacionando sua gravidade e o prognóstico), acompanhar a evolução e a resposta às terapias realizadas, avaliar o desempenho das UTI e o custo/benefício de cada procedimento realizado com o paciente (BUENO *et al.* 2005).

Ao longo dos últimos trinta anos, têm-se buscado sistemas preditivos com a finalidade de discernir, de forma mais acurada, como alocar, de maneira mais justa os recursos finitos da UTI. Os sistemas preditivos publicados na literatura tencionam identificar qual a probabilidade de ocorrer o desfecho morte, geralmente associada a patologias ou grupos de patologias para grupos de pacientes, frente aos diagnósticos e alterações orgânicas apresentadas. No entanto, eles não se prestam em avaliar prognósticos de indivíduos (BATISTA et al, 2009).

Até 1988, os sistemas de índices prognósticos disponíveis se baseavam em bancos de dados coletados nos Estados Unidos e na Europa, sendo os dados obtidos nessas populações extrapolados para outras com características étnicas diferentes, sem, contudo, refletir a realidade de países ainda pouco desenvolvidos como o Brasil. Sabe-se que cada população apresenta características morfofisiológicas próprias que podem alterar o curso de doenças que as acometem, tornando-se, portanto, muito importante a aplicação de metodologias de avaliação prognóstica adaptada a realidade de cada uma individualmente (FEIJÓ *et al*, 2006).

Os índices para predizer a evolução de estados mórbidos, como o APACHE (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*), o UNICAMP, o SOFA (Avaliação da falha em órgãos associada a Sepse), o SAPS II (*Simplified Acute Physiology Score* II), o SAPS III, entre outros têm ocupado papel relevante na Medicina Intensiva; obviamente em função do seu grande número, estão ainda pouco definidos quais os melhores índices que incluam os parâmetros de mais fácil aplicação e que possam predizer mais sensivelmente a ocorrência de alguma patologia ou a sobrevida do paciente em situações específicas (BUENO *et al.* 2005).

O APACHE foi criado em 1981 por Knaus *et al.*, passando, após uma revisão em 1985, a ser denominado APACHE II. Ele é o mais difundido entre todos os métodos para avaliação do prognóstico de mortalidade em UTI, sendo desenvolvido com base nos dados coletados de 5.815 pacientes em 13 hospitais dos Estados Unidos, no período de 1979 a 1982. O APACHE é calculado através do somatório das pontuações de variáveis fisiológicas e

laboratoriais como temperatura corporal (TC), pressão arterial média, freqüência Cardíaca (FR), Escala de coma de Glasgow (ECG), Pressão Parcial de Oxigênio (PO₂), pH Arterial, sódio, potássio, creatinina sérica, além do hematócrito e contagem total de leucócitos (CTL); associadas a idade do indivíduo e a presença de doenças crônicas. A determinação do risco calculado de óbito (RCO) se realiza utilizando a regressão logística (ALVES *et al* 2009; FEIJO *et al*, 2006).

Em 2002, Terzi et al. desenvolveram um modelo de avaliação prognóstica individual para pacientes internados em unidades de tratamento intensivo, que ficou conhecido como modelo UNICAMP II. O modelo UNICAMP II é semelhante ao APACHE II, diferindo pela substituição das diferentes categorias de diagnóstico de doenças presente do APACHE II, pela presença ou não de três outras variáveis: Insuficiência renal, ventilação mecânica e o caráter de urgência ou emergência da internação. Esse modelo foi construído com base em informações de pacientes brasileiros refletindo, portanto, a realidade da nossa população (TERZI et al, 2002).

O Simplified Acute Physiology Score II (SAPS II) foi desenvolvido por Le Gall et al. em 1993. Apesar de não ser tão difundido no Brasil como o APACHE II, é muito utilizado na Europa. Na sua elaboração foram utilizados dados, coletados entre setembro de 1991 e fevereiro de 1992, de 13.152 pacientes de 12 países europeus e norte americanos. O SAPS II analisa as variáveis: idade, tipo de internação (clínica, cirúrgica programada ou não), presença de doenças crônicas, ECG, Pressão Arterial, FC, TC, PO₂, dosagem sérica de potássio, sódio, bicarbonato e CTL. O grau de desvio da normalidade e a caracterização da condição conferem uma determinada pontuação para cada variável, sendo determinado assim um escore prognóstico para cada indivíduo avaliado (MORENO et al,2005).

O SAPS III foi construído a partir de um banco de dados de 16.784 pacientes de 35 países, no período de outubro a dezembro de 2002. Avalia a presença de patologias preexistentes a internação e as mesmas variáveis analisadas no SAPS II. Entre as inovações que esse novo índice traz esta a presença de sete equações personalizadas – além de uma equação global padrão para diferentes partes do mundo, entre elas a America Central e do Sul (ALVES *et al*, 2009).

O Sepsis Related Organ Failure Assessment (Avaliação da falha em órgãos associada a Sepse) conhecido como SOFA, foi desenvolvido por Vicent et al em 1995. O SOFA é um sistema de pontuação para determinar a extensão da disfunção de órgãos ou sua taxa de falha de forma individual em pacientes com Sepse. Ele é baseado em uma escala de pontuação ou escores na qual a pontuação é baseada em seis pontos diferentes, cada um avaliando as

disfunções dos diferentes sistemas como o respiratório , cardiovascular, hepático, a coagulação, os sistemas renal e neurológico (DIAS *et al*, 2006; BUENO *et al*. 2005).

Em estudo realizado por Koury *et al.* em um hospital privado do estado de Pernanbuco utilizando vários escores preditivos para avaliar a mortalidade na unidade de terapia intensiva dentre eles o APACHE II e o SOFA com 199 pacientes observou-se que o lactato sérico elevado, o tempo de hospitalização maior que 72h prévio a transferência para a UTI, e a presença de co-morbidades estão associados com maior risco de morte. Pontuação elevada nos escore SOFA e APACHE II também apresentaram a mesma associação, confirmando a universalidade destes escores para predizer mortalidade (KOURY *et al*, 2007).

Os modelos APACHE II, SAPS II e III e UNICAMP II foram testados em 350 indivíduos idosos internados em uma UTI geral de um hospital terciário da cidade de Curitiba, no estado do Paraná, durante um estudo prospectivo de 18 meses. Os resultados encontrados demonstraram que os índices prognósticos genéricos podem apresentar falhas quando aplicados num grupo tão peculiar como os idosos. Os índices prognósticos avaliados nessa população apresentam discriminação adequada e calibração deficiente. Houve subestimação da letalidade pelo SAPS II (ALVES, 2009).

Outras metodologias de análise da mortalidade em UTI têm sido propostas com o intuito de melhorar a confiabilidade das escalas de avaliação, dentre elas destaca-se a utilização de Redes Bayesianas como em um estudo conduzido com 227 pacientes internados em uma unidade de terapia intensiva que apresentavam sepse, onde foram comparados os resultados obtidos no escore APACHE II com a Rede Bayesiana, tendo a mesma superado o modelo APACHE II na correta determinação na mortalidade associada à Sepse (FRANTZ, 2008).

Estudo realizado por Jaimes *et al.* com 553 pacientes com infecção bacteriana internados por 28 dias ou mais em uma UTI comparou a confiabilidade do modelo APACHE II com um modelo de redes neurais e a regressão logística (RL) demonstrou que a RL continua a ser a melhor opção quando o objetivo principal é examinar as relações causais possíveis entre as variáveis examinadas (JAIMES *et al*; 2005).

Entretanto, os modelos de avaliação prognóstica largamente difundidos na terapia intensiva atualmente não conseguem prever a ocorrência da Sepse, sendo o diagnóstico da síndrome realizado inicialmente pela avaliação do intensivista, recebendo confirmação posterior através da realização da hemocultura que irá corroborar ou não com o mesmo, sendo este exame considerado o padrão-ouro para o diagnóstico da patologia.

A grande questão a ser aqui levantada é o fato do próprio padrão-ouro ser um procedimento invasivo, de resposta demorada e de resultado as vezes questionável, podendo apresentar uma sensibilidade e especificidades por volta de 85%. Diante disto, até o presente momento não existe relato na literatura médica de um modelo prognóstico que tenha sido testado e possua poder estatístico para prever a ocorrência de Sepse nos indivíduos internos nas Unidades de Terapia Intensiva.

3.4 MODELO DE REGRESSÃO LOGÍSTICA

Durante a sua vida laboral o profissional que atua nas Unidades de Terapia Intensiva se depara com diversas situações em que necessita tomar decisões rápidas, que, quando incorretas, podem levar a morte imediata de seus pacientes. Como esse indivíduo pode mitigar essa possibilidade de erro? Existem diversas formas práticas que logo podem ser colocadas: manter-se sempre atualizado, utilizar os melhores recursos diagnósticos e terapêuticos existentes, ter uma equipe bem treinada, dentre outras. Contudo, hoje com os avanços científicos ocorridos nas últimas décadas o que vem se buscando é prever o surgimento ou a evolução das doenças a fim de preveni-las ou tratá-las da melhor maneira possível.

Existem diversos estudos realizados nas UTI com modelos preditivos como já discutidos anteriormente, todavia esses modelos matemáticos até agora utilizados mundialmente em sua grande maioria tratam apenas da possibilidade de previsão da mortalidade nessas unidades. Será possível prever a ocorrência da Sepse com certo grau de certeza matemática, e desta maneira reduzir drasticamente a mortalidade por ela causada? Qual o modelo matemático mais indicado? Nesse trabalho utilizamos o modelo de Regressão Logística (RL) para formular um modelo predito para sepse em UTI. Mas, então o que é a Regressão Logística? Como ela surgiu?

A origem da aplicação da regressão logística data da década de 1960, em resposta ao desafio de realizar predições ou explicar a ocorrência de determinados fenômenos quando a variável dependente fosse de natureza binária. Um dos estudos que mais conferiu notoriedade a esse recurso estatístico foi o famoso Framingham Herat Study, realizado em colaboração com a Universidade de Boston. O principal objetivo dessa pesquisa foi identificar fatores que concorrem para desencadear doenças cardiovasculares como a Hipertensão arterial e o infarto agudo do miocárdio (CORRAR, PAULO, DIAS FILHO; 2009).

No entanto, a partir da década de 80 ocorreu o aumento do uso desta técnica devido à melhora e avanço do acesso a computadores e criação de pacotes estatísticos sofisticados. A

aplicação do modelo de regressão logística passou a fornecer então um arsenal metodológico poderoso e amplamente aplicável (SOUZA, 2006).

Em 1981 Knaus *et al* utilizaram a técnica de regressão logística como recurso estatístico para definição da probabilidade de mortalidade de pacientes assistidos em UTI, formulando o modelo APACHE I. Lemeshow e Hosmer apresentaram em 1989 os resultados de uma pesquisa que também utilizou a RL e que teve como objetivo comprovar a associação entre a presença de coronariopatia e a idade dos indivíduos pesquisados (CORRAR, PAULO, DIAS FILHO; 2009).

No Brasil, Terzi *et al*,. (1997) publicaram pesquisa em que apresentaram as bases teóricas que regem os diferentes sistemas de índices prognósticos e concluíram que a Regressão Logística é o método de identificação de variáveis de interesse na estimativa do risco de óbito em pacientes admitidos em UTI. Mais tarde, essas bases teóricas nortearam o estudo que deu origem ao modelo de predição de mortalidade denominada UNICAMP II (TERZI *et al*, 1997; TERZI *et al*. 2002).

O modelo logístico tem como objetivo descrever a relação entre a variável resposta y dicotômica, como por exemplo, o status de doença (a doença está presente ou ausente) e as variáveis preditoras X_1 , X_2 , ..., X_J . Nesse modelo a variável resposta poderá assumir apenas dois valores, 0 ou 1. Em geral, o valor 1 é usado para representar um "sucesso" ou o resultado que estamos mais interessados e 0 para representar o fracasso (PAGANO, 2008).

Então, considerarando a situação em que a variável resposta em um problema de regressão assume apenas dois valores possíveis, 0 e 1, estas poderiam ser atribuições arbitrária resultante da observação de uma resposta qualitativa. Por exemplo, o diagnóstico de sepse em um indivíduo. Nesta situação ao status de presença de sepse seria atribuido o valor 1 e a ausência da doença 0.

