



**ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA  
CURSO DE MEDICINA**

**ELISE SILVA LISBOA**

**A INFLUÊNCIA DO PERFIL DO PACIENTE SÉPTICO NO TEMPO ATÉ O ÓBITO**

**SALVADOR**

**2023**

**Elise Silva Lisboa**

**A INFLUÊNCIA DO PERFIL DO PACIENTE SÉPTICO NO TEMPO ATÉ O ÓBITO**

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC)  
apresentado ao Curso de Graduação em  
Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde  
Pública para aprovação parcial no 4º ano do curso  
de medicina.

Orientador: Bruno de Bezerril Andrade  
Coorientador: Rodrigo Carvalho de Menezes

**Salvador**

**2023**

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço, primeiramente, aos meus pais pelo privilégio de poder cursar uma segunda graduação e por todo o apoio e amor que me deram durante essa trajetória.

Agradeço ao meu companheiro por toda a paciência, carinho e incentivo durante toda a minha graduação e durante a escrita deste trabalho.

Agradeço aos colegas da MONSTER e do GEMINI, grupos de pesquisa nos quais fui tão bem acolhida e orientada, especialmente à Dra. Isabella Brige, ao meu co-orientador, Dr. Rodrigo Menezes, e ao meu orientador, Dr. Bruno Bezerril, por terem me dado todas as ferramentas para a construção desse trabalho e por terem se colocado sempre disponíveis e, de fato, terem orientado a minha escrita.

Agradeço, ainda, ao professor Dr. Diego Rabelo por ter me auxiliado durante a confecção do presente trabalho, sugerindo formas de aprimorá-lo cada vez mais.

Por fim, agradeço aos amigos Gabriel Pita, Ana Luisa Figueredo, Gabriel Pla e Lucas Moura, com quem dividi as dúvidas, as angústias e - por que não dizer? - as belezas que envolvem o Trabalho de Conclusão de Curso, reduzindo um pouco o peso desta etapa da graduação.

Apesar de a escrita ser individual, a jornada é sempre compartilhada.

## RESUMO

**Introdução:** A sepse é uma condição grave e de prevalência global, sendo uma importante questão de saúde pública. Devido aos déficits orgânicos que ela ocasiona, seu manejo requer internação em Unidade de Tratamento Intensivo. Ainda assim, muitos pacientes sépticos evoluem a óbito e, apesar dos constantes esforços em compreender a sepse, a identificação das características associadas ao óbito precoce ainda é um desafio. **Objetivo:** Analisar as características preditoras do óbito precoce em pacientes sépticos em unidades de tratamento intensivo. **Metodologia:** Uma coorte retrospectiva realizada entre agosto de 2015 e outubro de 2022 analisou registros médicos dos prontuários de pacientes maiores de 18 anos com diagnóstico de sepse, excluindo aqueles que tiveram alta médica da UTI. Realizou-se análise descritiva e univariada. Um modelo de regressão binária, *backwards stepwise* foi utilizado para identificar as características independentemente associadas ao óbito precoce. Foram incluídas no modelo variáveis com  $p < 0.20$  nas análises univariadas. Considerou-se estatisticamente significativa  $p < 0.05$ . **Resultados:** Foram admitidos 744 pacientes sépticos maiores de 18 anos na UTI e excluídos 421. Dos 323 pacientes que vieram a óbito, 113 morreram precocemente e 210 foram considerados óbitos tardios. Foram identificadas como características independentemente associadas ao óbito precoce: o maior valor de creatinina (Odds Ratio ajustado (ORa): 1,16; Intervalo de Confiança (IC) de 95%: 1,03-1,31;  $p = 0,014$ ), maior valor de PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (ORa: 0,99; IC95%: 0,99-0,99;  $p=0,003$ ) e maior valor de lactato arterial (ORa: 1,30; IC95%: 1,17-1,44;  $p < 0,001$ ). **Conclusão:** Existem características laboratoriais que são capazes de prever um óbito precoce nos pacientes sépticos. Conhecer tais características permite a reflexão sobre novas estratégias para intervir de forma precoce e ganhar tempo para, talvez, conseguir modificar o desfecho.

**Palavras-chave:** Sepse; Óbito; Predição, Prognóstico, Unidade de Terapia Intensiva.

## ABSTRACT

**Introduction:** Sepsis is a severe condition, with global prevalence, and stands out as an important public health concern. Due to the organic deficits caused by sepsis, its management requires admission to an intensive care unit. Even so, many septic patients progress to death. Despite continuous efforts to understand sepsis, identifying characteristics associated with early death remains a challenge. **Aim:** To analyze predictive features of early death in septic patients in an intensive care unit. **Methods:** A retrospective cohort study performed between August 2015 and October 2022 that analyzed medical records of patients older than 18 years diagnosed with sepsis, excluding those who were discharged from the ICU. Secondary analysis of medical registries was conducted with epidemiological, clinical and laboratorial data. Then, a binary logistic regression, backwards stepwise method, was used to identify features independently associated with early death. Variables with  $p < 0,20$  were included in the regression model. Statistical significance was set as  $p < 0,05$ . **Results:** 744 septic patients over 18 years of age were admitted to the ICU and 421 were excluded. Of the 323 patients who died, 113 had an early death. Features independently associated with early death were identified as: highest creatinine in 1<sup>st</sup> hour (adjusted Odds Ratio (aOR): 1,16; Confidence Interval (CI) 95%: 1,03-1,31;  $p = 0,014$ ), highest PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> in 1<sup>st</sup> hour (aOR: 0,99; CI95%: 0,99-0,99;  $p=0,003$ ) and highest arterial lactate in 1<sup>st</sup> hour (aOR: 1,30; CI95%: 1,17-1,44;  $p < 0,001$ ). **Conclusion:** There are laboratory features able to predict early death in patients with sepsis. Being aware of this provides the opportunity to reflect about new strategies to step in early, saving time to, perhaps, modify the outcome.

**Keywords:** Sepsis; Death; Predictors, Prognosis, Intensive Care Unit.

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>6</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b>	<b>8</b>
2.1	Objetivo Geral	8
2.2	Objetivo Específico	8
<b>3</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA</b>	<b>9</b>
3.1	O Conceito de Sepses Através dos Anos	9
3.2	Epidemiologia da Sepses no Mundo	10
3.3	Epidemiologia da Sepses no Brasil	11
<b>4</b>	<b>METODOLOGIA</b>	<b>13</b>
4.1	Desenho de Estudo	13
4.2	População do Estudo	13
4.3	Tamanho e Seleção Amostral	13
4.4	Variáveis Coletadas	13
4.5	Análise dos Dados	14
4.6	Aspectos Éticos	15
4.6.1	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	15
4.6.2	Proteção ao Paciente	15
4.6.3	Potenciais Riscos	15
4.6.4	Potenciais Benefícios	16
<b>5</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>17</b>
5.1	Características dos Pacientes	17
5.2	Comparação Entre Óbitos Precoces e Óbitos Tardios	20
<b>6</b>	<b>DISCUSSÃO</b>	<b>23</b>
<b>7</b>	<b>CONCLUSÃO</b>	<b>27</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>28</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A sepse é uma resposta desordenada do organismo que ocasiona uma inflamação generalizada, levando a uma disfunção orgânica potencialmente fatal<sup>1</sup>. Trata-se de uma importante questão de saúde pública, uma vez que, só no ano de 2017, foi responsável pela morte de 11 milhões de pessoas em todo o mundo, correspondendo a uma taxa de mortalidade global de aproximadamente 22% dos casos<sup>2,3</sup>. Pacientes sépticos comumente são tratados em unidades de terapia intensiva (UTIs) por conta da insuficiência orgânica múltipla e necessidade de manejo agressivo. Estima-se que um terço dos pacientes admitidos nessas unidades apresentem a doença<sup>4,5</sup>. Por sua relevância, sociedades médicas realizam periodicamente Consensos de Sepse a fim de abreviar o tempo até o diagnóstico da doença e evitar os seus dramáticos desfechos, tais como o óbito ou, no caso dos sobreviventes, sequelas graves, como o incremento do risco de eventos cerebrovasculares<sup>6</sup> e cardiovasculares<sup>7</sup>.

