



BAHIANA
ESCOLA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E SAÚDE HUMANA

JULIANA SOUZA ROCHA

**MORTALIDADE EM IDOSOS DE ACORDO COM A PRESENÇA DE SEPSE E
LESÃO RENAL AGUDA EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA**

TESE DE DOUTORADO

SALVADOR-BA
2018

JULIANA SOUZA ROCHA

**MORTALIDADE EM IDOSOS DE ACORDO COM A PRESENÇA DE SEPSE E
LESÃO RENAL AGUDA EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação Stricto Sensu em Medicina e Saúde Humana da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito parcial para obtenção do Título de Doutora em Medicina e Saúde Humana.

Orientador (a): Prof^ª Dr^ª Constança Margarida Sampaio Cruz

SALVADOR
2018

Ficha Catalográfica elaborada pelo Sistema Integrado de Bibliotecas

R672 Rocha, Juliana Souza

Mortalidade em idosos de acordo com a presença de sepse e lesão renal aguda em unidade de terapia intensiva. / Juliana Souza Rocha. – 2018.

63f.: il. color; 30cm.

Orientadora: Profa. Dra. Constança Margarida Sampaio Cruz

Doutora em Medicina e Saúde Humana.

Inclui bibliografia

1. Prognóstico. 2. Lesão Renal Aguda. 3. Sepse. 4. Idosos. 5. Mortalidade

I. Título.

CDU: 616.61

JULIANA SOUZA ROCHA

**“MORTALIDADE EM IDOSOS DE ACORDO COM A PRESENÇA DE
SEPSE E LESÃO RENAL AGUDA EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA”**

Tese apresentada à Escola
Bahiana de Medicina e Saúde
Pública, como requisito parcial para
a obtenção do Título de Doutora em
Medicina e Saúde Humana.

Salvador, 24 de maio de 2018.

BANCA EXAMINADORA



Prof^a. Dr.^a Josecy Maria de Souza Peixoto
Doutora em Medicina e Saúde Humana
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, EBMSP



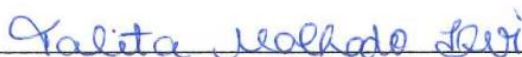
Prof^a. Dr.^a Manuela Oliveira de Cerqueira Magalhães
Doutora em Saúde Pública
Faculdade de Medicina da Bahia, FMB-UFBA



Prof^a. Dr.^a Eloina Nunes de Oliveira
Doutora em Medicina e Saúde Humana
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, EBMSP



Prof. Dr. Roque Aras Júnior
Doutor em Medicina e Saúde Humana
Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Medicina, Departamento de
Medicina, IV FMB



Prof^a. Dr.^a Talita Machado Levi
Doutora em Medicina e Saúde Humana
Universidade Estadual de Santa Cruz, UESC

EQUIPE

Juliana Souza Rocha

Professora Assistente de Geriatria da Escola Bahiana de Saúde Pública (EBMSP);
Doutoranda em Medicina e Saúde Humana da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP).

Elaborou a ideia inicial, planejou o trabalho, interpretou os resultados finais, escreveu a tese.

Constança Margarida Sampaio Cruz

Professora Adjunta da EBMSP; orientadora.

Auxiliou a autora na elaboração da ideia inicial, no planejamento do trabalho, na interpretação dos resultados finais, na escrita, além de revisar sucessivas versões da tese.

Josecy Maria de Souza Peixoto

Professora Assistente de Geriatria da Escola Bahiana de Saúde Pública (EBMSP).

Interpretou os resultados finais, auxiliou na escrita e revisou sucessivas versões da tese.

Talita Machado Levi

Professora Adjunta do Departamento de Saúde da Universidade Estadual de Santa Cruz, Ilhéus, Bahia, Brasil.

Auxiliou na elaboração da ideia inicial, no planejamento e coleta de dados

Bruna Carolina Silva Vieira

Acadêmico de Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador, Bahia, Brasil.

Auxiliou a autora na revisão bibliográfica.

Guilherme de Oliveira Dahia

Acadêmico de Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador, Bahia, Brasil.

Auxiliou a autora na revisão bibliográfica.

Leonardo Matos Peixoto

Acadêmico de Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador, Bahia, Brasil.

Auxiliou a autora na revisão bibliográfica.

Lucas Pina Dultra

Acadêmico de Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador, Bahia, Brasil.

Auxiliou a autora na revisão bibliográfica.

Ricardo Silva Brito

Acadêmico de Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador, Bahia, Brasil.

Auxiliou a autora na revisão bibliográfica.

AGRADECIMENTOS

O sentimento do momento é gratidão e alegria.

Sempre achei esta a pior parte da tese para escrever, talvez porque a vida não se coloca em análise de regressão, não se prever modelos preditores e não é pelo valor p que descobrimos a significância das pessoas na nossa trajetória.

Primeiro de tudo, gostaria de agradecer a Deus por me guiar, iluminar e me dar tranquilidade para seguir em frente com os meus objetivos e não desistir diante das dificuldades.

Agradeço à minha família, que sempre me motivou, entendeu as minhas faltas e reclusão, me mostrando o quanto era importante estudar, mesmo não tendo eles a mesma oportunidade no passado.

Agradeço em especial ao meu esposo, Marcelo, que compreendeu e soube ser muito paciente. Seu amor me ajudou a conduzir esse barco e devo muito a você. Obrigada por ter cuidado do nosso pequeno rapaz, João, a quem também tenho gratidão por existir e me transformar em uma pessoa melhor.