Supondo que o modelo tenha a forma:

$$Yi = X'\beta + \varepsilon i \tag{1}$$

Onde $X'i = [1, Xi_1, Xi_2, Xi_k]$, $\beta' = [\beta_0, \beta_1, \beta_2, \beta_j]$ e a variável resposta Yi, assume os valores 0 ou 1. Vamos supor que o Y₁ variável resposta é uma variável aleatória de Bernoulli com distribuição de probabilidade da seguinte forma:

Tabela 1 – Valores assumidos pelas probabilidades na regressão logística

Yi	Probabilidade
1	$P(Yi=1)=\pi i$
0	$P(Yi=0)= 1-\pi i$

Fonte: Montgomery; Peck; Vining, 2003.

Agora, uma vez $E(\varepsilon i) = 0$, o valor esperado da variável resposta é:

$$E(yi) = 1(\pi i) + 0 (1 - \pi i)$$
= πi (2)

Isto implica que:

$$E(Yi) = X'i\beta = \pi i \tag{3}$$

Isto significa que a resposta esperada dada pela função de resposta $E(\gamma i) = X'i\beta$ é apenas a probabilidade de que a variável resposta assume o valor 1.

Existem alguns problemas de fundo com o modelo de regressão apresentado em 1. Primeiro, observe que se a resposta é binária, então o termo de erro ε i só pode assumir dois valores, a saber:

$$\varepsilon i = 1 - X'i\beta$$
 quando $\gamma i = 1$
 $\varepsilon i = -X'i\beta$ quando $\gamma i = 0$

Consequentemente, os erros neste modelo não podem ser normais. Segundo, a variância do erro não é constante. Isto indica que a variância das observações é uma função da média. Finalmente, há uma restrição sobre a função de resposta, porque:

$$0 \le E(Yi) = \pi i \le 1$$

Essa função é chamada a função de resposta logística, e tem a forma:

$$E(y) = \frac{\exp(X'\beta)}{1 + \exp(X'\beta)} \tag{4}$$

ou equivalente a:

$$E(y) = \frac{1}{1 + \exp(-X'\beta)} \tag{5}$$

A função resposta logística pode ser facilmente linearizada. Uma abordagem define a parte estrutural do modelo em termos de uma função da função resposta média.

Permintindo que:

$$\eta = X'\beta \tag{6}$$

seja o preditor linear, onde η é definido pela transformação:

$$\eta = \ln \frac{\pi}{1-\pi} \tag{7}$$

Esta transformação é muitas vezes chamada a transformação logit da probabilidade de π , e relação na transformação $\pi/1-\pi$ é chamado de probabilidades. Às vezes, a transformação logit é chamada de log das probabilidades (MONTGOMERY; PECK; VINING, 2003).

No modelo logístico podem ocorrer interações entre as variáveis independentes fatores (variáveis categóricas) e/ou co-variantes (variáveis contínuas). Estes fatores poderão ser cruzados ou alinhados, e as co-variantes poderão ser cruzadas entre elas ou com os fatores, formando uma equação logística que é definida como: (TRIOLA, 2011).

$$\log it(\pi_i) = \ln \left(\frac{\pi_i}{1 - \pi_i}\right) = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \dots + \beta_k x_k + \varepsilon_i = \eta_i + \varepsilon_i$$
 (8)

onde,

 $\log it(\pi_i) = \log aritmo da razão de chances entre <math>p(y=1)$ e p(y=0)

$$\pi_i = p(y=1)$$

 β_0 e β_j = parâmetros a serem estimados

 x_i = variáveis independentes

 ε_i = erro aleatório

Considere o caso em que o preditor linear tem apenas um único regressor, de modo que o valor do modelo ajustado para um determinado valor de x, digamos x_i , é

$$\hat{\eta}(x_i) = \hat{\beta}_0 + \hat{\beta}_1 x_i \tag{9}$$

O valor ajustado em $x_i + 1$ é,

$$\hat{\eta}(x_i + 1) = \hat{\beta}_0 + \hat{\beta}_1(x_i + 1) \tag{10}$$

E a diferença dos dois valores preditivos é,

$$\hat{\eta}(x_i + 1) - \hat{\eta}(x_i) = \hat{\beta}_1 \tag{11}$$

Note que $\hat{\eta}(x_i)$ é apenas o log-odds quando a variável regressora é igual a x_i , e $\hat{\eta}(x_i+1)$ é apenas a log-odds quando o regressor é igual a (x_i+1) . Portanto a diferença entre dois valores preditivos é:

$$\hat{\eta}(x_i + 1) - \hat{\eta}(x_i) = \ln(odds_{x_i+1}) - \ln(odds_{x_i})$$

$$= \ln\left(\frac{odds_{x_i+1}}{odds_{x_i}}\right)$$

$$= \hat{\beta}_1$$

Se aplicarmos a função antilogs, obtém-se a odds ratio, da seguinte forma,

$$\hat{O}_R = \frac{odds_{x_i+1}}{odds_{x_i}} = e^{\hat{\beta}_j} \tag{12}$$

A *odds ratio* pode ser interpretada como o aumento/decréscimo estimado na probabilidade de sucesso devido a uma mudança de uma unidade no valor da variável preditora, por exemplo, considere o caso da infecção Hospitalar (IH), em que o tempo de exposição ao micro-organismo no ambiente hospitalar aumenta as chances de desenvolvimento da patologia. Essa será então uma variável explicativa, importante no modelo, assim se $\hat{O}_R = e^{\hat{\beta}_j} = 1,10$, então isto quer dizer que a cada dia adicional de exposição, aumentam as chances de contrair a doença em 10%.

Assim, o aumento estimado na *odds ratio* associado a uma mudança de d unidades na variável preditora será $\exp(d\hat{\beta}_j)$. Logo, se o tempo de exposição aumenta em 10 dias, então a *odds ratio* será $\exp(d\hat{\beta}_j) = \exp[10(0.0935)] = 2.55$. Indicando que há um aumento de 155 % na chance de contrair a doença (MONTGOMERY; PECK; VINING, 2003).

A interpretação dos coeficientes de regressão para o caso de um modelo de regressão logística múltipla é similar ao caso em que o modelo tem apenas um regressor. Nestes casos, a quantidade $\exp(d\hat{\beta}_j)$ é a *odds ratio*, por regressor x_j , assumindo que todas as outras variáveis preditoras são constantes (MONTGOMERY; PECK; VINING, 2003).

3.5 OUTROS MÉTODOS DE AVALIAÇÃO ESTATÍSTICA UTILIZADOS NA TERAPIA INTENSIVA

Grande parte do trabalho clínico consiste na busca diagnóstica de doenças. Para tal, o profissional de saúde lança mão de um verdadeiro arsenal propedêutico que se inicia com a anamnese e o exame físico, podendo ir até exames mais sofisticados como a ressonância magnética, exames de marcadores celulares, entre outros. Conscientemente ou não, esses profissionais realizam um raciocínio estatístico para a realização de um diagnóstico do paciente: por exemplo, qual a probabilidade de um indivíduo ter diagnóstico de meningite ao apresentar febre, vômito e cefaléia? Mas, por que se trabalhar com probabilidade no diagnóstico de uma doença? A resposta para essa questão é simples: O procedimento diagnóstico é um processo que inclui um razoável grau de incerteza, que é aumentada ou diminuída por dois fatores: o bom juízo crítico do profissional e a confiabilidade dos exames realizados (MEDRONHO, 2009).

Métodos estatísticos aplicados à medicina sofreram, nas últimas décadas, enormes avanços. Grande parte desses métodos está voltada ao problema de classificar indivíduos em grupos, sendo que os testes diagnósticos compõem o principal exemplo. Estes testes são descritos como métodos teoricamente capazes de indicar a presença ou a ausência de uma determinada doença, com certa chance de erro (MARTINEZ; LOUZADA NETO; PEREIRA, 2003).

Na prática clínica ao solicitar um exame, o profissional de saúde se vê diante de questões altamente importantes como: Qual exame(s) solicitado oferece maior confiança para determinação do diagnóstico do paciente? Este exame está acessível ao cliente (Financeiramente, Tecnicamente)? Quais os riscos e benefícios que o procedimento pode trazer a saúde do indivíduo? (ALMEIDA FILHO; ROUQUAYROL, 2006).

Diante desta problemática, o profissional ao receber o resultado do exame solicitado se depara com quatro possibilidades: o exame ter resultado positivo (anormal) na presença da doença (verdadeiro positivo), positivo na sua ausência (falso-positivo), negativo (normal) na

ausência da doença (verdadeiro negativo) e negativo na sua presença (falso-negativo). Para minimizar esses problemas o profissional deverá procurar solicitar o exame que seja definido como padrão- ouro para aquela determinada enfermidade (MEDRONHO, 2009).

Mas o que seria o padrão-ouro então? Na prática o padrão-ouro ou gold stantard é o teste disponível capaz de produzir o menor erro de classificação possível, ou seja, com o melhor desempenho em termos de sensibilidade e especificidade (ROUQUAYROL; ALMEIDA FILHO, 2003).

A sensibilidade (S) é definida como a proporção de verdadeiros positivos entre todos os doentes. Expressa a probabilidade de um teste dar positivo na presença da doença, isto é, avalia a capacidade do teste detectar a doença quando ela está de fato presente. Os testes sensíveis são utilizados, principalmente quando há necessidade de se diagnosticar uma doença potencialmente grave, como por exemplo, a Sepse (PAGANO, 2008; MEDRONHO, 2009).

A especificidade (E) é a proporção de verdadeiros negativos entre todos os sadios. Expressa a probabilidade de um teste dar negativo na ausência da doença, isto é, avalia a capacidade do teste afastar a doença quando ela está ausente. Os testes muito específicos são utilizados para confirmar um diagnóstico, já que ele raramente terá resultado positivo na ausência da doença. Eles são necessários para eliminar os resultados falso-positivos que podem lesar o paciente física ou emocionalmente como no caso do teste anti-HIV (PAGANO, 2008).

Para compreendermos melhor a sensibilidade e a especificidade vejamos a tabela 2:

Resultado do Teste	Doe	TOTAL		
Resultado do Teste	Presente	Ausente	TOTAL	
Positivo	a	b	a+b	
Negativo	С	d	c+d	
TOTAL	a+c	b+d	a+b+c+d	

Tabela 2 – Avaliação da sensibilidade e especificidade de um teste diagnóstico

A sensibilidade de um teste é dada pela expressão:

$$S = \frac{a}{a+c} \tag{13}$$

Já a especificidade pode ser calculada:

$$E = \frac{d}{b+d} \tag{14}$$

Ao solicitar um teste diagnóstico, deve-se levar em conta a sensibilidade e a especificidade. Entretanto, dado que o exame foi realizado qual a probabilidade de um resultado positivo ter realmente identificado a doença? A probabilidade de doença, dados os resultados de um teste diagnóstico é denominada valor preditivo do teste que pode ser dividido em:

Valor Preditivo Positivo (VPP) é a proporção de verdadeiros positivos entre todos os indivíduos com teste positivo. Expressa a probabilidade de um paciente com o teste positivo ter a doença e é definida pela equação:

$$VPP = \frac{a}{a+b} \tag{15}$$

Valor Preditivo Negativo é a proporção de verdadeiros negativos entre todos os indivíduos com teste negativo. Expressa a probabilidade de um paciente com o teste negativo não ter a doença é definido por:

$$VPN = \frac{d}{c+d} \tag{16}$$

Quanto mais sensível o teste, melhor seu valor preditivo negativo, em função da redução do número de resultados falsos negativos. Por outro lado, quanto mais específico o teste, melhor o seu valor preditivo positivo, em função da redução do número de resultados falsos positivos (MEDRONHO, 2009).

Outra forma de se avaliar os testes diagnósticos é o cálculo da razão de verossimilhança (*likelihood ratio*), que é definida com a razão entre a probabilidade de um determinado resultado de um teste diagnóstico em indivíduos portadores da doença e a probabilidade do mesmo resultado em indivíduos sem a doença.

Para um teste dicotômico (positivo/negativo), a razão de verossimilhança é calculada para o resultado positivo e para o resultado negativo através da Razão de Verossimilhança para o teste positivo (RV+) e da Razão de Verossimilhança para o teste negativo (RV-).

A RV+ é a razão entre a sensibilidade e o complemento da especificidade. Ela expressa quantas vezes é mais provável encontrar um resultado positivo em pessoas doentes, quando comparado a pessoas não doentes. Quando um determinado teste possui uma RV+ elevada, melhor é o seu desempenho, sobretudo em relação à especificidade.

A RV- é a razão entre o complemento da sensibilidade e a especificidade. Expressa quantas vezes é mais provável encontrar um resultado negativo em pessoas doentes quando comparados a pessoas não doentes. Quanto menor for o RV- de um teste, melhor é o seu desempenho (ROUQUAYROL; ALMEIDA FILHO, 2003).