No Brasil, estima-se que a taxa de mortalidade da sepse é de 55% dos casos, levando a óbito em média 240 mil pessoas ao ano e se consagrando como a principal causa de morte nas UTIs, além de figurar, também, como uma das mais importantes causas de óbito hospitalar tardio<sup>8</sup>. Tem-se, portanto, que, dentre os pacientes sépticos críticos, uma parte evolui a óbito rapidamente, enquanto outros persistem na UTI por um tempo, evoluindo a óbito *a posteriori*. Sabe-se que o perfil desses pacientes no Brasil é representado, majoritariamente, por indivíduos que se encontram na sexta década de vida, além disso, não se percebe diferença estatisticamente significativa entre a mortalidade da sepse no que se refere ao gênero, atingindo homens e mulheres em proporções parecidas<sup>9</sup>. Ademais, apesar da sepse se estabelecer por infecções dos mais diversos sistemas, a maior parte dos casos de sepse que culminam em óbito advém de infecções pulmonares<sup>10</sup>. No que se refere ao impacto financeiro da doença, vemos que o foco infeccioso primário pulmonar e o estrato etário até 59 anos, que são os mais letais, são, também, os de custo mais elevado. O desfecho mais custoso, por outro lado, é o de alta hospitalar, o que se deve ao tempo em que o paciente permanece internado<sup>11</sup>.

Existe, portanto, um perfil claro de paciente séptico crítico no país e muito já se sabe a respeito da estratificação do risco de morte desses pacientes, a partir dos

Consensos e Campanhas de Sepsis e o desenvolvimento de escores de gravidade<sup>1</sup>. No entanto, no que se refere à predição de óbito, ainda não é possível determinar, de forma definitiva, as diversas características clínicas e laboratoriais que compõem o perfil desses pacientes e como elas se relacionam com a mortalidade precoce deles.

Hipotetiza-se, portanto, que o perfil dos pacientes críticos que evoluem a óbito precocemente é distinto daqueles que morrem após um período mais extenso na UTI, e é possível que essas diferentes características clínicas, laboratoriais e epidemiológicas influenciem na mortalidade precoce dos pacientes que as possuem. O conhecimento dessas características e da sua relação com um óbito precoce permitiria o estabelecimento de diretrizes com melhor alocação de recursos médicos a serem utilizados em cada perfil de paciente, possibilitaria ao médico intervir em preditores modificáveis, melhorando o prognóstico do paciente e, para além disso, em pacientes cujas variáveis indicam um mau prognóstico sem possibilidade de reversão, a posse de um escore preditor objetivo pode proporcionar uma melhor comunicação com as famílias dos pacientes, além de auxiliar na tomada de decisão quanto aos cuidados paliativos. Assim, através do conhecimento dessas variáveis e do impacto delas no tempo até o óbito, torna-se tangível o risco da morte precoce, sendo possível guiar a terapêutica, melhorando, portanto, o manejo clínico do paciente nos mais diversos aspectos.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo Geral**

Analisar se existem características preditoras do óbito precoce em pacientes sépticos em unidades de tratamento intensivo

### **2.2 Objetivo Específico**

Descrever as características comuns a pacientes sépticos que vieram a óbito

### 3 REVISÃO DE LITERATURA

#### 3.1 O Conceito de Sepses Através dos Anos

“Sepses” é uma palavra de origem grega que significa “putrefação”, um estágio avançado de decomposição do tecido<sup>12</sup>. Na medicina, fora definida, inicialmente, no Primeiro Consenso Internacional de Sepses, o SEPSIS-I, como uma síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS) decorrente de uma infecção, em que, havendo disfunção orgânica, classificava-se como sepses grave<sup>13</sup>. O Segundo Consenso Internacional de Sepses, o SEPSIS-II, trouxe algumas modificações na lista de sintomas relativos à SIRS, mas manteve os conceitos definidos no SEPSIS-I, que distinguia sepses de sepses grave<sup>14</sup>.

Com o advento do Terceiro Consenso Internacional sobre a doença, o SEPSIS-III, ocorrido em 2016, este último conceito deixou de existir. Isto porque, o conceito de sepses foi atualizado abarcando o conceito de sepses grave, vez que agora é definida como uma disfunção orgânica grave e generalizada que ocorre diante de uma resposta exacerbada do organismo na vigência de uma infecção, colocando em risco a vida do paciente. Para identificar essa disfunção em pacientes com alguma infecção documentada, o SEPSIS-III recomendou o uso do escore SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*)<sup>1</sup>.

O escore SOFA é responsável por avaliar o grau de disfunção orgânica e o risco de morte do paciente a partir do exame dos diversos sistemas. O respiratório é avaliado através da razão de PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>. Já o cardiovascular avalia a presença de hipotensão, levando em conta a pressão arterial média (PAM) e a necessidade de uso de droga vasoativa (DVA). O sistema renal, por sua vez, é avaliado a partir da creatinina ou do débito urinário. O sistema nervoso, a partir da Escala de Coma Glasgow. Além disso, o escore SOFA avalia ainda a coagulação, através do plaquetograma, e a função hepática, através do exame de bilirrubinas totais. A avaliação de cada sistema varia de zero a quatro, sendo zero o valor normal e quatro a disfunção mais grave<sup>15</sup>.

Encontrando-se um valor dois pontos acima do basal do paciente, fecha-se o diagnóstico de sepse. Esse escore, no entanto, depende de resultados laboratoriais que requerem tempo de análise, enquanto a sepse é uma condição urgente e que demanda um manejo rápido. Nesse contexto, foi lançado no SEPSIS-III o escore qSOFA (*quick* SOFA), medida que avalia o potencial risco de o paciente desenvolver sepse através da avaliação à beira leito de três critérios clínicos: o nível de consciência, a frequência respiratória e a pressão arterial, permitindo intervenção precoce e sinalizando a necessidade de investigar a presença de eventual lesão orgânica<sup>1</sup>.

Em que pese o último Consenso Internacional de Sepse tenha ocorrido há mais de 5 anos, anualmente especialistas se reúnem nas Campanha de Sobrevivência à Sepse (SSC) a fim de discutir atualizações das diretrizes internacionais. Neste sentido, na última Campanha houve recomendação contrária ao uso do escore qSOFA no diagnóstico da sepse<sup>16</sup>. No que tange ao conceito de sepse, por outro lado, não houve mudança, prevalecendo atualmente, portanto, aquele definido no SEPSIS-III.

### **3.2 Epidemiologia da Sepse no Mundo**

A sepse é um problema de saúde pública de proporções globais, não apenas pela sua alta prevalência, afetando quase 50 milhões de pessoas anualmente em todo o mundo, mas também pela sua morbimortalidade, que atinge mais de 10 milhões de pessoas por ano<sup>2</sup>.

Um estudo de caráter mundial identificou, entretanto, que a distribuição, tanto da incidência quanto da mortalidade por sepse, não ocorre de forma igualitária em todas as partes do globo. É possível visualizar que a sepse é mais incidente e ainda mais letal em países e continentes de baixo índice socio-demográfico (SDI), medida utilizada para estimar, numa escala de 0 a 1, o desenvolvimento de um país no que se refere à saúde<sup>3,17</sup>.