Agradeço às minhas amigas pelo apoio e momentos de descontração quando mais precisava. A Zuzu, um anjo na minha vida, que foi meus braços e pernas, cuidou de tudo impecavelmente para que eu pudesse ter mais tempo e me dedicar ao doutorado.

Agradeço muito a Constança Cruz. Resumí-la a minha orientadora é muito pouco e tê-la conhecido, tenho certeza, foi o ganho mais importante desse doutorado. Seu brilhantismo é gigante e vai além da parte técnica; é um ser humano encantador.

Agradeço em especial à Dra Talita Levi, que foi a criadora da pedra fundamental desse projeto. Ainda, aos professores, agradeço a todos, pelos ensinamentos que passaram, os quais foram, são e serão muito importantes para mim e para a minha vida profissional, assim como agradeço aos funcionários, que fazem com que tudo funcione da melhor maneira possível.

Agradeço aos alunos da EBMSp: Bruna Vieira, Leonardo Peixoto, Ricardo, Lucas Pina e Guilherme Dahia que me ajudaram muito nesse estudo.

Agradeço a todos os colegas de doutorado que vivenciaram diversos momentos intensos juntos comigo no decorrer desta jornada. Em especial cito, Josecy Peixoto, minha referência de amiga, colega, mestra, companheira, médica e mãe. Foram muitas risadas e tensões que tivemos juntas. Nosso elo ficou ainda mais forte depois dessa "aventura". Jojó, meu muito obrigada por tantas ajudas, por me ouvir e compartilhar medos, palpitações, nervosismo e “chiliques”. Serei eternamente grata por tudo que sempre fez e faz por mim.

Minha gratidão sem fim para minha querida ex preceptora, atual chefe e para sempre amiga, Manuela Magalhaes (Manuzita), que me incentivou a começar na vida de docência e por tudo muito mais além disso. Também preciso agradecer ao meu querido orientador do mestrado, Dr Roque Aras, que me estimulou a continuar.

Não posso deixar de agradecer às minhas colegas de trabalho e hoje amigas do coração: Simone Lessa, Mônica Moreno e Regiane Sena; vocês participaram, vibraram, torceram e me ajudaram em tantos momentos que não conseguiria nem listá-los. Apenas agradeço a vocês e, principalmente, para Deus por merecê-las.

Agradeço aos meus chefes, em especial a Terezinha Pacheco, Gilvânia Mota e Mônica Frank pelo apoio e incentivo; além de grata, tenho muita admiração por vocês. Às OSID pela acolhida e por ser minha segunda casa (por tantas vezes, a primeira também).

Por último, agradeço à pós graduação da EBMSP, representado pela professora Ana Marice Ladeia, pela condução desse projeto. À EBMSP que me ensinou a ser médica e, agora, me ensina a ser multiplicadora do conhecimento. Muito orgulho e gratidão por essa instituição.

INSTITUIÇÕES ENVOLVIDAS

HCMF - Hospital Calixto Midlej Filho

EBMSP - Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

FONTES DE FINANCIAMENTO

Recursos próprios.

PREFÁCIO

Aluna que se dedicou por sua disciplina, praticidade e bravura em relação à busca de concretizar o seu sonho. Percebi durante as disciplinas muito entusiasmo e gosto pelos estudos.

O tema que ela estudou: "Mortalidade em idosos sépticos de acordo com LRA super ajuntada" é muito importante uma vez que, apesar dos avanços tecnológicos diversos, não se tem conseguido diminuir as suas taxas.

A busca de biomarcadores mais eficazes em detectar sepse prematuramente ainda é incipiente.

O estudo de Juliana é pioneiro já que no nordeste brasileiro existem poucos estudos sobre o tema e a aplicação dos resultados dos estudos norte-americanos e europeus para a população brasileira pode ficar comprometida pelo perfil muito diverso dessas populações.

Não conhecia Juliana e posso dizer que tive uma surpresa muito boa durante o processo de elaboração da tese com relação não somente aos aspectos puramente técnicos como também aqueles relacionados ao seu caráter e aos seus valores éticos, qualidades essas cada vez mais escassas na atualidade.

Ao final, construímos juntas um trabalho de qualidade e uma amizade inestimável.

Constança Margarida Sampaio Cruz
Professora Adjunta do Corpo Permanente da Pós-graduação em Medicina e Saúde Humana da
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