Uma forma de expressar graficamente a relação entre a sensibilidade e a especificidade é a curva ROC (receiver operator characteristic curve). Ela é de fundamental importância quando os testes diagnósticos produzem uma resposta sob a forma de uma variável categórica. Neste caso, emprega-se uma regra de decisão baseada em buscar uma ponte de corte que resume tal quantidade em uma resposta dicotômica, de forma que um indivíduo com mensurações menores ou iguais ao ponto de corte é classificado como não doente e, analogamente, um indivíduo com uma resposta maior que o ponto de corte é classificado como doente (MARTINEZ; LOUZADA NETO; PEREIRA, 2003).

A curva ROC foi desenvolvida no contexto de detecção de sinais eletrônicos e problemas com radares, durante a segunda Guerra Mundial. Seu objetivo era quantificar a habilidade dos operadores dos radares em distinguir a diferença entre um sinal de um ruído. Já a partir da década de 1960, curvas ROC foram utilizadas em psicologia experimental, e nos anos 70, a metodologia amplamente se disseminou em vários ramos da pesquisa biomédica. Na área da terapia intensiva, diversos estudos têm utilizado essa metodologia para avaliação da confiabilidade de modelos preditivos de mortalidade, comparação entre eles ou no valor prognóstico de marcadores biológicos como o lactato sérico (ZANON *et al*, 2008; KOLISKI *et al*, 2008).

A construção da curva ROC como demonstrado no Gráfico 1, é realizada colocandose os valores da sensibilidade (proporção de verdadeiros positivos) nas ordenadas (eixo Y) e o complemento da especificidade (1 – especificidade), ou seja, a proporção de falsos positivos, nas abscissas (eixo X) para diferentes pontos de corte (MEDRONHO, 2009).

A interpretação da curva ROC se dá pela observação da curvatura. Quanto mais próxima a curva estiver do canto superior esquerdo do gráfico, melhor será o poder discriminatório do teste diagnóstico e quanto mais distante, até o limite da diagonal do gráfico, pior será o seu poder de discriminação entre doentes e não doentes (PAGANO, 2008).

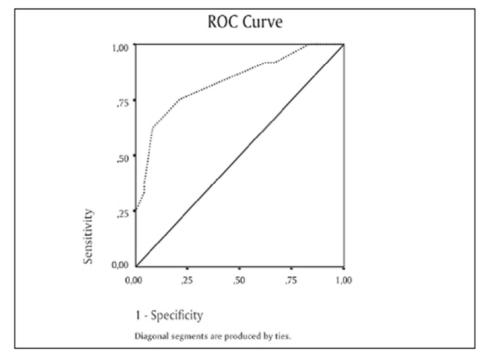


Gráfico 1 - Gráfico da Curva ROC

Fonte: Farah; Amaral, 2003.

A Curva ROC pode servir como orientação para a escolha do melhor ponto de corte de um teste que, em geral, localiza-se no extremo da curva próximo ao canto superior esquerdo do gráfico. Uma das formas de identificação do melhor ponto de corte é o índice de Youden. O índice de Youden maximiza a distância vertical da linha de igualdade para o ponto [x, y], onde "x" representa 1-especificidade e "y" representa a sensibilidade. O ponto encontrado nesse critério é o mais distante da linha da igualdade (diagonal), onde a soma da sensibilidade e da especificidade é máxima. Esse critério é o mais comumente usado para definição do ponto de corte ótimo da curva ROC, pois desta forma consegue-se refletir a intenção de maximizar a taxa de classificação correta sendo também fácil de calcular (HOSMER; LEMESHOW, 2000).

Além de auxiliarem na identificação do melhor ponto de corte, elas também são muito utilizadas para comparar dois ou mais testes diagnósticos para a mesma doença. Nesse caso, o poder discriminatório do teste, ou seja, a acuraria global pode ser mensurado pelo cálculo da área sob a curva ROC, quanto maior for a área, tanto melhor será o teste diagnóstico (MARTINEZ; LOUZADA NETO; PEREIRA, 2003).

O Coeficiente Kappa, estatística K ou valor K pode ser definido como uma medida de associação usada para descrever e testar o grau de concordância (confiabilidade e precisão) em classificações (PERROCA; GAIDZINSKI, 2003).

O coeficiente kappa varia de 0 a 1, ou seja, quanto maior a concordância, mais perto da unidade estará o kappa. A vantagem usualmente reconhecida no coeficiente Kappa é sua capacidade de remover da concordância percentual aquelas concordâncias que provavelmente foram devidas ao acaso, trazendo uma distribuição mais global das condições dentro dos indivíduos examinados (PITANGA; LESSA, 2004).

A utilização do valor K na área de saúde é bastante vasta indo desde a avaliação do treinamento de profissionais de saúde como os cirurgiões dentistas observando-se a confiabilidade dos diagnósticos entre examinadores, ao risco coronariano em indivíduos internados em UTI, passando também pela análise da concordância dos diagnósticos de atestado de óbitos em crianças (BRASIL, 2001; MENEZES; SANTOS, 1999; PITANGA; LESSA, 2004).

A estatística K é definida pela fórmula abaixo:

$$K = (Po - Pe) / 1 - Pe$$

Onde:

Po = proporção de concordâncias observadas

Pe = proporção de concordâncias esperadas

A interpretação do coeficiente Kappa é definida de acordo com a Tabela 3:

Tabela 3 – Interpretação do Coeficiente Kappa

Valor de Kappa	Concordância
0	Pobre
0 – 0,20	Ligeira
0,21 – 0,40	Considerável
0,41 - 0,60	Moderada
0,61 - 0,80	Substancial
Acima de 0,80	Excelente

Fonte: Peres; Traebert; Marcenes, 2001.

CAPÍTULO 4

METODOLOGIA

4.1 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo de campo, longitudinal com abordagem quantitativa. A pesquisa quantitativa caracteriza-se pelo emprego da quantificação tanto no processo de coleta de dados quanto na utilização de técnicas estatísticas para o tratamento dos mesmos. Tem como principal qualidade a precisão dos resultados, sobretudo utilizados em estudos descritivos, que procuram descobrir e classificar a relação de casualidade entre as variáveis da hipótese estabelecida, bem como estabelecer a casualidade entre os fenômenos (SOUZA; LEITE, 2009).

4.2 LOCAL DE ESTUDO

A pesquisa foi realizada na Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Regional de Patos (HRP), durante o período de abril a outubro de 2011. Esta instituição está situada na cidade de Patos, no Sertão da Paraíba, a 300 km da capital João Pessoa – PB, sendo um município de médio porte com população predominantemente urbana, totalizando 99.255 habitantes (IBGE, 2006).

A Unidade de Terapia Intensiva do HRP iniciou suas atividades em outubro de 1992 e possui atualmente seis leitos, atendendo exclusivamente indivíduos adultos. É uma UTI geral por receber pacientes acometidos por diversas patologias distintas como indivíduos vítimas de doenças cardíacas, respiratórias, acidentes, distúrbios metabólicos, dentre outras. Conta com uma equipe formada por dez médicos, sete enfermeiros, sete fisioterapeutas, vinte e um técnicos de enfermagem, além de pessoal de apoio como recepcionista e auxiliar de serviços gerais.

Por ser uma região pólo, a cidade de Patos recebe pacientes oriundos de várias microrregiões do estado da Paraíba e também de estados vizinhos como Rio Grande do Norte e Pernambuco. O HRP é, portanto, um serviço de referência para as microrregiões do Vale do Piancó, Vale do Sabugi e Alto sertão da Paraíba e do Seridó no Rio Grande do Norte, bem como de municípios fronteiriços com o estado de Pernambuco como Santa Terezinha, dentre outros. Sendo atendida nesse serviço uma população aproximada de 500 mil habitantes.

4.3 CASUÍSTICA

Os dados foram coletados a partir dos prontuários de todos os indivíduos em internação na referida UTI no período de março a outubro de 2011, perfazendo um total de 113. A amostra foi composta pelos prontuários de todos os pacientes que apresentaram todos os critérios de inclusão da pesquisa, num total de 100 indivíduos. A abordagem de amostragem utilizada foi por conveniência. Segundo Dyniewicz (2009), a amostra por conveniência é aquela em que o pesquisador delimita a população para que todos os elementos que comporão a amostra estejam dentro dos critérios de inclusão.

Fizeram parte do estudo aqueles indivíduos que obedeceram aos seguintes critérios de inclusão: possuir idade superior ou igual a 15 anos, estar internado na UTI do HRP durante o período de coleta dos dados, possuir em seus prontuários os registros de todas as variáveis de interesse no estudo, coletadas a partir de instrumento próprio confeccionado pelo pesquisador. Foram excluídos da pesquisa todos os indivíduos que não atenderam a esses critérios.

4.4 COLETA DOS DADOS

Para realização do estudo foi utilizado um questionário, elaborado pelo pesquisador (Apêndice A), que continha dados gerais do paciente, como idade e sexo, o diagnóstico inicial ao ser admitido na UTI e variáveis clínicas e bioquímicas como, Temperatura axilar mínima (TAM) e máxima (TAMX) registrada nas 24 horas anteriores à coleta, frequência cardíaca (FC) e respiratória (FR), concentração sanguínea de gás carbônico (PCO₂) e de oxigênio (PO₂), níveis séricos de lactato (LAC), sódio, potássio, contagem de leucócitos totais (LT) e de bastonetes (Bast), resultado da hemocultura, número de dias de internação na UTI (Dias de UTI), uso de antibioticoterapia e alterações ocorridas no tratamento durante o período de internação. Todas as variáveis analisadas foram escolhidas com base na literatura pertinente a temática.

Os dados foram coletados exclusivamente pelo pesquisador, sempre pelo período da manhã, por volta das 8 horas. A adoção dessa medida se dá como forma de se reduzir a possibilidade de vieses de aferição com a padronização da coleta. Justifica-se também por ser no período matutino que ocorre a troca de profissionais plantonistas da unidade, tornando-se mais fácil o acesso das informações daqueles pacientes admitidos durante todo o dia anterior, inclusive no plantão noturno.

Para coleta das variáveis: idade, sexo, diagnóstico inicial ao ser admitido na UTI, número de dias de internação na UTI, uso de antibioticoterapia, dias de diagnóstico clínico de sepse e alterações ocorridas no tratamento durante o período de internação, temperatura axilar, frequência cardíaca e respiratória foram utilizados os registros contidos no prontuário do paciente.

Para a mensuração da concentração sanguínea de gás carbônico (PCO₂) e de oxigênio (PO₂) foi realizada a gasometria arterial do paciente, utilizando o gasômetro modelo TI500 disponível na UTI. A contagem de leucócitos totais e de bastonetes foi realizada com base no leucograma e os resultados anotados no prontuário do paciente.

4.5 ANÁLISE DOS DADOS

Após a coleta, os dados foram tabulados em planilha do programa Excel ® for Windows, versão 2007, e analisados utilizando-se o software SPSS (Statistical Package of the Social Sciences), versão 19.0 Teste, disponível gratuitamente pela IBM corporation. Inicialmente, as variáveis foram categorizadas da seguinte maneira: zero "0" para ausência do fator esperado e um "1" para a presença. Desta feita, após a categorização as mesmas ficaram distribuídas conforme a tabela 4.

Tabela 4 – Valores das variáveis no Modelo Logístico

Variável Analisada	Valor "0"	Valor "1"
TAM	Se > 36° C	Se < 36° C
TAMX	Se < 38° C	$Se > 38^{\circ} C$
FC	Se < 90 bpm	Se > 90 que bpm
FR	Se < 20 irpm	Se > 20 irpm
LAC	Se < 2 mmol/L	Se > 2 mol/mml
Sódio	Se entre 136-145 mmol/L	Se outro valor
Potássio	Se entre 3,5-5,0 mmol/L	Se < 3,5 mmol/L
PCO ₂	Se < 45 mmHg	Se > 45 mmHg
PO_2	Se entre 80-100 mmHg	Se outro
LT	Se < 12.000	Se > 12.000
Bastonetes	Se < 10%	Se > 10%
Segmentados	Se < 7.000	Se > 7.000
Cultura	Se negativa	Se positiva
Diagnóstico de Sepse	Se negativo	Se positivo

Foi considerada como variável resposta ou dependente o resultado da hemocultura por ser esse considerado o padrão-ouro para identificação da sepse e as demais variáveis como independentes. Para determinar quais variáveis independentes possuíam significado estatístico para determinação da presença ou não de sepse, realizou-se o teste Qui-quadrado (χ^2) entre as variáveis, sendo considerado um nível de significância de 5%, ou seja, p-valor <0.05.