No que se refere ao foco infeccioso primário, um estudo que avaliou a sepse desde 1990 até 2017 identificou a diarreia como a principal responsável por ocasionar o

quadro séptico, sendo, no entanto, as infecções pulmonares as principais causas relacionadas ao óbito em virtude deste quadro<sup>3</sup>.

### **3.3 Epidemiologia da Sepses no Brasil**

Apesar dos números mundiais chamarem atenção, a taxa de mortalidade global está muito abaixo da que se verifica no Brasil. Um grande estudo sobre a epidemiologia da sepses no Brasil (SPREAD) estimou que a incidência anual da doença no país é de 419.047 pessoas, das quais em média 233.409 evoluem com óbito, o que corresponde a aproximadamente 55% dos casos do país e responde a aproximadamente 22% dos casos que evoluem a óbito no mundo. Realizando uma comparação entre a letalidade em hospitais públicos e particulares, o estudo afirma que não foi encontrada diferença significativa, uma vez que, em hospitais públicos a taxa ficou em 55% contra 56% no privado<sup>10</sup>.

Quanto ao perfil do paciente, no que se refere ao gênero, percebe-se uma distribuição democrática, não sendo notada diferença significativa na mortalidade entre os sexos, uma vez que os homens respondem por 51,4% dos óbitos por sepses contra 48,6% relativo às mulheres. Quanto à faixa etária, por outro lado, nota-se uma diferença significativa entre as idades, já que a sepses se mostrou mais letal em idosos, seguido da faixa etária de 50 a 59 anos, o que é explicado tanto pelo aumento da expectativa de vida populacional quanto pelas comorbidades associadas ao envelhecimento. Os menores de 4 anos são a terceira faixa mais afetada por essa condição<sup>9</sup>.

Quanto à fonte primária de infecção, nota-se que, assim como numa perspectiva global, as infecções pulmonares também respondem pela maior parte das causas de mortalidade por sepses no Brasil, sendo seguida por infecções intra-abdominais<sup>10</sup>.

Notadamente, um problema de saúde pública de tamanha proporção demanda investimentos financeiros equivalentes. Assim, um estudo realizado em 2016 avaliou que a internação de um paciente séptico custa, em média, R\$ 38.867,60 (trinta e oito mil, oitocentos e sessenta e sete reais e sessenta centavos) sendo estimado um custo total de R\$ 3.692.421,00 (três milhões, seiscentos e noventa e dois mil, quatrocentos e vinte e um reais) somados todos os pacientes, sendo que a maior parte deste custo

total refere-se aos custos com os pacientes que evoluíram a óbito, estando diretamente relacionado ao tempo de internação<sup>11</sup>.

Percebe-se, portanto, que apesar da alta morbimortalidade da sepse no nosso país e dos esforços colocados nas Campanhas e nos Consensos para estabelecer diretrizes de manejo clínico mais eficientes aos pacientes sépticos, seja no que se refere ao diagnóstico precoce, seja no que se refere aos tratamentos e cuidados, a mortalidade da sepse continua atingindo altos níveis. Embora já se tenha uma clara percepção de quem é o paciente séptico que sobrevive à internação e quem é o paciente crítico com maior risco de evoluir a óbito, não está completamente elucidado o motivo de, dentre os que morrem, haver pacientes que morrem rápido e outros que vivem por semanas na UTI, evoluindo ao óbito posteriormente. Este é um aspecto fundamental na compreensão do paciente séptico, pois possibilitaria que as diretrizes fossem mais precisas quanto ao manejo clínico desse paciente, sendo possível repensar os recursos a serem utilizados em cada paciente para promover um melhor cuidado.

## **4 METODOLOGIA**

### **4.1 Desenho de Estudo**

Trata-se de um estudo de coorte, retrospectivo, observacional e analítico, sendo um braço de um projeto guarda-chuva que resulta do projeto intitulado “Registro Multicêntrico de Pacientes Críticos”. O estudo foi realizado através dos dados de pacientes admitidos no período de agosto de 2015 até outubro de 2022 na UTI geral de um hospital de médio porte, contendo 22 leitos, em Salvador, Bahia, Brasil.

### **4.2 População do Estudo**

O estudo analisou pacientes maiores de 18 anos, internados na UTI geral do Hospital Cidade, um hospital de médio porte, com 22 leitos, localizado em Salvador, Bahia, Brasil, sendo incluídos os pacientes com sepse confirmada e registrada em prontuários médicos na admissão na Unidade e excluídos aqueles que tiveram alta médica da Unidade.

### **4.3 Tamanho e Seleção Amostral**

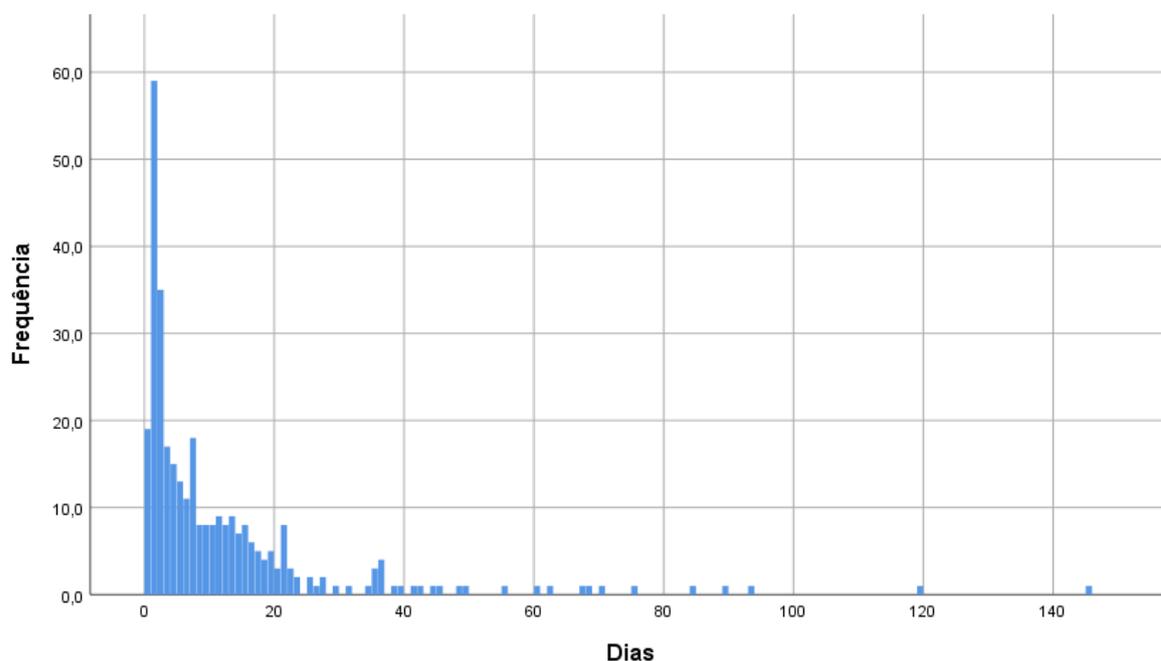
Trata-se de uma amostra de conveniência, em que foram incluídos 323 pacientes.

### **4.4 Variáveis Coletadas**

Para este estudo foram coletadas variáveis de exposição referentes a idade, IMC, sexo, comorbidades, diagnóstico da admissão, tempo de hospitalização antes da admissão em UTI, tempo de estadia na UTI, readmissão hospitalar, dados fisiológicos e laboratoriais da primeira hora da admissão, terapias de suporte, complicações, escores prognósticos, sepse, choque séptico e variável de desfecho relativa a óbito.