RESUMO

Introdução: a sepse é a principal causa de mortalidade em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), estando frequentemente associada à lesão renal aguda (LRA). Estudos em países desenvolvidos indicam elevada mortalidade relacionada a esta associação, com maior susceptibilidade nas faixas etárias mais avançadas. Entretanto, em países em desenvolvimento, onde a epidemiologia da sepse e da LRA pode diferir substancialmente, os dados da literatura são escassos. **Objetivo:** determinar a mortalidade de idosos críticos com sepse precoce; investigar variáveis associadas com mortalidade em idosos críticos e verificar se há efeito modificador da LRA na mortalidade de idosos com sepse precoce. **Métodos:** um corte transversal aninhado a uma coorte em um UTI no Brasil, incluindo 167 pacientes idosos admitidos no período de Janeiro de 2010 a Janeiro de 2011. Dados clínicos-demográficos e laboratoriais foram coletados diariamente desde admissão até óbito ou alta da UTI, sendo excluídos aqueles com diagnóstico de morte encefálica e portadores de insuficiência renal terminal. Sepse foi definida de acordo com as Diretrizes Internacionais de Sepse de 2012 e LRA pelo estágio *Risk* do RIFLE. As análises estatísticas foram realizadas no software SPSS® versão 17.0, testes do qui-quadrado para comparação de proporções, teste t de Student para comparação de médias e regressão multivariada para identificação de variáveis associadas à morte e ajuste para confundimento. **Resultados:** a mortalidade foi de 64,83% (IC95% 54,59-73,88) entre idosos sépticos (≥ 60 anos) e 69,23% (IC95% 59,33- 78,12) considerando ponto de corte de países desenvolvidos (idoso ≥ 65 anos). As variáveis associadas com óbito foram: necessidade de ventilação mecânica, sepse, cirurgia de emergência, procedência de enfermarias e LRA. A diferença das razões de prevalência de mortalidade entre portadores de LRA superposta a sepse e sepse apenas foi de 37,55%. **Conclusão:** prevalência de óbitos em idosos sépticos foi bastante elevada, aumentando sobremaneira quando associado à LRA, necessidade de ventilação mecânica e procedência de enfermarias clínicas.

Palavras Chaves: Mortalidade. Lesão renal aguda. Pacientes críticos. Sepse. Idosos e prognóstico.

ABSTRACT

Introduction: sepsis is the leading cause of death in the Intensive Care Unit (ICU), often associated with acute kidney failure (AKI). Studies in developed countries indicate high mortality related to this association in the elderly, however, in developing countries, such data are scarce. **Objevtives:** establish the mortality of critically ill elderly patients with early sepsis; to identify variables associated with mortality in those patients and to investigate the modifying effect of AKI on the mortality of the elderly with early sepsis. **Methods:** cross-sectional study nested in a cohort at an ICU in Brazil, including 167 elderly patients admitted from January 2010 to January 2011. Clinical-demographic and laboratory data were collected daily from admission to death or discharge from the ICU. After exclusion of those who had a diagnosis of brain death and patients with end-stage kidney disease was established the diagnosis of sepsis, which was defined according to the International Sepsis Guidelines 2012 from the ICU and RIFLE's Risk Stage for AKI detection. Statistical analyzes were performed using SPSS® software version 17.0, Chi-square tests to compare proportions, Student's t-test to compare means, and multivariate regression to identify variables associated with death and adjustment for confounding. **Results:** mortality was 64.83% (CI95% 54.59-73.88) among septic patients (≥ 60 years) and 69.23% (CI95% (IC95% 59.33- 78.12) considering cut-off point for developed countries (aged > 65 years). The variables associated with death were: need for mechanical ventilation, sepsis, emergency surgery, hospitalization in general wards, and AKI. The risk factor for mortality in septic AKI elderly patients was 37.55%. **Conclusion:** the prevalence of deaths among elderly septic people was high, increasing significantly when associated with AKI, the need for mechanical ventilation and hospitalization in general wards and AKI.

Keywords: Mortality. Acute kidney Injury. Critically ill patients. Sepsis. Elderly and prognosis.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 - Comparação das definições de sepse	20
Quadro 2 - Classificação da LRA – Critério RIFLE.....	23

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AKIN	Acute Dialysis Quality Initiative
CEP	Comitê de Ética e Pesquisa
ADQI	Acute Dialysis Quality Initiative Group
APACHE II	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
DU	Débito Urinário
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
FC	Frequência cardíaca
FSR	Fluxo sanguíneo renal
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IR	Insuficiência Respiratória
IIQ	Intervalo interquartilico
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
LRA	Lesão Renal Aguda
Na ⁺	Sódio sérico
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	Odds ratio
PaO ₂ / Fio ₂	Pressão arterial de O ₂ /fração de O ₂ inspirada
PAM	Pressão arterial média
pH	Potencial hidrogeniônico
RIFLE	Risk, Injury, Failure, Loss, and End Stage Kidney Disease
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
TFG	Taxa de Filtração glomerular
RP	Razão de prevalência
Crs	Creatinina sérica
VM	Ventilação mecânica
DM	Diabetes Mellitus

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	OBJETIVOS	15
2.1	Geral	15
2.2	Específicos	15
3	REVISÃO DA LITERATURA	16
3.1	Envelhecimento Populacional	16
3.2	Sepse	18
3.2.1	Novas definições da sepse	19
3.2.2	Critérios clínicos	19
3.3	Lesão Renal Aguda	21
4	METODOLOGIA DO ESTUDO	25
4.1	Desenho do estudo	25
4.2	População Estudada	25
4.3	Amostra	25
4.4	Cálculo do N amostral	25
4.5	Coleta de dados	26
4.5.1	Critérios de inclusão	26
4.5.2	Critérios de exclusão.....	26
4.5.3	Variável desfecho	26
4.5.4	Variável exposição.....	26
4.5.5	Covariáveis	26
4.6	Definições	27
4.7	Análise Estatística	28
4.8	Aspectos Éticos	28
5	RESULTADO	30
5.1	Artigo - Mortalidade, Sepse e Lesão Renal Aguda em Idosos Críticos.	30
6	PERSPECTIVA HISTÓRICA DA TESE	48
	REFERÊNCIAS	49
	APÊNDICES	53
	ANEXOS	53

1 INTRODUÇÃO

O envelhecimento nos países em desenvolvimento vem apresentando crescimento acelerado, com aumento importante da população idosa; o aumento da expectativa de vida, queda nas taxas de mortalidade e fecundidade explicam tal fenômeno⁽¹⁾. Em 1950, existiam no mundo 150 milhões de idosos; em 2000, esse número aumentou para 606 milhões, conforme dados da ONU (Organização das Nações Unidas). Estima-se que em 2020, o número de pessoas com 60 ou mais anos será aproximadamente 32 milhões no Brasil⁽²⁾, ocupando a sexta posição entre os seis países com maior taxa de envelhecimento populacional, segundo dados da OMS (Organização Mundial de Saúde)^(3,4).