Construiu-se a escala de risco relativo de cada uma das variáveis que apresentaram significado estatístico para o modelo logístico e a partir do cálculo do risco foi desenvolvido o "peso" que cada fator desempenhou no desfecho da doença. O peso atribuído foi utilizado posteriormente para determinação da variável ESCORE que indica a contribuição global das variáveis analisadas para surgimento do desfecho Sepse, sendo determinado numa escala numérica de 0 a 100 para melhor compreensão da sua importância clínica (MEDRONHO, 2009).

Após a determinação dos valores da variável ESCORE, foi construída a Curva ROC para testar a relação entre esta variável e o padrão-ouro e, desta forma, avaliar a relação entre elas.

A partir da definição das coordenadas da curva ROC procedeu-se o cálculo do ponto de corte ideal para caracterizar quais indivíduos apresentam probabilidade de desenvolver ou não a sepse. A determinação do Ponto de Corte da Curva ROC foi realizada a partir do índice de Youden, conforme descrita por Schisterman *et al*,(2005).

Por fim, avaliou-se o grau de concordância entre os diagnósticos realizados pelo modelo de decisão apresentado e o real dos dados analisados, utilizando do coeficiente Kappa tendo o mesmo apresentado grau de concordância excelente.

4.6 PERFIL ÉTICO DA PESQUISA

Foi feito num primeiro momento da pesquisa a solicitação de autorização junto à direção do Hospital Regional Dep. Janduhy Carneiro, através de um ofício (Anexo A) no sentido de viabilizar a realização da mesma. Após a assinatura da folha de rosto por parte da direção da referida instituição o projeto foi encaminhado para avaliação do Comitê de Ética e Pesquisa das Faculdades Integradas de Patos (CEP/FIP), obtendo parecer favorável a sua realização sob Número: 106/2011 (Anexo B).

Desta feita, a pesquisa foi realizada respeitando os aspectos éticos contidos na Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, que regulamenta as pesquisas em seres humanos e assegura aos participantes do estudo o anonimato, a privacidade e a possibilidade de desistência em qualquer etapa da pesquisa (BRASIL, 1996). A autorização para o estudo foi manifestado pela assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido por parte do diretor da Instituição (Apêndice B).

CAPÍTULO 5

RESULTADOS

5.1 PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS INDIVÍDUOS PARTICIPANTES DO ESTUDO

Nesta seção iremos apresentar os resultados do presente estudo iniciando pela descrição dos dados epidemiológicos dos participantes. Nosso estudo contou com a participação de 113 indivíduos de ambos os sexos, internados na UTI geral do Hospital Regional de Patos-PB. As informações foram colhidas a partir dos dados contidos nos prontuários dos pacientes. Dos 113 indivíduos pesquisados, 13 não puderam ser inseridos no estudo, devido a falta de informações em seus registros.

No gráfico 2, é demonstrado a distribuição dos indivíduos quanto ao gênero. Pode-se observar que dos 100 participantes, 63% eram do gênero masculino e 37% do feminino, havendo, portanto, uma predominância do gênero masculino entre os membros do estudo.

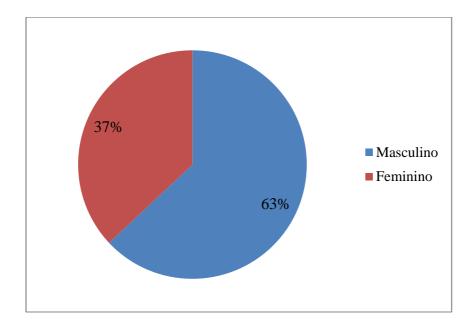


Gráfico 2 – Distribuição dos participantes do estudo quanto ao gênero. Patos-PB, 2011

No gráfico 3 está apresentada a distribuição dos participantes quando ao diagnóstico inicial (admissional) na UTI. Embora alguns indivíduos apresentassem mais de um diagnóstico admissional, para esta análise foram considerados apenas o diagnóstico principal, ou seja, aquele que justificou a necessidade de internação na unidade. Ao verificar-se o gráfico, constata-se que os diagnósticos mais prevalentes foram: Pós-operatório imediato com 19%, Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) com 17%, Acidente Vascular Encefálico Isquêmico (AVEI) com 13 % e Insuficiência Renal Aguda (IRA) com 11% dos casos analisados.

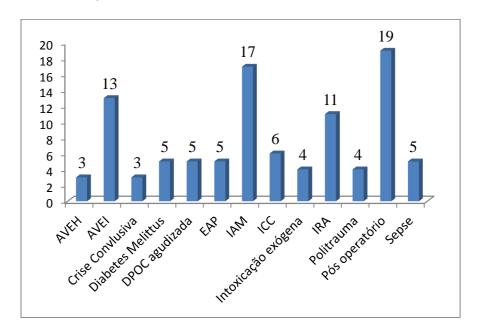


Gráfico 3 – Diagnóstico inicial dos indivíduos internados na UTI. Patos-PB, 2011

Os dados relativo à idade dos particpantes da pesquisa encontram-se representados no gráfico 4. A idade dos indivíduos variou entre 15 a 93 anos, com média de 62,5 anos e desvio padrão de \pm 9,23. Nota-se também que as faixas etárias que apresentaram maior número de pacientes admitidos foram entre 61 a 70 anos com 31% e entre 51 a 60 anos com 27% do total.

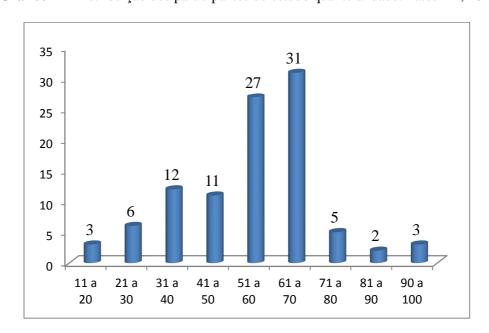


Gráfico 4 – Distribuição dos participantes do estudo quanto a idade. Patos-PB, 2011

Com relação ao diagnóstico da sepse, dos 100 participantes da pesquisa 18 tiveram o diagnóstico clínico da síndrome o que nos fornece uma prevalência de 18%. Contudo, entre esses pacientes diagnosticados, apenas 14 ou o equivalente a 77,8% dos casos o resultado da hemocultura confirmou a presença de micro-organismo patogênico. Os agentes infecciosos encontrados na hemocultura foram *Klebsiella pulmonare, Pseudomonas s.p. e E. Colli*, com 9,7 e 2 casos respectivamente. Os dados referentes ao tipo de micro-organismo presente na cultura estão no gráfico 5:

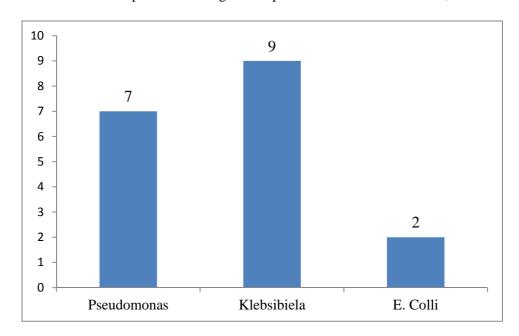


Gráfico 5 – Tipo de micro-organismo presente na cultura. Patos-PB, 2011

Outra variável analisada foi o número de dias de internamento dos indivíduos na UTI. Os dados demonstram que ocorreu uma variação entre 1 a 56 dias, com uma média de 6,8 dias e desvio padrão de ± 9,4. No gráfico 6 é apresentada essa distribuição, onde pode-se ver que 73% dos participantes permaneceram até 5 dias internados, 14% entre 6 a 10 e apenas 13% permaneceram mais de 10 dias na unidade.

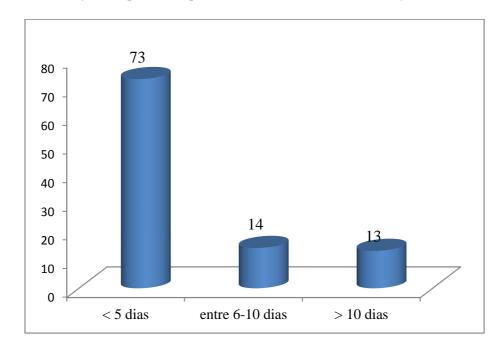


Gráfico 6 - Distribuição dos pacientes quanto ao número de dias de internação. Patos-PB, 2011

Os pacientes internados nas UTI devido ao seu quadro grave, geralmente são submetidos a diversas modalidades terapêuticas invasivas ou não, dentre elas, está a utilização de antibióticos. A utilização desta modalidade terapêutica desde o inicio do período de internação, foi observada na nossa pesquisa e pode-se constatar que 81% dos indivíduos internos na unidade fizeram uso de algum tipo de antibiótico e em 19% não utilizaram, conforme pode ser observado no gráfico 7.

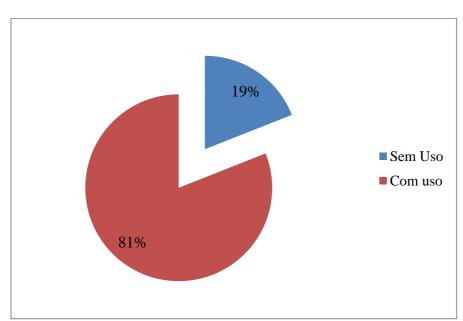


Gráfico 7 - Distribuição dos participantes do estudo quanto ao uso de antibiótico. Patos-PB, 2011

Na prática clínica diária é comum o profissional de saúde reavaliar o tratamento proposto aos seus pacientes com objetivo de determinar se a resposta terapêutica está ou não adequada. Neste sentido, nosso estudo analisou a ocorrência de alterações no tratamento administrado aos indivíduos assistidos pela UTI. Verificou-se que em 88% dos indivíduos não ocorreu alteração na conduta terapêutica administrada e que em 12% essa mudança occorreu, como pode ser visualizado através do Gráfico 8.

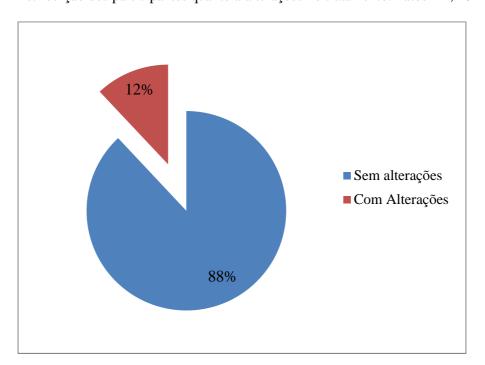


Gráfico 8 - Distribuição dos participantes quanto a alterações no tratamento. Patos-PB, 2011

5.2 MODELO PREDITIVO PARA DIAGNÓSTICO DA SEPSE EM UTI

Agora passaremos a apresentar o procedimento estatístico desenvolvido para fornecer um modelo de decisão probabilístico para o diagnóstico precoce da sepse. Como já comentado anteriormente diversas metodologias têm sido colocadas para realizar previsões estatísticas. Entretanto, nesse estudo utilizaremos como base a regressão logística binária para construção do modelo preditivo. Com esse intuito, inicialmente realizou-se um teste de associação entre as variáveis estudadas, para tanto se utilizou o teste estatístico Qui-quadrado (χ^2), com um nível de significância de 5%.

Dentre os fatores analisados e apresentados na tabela 5, os que apresentam o p- valor < 0,05, e, portanto, são estatisticamente significativas foram as variáveis temperatura axilar mínima, temperatura axilar máxima, lactato, potássio, pressão parcial de gás carbônico, contagem de leucócitos totais, número de bastonetes e de segmentados. O p-valor da variável

frequência respiratória foi de 0,052 discretamente maior que o nível de significância determinado inicialmente, entretanto, devido a sua importância clínica no diagnóstico da patologia a mesma foi mantida na análise da regressão logística.

A variável tipo de micro-organismo, dias de internação na UTI e alterações no tratamento foram excluídas por não servirem para o diagnóstico clínico imediato (admissional), uma vez que seus valores só serão conhecidos a *posteriori*, a admissão do indivíduo na UTI, podendo sua manutenção no modelo logístico ser considerado com um fator de confundimento. Posteriormente o valor de concordância entre o diagnóstico clínico da sepse e o resultado da cultura foi avaliado através do coeficiente de Kappa e será demonstrado.