Os pacientes admitidos foram divididos de acordo com o tempo até ocorrência do desfecho clínico de óbito. Considerou-se óbito precoce aquele cuja ocorrência se deu um intervalo interquartil a menos que os demais, ou seja, no dia 1. A partir do segundo dia de UTI, considerou-se o óbito como tardio (Gráfico 1).

**Gráfico 1** - Histograma de distribuição de óbitos no decorrer dos dias.



Fonte: Dados dos próprios autores.

#### 4.5 Análise dos Dados

Os dados foram coletados à época da internação dos pacientes pelos profissionais da assistência do Hospital e registrados em prontuários médicos gravados no sistema Epimed Monitor®, sendo disponibilizado à equipe pesquisadora registros secundários dos prontuários médicos, compondo um banco de dados eletrônico, tabulados no Microsoft Excel versão 16.73 e subsequentemente importados para os *softwares* SPSS Inc. version 14.0 e R 4.3.0 GUI 1.79 Big Sur ARM build para análise estatística.

As variáveis que tiveram até 15% de dados faltantes foram imputadas utilizando um modelo de *random forest* com pacote MissForest (Versão 1.5)<sup>18</sup> do R 4.3.0 GUI 1.79 Big Sur ARM build.

Foi realizada análise descritiva e avaliação da normalidade através do Teste D'Agostino-Pearson. Os dados categóricos foram expressos em porcentagens e frequências, já os contínuos foram expressos como medianas (intervalo interquartil, IIQ).

As variáveis categóricas foram analisadas pelo Teste de Fisher. As variáveis contínuas de distribuição normal foram comparadas pelo teste T para amostras independentes e as contínuas de distribuição não normal comparadas pelo Teste U de Mann-Whitney. Para estes testes, consideramos estatisticamente significativo um alfa  $< 0,05$  como significância estatística.

As variáveis que apresentaram  $p < 0,20$  nas análises univariadas ou plausibilidade biológica foram incluídas em um modelo de regressão logística binária, *backward stepwise method*, usado para identificar características associadas com a mortalidade precoce dos pacientes sépticos de forma independente. Para avaliar a calibração do modelo final, foi utilizado o Teste de Hosmer-Lemeshow.

## **4.6 Aspectos Éticos**

### 4.6.1 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Tendo em vista ser um estudo realizado apenas com dados secundários de registros médicos, sem contato direto dos pesquisadores com os pacientes, foi dispensado o Termo de Consentimento Livre Esclarecido pelo Conselho de Ética em Pesquisa da Universidade Salvador sob o número do CAAE (61562222.2.0000.5033).

### 4.6.2 Proteção ao Paciente

Todos os aspectos clínicos foram conduzidos observando os princípios da Declaração de Helsinki e aprovados pelo Comitê de Ética e Pesquisa.

### 4.6.3 Potenciais Riscos

Por se tratar de estudo que analisa banco de dados secundários de registros médicos, o principal risco é a quebra de confiabilidade quanto às informações dos dados dos pacientes. Para garantir a integridade e sigilo das informações pessoais, os dados foram anonimizados e os arquivos não foram acessíveis a ninguém além da equipe pesquisadora. Os resultados da pesquisa foram apresentados de forma sumarizada, impossibilitando a identificação dos participantes.

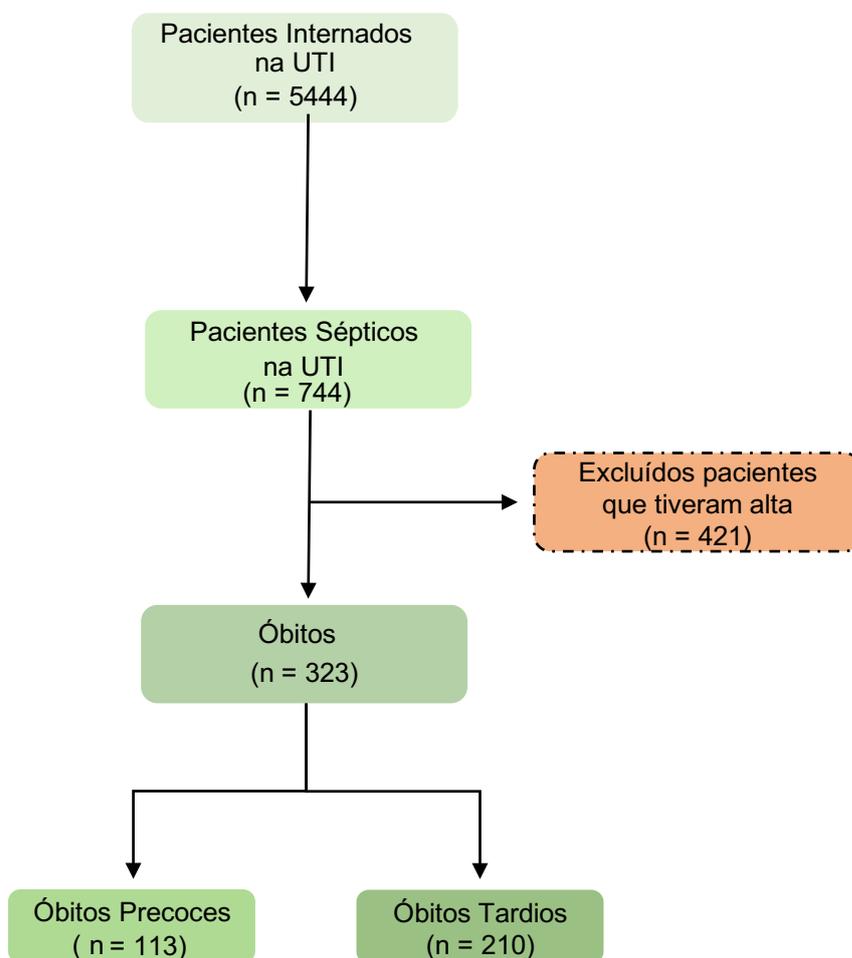
#### 4.6.4 Potenciais Benefícios

Os pacientes não foram diretamente beneficiados pela participação, mas há um benefício social no estudo, uma vez que a sepse é uma doença com alta morbimortalidade e elevada prevalência, e a análise do perfil do paciente em relação ao tempo até o óbito pode auxiliar em mudanças no manejo clínico que beneficiem os pacientes.

## 5 RESULTADOS

De agosto de 2015 a outubro de 2022, foram internados na UTI do Hospital Cidade 5443 pacientes maiores de 18 anos. Destes, 439 foram admitidos com sepse na UTI, enquanto 305 desenvolveram sepse ao longo da estadia, totalizando 744 pacientes com diagnóstico confirmado de sepse. Dentre estes, 323 pacientes vieram a óbito, representando a seleção amostral deste estudo. Dos pacientes que vieram a óbito, 113 morreram ainda no primeiro dia de internação, o que foi considerado óbito precoce (Figura 1).

**Figura 1** – Fluxograma da amostra final.



Fonte: Dados dos próprios autores.

### 5.1 Características dos Pacientes

Quanto ao perfil dos 323 pacientes sépticos que vieram a óbito, a mediana da idade foi de 79 anos (IIQ: 67,0-87,0), com discreta prevalência do gênero feminino, e a mediana do IMC foi de 23,5 (IIQ: 20,3-26,6), classificado como adequado segundo as diretrizes da Organização Mundial de Saúde (OMS). No que tange ao escore SAPS3 (*Simplified Acute Physiology Score-3*), a mediana da pontuação obtida foi de 60 pontos (IIQ: 53,0–70,0). Quanto ao grau de dependência do paciente, tem-se 220 pacientes (68,1%) que deambulam e são, portanto, independentes. No que se refere à jornada de estadia na UTI, nota-se que a duração mediana da internação foi de 10 dias (IIQ: 4,0–20,5). Do total de pacientes que foram a óbito, 295 (91,3%) tinham sido admitidos na UTI pela primeira vez naquela internação e 164 pacientes (50,8%) já foram admitidos com diagnóstico de sepse (Tabela 1).