A sepse é descrita como uma síndrome de desorganização orgânica aguda associada à infecção, responsável por hospitalização de aproximadamente 750 mil indivíduos nos EUA (Estados Unidos da América) por ano; sendo responsável por cerca 215.000 mortes e pelo gasto de US\$16,7 bilhões anuais. Entre os norte-americanos, ocorrem 300 casos de sepse por 100 mil habitantes anualmente, sendo que 50% destes casos ocorrem em UTI (Unidade de Terapia Intensiva), com cerca de 25% de letalidade para sepse; podendo atingir aproximadamente 50% se for considerado o choque séptico⁽⁵⁾. Sepse e sepse grave são as principais causas de morte nos EUA e a causa mais comum em UTI não coronariana⁽⁶⁾.

Todas as faixas etárias estão susceptíveis à sepse; entretanto, idosos representam mais da metade das visitas à emergência e hospitalizações; e as taxas de incidência e de letalidade de sepse aumentam substancialmente com a idade⁽⁷⁾. A epidemiologia da sepse nos países em desenvolvimento pode diferir significativamente dos países desenvolvidos, por questões sócio-culturais, financeiras e escassez de leitos em UTI, justificando maior atenção através de estudos e nas análises dos dados existentes⁽⁶⁾.

Segundo Bagshaw, a prevalência de sepse em UTI é elevada (27,8%) e quase metade destes (42,1%) desenvolvem lesão renal aguda (LRA); sendo uma complicação comum da doença crítica⁽⁸⁾. Comparando pacientes portadores de LRA com e sem sepse, ele mostrou que a presença desta condição esteve associada à maior mortalidade na UTI, além de maior gravidade da lesão renal (pela classificação RIFLE) nos pacientes com LRA⁽⁹⁾.

A sepse é a causa mais comum de LRA em doentes críticos⁽¹⁰⁾ e o principal fator envolvido na sua patogênese⁽¹¹⁾. As evidências científicas mais recentes têm apontado que a LRA associada à sepse confere um importante e independente aumento no risco de morte intra-hospitalar que excede aquele por LRA não séptica ou sepse isolada^(12,13). Neveu e colaboradores demonstraram que a sepse per se promove um incremento significativo no

desfecho óbito entre os pacientes com LRA; em seu estudo, o grupo com LRA de origem séptica apresentou taxa de mortalidade de 74,5% *versus* 45,2% quando comparado ao grupo com LRA sem sepse⁽¹⁴⁾.

O estudo PICARD demonstra o mau prognóstico da sepse desenvolvida antes ou depois do diagnóstico de LRA com taxas de mortalidade bem mais elevadas quando comparadas com os casos de LRA não associadas à sepse. O referido estudo evidencia que a presença de sepse como causa ou consequência de LRA aumentou muito a taxa de mortalidade absoluta entre pacientes críticos. Sepse relacionada à LRA associou-se a taxa de mortalidade de 48% enquanto LRA sem sepse correlacionou-se à taxa de mortalidade de 21%⁽¹⁵⁾.

Apesar da alta prevalência de sepse em idosos e de sua elevada mortalidade serem conhecidas, a maior parte dos estudos relacionados à sepse em idosos críticos são norte americanos e europeus. São necessários estudos nacionais sobre o tema, uma vez que a sepse é descrita como sendo a principal causa de internamento, de mortalidade e também de maior tempo de permanência em UTI, com taxas incrementadas quando associadas a LRA. Conhecer melhor a morbimortalidade da sepse nos países em desenvolvimento pode ajudar na identificação de modelos preditores que a direcionem melhor o plano de cuidados; como prevenção, protocolos de tratamento eficazes, fluxos internos ágeis e identificação precoce de pacientes com indicação de cuidados paliativos⁽⁶⁾.

Esta tese é apresentada sob formatação regulamentada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna e Saúde Pública da Fundação Bahiana para o Desenvolvimento das Ciências e contém no seu conteúdo a introdução, revisão de literatura, os resultados estão apresentados em forma de artigo original, segue a estruturação das revistas - introdução, objetivos, métodos, resultados, discussão, conclusão e referências do artigo em ordem numérica. As referências bibliográficas da tese estão listadas ao final disposta em ordem alfabética. As referências do artigo e da tese seguem as normas de Vancouver.

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

Determinar a mortalidade, em unidade de terapia intensiva, de pacientes idosos diagnosticados com sepse precoce.

2.2 Específicos

Estabelecer as variáveis associadas a óbito em idosos em unidade de terapia intensiva.