Desta feita, o Modelo de RL binário, teve como variável resposta o padrão-ouro para o diagnóstico da sepse que, de acordo com a literatura apresentada, é o resultado da hemocultura e como variáveis explicativas a temperatura axilar mínima, temperatura axilar máxima, a frequência respiratória, o lactato, nível sérico de potássio, a PCO₂, o número de leucócitos totais, número de bastonetes e segmentados.

Contudo, após a inserção de todas as variáveis explicativas foi realizado o ajuste do modelo logístico, em que se retirava uma variável independente por vez e se observava a qualidade da resposta apresentada. Por fim, permaneceram como significativas as variáveis Temperatura Axilar mínima e máxima, Lactato, PCO₂, Número de Leucócitos e Bastonetes, como pode ser visto na Tabela 5.

Tabela 5 – P-valor das Variáveis do Estudo. Patos-PB, 2011

Variável	P-valor
Temperatura Mínima	< 0,001
Temperatura Máxima	0,016
Frequência Cardíaca	0,105
Frequência Respiratória	0,052
Lactato	0,014
Sódio	0,282
Sódio	0,282
Potássio	0,042
PCO2	0,005
P02	0,080
Leucócitos Totais	< 0,001
Bastonetes	< 0,001
Segmentados	< 0,001

A seguir, passaremos para análise do modelo de regressão logística adotado. Pode-se observar na tabela 6, que o modelo testado apresentou um percentual de acerto *a priori*, ou seja, sem a adição das variáveis independentes de 82%, o que indica que o modelo conseguiu determinar com precisão quando o indivíduo não apresentava sepse (verdadeiro negativo), porém, seu poder preditivo para o diagnóstico da presença da doença (verdadeiro positivo) é nulo.

Tabela 6 – Classificação do Modelo de Regressão a Priori. Patos-PB, 2011

	Teste		
Sepse	Diagnóstico Sepse		Domoontuol do gootto
	Negativo	Positivo	Percentual de acerto
Diagnóstico negativo	82	0	100%
Diagnóstico positivo	18	0	0%
Percentual de acerto	100	0	82%

Para avaliar a capacidade preditiva do modelo testado utilizou-se a estatística do Omnibus Tests do Modelo Logístico, que testou a hipótese de que todos os coeficientes da equação logística são nulos, o resultado do teste está descrito na tabela 7.

Tabela 7 – Omnibus Tests do Modelo Logístico. Patos-PB, 2011

	χ^2	df	Sig.
Step	87,007	6	<,0001
Block	87,007	6	<,0001
Model	87,007	6	<,0001

Na avaliação sumária do modelo, demonstrada na tabela 8, temos a apresentação dos valores do Cox & Snell R Square de 0,589 e o Nagelkerke R Square com valor de 0,952. Esses testes são considerados pseudos R² e procuram indicar a proporção das variações ocorridas no log da razão de chance. Vê-se também o valor calculado para o Teste de Hosmer e Lemeshow que avalia o grau de acurácia do modelo logístico que nesse caso foi de 0,999.

Tabela 8 – Avaliação Sumária do Modelo. Patos-PB, 2011

		Cox & Snell R	Hosmer-	Nagelkerke R
Step	-2 Log likelihood	Square	Lemeshow	Square
	7,271	,589	,999	,952

Com a inserção das variáveis independentes no modelo logístico, pode-se mensurar se ocorreu ou não alteração no seu poder preditivo. Na tabela 9, observa-se que o percentual

de acerto *a posteriori*, ou seja, com a inserção das variáveis independentes chegou a 98%. O mais importante a ser detectado é que anteriormente o modelo conseguia identificar com 100 % de precisão os resultados verdadeiros negativos, porém, seu poder preditivo para o diagnóstico da presença da doença era nulo. Com a inserção das variáveis independentes a especificidade do modelo caiu para 98,8%, contudo, a sua sensibilidade aumentou para 94,4%.

Tabela 9 – Classificação do Modelo após inserção das variáveis independentes. Patos-PB, 2011

	Predição		
Observação	Diagnóstico Sepse		Percentual de acerto
	Negativo	Positivo	rercentual de acerto
Diagnóstico negativo	81	1	98,8%
Diagnóstico positivo	1	17	94,4%
Percentual de acerto	82	18	98%

Para confecção do modelo logístico, é necessária a determinação dos valores dos coeficientes β de cada variável, o que pode ser visto na tabela 10.

Tabela 10 – Valores de β Para as Variáveis do Modelo Logístico. Patos-PB, 2011.

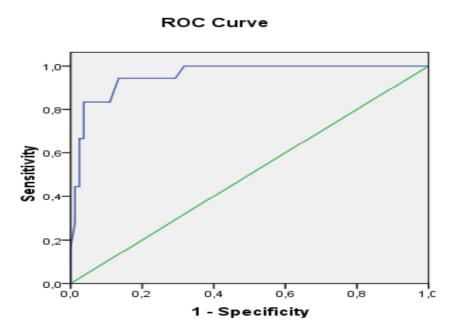
Variável	Valor de β	p-valor
Temperatura mínima	35,845	< 0,001
Temperatura máxima	18,738	0,010
Lactato	18,408	< 0,001
PCO_2	0,467	0,003
Leucócitos totais	16,488	< 0,001
Bastonetes	56,592	< 0,001
Constante	-54, 193	< 0,001

A partir dos valores apresentados acima a equação logística do modelo testado ficou determinada por:

$$\ln\left(\frac{\pi_{\rm i}}{1-\pi_{\rm i}}\right) = -54,19 + 35,85 \text{ TAM} + 18,74 \text{ TAMX} + 18,41 \text{ Lac} + 0,47 \text{ PCO2} + 56,6 \text{ Bast} \\ + 16,49 \text{ LT}$$

Para determinação da curva ROC, foi realizada a comparação entre o padrão-ouro e variável ESCORE como descrito anteriormente. O gráfico apresentou área sob a curva de 0,946 (Figura 1).

Figura 1 – Curva ROC entre o padrão-ouro e o Escore. Patos-PB, 2011



Diagonal segments are produced by ties.

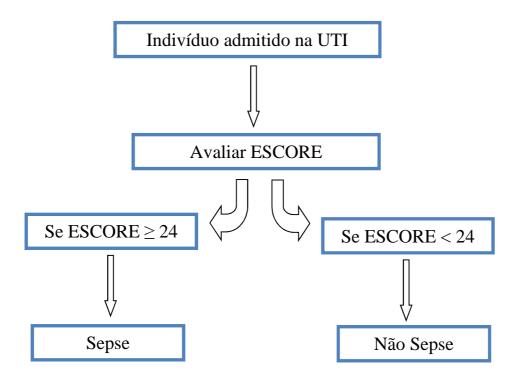
Com base nos dados das coordenadas da curva ROC apresentados na tabela 11 e utilizando-se o Índice de Youden também descrito anteriormente foi possível determinar o ponto de corte ideal para o diagnóstico da presença ou não de sepse. Portanto, ficou determinado como ponto de corte ideal o valor 24.

Tabela 11 – Coordenadas da Curva ROC

Positivo se ≥ 1	Sensibilidade	1 - Especificidade
-1	1	1
3,5	1	0,598
8	1	0,463
10	1	0,378
13,5	1	0,366
18,5	1	0,354
24	1	0,195
27,5	0,889	0,183
29	0,889	0,134
31	0,889	0,122
33	0,889	0,098
38,5	0,833	0,098
44	0,778	0,098
49,5	0,722	0,085
55	0,722	0,073
58	0,722	0,061
62,5	0,667	0,061
65,5	0,556	0,061
69	0,5	0,037
72,5	0,444	0,037
74	0,389	0,037
76	0,389	0
78	0,333	0
80	0,278	0
84,5	0,222	0
90,5	0,056	0

Com o conhecimento do ponto de corte ideal foi possível a elaboração da regra de decisão para o diagnóstico da sepse segundo o modelo estudado, que ficou assim determinada, como demonstrado na figura 2.

Figura 2 – Fluxograma de decisão para o diagnóstico da Sepse em UTI. Patos-PB, 2011



Uma vez determinados o modelo logístico, o ponto de corte ideal para a classificação dos indivíduos e a regra de decisão que define os indivíduos como portadores ou não de sepse fica a pergunta: será que essas informações são realmente confiáveis para o diagnóstico da síndrome? Ou estamos diante de mais um modelo estatístico teórico com pouca ou nenhuma aplicação na prática clínica de fato?

Para solucionar esse questionamento só nos restava uma saída: comparar o desempenho do modelo aqui proposto com o existente. Contudo, não existe um modelo próprio para previsão do diagnóstico da sepse com já discutirmos, de fato só nos restou uma alternativa: na prática clínica o diagnóstico da sepse é realizado a partir de dados clínicos e a realização da hemocultura que é considerada o padrão- ouro para confirmar ou excluir o diagnóstico, muito embora não apresente uma sensibilidade maior que 85%.

Diante da situação resolvemos realizar a comparação do desempenho do modelo aqui proposto com a hemocultura utilizando o cálculo da Sensibilidade, Especificidade, do Valor Preditivo Positivo e Negativo, da Razão de Verossimilhança Positiva e Negativa e do coeficiente Kappa já explicados no texto.

Podemos observar na tabela 12, que se obteve uma Sensibilidade de 98,8%, uma Especificidade de 94,4%, o Valor Preditivo Positivo foi de 98,8% e o Negativo de 94,4%, a

Razão de Verossimilhança Positiva 17,8 e a Negativa de 0,0; já o Coeficiente Kappa para comparação do percentual de concordância entre o padrão-ouro e o modelo apresentado foi 0,93; enquanto esses valores quando comparados o Padrão-ouro com o diagnóstico clínico da sepse foram de 95,1%; 77,8%; 95,1%; 77,8%; 4,3; 0,1 e 0,73 respectivamente, demonstrando que o modelo apresentado é confiável.

Tabela 12 – Comparação da confiabilidade do Modelo testado, Patos-PB, 2011

	Modelo Testado/Padrão-Ouro	Diagnóstico Clínico/ Padrão- Ouro
Sensibilidade	98,8	95,1
Especificidade	94,4	77,8
Valor Preditivo Positivo	98,8	95,1
Valor Preditivo Negativo	94,4	77,8
Razão de Verossimilhança		
Positiva	17,8	4,3
Razão de Verossimilhança		
Negativa	0,0	0,1
Coeficiente Kappa	0,93	0,73

CAPÍTULO 6

DISCUSSÃO

O conhecimento da história natural de uma patologia é de fundamental importância para a sua prevenção e cura. Nas últimas décadas o número de casos de sepse vem aumentando de forma assustadora vitimando milhares de pessoas em todo o mundo. Entretanto, acredita-se que o aumento da incidência da síndrome está diretamente relacionado a três fatores:

Primeiro, o acesso a serviços de saúde mais bem preparados que prestam assistência de maior complexidade aos seus clientes tornando possível a manutenção da vida mesmo em condições pouco satisfatórias.

Segundo, a realização de procedimentos invasivos como acessos venosos centrais, ventilação mecânica invasiva dentre outros, que diminuem as linhas de defesa do organismo favorecendo a penetração de micro-organismos patogênicos que irão infectar o indivíduo.

Terceiro, o desenvolvimento de resistência aos antibióticos largamente utilizados no dia a dia das UTI, por parte dos micro-organismos comumente presentes nessas unidades e que têm sua via de penetração facilitada pelos procedimentos invasivos.

Diante deste contexto, é necessário encontrar formas de prevenir o surgimento da sepse ou, quando não for possível a prevenção, realizarmos o diagnóstico precoce a fim de mitigar as consequências deletérias por ela causada.

Entre os 100 indivíduos pesquisados constatou-se um predomínio do gênero masculino com 63% do total. Esses achados são condizentes com outros estudos realizados em unidades de terapia intensiva no Brasil como o de Lima *et al* (2007), que encontraram um percentual de 54,9% de internos do gênero masculino.

Com relação ao diagnóstico inicial, pode-se observar que os participantes do estudo tinham diagnóstico de diferentes áreas da clínica e cirurgia o que se deve ao aspecto generalista da UTI analisada. Koury; Lacerda; Barros Neto (2007), ao estudarem uma unidade de cuidados intensivos geral observaram que as causas mais frequentes de internação eram hipertensão arterial sistêmica com 15% dos diagnósticos, infarto agudo do miocárdio com 12,5%, insuficiência renal aguda e crônica com 10% e acidente vascular encefálico com 7,5%.