**Tabela 1 – Características da População.**

Variável Analisada	Óbitos (n=323)	Óbitos precoces (n=113)	Óbitos tardios (n=210)	p-valor
<b>Características Gerais</b>				
Idade	79,0 (67,0-87,0)*	79,0 (66,0-87,0)	78,5 (68,0-86,0)	0,719
Gênero, feminino	163 (50,5%)	60 (53,1%)	103 (49,0%)	0,564
IMC	23,5 (20,3-26,6)	23,3 (20,4-26,1)	23,5 (20,3-27,1)	0,600
Primeira Admissão na UTI, sim	28 (8,67%)	11 (9,73%)	17 (8,10%)	
Sepse na admissão	164 (50,8%)	56 (49,6%)	108 (51,4%)	
Palição				<0,001
Não	257 (79,6%)	100 (88,5%)	157 (74,8%)	
Não investir	48 (14,9%)	5 (4,42%)	43 (20,5%)	
Recusado	17 (5,26%)	8 (7,08%)	9 (4,29%)	
Estadia na UTI, dias	10,0 (4,00-20,5)	2,00 (1,00-7,00)	15,5 (9,00-25,8)	<0,001
Estadia no hospital, dias	13,0 (5,00-25,0)	3,00 (1,00-10,0)	18,0 (10,0-30,0)	<0,001
<b>Grau de Dependência</b>				<b>0,387</b>
Independente / deambula	220 (68,1%)	79 (69,9%)	141 (67,1%)	
Dependência em necessidades básicas / acamado	75 (23,2%)	22 (19,5%)	53 (25,2%)	
Necessita de pequena assistência	28 (8,67%)	12 (10,6%)	16 (7,62%)	
<b>Informações Admissionais</b>				
Origem da Admissão				0,247
Enfermaria	41 (12,7%)	18 (15,9%)	23 (11,0%)	
Emergência	201 (62,2%)	69 (61,1%)	132 (62,9%)	
Semi-intensiva	54 (16,7%)	21 (18,6%)	33 (15,7%)	
Tipo de Admissão				0,536
Clínica	310 (96,0%)	110 (97,3%)	200 (95,2%)	
Cirurgia Eletiva	7 (2,17%)	1 (0,88%)	6 (2,86%)	
Cirurgia de Emergência	6 (1,86%)	2 (1,77%)	4 (1,90%)	
<b>Escores</b>				
Paciente frágil segundo MFI	46 (14,2%)	17 (15,0%)	29 (13,8%)	0,892
Pontuação Saps 3	60,0 (53,0-70,0)	63,0 (55,0-74,0)	58,0 (52,0-67,8)	0,003

**Tabela 1 – Características da População. (continuação)**

<b>Variável Analisada</b>	<b>Óbitos (n=323)</b>	<b>Óbitos precoces (n=113)</b>	<b>Óbitos tardios (n=210)</b>	<b>p-valor</b>
Probabilidade de morte segundo Saps 3	35,6 (22,1-56,5)	41,9 (25,7-64,0)	31,5 (20,5-51,9)	0,003
Menor escala de coma Glasgow	12,0 (8,00-15,0)	11,0 (7,00-15,0)	13,0 (9,00-15,0)	0,065
<b>Comorbidades</b>				
Insuficiência cardíaca	23 (7,12%)	9 (7,96%)	14 (6,67%)	0,837
Paciente renal crônico	40 (12,4%)	17 (15,0%)	23 (11,0%)	0,375
Paciente renal crônico em diálise	12 (3,72%)	8 (7,08%)	4 (1,90%)	0,028
Insuficiência hepática	6 (1,86%)	1 (0,88%)	5 (2,38%)	0,669
Malignidade	43 (13,3%)	16 (14,2%)	27 (12,9%)	0,875
Imunossupressão	9 (2,79%)	5 (4,42%)	4 (1,90%)	0,286
DPOC	14 (4,33%)	4 (3,54%)	10 (4,76%)	0,777
AIDS	1 (0,31%)	0 (0,00%)	1 (0,48%)	1,000
Hipertensão arterial	236 (73,1%)	81 (71,7%)	155 (73,8%)	0,780
Asma	12 (3,72%)	3 (2,65%)	9 (4,29%)	0,552
Diabetes	134 (41,5%)	51 (45,1%)	83 (39,5%)	0,391
Angina	8 (2,48%)	3 (2,65%)	5 (2,38%)	1,000
Infarto prévio	13 (4,02%)	4 (3,54%)	9 (4,29%)	1,000
Arritmia cardíaca	13 (4,02%)	0 (0,00%)	13 (6,19%)	0,005
Trombose venosa profunda	4 (1,24%)	2 (1,77%)	2 (0,95%)	0,614
Doença arterial periférica	6 (1,86%)	2 (1,77%)	4 (1,90%)	1,000
Fibrilação atrial crônica	20 (6,19%)	10 (8,85%)	10 (4,76%)	0,226
Doença reumática	4 (1,24%)	2 (1,77%)	2 (0,95%)	0,614
AVC	68 (21,1%)	19 (16,8%)	49 (23,3%)	0,220
AVC sem sequelas	14 (4,33%)	2 (1,77%)	12 (5,71%)	0,150
Demência	43 (13,3%)	19 (16,8%)	24 (11,4%)	0,235
Doença psiquiátrica	17 (5,26%)	5 (4,42%)	12 (5,71%)	0,815
Doença péptica	3 (0,93%)	2 (1,77%)	1 (0,48%)	0,281
Hipotireoidismo	24 (7,43%)	6 (5,31%)	18 (8,57%)	0,399
Hipertireoidismo	2 (0,62%)	1 (0,88%)	1 (0,48%)	1,000
Dislipidemias	18 (5,57%)	6 (5,31%)	12 (5,71%)	1,000
Pneumonia prévia	2 (0,62%)	1 (0,88%)	1 (0,48%)	1,000
<b>Apresentações Clínicas à Admissão</b>				
Convulsões	15 (4,64%)	5 (4,42%)	10 (4,76%)	1,000
Déficit neurológico focal	15 (4,64%)	5 (4,42%)	10 (4,76%)	1,000
Choque hipovolêmico ou hemorrágico	3 (0,93%)	0 (0,00%)	3 (1,43%)	0,554
Choque séptico	55 (17,0%)	25 (22,1%)	30 (14,3%)	0,103
Distúrbios de ritmo cardíaco	19 (5,88%)	7 (6,19%)	12 (5,71%)	1,000
Choque cardiovascular, anafilático, misto ou não definido	3 (0,93%)	0 (0,00%)	3 (1,43%)	0,554
Abdome Agudo	7 (2,17%)	5 (4,42%)	2 (0,95%)	0,054
Trauma ou politrauma	1 (0,31%)	1 (0,88%)	0 (0,00%)	0,350
<b>Ocorrências na Primeira Hora da Admissão</b>				
Insuficiência respiratória	111 (34,4%)	51 (45,1%)	60 (28,6%)	0,004
Ventilação mecânica	102 (31,6%)	35 (31,0%)	67 (31,9%)	0,963