Verificar se há efeito modificador da lesão renal aguda na mortalidade de idosos com sepse em unidade de terapia intensiva.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Envelhecimento populacional

O envelhecimento populacional está transformando o mundo de maneira drástica e vem sendo definido pelo crescimento exponencial de idosos em número absoluto, caracterizando a evolução demográfica mundial nas últimas décadas. Essa transformação, conhecida como Transição Demográfica, também é acompanhada por uma transição epidemiológica, na qual as doenças crônicas não transmissíveis são as principais causas de morte e contribuem para a carga de doença e incapacidade. O envelhecimento global vem afetando o crescimento econômico, a migração, os padrões de trabalho e aposentadoria, as estruturas familiares, os sistemas de pensões e de saúde e, até mesmo, o comércio e a posição relativa das nações. O tamanho dos grupos etários da população pode afetar o número de leitos hospitalares necessários e percentual de recursos nacionais destinados à saúde⁽¹⁶⁾.

As distribuições etárias das populações mudaram e continuarão mudando radicalmente devido à redução, a longo prazo, nas taxas de fertilidade e nas taxas de mortalidade. De acordo com as projeções da Organização Mundial de Saúde (OMS), que define idoso em países em desenvolvimento como a pessoa com idade superior ou igual a sessenta anos em países em desenvolvimento⁽¹⁷⁾, entre 1950 e 2025, a população de idosos crescerá 16 vezes contrapondo com a população geral com crescimento estimado de quase 4 vezes menos, estimando-se um total de 1,2 bilhões de idosos no ano de 2020 em todo o mundo⁽¹⁸⁾. O Brasil ocupará o 6º lugar em número de idosos, com 32 milhões, constituindo-se no país com maior crescimento populacional no referido período⁽¹⁹⁾. Dados demográficos revelam que 10,97% da população brasileira total é composta por indivíduos idosos, caracterizando, assim, o Brasil, como país envelhecido. No nordeste brasileiro 10,27% da população é de idosos, e 26,59% estão na Bahia⁽²⁰⁾.

Estas modificações demográficas têm imprimido importantes mudanças no perfil epidemiológico da população, como aumento de prevalência de doenças crônicas-degenerativas, maior demanda por serviços de saúde (aumento de consultas ambulatoriais, maior necessidade de serviços de reabilitação, maior necessidade de leitos hospitalares incluindo unidade de terapia intensiva) e aumento de consumo de medicamentos⁽¹⁹⁾. Medidas que possibilitem identificar situações de risco à saúde devem ser utilizadas com o objetivo de prevenir e retardar o impacto negativo de doenças crônicas e incapacidades, fazendo com que o aumento dos anos de vida seja acompanhado de melhores condições de saúde⁽²¹⁾.

O envelhecimento populacional é um fenômeno global, com implicações profundas de curto e longo prazo para a saúde e necessidades de cuidados de longa duração, e, de fato, para o bem-estar econômico e social das nações. A temporização e o contexto do envelhecimento variam entre e dentro das regiões e países mundiais; os países industrializados tornaram-se ricos antes de envelhecerem significativamente, enquanto muitas das regiões de baixos recursos irão envelhecer antes de atingirem níveis de renda altos. A variação, tanto no nível populacional como no individual, indica que há um grau significativo de flexibilidade no envelhecimento bem-sucedido, mas enfrentar os desafios exigirá planejamento e preparação antecipada. A extensão até a qual a pesquisa pode encontrar soluções que reduzam a incapacidade física e cognitiva em idades mais avançadas determinará como os países lidarão com essa transformação fundamental⁽¹⁶⁾.

Em virtude desses aspectos peculiares do envelhecimento, considerar os aspectos responsáveis por particularidades entre os que envelhecem é imperativo. Reconhecer as alterações fisiológicas (senescência) estruturais inerentes a esse processo é fundamental; e saber diferenciar daquelas que repercutem prejuízos funcional (senilidade) traz o diferencial para a assistência adotada. Diversos estudos já demonstraram o progressivo declínio na taxa de filtração glomerular (TFG) de $0,75\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ por ano, após os 30 anos. No entanto 30% dos pacientes não demonstram clinicamente esse declínio relacionado ao envelhecimento, por razões não estabelecidas, mas as alterações no FSR e TFG, representam perda da reserva funcional renal. Desta forma, o idoso torna-se mais vulnerável aos efeitos deletérios de doenças, infecções, fármacos e outros agentes externos⁽²²⁾.

Uma grande parcela da população idosa é portadora de condições de saúde que as tornam vulneráveis a um grande número de eventos adversos. Muitos deles ultrapassam a barreira da preservação funcional e cognitiva, desenvolvendo quadros variados de dependência, e são classificados na literatura geriátrica como portadores de fragilidade, uma síndrome cuja fisiopatologia encontra-se em franco processo de investigação. As definições a cerca da síndrome da fragilidade são baseadas na redução multissistêmica da reserva funcional e suas manifestações clínicas, principalmente de alguns sistemas orgânicos, sarcopenia, disfunção neuroendócrina e alterações imunes.

Trata-se de uma síndrome clínica, de natureza multifatorial, extremamente prevalente entre idosos, caracterizada pela diminuição das reservas de energia, pela resistência reduzida e reação inflamatória imprevisível aos estressores. Desta forma, os portadores dessa síndrome podem apresentar uma disfunção imunológica e gerarem respostas inflamatórias erráticas quando em contato com microorganismos comuns. A regulação alterada da inflamação é

postulada como uma explicação central do motivo pelo qual esta população apresente um risco exponencialmente maior de desenvolver sepse mais complicada.