Ao analisar a idade dos membros da amostra, observou-se que 41% dos indivíduos tinham mais de 60 anos, o que segundo Machado *et al* (2009) pode ser explicado pelo fato de que o Brasil, assim como nos países desenvolvidos, está ocorrendo o fenômeno conhecido como transição demográfica, resultante da diminuição na taxa de natalidade e do aumento da longevidade da população. Como consequência, é cada vez maior o número de pacientes idosos internados nas Unidades de Terapia Intensiva (MACHADO *et al.*, 2009).

A incidência de sepse na unidade pesquisada foi de 18%. Contudo, esse valor que a princípio parece ser muito elevado encontra-se dentro dos parâmetros de incidência da síndrome relatados mundialmente. De acordo com Carvalho; Trota (2003), as taxas de sepse relatadas na literatura podem variar de acordo com as características de cada local e a complexidade dos procedimentos realizados, podendo haver situações nas quais sua incidência chegue de 10 a 16%, como em alguns países da Europa e nos Estados Unidos ou mesmo níveis extremante altos como em torno de 27 a 33% em nações pouco desenvolvidas.

Após a realização da hemocultura três diferentes micro-organismos foram identificados nos sujeitos do estudo a *Klebsiella Pneumoniae, pseudômonas s.p e Escherichia coli*, segundo dados de Figueiredo *et al.* (2009) e Vieira *et al.* (2009) os principais agentes causadores da sepse em pacientes de UTI são a *Escherichia coli*, *e o pseudômonas aeruginosa* com 18,55 e 15,5% do total de indivíduos infectados.

No ambiente hospitalar, principalmente nas UTI onde os pacientes são submetidos a inúmeros procedimentos invasivos quanto maior for a permanência neste setor, maior a probabilidade do desenvolvimento de processos infecciosos decorrentes de agentes microbiológicos oportunistas.

Estudo realizado por Weber *et al* (2009), demonstrou que um período de internação maior que 72 horas em UTI está associado a um risco 1,88 maior de óbito decorrente de infecções graves. Entretanto, em nossa pesquisa não foi revelada relação direta entre o tempo de internação e o surgimento da sepse, fato esse que pode ser explicado pelo intenso controle de normas e rotinas da unidade estudada o que contribui para diminuição do risco de contaminações.

Um dos grandes problemas enfrentados atualmente pela medicina é a multirresistência microbiana que acaba levando ao uso de drogas cada vez mais potentes e onerosas para os serviços de saúde, sobretudo os serviços públicos. O uso racional de antibióticos não apenas diminui custos, mas, principalmente preserva a vida dos indivíduos infectados. Seu uso indiscriminado levou ao surgimento de cepas resistentes que ceifam vidas diariamente muito afora.

Estudos feitos por Makhoul *et al.*(2002) e Batista *et al.*(2009) apontaram que a administração não criteriosa de antibióticos aos pacientes internos em UTI neonatal e de idosos respectivamente, foi um dos principais fatores relacionados com o surgimento de sepse devido a organismos multirresistentes. Esses mesmos autores demonstraram em suas pesquisas que a ocorrência de modificações no tratamento desses pacientes sem a adoção de

medidas criteriosas como o antibiograma aumenta em até 2,23 vezes a chance do desenvolvimento da sepse

Os dados deste estudo, demonstraram que 81% dos participantes fizeram uso de antibióticos durante o período de internação, tendo em muitos casos o início da administração dos mesmos ocorrido desde o primeiro dia de internação na unidade, sem, portanto o conhecimento do resultado hemocultura e, consequentemente, do antibiograma. Esse fato poderá ter contribuído para um aumento da incidência de casos diagnosticados de sepse por levar ao desencadeamento de resistência microbiana.

A possibilidade de prever com exatidão os prognósticos, como a mortalidade dos pacientes, ou a qualidade de vida futura de um indivíduo é especialmente importante porque ela pode servir para orientar as decisões individuais ou de grupo. A compreensão dos elementos importantes que entram no desenvolvimento de um modelo de previsão prognóstica pode ajudar aos profissionais de saúde a utilizarem esses instrumentos na prática cotidiana. Na medida em que os métodos para prever os prognósticos individuais sejam validados e mais amplamente aceitos. O conhecimento da estatística e da medicina baseada em evidência trouxe o suporte necessário para uma nova era de índices matematicamente comprovados como eficazes.

No presente estudo procurou-se analisar a influência de diversas variáveis clínicas para definição do diagnóstico precoce da sepse. Os dados da tabela 5 demonstram que as variáveis que apresentaram valor estatístico para determinação do modelo preditivo para a doença foram a temperatura axilar mínima e máxima, a pressão parcial de gás carbônico, a concentração sérica de lactato, a contagem de leucócitos e o número de bastonetes. Contudo, podemos nos perguntar como interpretar clinicamente essas informações?

O processo de controle da temperatura corporal é bastante complexo mediado principalmente pelo hipotálamo através das áreas de produção, conservação e dissipação de calor. A temperatura se mantém estável graças ao equilíbrio entre a produção e a perda de calor pelo corpo. A produção de calor ocorre pela realização de reações químicas necessárias ao processo digestivo e pela contração dos músculos esqueléticos. A perda de calor se dá quando a temperatura ambiente está abaixo da temperatura corpórea - por irradiação, quando os objetos de diferentes temperaturas não estão em contato ou por condução quando a base de troca de calor é feita por contato direto (GUYTON; HALL, 2002).

No paciente com quadro séptico esse mecanismo de regulação corporal encontra-se alterado uma vez que a exposição ao agente infeccioso e suas repercussões sistêmicas irão levar ao comprometimento progressivo da resposta do hipotálamo às mudanças de

temperatura do meio interno do indivíduo, podendo ocorrer a elevação ou diminuição extrema da temperatura da pele do paciente. Como descrito anteriormente, para o diagnóstico da SIRS a temperatura do cliente deve apresentar-se em duas faixas distintas: menor que 36° C ou maior que 38° C.

De acordo com os dados pesquisados aqueles indivíduos que apresentaram variações da temperatura dentro das faixas citadas acima apresentaram risco significativo para o surgimento da sepse, mas, por que isso ocorreu? A resposta para essa questão é bastante complexa porém pode ser explicada por duas razões distintas: Primeiro, em uma UTI os sinais vitais são avaliados periodicamente, no caso da unidade avaliada a cada 2 horas durante todo o plantão de 24 horas. Desta feita, elevações discretas da temperatura axilar como o registro de temperatura na ordem de 35,9 ou 38,1° C, por exemplo, são registradas e notificadas automaticamente a equipe médica que providencia imediatamente a administração de procedimentos terapêuticos para o controle dessas alterações.

Segundo, durante o desenvolvimento do processo infeccioso o organismo irá alterar o metabolismo basal como forma de combater de maneira mais eficiente a injúria sofrida, com isso as reações químicas próprias do processo metabólico puderam ser retardadas ou aceleradas de acordo com as necessidades energéticas do indivíduo o que levará, consequentemente, ao incremento ou decrescimento da temperatura interna e, por conseguinte a da região axilar.

O controle da oferta de sangue pelo organismo ocorre de forma autonômica utilizando a bomba cardíaca. Entretanto, em situações de sobrecarga sistêmica como no paciente acometido por Sepse, a quantidade da oferta de sangue para os tecidos periféricos encontra-se drasticamente diminuída. São comuns distúrbios de hipoperfusão capilar decorrentes principalmente da hipotensão gerada pela resistência vascular periférica, como consequência há um aumento do trabalho da bomba cardíaca o que ocasiona reflexamente elevação da freqüência de batimento do coração (BOECHAT; BOECHAT, 2010).

O processo respiratório é controlado de duas maneiras distintas: de forma central pelo centro respiratório localizado na porção dorsal e ventral do bulbo e de maneira periférica pelos receptores carotídeos e aórticos. O controle central ocorre principalmente devido a ação dos íons H⁺ nestes centros o que ocasiona a elevação da frequência respiratória e, consequentemente, redução do desequilíbrio ácido/base existente. Já a regulação periférica ocorre pela avaliação da concentração sanguínea de oxigênio, na qual discretos decréscimos nessa concentração levam a elevação da frequência respiratória como mecanismo compensatório.

No indivíduo com sepse teremos um aumento do metabolismo geral, o que elevará a demanda de oxigênio para que as reações químicas ocorram, ademais, devido ao desequilíbrio metabólico instalado, rapidamente se instalará uma acidose metabólica que se não corrigida levará o paciente a morte. Um dos mecanismos que o corpo irá utilizar para tentar frear esse processo será o aumento da FR como forma de corrigir as alterações metabólicas existente, pelo incremento da oferta de oxigênio e eliminação do PCO₂ presente nos gases respiratórios (NORITOMI, 2009).

Diante do exposto, como consequência das alterações metabólicas decorrentes do processo séptico, o organismo irá sofrer alterações da concentração sérica de lactato e da concentração sanguínea de gás carbônico, fatos esses registrados em nossa pesquisa. Outrossim, até o presente momento não há consenso na literatura sobre o significado clínico dos componentes individuais da acidose metabólica, com exceção do lactato para o desenvolvimento da sepse, fato que acredita-se ter conseguido explicar (NORITOMI, 2009; MELO; SILVA, 2009).

Os leucócitos são as células de defesa do nosso organismo e são muito menos numerosos que os eritrócitos no sangue circulante. Eles têm origem na medula óssea e dividem-se em três classes: os granulados que constituem de 50% a 60% de todos os leucócitos e se apresentam na forma de neutrófilos, eosinófilos e basófilos (bastonetes); os linfócitos e os monócitos. Os bastonetes ocorrem no sangue normal em número muito pequeno, aproximadamente 0,5 % do total dos leucócitos, e têm como função a reparação tecidual em processos alérgicos ou inflamatórios agudos (GUYTON; HALL, 2002).

Na ocorrência de estados infecciosos como o existente durante a sepse o organismo é estimulado a elevar a produção dos leucócitos na tentativa de limitar a extensão da lesão tecidual, levando ao desenvolvimento da leucocitose. Diante do agravamento do quadro infeccioso um processo inflamatório refratário é desencadeado, visando restaurar a integridade local o que ocasionará o aumento da quantidade de bastonetes podendo seu percentual se elevar para 10 % ou mais do total das células brancas presentes no sangue.

Para avaliar a confiabilidade do modelo logístico apresentado, utilizamos diversos testes estatísticos próprios para a regressão logística como o Omnibus Tests, o Cox & Snell R Square, Nagelkerke R Square e o teste de Hosmer e Lemeshow.

O Omnibus test calculado foi < 0,0001, com esse resultado rejeitamos a hipótese nula, ou seja, podemos afirmar que a introdução das variáveis independentes contribuem para melhorar a qualidade preditiva do modelo. Isso pode ser constatado quando comparamos o

valor preditivo do modelo *a Priori e a posteriori*, no qual o seu percentual de acerto alterou-se de 82 para 98%.

O Cox & Snell R Square e o Nagelkerke R Square são considerados pseudo R Square, sendo comparado ao R-Quadrado da Regressão Linear. Os valores de 0,589 e 0,952 respectivamente, indicam que 58,9 % das variações ocorridas no log da razão de chances são explicadas pelo conjunto das variáveis independentes (TAM, PCO_{2,...,}dentre outras) e que o modelo apresentado é capaz de explicar cerca de 95,2% das variações registradas na variável dependente, o que o torna bastante confiável (CORRAR; PAULO; DIAS FILHO, 2009).

Para concluirmos a avaliação da confiabilidade do modelo de regressão logística apresentado, devemos observar o Teste de Hosmer e Lemeshow. Este teste tem o objetivo de testar a hipótese de que não há diferença significativa entre os resultados preditos pelo modelo e os observados. O valor calculado de 0,999 nos leva a aceitar a hipótese de nulidade, o que significa na prática que nosso modelo pode ser utilizado para estimar a probabilidade de um determinado indivíduo desenvolver sepse em função das variáveis independentes.

A área sob a curva ROC é uma medida do resumo usual do desempenho de um teste, uma vez que ela é estimada levando-se em consideração todos os valores da sensibilidade e da especificidade. Um teste totalmente incapaz de discriminar indivíduos doentes e não doentes teria uma área sob a curva de 0,5. Quanto maior a capacidade do teste em discriminar os indivíduos segundo dois grupos, mais a curva se aproxima do canto superior do gráfico, e a área sob a curva será próxima a 1. No presente estudo a área sob a curva foi de 0,946, o que representa uma alta capacidade de discriminação entre os indivíduos que desenvolveram a sepse e aqueles que não a apresentaram (MARTINEZ; LOUZADA NETO; PEREIRA, 2003).