**Tabela 1 – Características da População. (continuação)**

Variável Analisada	Óbitos (n=323)	Óbitos precoces (n=113)	Óbitos tardios (n=210)	p-valor
Vasopressina	68 (21,1%)	28 (24,8%)	40 (19,0%)	0,288
Arritmia cardíaca	8 (2,48%)	2 (1,77%)	6 (2,86%)	0,718
Parada cardiorespiratória	1 (0,31%)	1 (0,88%)	0 (0,00%)	0,350
Injúria renal aguda	34 (10,5%)	12 (10,6%)	22 (10,5%)	1,000
Terapia de substituição renal	2 (0,62%)	1 (0,88%)	1 (0,48%)	1,000
Sangramento gastrointestinal	2 (0,62%)	1 (0,88%)	1 (0,48%)	1,000
Neutropenia	1 (0,31%)	1 (0,88%)	0 (0,00%)	0,350
Fibrilação atrial aguda	5 (1,55%)	1 (0,88%)	4 (1,90%)	0,661
<b>Resultados de Exames da Primeira Hora da Admissão</b>				
Menor PA sistólica	128 (108-148)	120 (104-141)	130 (111-149)	0,022
Menor PA diastólica	72,0 (60,0-86,5)	71,0 (59,0-83,0)	74,0 (60,2-87,8)	0,497
Menor PAM	91,7 (77,2-105)	89,7 (74,0-102)	93,0 (77,7-106)	0,130
Maior frequência cardíaca	95,0 (80,0-112)	105 (85,0-118)	93,0 (79,0-108)	0,006
Maior frequência respiratória	21,0 (18,0-25,0)	21,0 (20,0-25,0)	20,0 (18,0-25,0)	0,087
Maior temperatura	35,9 (35,2-36,5)	35,9 (35,2-36,5)	36,0 (35,2-36,4)	0,724
Maior contagem leucocitária	17,1 (10,1-46,5)	17,3 (10,2-44,5)	17,0 (10,1-50,0)	0,670
Menor contagem de plaquetas	206 (136-262)	198 (120-253)	210 (151-272)	0,078
Maior creatinina	1,15 (0,60-2,10)	1,40 (0,80-2,50)	1,00 (0,60-2,00)	0,004
Maior bilirrubina	0,80 (0,50-1,21)	0,93 (0,60-1,40)	0,79 (0,50-1,10)	0,003
Maior pH	7,40 (7,30-7,43)	7,35 (7,21-7,41)	7,40 (7,35-7,44)	<0,001
Maior relação Pa O2/Fi O2	310 (164-446)	247 (157-400)	331 (170-475)	0,017
Maior lactato arterial	2,00 (1,35-3,74)	3,10 (1,80-5,68)	1,80 (1,20-2,78)	<0,001
Ureia	75,4 (44,0-113)	87,0 (53,0-137)	69,0 (39,0-108)	0,003
<b>Recursos Utilizados Durante a Internação</b>				
Ventilação não invasiva	97 (30,0%)	26 (23,0%)	71 (33,8%)	0,058
Falha de ventilação não invasiva	20 (6,19%)	2 (1,77%)	18 (8,57%)	0,029
Ventilação mecânica	262 (81,1%)	90 (79,6%)	172 (81,9%)	0,730
Traqueostomia	35 (10,8%)	3 (2,65%)	32 (15,2%)	0,001
Vasopressina	214 (66,3%)	76 (67,3%)	138 (65,7%)	0,876
Cateter de Swan Ganz	53 (16,4%)	22 (19,5%)	31 (14,8%)	0,351
Cateter arterial	265 (82,0%)	90 (79,6%)	175 (83,3%)	0,502
Monitorização hemodinâmica minimamente invasiva	23 (7,12%)	7 (6,19%)	16 (7,62%)	0,804
Infecção associada à ventilação	16 (4,95%)	4 (3,54%)	12 (5,71%)	0,555
Infecção de ponta de catéter	18 (5,57%)	3 (2,65%)	15 (7,14%)	0,155

Tabela representando as características da população do estudo. Entre parênteses, intervalos interquartis e frequências relativas. O valor de P corresponde às análises univariadas entre óbitos precoces e tardios.

Fonte: Dados dos próprios autores.

## 5.2 Comparação Entre Óbitos Precoces e Óbitos Tardios

Observa-se que, nos pacientes que evoluíram a óbito precocemente, a mediana da idade foi de 79 anos (IIQ: 66,0-87,0), enquanto nos que morreram tardiamente a mediana foi de 78.5 anos (IIQ 68,0-86,0), sem diferença estatisticamente significativa.

Quanto ao gênero, notou-se uma discreta prevalência do gênero feminino nos óbitos precoces, com 60 pacientes (53,1%), enquanto nos óbitos tardios houve uma discreta prevalência do gênero masculino, vez que 103 (49,0%) pacientes eram mulheres. Quanto ao IMC, nos óbitos precoces a mediana foi de 23,3 (IIQ: 20,4-26,1), semelhante à mediana encontrada nos óbitos tardios, que foi de 23,5 (IIQ: 20,3-27,1), ambos enquadrados como adequados segundo as diretrizes da OMS (Tabela 1).

No que se refere ao SAPS3, a pontuação atingida pelos pacientes que vieram a óbito de forma precoce foi uma mediana de 63 (IIQ: 55,0-74), já os pacientes que vieram a óbito mais tardiamente alcançaram uma mediana de 58 pontos (IIQ: 52,0-67,8). Quanto ao grau de dependência dos pacientes que tiveram um óbito precoce, 79 (69,9%) eram independentes, 22 (19,5%) necessitavam de ajuda com necessidades básicas e 12 (10,6%) precisavam de uma pequena assistência; dos que vieram a óbito posteriormente, 141 (67,1%) eram independentes, 53 (25,2%) dependiam de ajuda para necessidades básicas e 16 (7,62%) necessitavam de uma pequena assistência (Tabela 1).

No que se refere à internação na UTI, tem-se que os pacientes que morreram precocemente tiveram uma mediana de tempo de internação na unidade de 2 dias (IIQ: 1,00-7,00), apenas 11 (9,73%) estavam na UTI pela primeira vez naquela internação e 56 (49,6%) já apresentaram diagnóstico de sepse na admissão. No que se refere aos pacientes que evoluíram a óbito tardiamente, notou-se que eles passaram uma mediana de 15,5 dias (IIQ: 9,00-25,8) internados, apenas 17 (8,10%) estavam sendo internados na UTI pela primeira vez naquela internação e 108 (51,4%) já foram admitidos com sepse (Tabela 1).

Após ajustes em modelo de regressão, as variáveis que se associaram independentemente em relação à mortalidade precoce foram: o maior valor de creatinina na primeira hora da admissão, com *odds ratio* ajustado (*aOR*) de 1,162 e intervalo de confiança (IC) entre 1,031 e 1,310 (*p*-valor: 0,004), a maior razão de PaO<sub>2</sub> por FiO<sub>2</sub> coletada na primeira hora da admissão, com *aOR* de 0,998 (IC: 0,997-0,999; *p*-valor: 0,017) e o maior valor de lactato arterial coletado na primeira hora da admissão, com *aOR* de 1,304 e (IC: 1,178-1,444; *p*-valor: <0,001). A maior frequência cardíaca na primeira hora da admissão não apresentou significância estatística após

ajuste. Nosso modelo apresentou boa calibração, representada pelo Teste de Hosmer-Lemeshow (valor de p: 0,708) (Figura 2).