3.2 Sepse

A sepse é uma síndrome extremamente prevalente, com elevada morbimortalidade e altos custos. Semelhante ao politraumatismo, infarto agudo do miocárdio ou acidente vascular cerebral, a identificação precoce e o manejo apropriado nas horas iniciais após o desenvolvimento da sepse melhoram os resultados⁽²³⁾.

Nos EUA, o número anual de casos é superior a 750.000. Cerca de dois terços dos casos ocorrem em pacientes hospitalizados com importantes comorbidades. A incidência relacionada com sepse e as taxas de mortalidade aumentam com a idade e a comorbidade preexistente. A crescente incidência tem sido atribuída ao envelhecimento da população, à maior longevidade dos pacientes com doenças crônicas e à frequência relativamente alta com que os pacientes com AIDS apresentam sepse. Nos últimos 10 anos a incidência de Sepse aumentou em 91.3%, representando um alto custo para os Sistemas de Saúde⁽¹⁶⁾.

O maior número de recursos tecnológicos de suporte de vida disponíveis nas UTIs atuais e o melhor entendimento dos mecanismos fisiopatológicos responsáveis pelas disfunções celulares e moleculares relacionadas à sepse, vem contribuindo para a atualização constante sobre o tema, especialmente em países desenvolvidos⁽²⁴⁾.

A Sepsis Definitions Task Force publicou, em 2016, três artigos atualizando as definições de sepse e choque séptico (SEPSIS-3)⁽²⁵⁾ trazendo evidências científicas para a derivação e validação desses novos conceitos⁽²⁶⁾. Os autores descrevem uma revisão sistemática e meta-análise de 92 estudos seguida do uso de um processo de Delphi (técnica quantitativa para estabelecimento de consensos)⁽²⁷⁾ que resultou na criação da nova definição⁽²⁸⁾. As variáveis associadas com sepse foram testadas em estudos de coorte (Surviving Sepsis Campaign), o que resultou em novas recomendações e critérios⁽²⁹⁾.

Nesses estudos, os pesquisadores demonstraram que a validade preditiva do SOFA (Sequential Organ Failure Assessment SCORE) e quick SOFA (qSOFA), para mortalidade, nos atendimentos de pacientes com suspeita de infecção em UTI e fora dela, respectivamente, foi superior ao valor gerado pelo critério SIRS, que estava em uso até o momento dessas atualizações em 2016. Esses dados serviram de base para o uso do SOFA (na UTI) (quadro 1) e qSOFA (triagem clínica fora da UTI) como critérios clínicos para o diagnóstico de sepse^(25,26). A partir desses resultados, novas definições e critérios clínicos para sepse e

choque séptico foram adotadas. Ao mesmo tempo, alguns termos como septicemia, síndrome séptica e sepse grave foram colocados em desuso. O qSOFA score foi a ferramenta eleita para ser usada à beira do leito para identificar pacientes com suspeita/documentação de infecção que estão sob maior risco de desfechos adversos. Os critérios usados são: PA sistólica menor que 100 mmHg, frequência respiratória maior que 22/min e alteração do estado mental (escala de coma de Glasgow < 15). Cada variável conta um ponto no score, portanto ele vai de 0 a 3. Uma pontuação igual ou maior a 2 indica maior risco de mortalidade ou permanência prolongada na UTI. Um SOFA Score alto está associado com um aumento na probabilidade de mortalidade⁽²⁶⁾.

Desta forma, as definições mais atuais sobre o tema são baseadas no Sepsis 3, resultado da conferência de consensos da Society of Critical Care Medicine (SCCM) e a European Society of Critical Care Medicine (ESICM), em 2016, que publicaram as novas definições de sepse. Os termos utilizados são: infecção, sepse e choque séptico. Foram excluídos os termos septicemia e sepse grave. A SIRS não é mais utilizada para a definição de sepse e passa a ter importância no processo de triagem dos pacientes com suspeita de sepse (SSC, Surviving Sepsis Campaign)^(29,30).

3.2.1 Novas definições da sepse

Sepse: disfunção orgânica potencialmente fatal causada por uma resposta imune desregulada a uma infecção⁽²⁶⁾.

Choque Séptico: sepse acompanhada por profundas anormalidades circulatórias e celulares/metabólicas capazes de aumentar a mortalidade substancialmente⁽²⁸⁾.

3.2.2 Critérios clínicos

Sepse: suspeita ou certeza de infecção e um aumento agudo de ≥ 2 pontos no SOFA em resposta a uma infecção (representando disfunção orgânica)⁽²⁶⁾.

Choque Séptico: sepse associada à necessidade de vasopressor para elevar a pressão arterial média acima de 65 mmHg e lactato > 2 mmol/L (18 mg/dL) após reanimação volêmica adequada⁽²⁸⁾.

Há muita discussão sobre o assunto e algumas limitações foram apontadas tais como a ausência de validação prospectiva do qSOFA, a ausência do nível de lactato no SOFA Score e a falta de integrantes e dados de países subdesenvolvidos e em desenvolvimento nos

trabalhos⁽³¹⁾. Porém, pode-se afirmar que sepse é uma condição com alta taxa de mortalidade; a identificação e manejo precoces justificam o debate e a procura por medidas mais acuradas para o diagnóstico. O Quadro 1 traz a comparação das definições da sepse baseadas no consenso de 2012 e a atual de 2016^(25,26,32,33).