Ao se observar as informações referentes à confiabilidade do modelo apresentado através da avaliação da Sensibilidade, Especificidade, VPP, VPN, da Razão de Verossimilhança Positiva (RV+) e Negativa (RV-) e do valor da Estatística K, pode-se constatar que o modelo testado demonstrou ter um excelente desempenho geral quando comparado com o padrão-ouro, podendo ser ressaltado principalmente o valor da RV+ de 17,8, o que implica dizer que, para esse ponto de corte, a chance de um teste positivo ser verdadeiro é 17,8 vezes maior que a chance de ser falso. Outro fator importante foi o valor do coeficiente Kappa ao comparar o grau de concordância entre o modelo e o padrão-ouro que demonstrou haver grau excelente de concordância. Quando comparamos o diagnóstico clínico da sepse com o padrão-ouro, obtivemos resultados satisfatórios, porém, inferiores ao do modelo testado.

Portanto, os dados analisados oferecem condições satisfatórias para inferirmos que a metodologia aplicada foi adequada e que o modelo apresentado, bem como, o ponto de corte definido tem excelente probabilidade estatística para prever o desenvolvimento de sepse em indivíduos internados em UTI.

Durante a realização da pesquisa algumas limitações importantes se tornaram evidentes e merecem destaque citá-las. Quando analisamos o número de diagnósticos clínicos de sepse do período analisado com o equivalente anteriormente observa-se que ocorreu um decréscimo em torno de 15%, esse fato pode estar associado ao fato dos profissionais da unidade possuírem conhecimento da realização do estudo e terem se tornado mais criteriosos na confirmação da síndrome.

Outro fator a ser vislumbrado é o número de indivíduos internados na UTI durante o período estudado. A amostra contou com os registros de 100 indivíduos o que, a *priori*, parece estatisticamente significativo, contudo, acredita-se que um número maior de informações poderia ter melhorado ainda mais a confiabilidade do modelo testado.

Entretanto, apesar das limitações apresentadas pode-se construir um modelo de decisão probabilístico com excelente poder preditivo para o diagnóstico da sepse sem a necessidade da realização da hemocultura, o que além do seu caráter inédito poderá contribuir para a redução da mortalidade ocasionada pela patologia, por apresentar alta confiabilidade associada a baixo custo e resposta rápida. Esperamos com isso ter dado nossa parcela de contribuição para promover a melhoria da assistência prestada ao indivíduo que necessita de cuidados intensivos em todo o mundo.

Nas últimas décadas, o mundo tem passado por enormes transformações de ordem tecnológica, social e econômica que modificaram seu perfil de adoecimento e de mortalidade dos indivíduos. Hoje, temos uma população cada vez mais idosa que utiliza os serviços de saúde públicos e privados o que eleva de forma exponencial a demanda por recursos e, por conseguinte os custos para provê-los.

Dentro do ambiente hospitalar, as unidades de terapia intensiva destacam-se como os locais onde ocorrem a maior incidência de infecções graves, dentre elas a sepse que ocasiona a morte de dezenas de milhares de indivíduos anualmente. Embora bastante conhecida ela contínua a ser um grave problema de saúde pública, principalmente devido à dificuldade de realização do seu diagnóstico de maneira precoce, o que favoreceria a realização do tratamento em tempo hábil, minorando suas consequências a saúde dos pacientes.

Nesta perspectiva este estudo objetivou fornecer um modelo de decisão probabilístico para o diagnóstico precoce da sepse, utilizando como principal recurso metodológico para construção do mesmo a regressão logística binária. Desta forma, foi possível identificar que a temperatura axilar mínima e máxima, a pressão parcial de CO₂, os níveis sanguíneos de lactato, o número de leucócitos totais e de bastonetes são variáveis clínicas que conseguem explicar estatisticamente a ocorrência da síndrome.

A partir dos dados coletados foi possível caracterizar o perfil epidemiológico dos indivíduos internados na UTI do HRP, onde observamos um predomínio do gênero masculino sobre o feminino, quanto à idade ocorreu uma maior prevalência de internos acima dos 50 anos, como causas de admissão na unidade tivemos um maior registro de patologias clínicas do que cirúrgicas, o que se apresenta condizente com o caráter geral do serviço analisado.

Pode-se também constatar a associação das informações clínicas dos pacientes atendidos na UTI no surgimento da sepse, tendo as mesmas se caracterizado como de suma importância para determinação do diagnóstico da patologia através da metodologia utilizada, demonstrando assim sua relevância epidemiológica na determinação da síndrome estudada, como também a necessidade de seu registro de maneira padronizada a fim de prover dados confiáveis para realização de pesquisas como a nossa.

Os resultados também permitiram estabelecer um ponto de corte ideal para a tomada de decisão, o que por sua vez auxiliou na confecção do fluxograma que classifica os pacientes quanto à ocorrência ou não de sepse com base nas variáveis estudadas sem a necessidade de realização de exames onerosos e de resposta tardia como a hemocultura. Quando comparamos o grau de concordância quanto ao diagnóstico da sepse, entre o modelo apresentado neste estudo e o padrão-ouro relatado pela literatura médica que é a hemocultura utilizando a

estatística K obtivemos grau de concordância excelente, o que indica boa possibilidade de aplicação prática do modelo avaliado.

Embora a presente pesquisa tenha atingido todos os objetivos inicialmente propostos, devido a amostra analisada ser composta por uma única UTI, recomenda-se a realização de novos estudos com populações de diferentes unidades com o intuito de comprovar os achados aqui mencionados, contribuindo assim para redução da mortalidade decorrente da sepse em todo o mundo.

ABRAHÃO, A. L. C. L. A unidade de terapia intensiva *In:* **Enfermagem em unidade de Terapia Intensiva.** São Paulo: Martinari, 2010.

ALMEIDA FILHO, N. de; ROUQUAYROL, M.Z. **Introdução à Epidemiologia**. 4 ed. Revista e Ampliada. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

ALVES, N. M. *et al.* Avaliação de índices prognósticos para pacientes idosos admitidos em unidades de terapia intensiva. **Rev Bras Ter Intensiva**. 21(1): 1-8, 2009.

ALVES, N. M. S. Uso do escore prognóstico apache ii e atn-iss em insuficiência renal aguda tratada dentro e fora da unidade de terapia intensiva. **Rev Assoc Med Bras.** 55(4): 434-4, 2009.

BATISTA, G.K. *et al.* Avaliação prognóstica individual na UTI: é possível diferenciar insistência terapêutica de obstinação terapêutica? **Rev Bras Ter Intensiva.** 21(3): 247-254, 2009.

BOECHAT, A. L.; BOECHAT, N. de O. Sepse: diagnóstico e tratamento. **Rev Bras Clin Med.** 8(5): 420-427, 2010.

BOUGARD, F. S.; SUE, D. Y. **Terapia Intensiva: diagnóstico e tratamento.** 2 ed. Porto Alegre: Artmed, 2005.

BRASIL, Ministério da Saúde. Portaria GM/MS no. 3432- Estabelece critérios de classificação para as unidades de tratamento intensivo. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil.** Número 154, p. 5. 1998.

BRASIL, Ministério da Saúde. Projeto SB 2000: **Manual. de Calibração de Examinadores** Brasília, 2001.

BUENO, M. E. *et al.* Infecções Sangüíneas Relacionadas aos Cateteres Venosos. **Rev Bras Clin Med.** 6(1): 224-227 2005.

CARLET, J. *et al.* Sepse na Unidade de Terapia Intensiva: Etiologias, Fatores Prognósticos e Mortalidade. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**. 20(2): 128-134, 2001.

CARVALHO, E.A.; TROTTA, R.A. Avanços no diagnóstico e tratamento da sepse. **J Pediatr** .79 (2): S195-S204, 2003.

CHEREGATI, A.L.; AMORIM, C. P. Enfermagem em Unidade de Terapia Intensiva. São Paulo: Martinari, 2010.

CINTRA, E. A.; NISHIDE, V. M.; NUNES, W. A. Assistência de enfermagem ao paciente gravemente enfermo. 2 ed. São Paulo: Atheneu, 2005.

CLAYTON, D.; HILLS, M. Statistic Models in Epidemiology. **American journal of Epidemiology.** 141(2): 43-52, 1996.

CORRAR, L.J; PAULO, E.; DIAS FILHO, J.M. **Análise Multivariada**. São Paulo: Atlas, 2009.

DAVID, C. M. N. **Infecção em UTI.** I Simpósio de Medicina Intensiva (anais). Ribeirão Preto, SP. p 337-348, 1998.

DECORICIJA, W.A. *et al.* Intensive Care Units in Croatia: 2001 Survey. **CMJ.** 43(6): 713-721, 2006.

DIAS, J.F. *et al.* Sepse Brasil: Estudo Epidemiológico da Sepse em Unidades de Terapia Intensiva Brasileiras. **Revista Brasileira Terapia Intensiva**. 18(1): 276-281, 2006.

DIAS; MATTA; NUNES. Índices de Gravidade em Unidade de Terapia Intensiva Adulto: Avaliação Clínica e Trabalho da Enfermagem. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva.** 18 (3): 123-131, 2006.

DYNIEWICZ, A. M. **Metodologia da Pesquisa em Saúde Para Iniciantes.** São Caetano do sul: Difusão Editora, 2009.

FARAH, F.H.Z.; AMARAL, A. E. V. O Transtorno do Pânico e o Rorschach no Sistema Compreensivo. **Boletim de Psicologia.** 58(18): 103-119, 2003.

FEIJÓ, T.R. *et al.* Gravidade dos Pacientes Admitidos à Unidade de Terapia Intensiva de um Hospital Universitário Brasileiro. **Revista Brasileira Terapia Intensiva**. 18(1): 18-21, 2006.

FIGUEIREDO, R. A. *et al.* Pseudomonas aeruginosas: Frequência de Resistência a Múltiplos Fármacos e Resistência Cruzada entre Microbianos no Recife/PE. **Rev Bras Ter Intensiva**. 19(4): 253-358, 2007.

FRANTZ, A. Uso da rede Bayesiana na probabilidade de óbito em Unidade de Terapia Intensiva. Dissertação (mestrado). Pontifícia Universidade católica do Paraná. Curitiba, 2008.

GOLDMAN, L.; AUSELLIO, D.A. Cecil- Tratado de Medicina Interna. 22 ed. São Paulo: Elsevier, 2005.

GONÇALVES, J.A.L. *et al.* Avaliação da qualidade dos ensaios clínicos aleatórios em terapia intensiva. **Rev Bras Ter Intensiva.** 21(1): 45-50, 2009.

GREENBERG, T.A. et al. Epidemiologia Clínica. 3ª Ed. Porto Alegre: ARTMED, 2005.

GUYTON, A. C; HALL, J. E. **Tratado de Fisiologia Médica**. 9 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.

HILLMAN, B. J. Noninterpretative Skills for Radiology Residents. Critical Thinking: Deciding whether to incorporate the recommendations of radiology publications and presentations into practice. **AJR.** 174 (1): 943-946, 2000.

HOSMER, D. W; LEMESHOW S. **Applied Logistic Regression**. New York, NY: Wiley; 2000.

JAIMES, R.T. *et al.* Evaluation of APACHE II system among intensive care patients at a teaching hospital. **São Paulo Med J.** 121(2): 112-125, 2005.

JAPIASSÚ, A. *et al.* Fatores preditores precoces de reinternação em unidade de terapia intensiva. **Rev Bras Ter Intensiva**. 21(4): 353-358, 2009.

KOLISKI, F.W. *et al.* Lactato Sérico como Marcador Prognóstico em Crianças Gravemente Doentes. **Revista da Sociedade Boliviana de Pediatria**. 46(1): 66-73, 2007.

KOURY, G.I. *et al.* Fatores de Risco Associados a Mortalidade em Pacientes com Sepse em Unidade de Terapia Intensiva de Hospital Privado de Pernambuco. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**. 19(1): 23-30, 2007.

LIMA, M.E; ANDRADE, D. Avaliação Prospectiva da Ocorrência de Infecção em Pacientes Críticos de Unidade de Terapia Intensiva. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva.** (19)3: 34-46,2007.

LISBOA, J. S. *et al.* Sistemas de classificação de pacientes como instrumentos de gestão em Unidades de Terapia Intensiva. **Rev Esc Enferm USP** . 41(1): 414-420, 2007.

MACCARIELLO, H.G. *et al.* Desempenho de Seis Modelos de Predição Prognostica em Pacientes Críticos que Receberam Suporte Renal Extracorpóreo. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**. 20(2): 115-123, 2008.

MACENEANEY, P.M.; MALONE, D.E. The Meaning of Diagnóstic Teste Results: A Spreadsheet for Swift Data Analysis. **Clinical Radiology.** 55 (1): 227-235, 2005.