**Gráfico 2** – Modelo de regressão logística binária ajustada e não ajustada para óbito precoce.

Variáveis Preditoras	Modelo	Forest Plot	OR (95% IC)	valor de p
Maior valor de creatinina	Não ajustado		1,14 (1,02 - 1,28)	0,004
	Ajustado		1,16 (1,03 - 1,31)	0,014
Maior valor de PaO <sub>2</sub> / FiO <sub>2</sub>	Não ajustado		1,00 (1,00 - 1,00)	0,017
	Ajustado		0,99 (0,99 - 0,99)	0,003
Maior valor de lactato arterial	Não ajustado		1,30 (1,18 - 1,43)	<0,001
	Ajustado		1,30 (1,17 - 1,44)	<0,001
Maior valor de frequência cardíaca	Não ajustado		1,01 (1,00 - 1,02)	0,006
	Ajustado		1,01 (0,99 - 1,02)	0,085

Fonte: Dados dos próprios autores.

## 6 DISCUSSÃO

Este trabalho analisou pacientes sépticos que vieram a óbito em um hospital de médio porte em Salvador, no período de agosto de 2015 a outubro de 2022, com o objetivo de analisar o perfil desses pacientes e a capacidade deste de predizer um óbito precoce. Este entendimento possibilita a intervenção em alguns preditores, que podem modificar o desfecho, além de tornar a alocação de recursos médicos mais efetiva para cada perfil de paciente, melhorar o manejo dos cuidados paliativos e aprimorar a comunicação com os familiares.

Nesse aspecto, o presente estudo encontrou que os pacientes que vêm a óbito são predominantemente idosos, com IMC adequado, mediana de 60 pontos no SAPS 3 e independentes para as atividades diárias. Além disso, a maior parte deles estão sendo internados na unidade de cuidados intensivos pela primeira vez naquela ocasião e passam uma mediana de 10 dias até o óbito. Por fim, o estudo encontrou que o maior valor na primeira hora de creatinina, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> e lactato arterial são capazes de predizer um óbito precoce.

Quanto ao perfil do paciente séptico, seguindo a mesma linha do que fora encontrado em um estudo que avaliou a mortalidade da sepse no Brasil<sup>9</sup>, este trabalho também não encontrou grande diferença na mortalidade da sepse entre os gêneros. Quanto à faixa etária, também se percebeu semelhanças com o que fora encontrado no contexto nacional, o que demonstra que o presente trabalho representa um pequeno retrato do que ocorre no restante do país, em que tais características epidemiológicas se repetem<sup>9</sup>. Isto é, a mediana da idade dos pacientes deste estudo também está na faixa etária que compreende os idosos, o que é natural devido à redução da imunidade inata com a progressão da idade, tornando os idosos mais susceptíveis a infecções e desfechos negativos dela decorrentes<sup>19</sup>.

Outro aspecto que merece ser ressaltado é que o presente estudo encontrou uma taxa de mortalidade por sepse de 43% na UTI do hospital estudado, percentual superior ao dobro da mortalidade global registrada pela OMS, que é de aproximadamente 20%<sup>3</sup>. Esta taxa, no entanto, inclui países desenvolvidos e que, portanto, têm um maior acesso aos recursos necessários para atender às diretrizes

estabelecidas no Surviving Sepsis Campaign<sup>16</sup>, ao contrário de países em desenvolvimento como o Brasil, numa interpretação análoga ao que fora encontrado em um trabalho que comparou países desenvolvidos com países africanos<sup>20</sup>.

Por outro lado, a mortalidade encontrada no presente trabalho é inferior em mais de 10 pontos percentuais à encontrada nas UTIs de hospitais particulares brasileiros<sup>10</sup>. Esse é um achado que chama atenção a princípio, uma vez que os hospitais analisados no referido estudo estão, em sua maioria, localizados na região sudeste, a região com maior PIB do país<sup>21</sup>. Há que se registrar, no entanto, que o estudo supramencionado encontrou uma mediana de 74 no escore SAPS3 dos pacientes não-sobreviventes<sup>10</sup> contra uma mediana de 60 encontrada neste estudo. Tendo em vista que o SAPS3 é um escore preditor de mortalidade no qual quanto maior é o valor, maior é a probabilidade de o paciente evoluir a óbito<sup>22</sup>, o achado de um SAPS 3 inferior neste estudo coaduna com a taxa de mortalidade também inferior encontrada.

Quanto à predição de óbito precoce, o presente estudo encontrou que o maior valor de creatinina na primeira hora da admissão está associado à morte precoce, o que significa que para cada unidade que a creatinina aumenta na primeira hora, há um incremento na chance de o paciente morrer precocemente. Isto está de acordo com o escore SOFA, que, embora não seja um preditor de óbito, utiliza a creatinina como um dos parâmetros para aferir gravidade da sepse<sup>15</sup>. Na mesma linha, o presente estudo encontrou que o maior valor de PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> se relaciona com o óbito precoce de forma inversamente proporcional, ou seja, para cada unidade que a razão entre PaO<sub>2</sub> e FiO<sub>2</sub> diminui na primeira hora, o paciente tem um aumento da chance de evoluir com óbito precoce. Isso já era esperado, uma vez que este parâmetro também integra o escore SOFA, sendo, portanto, marcador de gravidade na sepse<sup>15</sup>, de modo que faz sentido que contribua para um óbito precoce. Sendo exames de fácil obtenção e de rápido processamento, tê-los como marcadores de precoce evolução a óbito é de grande valia, pois permite à equipe ter um panorama rápido do quadro e, assim, agir de forma efetiva para promover o melhor manejo do paciente séptico.

O presente estudo também encontrou que o maior valor de lactato arterial na primeira hora da admissão é um preditor de óbito precoce. Apesar deste parâmetro não ser um

marcador de gravidade presente no escore SOFA<sup>15</sup>, trata-se de um achado relevante e esperado na predição do óbito precoce, uma vez que o aumento do lactato arterial é indicativo de respiração anaeróbia nos tecidos, ou seja, um indicativo de hipoperfusão e, portanto, de mau prognóstico<sup>1</sup>. Este dado está em consonância com dados encontrados em um cenário de emergência no qual se concluiu que o lactato sérico acima de determinado valor foi capaz de predizer o óbito em até 24 horas em pacientes sépticos<sup>23</sup>. Assim, é importante que este parâmetro seja considerado na análise da velocidade em que o paciente evolui a óbito, principalmente porque, tal como os outros exames mencionados, também é de fácil e rápida obtenção, permitindo intervenção precoce e, talvez, uma mudança no desfecho.

Ainda diferente do que fora incluído no escore SOFA<sup>15</sup>, no modelo final do presente estudo, as contagens de bilirrubina e de plaquetas não apresentaram relevância. Este achado também é corroborado por estudo realizado no cenário de emergência no qual, ao analisar os parâmetros do escore SOFA que mais se associaram a um óbito precoce, o resultado encontrado foram aqueles relacionados aos sistemas respiratório e cardiovascular<sup>23</sup>. É provável que isto se deva ao fato de que tanto este trabalho quanto o trabalho referido avaliam a capacidade destes parâmetros em predizerem óbito precoce, isto é, dentro de 24 horas, e existe plausibilidade biológica na hipótese de que modificações na hemostasia e na função renal só ocorram com a progressão da falência dos órgãos, sendo este tempo insuficiente para alterações laboratoriais aparecerem. Assim, apesar de serem marcadores de gravidade, não se faz evidente que contagem de plaquetas e bilirrubinas se relacionam de forma independente com o óbito precoce na amostra deste estudo.

Outro aspecto que não demonstrou capacidade preditora de óbito precoce neste trabalho em que pese tenha destaque no contexto de aferição de gravidade da sepse, é a redução do nível de consciência, parâmetro que, além de integrar o escore SOFA, integra, ainda, o *quickSOFA*, método utilizado para triagem de pacientes sépticos<sup>1</sup>. Esta, provavelmente, é a explicação para que ele não tenha apresentado relevância no contexto deste estudo, pois, sendo um parâmetro de triagem, infere-se que, provavelmente, ele já se encontra alterado desde o início do quadro em qualquer paciente séptico crítico, independente deste paciente evoluir a óbito precocemente ou posteriormente. Talvez por esta mesma razão, um outro aspecto do *quickSOFA*, qual

seja, a frequência respiratória, também não tenha sido contemplada no modelo final deste trabalho.