Quadro 1 - Comparação das definições de sepse

	DEFINIÇÕES ANTERIORES (2012)	DEFINIÇÕES ATUAIS (2016)
SEPSE	SIRS: temperatura > 38°C ou <36°C; frequência cardíaca > 90 bpm; frequência respiratória > 20 ipm ou PaCO ₂ < 32 mmHg; e leucócitos totais < 4000 ou > 12000 ou >10% de bastões E Suspeita de infecção	Suspeita/ Documentação de Infecção e 2 ou 3 no qSOFA Ou Aumento de 2 ou mais no SOFA
SEPSE GRAVE	Sepse E PAS < 90 ou PAM < 65 ou Lactato > 2 mmol/L ou RNI > 1,5 ou KTTp > 60 s ou Bilirrubina > 2 mg/dL ou Débito Urinário < 0,5 mL/Kg/h por 2h ou Creatinina > 2 mg/dL ou Plaquetas < 100.000 ou SaO ₂ < 90% (em ar ambiente)	Definição excluída
CHOQUE SÉPTICO	Sepse E Hipotensão mesmo com reanimação volêmica adequada	Sepse E Necessidade de vasopressores para manter PAM > 65 E Lactato > 2 mmol/L após reanimação volêmica adequada

Cabe ressaltar que na ocasião que esse estudo foi desenhado, as definições sobre o tema baseavam-se no Consenso de Sepse de 2012. Desta forma, os critérios diagnósticos utilizados para os seus resultados foram baseados no Surviving Sepsis Campaign de 2012.

3.3 Lesão Renal Aguda

Lesão renal aguda é definida como a rápida perda da função renal, ocorrendo em dias ou horas, resultando no acúmulo de metabólitos com desregulação de volume extracelular e homeostasia eletrolítica⁽¹¹⁾. A LRA destaca-se, entre as complicações renais, como uma redução abrupta da TFG, que culmina em um acúmulo sistêmico de resíduos nitrogenados e pode permanecer por horas ou até semanas, sendo geralmente reversível. É um diagnóstico sindrômico que ocorre em diversas situações, com manifestações que variam desde a elevação da creatinina sérica até lesão renal com anúria. O prognóstico clínico pode variar desde a recuperação total ao óbito, como também pode evoluir para doença renal crônica e dependência de diálise⁽³⁴⁾.

Há dois tipos de LRA, a oligúrica e não oligúrica. A injúria renal oligúrica é caracterizada por débito urinário (DU) inferior a 480 ml por dia, enquanto a não oligúrica envolve débito urinário superior a 2L/dia e está associada a grandes quantidades de urina isostenúrica, sem eliminação das toxinas da corrente sanguínea⁽³⁵⁾.

O conceito da LRA tem uma larga variação na literatura e a falta de padronização na sua definição tem trazido dificuldade para o entendimento da sua epidemiologia e de seus impactos na morbi-mortalidade⁽²²⁾. No consenso, proposto pelo Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Work Group em 2012, LRA é definida como um abrupto decréscimo na função renal, que inclui, mas não se limita, a falência renal aguda. É uma ampla síndrome clínica que engloba várias etiologias, incluindo azotemia pré-renal, necrose tubular aguda, nefrite intersticial aguda, doença glomerular aguda e vasculite, nefropatia aguda obstrutiva pós-renal, LRA relacionada à sepse, dentre outras. Muito frequentemente, mais de uma dessas condições podem estar presentes em um mesmo paciente⁽³⁶⁾.

Poucos estudos sobre LRA demonstram sua prevalência e suas consequências no idoso⁽³⁶⁾. A mortalidade da LRA gira em torno de 50% na maior parte dos relatos, oscilando de 30% a 90%, dependendo da população analisada, e do seu grau de severidade⁽³⁷⁾. Nos casos em que há necessidade de diálise, a mortalidade pode atingir taxas que variam de 37% a 88%⁽³⁸⁾.

Em uma coorte prospectiva multicêntrica realizado com 29.269 pacientes admitidos na UTI de 54 hospitais em 23 países, as principais variáveis que contribuíram para o desenvolvimento de LRA foram: choque séptico (47,5%), grande cirurgia (34,3%), choque cardiogênico (26,9%), hipovolemia (25,6%), drogas (19,0%), síndrome hepatorenal (5,7%), uropatia obstrutiva (2,6%) e outras (12,2%). Neste mesmo estudo, foi encontrada uma taxa de

mortalidade de 52% para pacientes com LRA durante a permanência na UTI e 8% morreram após alta da unidade, resultando numa mortalidade hospitalar global de 60,3%⁽⁸⁾.

A principal causa de LRA na UTI é a necrose tubular aguda, sendo que a sepse ocorre de maneira associada em aproximadamente 50% destes casos. A sepse que não responde aos antibióticos prescritos pode evoluir para choque séptico e Síndrome da Disfunção de Múltiplos Órgãos, e está associada à altíssima mortalidade^(39,40).

A Acute Dialysis Quality Initiative Group (ADQI), em 2004, desenvolveu o RIFLE (“Renal Failure, Injury to the kidney, Failure of kidney function, Loss of kidney function, End stage renal failure”), um sistema de classificação de grande valor diagnóstico e prognóstico, que tem por objetivo descrever a gravidade da lesão renal baseada no nível sérico da creatinina, nas variações da TFG e na redução do fluxo urinário⁽⁴¹⁾. Utilizado em pacientes gravemente enfermos, internados em UTI, tem servido de base para muitos estudos, especialmente porque uniformizou as mais de 200 definições existentes na literatura^(9,11). Mais recentemente o RIFLE foi endossado pelo grupo Acute Kidney Injury Network (AKIN), incluindo um novo parâmetro de diagnóstico, uma pequena elevação de creatinina sérica (≥ 0.3 mg/dl ou 26.5 μ mol/l) quando ocorre no período de 48 horas⁽⁸⁾.