MACHADO, D. F. *et al.* Análise exploratória dos fatores relacionados ao prognóstico em idosos com sepse grave e choque séptico. **Rev Bras Ter Intensiva**. 21(1):9-17, 2009.

MAKHOUL, J. G. *et al.* Epidemiological, Clinical, and Microbiological Characteristics of Late-Onset Sepsis Among Very Low Birth Weight Infants in Israel: A National Survey. **PEDIATRICS**. 109(1): 23-29, 2002.

MARTINEZ, E. Z.; LOUZADA NETO, F.; PEREIRA, B. de B. Analysis of Diagnostic tests using ROC Curves. **Cadernos de Saúde Coletiva**. 11 (1): 7-31, 2003.

MEDRONHO, R. A. Epidemiologia. 2 Ed. São Paulo: Atheneu, 2009.

MELO, W.A.; SILVA, J. O. SEPSE- A importância do Laboratório Clínico no Diagnóstico. **Revista Multidisciplinar da Saúde**. 1(2): 34-50, 2009.

MENEZES, A. M.B.; SANTOS, I. S. Curso de epidemiologia básica para pneumologistas **J Pneumol.** 25(6): 11-30, 1999.

MONTGOMERY; D.C.; PECK; E. A.; VINING; G.G. Introcduction to linear regression. 4 ed. New York: Wiley-interscience, 2006.

NISHIDE, V.M.; MALTA, A.R.; AQUINO, T.B. **Enfermagem no Paciente Crítico**. São Paulo: Atheneu, 2005.

NORITOMI, D.T. Caracterização Físico-química da acidose metabólica em Paciente com Sepse Grave e Choque Séptico. Faculdade de Medicina da USP. **Tese de Doutorado**. São Paulo, 2009. 43p.

PAGANO, M. Princípios de Bioestatística. São Paulo: CENGAGE, 2008.

PERES, M. A.; TRABERT, J.; MARCENES, W. Calibração de examinadores para estudos epidemiológicos de cárie dentária. **Cad. Saúde Pública**. 17(1): 153-159, 2001.

PERREIRA JÚNIOR *et al.* Síndrome da resposta inflamatória sistêmica/sepse – revisão e estudo da terminologia e fisiopatologia. **Rev Ass Med Brasil**. 45(1): 86-92, 1998.

PERROCA, M. G.; GAIDZINSKI, R.R. Assessing the interrater reliability of an instrument for classifying patients – kappa Quotient. **Rev Esc Enferm USP.** 37(1): 72-80, 2003.

PITANGA, F. J. G.; LESSA, I. Sensibilidade e especificidade do índice de conicidade como discriminador do Risco coronariano em Adultos. **Revista Brasileira de Epidemiologia**. 7(3): 259-269, 2004.

RIDLEY, A. J. *et al.* Epidemiological, Clinical, and Microbiological Characteristics of Late-Onset Sepsis Among Very Low Birth Weight Infants in Israel: A National Survey. **Israel Neonatal Network.** 109(1): 34-39, 2002.

ROUQUAYROL, M.Z.; ALMEIDA FILHO, N. de. **Epidemiologia e Saúde.** 6ª Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003.

SCHISTERMAN, J.L. *et al.* Linear Regression With an Independent Variable Subject to a Detection Limit. **Am J Epidemiol**. 163(1): 74-383, 2006.

SEVRANSK, M.A. *et al.* Pulmonary Vs Nonpulmonary Sepsis and Mortality in Acute Lung Injury. **CHEST**. 13(2): 1-7, 2009.

SILVA, H. J. et al. Brazilian Sepsis Study. Critical Care. 8(1): 251-260, 2004.

SOUSA, J. O.; LEITE, J. C. L. **Modelo Logit para Previsão de Mortalidade em UTI'S**. Dissertação (mestrado). Universidade Federal da Paraíba, 2009.

SOUZA, G. R. et al. Sepse Brasil: Estudo Epidemiológico da Sepse em Unidades de Terapia Intensiva Brasileiras. **Revista Brasileira Terapia Intensiva.** 18 (1): 9-17, 2006.

STENBIT, A.; SERIO, K.J. Sepse. *In*: **Manual de Terapia Intensiva**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007.

TERZI, R. G. *et al.* Modelos Prognósticos em Terapia Intensiva: Métodos. **Rev. Bras. Terapia Intensiva.** 9(2): 71-76, 1997.

TERZI, R. G. *et al.* Índices prognósticos em Medicina Intensiva. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva.** 14(1): 6-21, 2002.

VIEIRA, M. A. *et al.* Avaliação dos Critérios de Definição de Sepse Baseados No "Center For Diseases Control" na Unidade de Terapia Intensiva de Adultos do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia. **Rev. Bras. Ter. Intensiva.** 22(2): 14: 29, 2009.

WEBER, R. G. *et al.* Prevalência e Perfil de Resistência de Micro-organismos Isolados de uma UTI de um Hospital da Região Central do Rio Grande do Sul. **Revista Prática Médica.** 11(66): 57-63, 2009.

WITT, M. D.; CHU, L.A. Infecções em pacientes gravemente enfermos. In: **Terapia intensiva: diagnóstico e Tratamento.** 2 ed. Porto Alegre: Artmed, 2005.

ZANON, F. *et al.* Sepse na Unidade de Terapia Intensiva: Etiologias, Fatores Prognósticos e Mortalidade. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**. 20 (2): 128-134, 2008.

APÊNDICE A

UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Pesquisador responsável: LAVOISIER MORAIS DE MEDEIROS Eu	Titulo do Projeto: Modelo preditivo para Sepse em Unidades de Terap	ia Inte	nsiva	
	Pesquisador responsável: LAVOISIER MORAIS DE MEDEIROS			
municipal informado(a) que este projeto tem os objetivos avaliar a mortalidade por Infecção Generalizada (sepse) em Unidades de Terapia Intensiva (UTI), realizando uma relação entre os dados dos pacientes, a fim de definir um modelo de prever o diagnóstico precoce da doença. Depois disso ele falou que iria analisar os dados discutir com os livros que falam sobre esse tema e ainda me informou que esses dados serão utilizados em sua dissertação de mestrado, bem como de artigos e trabalhos científicos que poderão ser divulgados em revistas, congressos, etc. Após ler e receber explicações sobre a pesquisa, tive assegurados os meus direitos de obter resposta a qualquer pergunta e esclarecimento sobre os procedimentos, riscos, benefícios e outros relacionados à pesquisa. Tive assegurado também o direito de retirar o meu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, bem como, a não ser identificado e ser mantido o caráter confidencial das informações relacionadas à minha privacidade e meu anonimato. Os resultados da pesquisa só serão utilizados para fins científicos. Caso deseje, eu posso procurar esclarecimentos junto ao Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade Santa Maria, BR 230, Km 504, Caixa Postal 30, CEP 58900-000, Cajazeiras -PB, telefone (83) 3531-2848, ou com o Coordenador, o professor Joselito Santos, telefone (83) 8836-6250 / 3335-4586, ou ainda junto ao pesquisador responsável, Lavoisier Morais de Medeiros. Após obter as informações necessárias sobre o projeto de pesquisa, declaro estar ciente do conteúdo deste Termo e desejar participar do projeto. João Pessoa-PB, de		ente	na	rua
Nome do sujeito/ou do responsável:	avaliar a mortalidade por Infecção Generalizada (sepse) em Unidades de (UTI), realizando uma relação entre os dados dos pacientes, a fim de defir prever o diagnóstico precoce da doença. Depois disso ele falou que iria ar discutir com os livros que falam sobre esse tema e ainda me informou que utilizados em sua dissertação de mestrado, bem como de artigos e trabalh poderão ser divulgados em revistas, congressos, etc. Após ler e receber explicações sobre a pesquisa, tive assegurados os obter resposta a qualquer pergunta e esclarecimento sobre os proce benefícios e outros relacionados à pesquisa. Tive assegurado também o d meu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, ser identificado e ser mantido o caráter confidencial das informações rela privacidade e meu anonimato. Os resultados da pesquisa só serão uticientíficos. Caso deseje, eu posso procurar esclarecimentos junto ao Comitê de la faculdade Santa Maria, BR 230, Km 504, Caixa Postal 30, CEP 58900 PB, telefone (83) 3531-2848, ou com o Coordenador, o professor Joselito (83) 8836-6250 / 3335-4586, ou ainda junto ao pesquisador responsável, La Medeiros. Após obter as informações necessárias sobre o projeto de pesquisa, d	Terapinir um nalisar esses os cie s meus dimen ireito bem c cionad lizado Ética e -000, o Sant voisie	ia Into mode os dados ntíficos direi tos, 1 de reteomo, las à 1 s para em Per Cajaze os, tel r Mor	ensiva elo de ados e serão os que tos de riscos, tirar o a não minha a fins squisa eiras - lefone rais de
Assinatura:	João Pessoa-PB,de de			
Testemunha:	· ·			
	Testemunhas (não ligadas à equipe de pesquisa):			

Assinatura do pesquisador responsável

Contato: 8851-5897

APENDICE B

UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA MESTRADO EM MODELOS DE DECISÃO E SAÚDE

INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

TÍTULO DO PROJETO: Modelo preditivo para Sepse em Unidades de Terapia Intensiva

Pesquisador Responsável: Lavoisier Morais de Medeiros

OBSERVAÇÃO: Solicitamos que os	dados abaixo sejam preenchidos diariamente de			
	nformações da pesquisa possam ser confiáveis e			
fidedignas. Desde já agradecemos a sua colaboração.				
Sexo: () Masculino () Feminino Idade:				
Diagnóstico inicial:				
VARIÁVEIS				
Temperatura	Mínima: Máxima:			
Frequência Cardíaca				
Frequência Respiratória				
Lactato				
Sódio				
Potássio				
PCO2				
PO2				
Leucócitos Totais				
Bastonetes				
Cultura () Positiva () Negativa	Micro-organismos:			
() Não Identificado				
Dias de Internação na UTI				
Diagnóstico Clínico da Sepse	() SIM () NÃO			
Primeiro dia de Diagnóstico da Sepse				
Uso de Antibioticoterapia	QUAIS?			
~				
() SIM () NÃO				
Inicio em:				
Alteração no Tratamento	QUAL?			
() SIM () NÃO				
2 1 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2				
Reinternação na UTI	() SIM () NÃO			
	No. de Dias:			
	() (1) (1) (1) (1)			
Internação Hospitalar Recente	() SIM () NÃO			

Anexo A – Ofício a Diretoria do Hospital Regional de Patos



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA

DEPARTAMENTO DE ESTATÍSTICA CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA NATUREZA Campus I - Cidade Universitária Telefone: 83-3216-7787 / 7075 / 7565 58051-900 - João Pessoa, PB, Brasil C.G.C. - 24.098.477 / 0004- 62

João Pessoa, 25 de janeiro de 2011

CCEN/DE/OFÍCIO Nº 01/2011

Diretor Geral do Hospital Regional de Patos Sr Eliseu José de Melo Neto

Senhor Diretor,

Cumprimentado-o, venho em nome do Departamento de Estatística da Universidade Federal da Paraíba, solicitar a vossa senhoria providências no sentido de autorizar a coleta de informações referentes aos pacientes internados na UTI desse hospital, as quais serão utilizadas pelo discente de nosso mestrado em Modelos de Decisão e Saúde, Lavoisier Morais de Medeiros, para a elaboração de seu projeto de pesquisa intitulado "Modelo Preditivo para Sepse ciente (Ola) em Unidades de Terapia Intensiva".

Atenciosamente;

Proj.º Ulisses Umbelino dos Anjos Cheta do Depro da Estatlatica CCEN/UFPB Mat. SIAPE 1519494



FUNDAÇÃO FRANCISCO MASCARENHAS FACULDADES INTEGRADAS DE PATOS

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS

CERTIDÃO

Com base na Resolução 196/96 do CNS/MS que regulamenta a ética da pesquisa em Seres Humanos, o Comitê de Ética em Pesquisa das Faculdades Integradas de Patos, em sua sessão realizada em 21 de junho 2011 após análise do parecer do relator, resolveu considerar, <u>APROVADO</u>, o projeto de pesquisa intitulado, <u>Modelo Preditivo para Sepse em Unidades de Terapia Intesiva</u>. Protocolo número: 106/2011 do pesquisador: <u>Lavoisier Morais de Medeiros</u>.

Patos, 06 de outubro de 2011.

GERALDO GONÇALVES DE ALMEIDA FILHO Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa - CEP/FIP