Com isso, é importante ressaltar que o presente estudo possui limitações. Por se tratar de um estudo unicêntrico, fatores não mensurados ou desconhecidos podem influenciar nas associações estudadas, bem como exige a generalização cautelosa dos resultados do trabalho. Além disso, a natureza retrospectiva da análise pode ter introduzido algum grau de falta de acurácia das informações registradas.

## 7 CONCLUSÃO

Os pacientes sépticos que evoluem a óbito normalmente são idosos, sem prevalência de um gênero sobre o outro, epidemiologia que se mantém mesmo quando há comparação entre o tempo de evolução ao óbito. O maior valor de creatinina e de lactato arterial na primeira hora da admissão se relacionam diretamente com o óbito precoce, enquanto o maior valor de  $PaO_2/FiO_2$  na primeira hora da admissão se relaciona de forma inversa.

A realização de mais estudos sobre o tema é necessária para a confecção de um escore preditor de óbito precoce capaz de possibilitar a intervenção no manejo da sepse.

## REFERÊNCIAS

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour C, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3) [Internet]. Vol. 315, JAMA - Journal of the American Medical Association. American Medical Association; 2016 [citado 3 de novembro de 2022]. p. 801–10. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2492881>.
2. World Health Organization. Sepsis [Internet]. [citado 6 de outubro de 2022]. Disponível em: [https://www.who.int/health-topics/sepsis/#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/sepsis/#tab=tab_1).
3. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. The Lancet [Internet]. janeiro de 2020 [citado 12 de novembro de 2022];395(10219):200–11. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(19\)32989-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(19)32989-7/fulltext).
4. Ogura T, Nakamura Y, Takahashi K, Nishida K, Kobashi D, Matsui S. Treatment of patients with sepsis in a closed intensive care unit is associated with improved survival: a nationwide observational study in Japan. J Intensive Care [Internet]. 3 de dezembro de 2018 [citado 16 de novembro de 2022];6(1):57. Disponível em: <https://jintensivecare.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40560-018-0322-8>.
5. Sakr Y, Jaschinski U, Wittebole X, Szakmany T, Lipman J, Namendys-Silva SA, et al. Sepsis in Intensive Care Unit Patients: Worldwide Data From the Intensive Care over Nations Audit. Open Forum Infect Dis [Internet]. 1º de dezembro de 2018 [citado 3 de novembro de 2022];5(12). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6289022/>.
6. Boehme AK, Ranawat P, Luna J, Kamel H, Elkind MSV. Risk of Acute Stroke After Hospitalization for Sepsis. Stroke [Internet]. março de 2017 [citado 3 de novembro de 2022];48(3):574–80. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5338564/>.
7. Ou SM, Chu H, Chao PW, Lee YJ, Kuo SC, Chen TJ, et al. Long-Term Mortality and Major Adverse Cardiovascular Events in Sepsis Survivors. A Nationwide Population-based Study. Am J Respir Crit Care Med [Internet]. 15 de julho de 2016 [citado 3 de novembro de 2022];194(2):209–17. Disponível em: [https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.201510-2023OC?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.201510-2023OC?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed).
8. Japiassu A. Sepse: a maior causa de morte nas UTIs [Internet]. 2021 [citado 6 de outubro de 2022]. Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/noticia/sepse-maior-causa-de-morte-nas-utis>.
9. Almeida NRC de, Pontes GF, Jacob FL, Deprá JVS, Porto JPP, Lima FR de, et al. Análise de tendência de mortalidade por sepse no Brasil e por regiões de 2010 a 2019. Rev Saude Publica [Internet]. 22 de abril de 2022 [citado 3 de novembro de 2022];56:25. Disponível em: <https://scielosp.org/article/rsp/2022.v56/25/pt/>.

10. Machado FR, Cavalcanti AB, Bozza FA, Ferreira EM, Angotti Carrara FS, Sousa JL, et al. The epidemiology of sepsis in Brazilian intensive care units (the Sepsis PREvalence Assessment Database, SPREAD): an observational study. *Lancet Infect Dis* [Internet]. novembro de 2017 [citado 24 de outubro de 2022];17(11):1180–9. Disponível em: [https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/handle/icict/34602/ve\\_Machado\\_Flavia\\_et al\\_INI\\_2017.pdf?sequence=2&isAllowed=y](https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/handle/icict/34602/ve_Machado_Flavia_et al_INI_2017.pdf?sequence=2&isAllowed=y).
11. Barreto MFC, Dellaroza MSG, Kerbauy G, Grion CMC. Sepsis in a university hospital: a prospective study for the cost analysis of patients' hospitalization. *Revista da Escola de Enfermagem da USP* [Internet]. abril de 2016 [citado 12 de novembro de 2022];50(2):302–8. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/reeusp/a/3xxKPHzf6nyclWrsNR3fkck/?format=pdf&lang=pt>.
12. Priberam. “sepse” em Dicionário Priberam da Língua Portuguesa [Internet]. [citado 16 de novembro de 2022]. Disponível em: <https://dicionario.priberam.org/sepse>.
13. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for Sepsis and Organ Failure and Guidelines for the Use of Innovative Therapies in Sepsis. *Chest*. junho de 1992;101(6):1644–55.
14. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med*. 28 de abril de 2003;29(4):530–8.
15. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med*. julho de 1996;22(7):707–10.
16. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Crit Care Med* [Internet]. 14 de novembro de 2021 [citado 10 de novembro de 2022];49(11):e1063–143. Disponível em: [https://journals.lww.com/ccmjournal/Fulltext/2021/11000/Surviving\\_Sepsis\\_Campaign\\_International.21.aspx](https://journals.lww.com/ccmjournal/Fulltext/2021/11000/Surviving_Sepsis_Campaign_International.21.aspx).
17. Roth GA, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet* [Internet]. novembro de 2018 [citado 16 de novembro de 2022];392(10159):1736–88. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6227606/>.
18. Stekhoven DJ, Bühlmann P. MissForest--non-parametric missing value imputation for mixed-type data. *Bioinformatics*. 1º de janeiro de 2012;28(1):112–8.
19. Khanna K V, Markham RB. A Perspective on Cellular Immunity in the Elderly [Internet]. Disponível em: <https://academic.oup.com/cid/article/28/4/710/401463>.

20. Baelani I, Jochberger S, Laimer T, Otieno D, Kabutu J, Wilson I, et al. Availability of critical care resources to treat patients with severe sepsis or septic shock in Africa: a self-reported, continent-wide survey of anaesthesia providers. *Crit Care* [Internet]. 2011 [citado 30 de setembro de 2023];15(1):R10. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3222039/>.
21. IBGE. <https://www.ibge.gov.br/explica/pib.php>.
22. Moreno RP, Metnitz PGH, Almeida E, Jordan B, Bauer P, Campos RA, et al. SAPS 3—From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 2: Development of a prognostic model for hospital mortality at ICU admission. *Intensive Care Med* [Internet]. 17 de outubro de 2005 [citado 30 de setembro de 2023];31(10):1345–55. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1315315/>.
23. Javed A, Guirgis FW, Sterling SA, Puskarich MA, Bowman J, Robinson T, et al. Clinical predictors of early death from sepsis. *J Crit Care* [Internet]. dezembro de 2017 [citado 2 de outubro de 2023];42:30–4. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5733694/>.