O RIFLE classifica a Falência Renal Aguda dentro de três grupos (Risco, Injúria, e Falência). O primeiro estágio é o “Risk” que abrange aqueles pacientes que tiverem aumento da creatinina de 1,5 vezes em relação a sua creatinina basal; o segundo e terceiro estágios são o “Injury” e “Failure”, e incluem aqueles com aumento de duas e três vezes nos valores da creatinina basal, respectivamente. Apesar da maioria dos estudos clínicos utilizarem a elevação de creatinina sérica como critério de estadiamento da LRA, tanto no KDIGO quanto no AKIN e no RIFLE, devido à sua praticidade, devemos chamar a atenção para os demais critérios existentes como redução da TFG, redução do débito urinário e necessidade de terapia renal substitutiva (TRS)⁽⁴²⁾.

Quadro 2 - Classificação da LRA – Critério RIFLE

RIFLE	CREATININA SÉRICA (CrS)	DÉBITO URINÁRIO (DU)
R	CrS aumenta em 1,5 x	DU < 0,5 mL/Kg/hr x 6 hr
I	CrS aumenta em 2x	DU < 0,5 mL/Kg/hr x 12 hr
F	CrS aumenta em 3 x ou CrS \geq 4mg/dL	DU < 0,5 mL/Kg/hr x 24 hr ou anúria x 12 hr
L	Perda persistente da função renal por > 4 semanas	
E	Perda persistente da função renal por > 3 meses.	

Fonte: Adaptado de Dennen et al. (2010)⁽⁴⁰⁾

Pode-se apontar algumas limitações a esse sistema. Os critérios estabelecidos para cada estágio não são baseados em evidência e é necessário um valor de creatinina sérica basal ou a estimativa da TFG através de equações matemáticas. Apesar da dosagem fácil da creatinina e da fácil execução do DU, a sua correlação com o decréscimo agudo da falência renal não é proporcional e é condicionada por fatores extra renais, como a massa muscular e o estado de hidratação. As alterações do DU são pouco específicas para detectar LRA e, esta, pode estar presente com diurese normal⁽⁴³⁾.

No entanto, estudos publicados validaram a aplicação desta classificação, comprovando o seu valor na detecção e estratificação da LRA, bem como no que diz respeito ao seu potencial prognóstico a curto-prazo. Uma revisão sistemática de mais de 71.000 pacientes de diferentes populações e contextos clínicos mostrou um aumento gradual das taxas de mortalidade a curto-prazo (até os 60 dias após a alta). Ao longo dos três estágios as taxas de mortalidade foram 18,9%, 36,1% e 45,5% com risco relativo de óbito de 2,40; 4,15 e 6,15 para os estágios Risk, Injury e Failure, respectivamente, sendo que a maioria absoluta destes estudos foram de natureza retrospectiva. Tais estudos também demonstraram a utilidade deste escore na previsão da evolução da LRA, da duração do internamento e da mortalidade intra-hospitalar^(44,45).

Mortalidade hospitalar correlaciona-se quase linearmente com estadiamento da LRA, segundo o RIFLE⁽⁴²⁾. Da mesma forma, a severidade da LRA tem sido relacionada a piores prognósticos, com aumento expressivo dos custos⁽⁴⁶⁾. Variados estudos demonstram que idosos são mais susceptíveis ao desenvolvimento dessa condição, atribuída em parte às alterações anatômicas e fisiológicas do envelhecimento, mas também às comorbidades e

polifarmácia⁽²²⁾. Porém, vale salientar, que os rins de idosos saudáveis, a despeito das alterações descritas, são capazes de compensar e manter a homeostasia, porém, se submetidos a estressores, sua capacidade adaptativa é limitada, favorecendo o desenvolvimento de lesão renal⁽⁴⁷⁾.

Insuficiência cardíaca (IC), delirium, câncer, imobilidade, albumina sérica menor que 3,3 mg/dl e creatinina sérica maior que 1,3mg/dl foram identificados como fatores clínicos relacionados a alta morbimortalidade em idosos hospitalizados. Sendo assim, a precocidade na identificação dessas condições, torna-se uma ferramenta essencial no manejo individualizado⁽⁴⁸⁾.

A LRA é condição responsável por 2 a 7% de admissões hospitalares⁽²²⁾, variando de 36% a 67% em pacientes internados em UTI⁽¹¹⁾. Estima-se que em 2015 o número de pessoas octogenárias admitidas em UTI, crescerá em 72%, representando 1 em 4 admissões⁽⁴⁹⁾.

4 METODOLOGIA DO ESTUDO

4.1 Desenho do estudo

Este estudo é um braço de um projeto mãe intitulado: Fatores de risco e de mau prognóstico associados à LRA; os dados foram coletados prospectivamente durante toda a permanência dos indivíduos na UTI.

O presente estudo é um corte transversal aninhado à coorte supracitada, visando estabelecer associações entre mortalidade e sepse precoce. Foram avaliadas apenas os sujeitos com 60 anos ou mais de idade e sua mortalidade de acordo com sepse e, posteriormente, o efeito modificador de LRA relacionada à sepse para o referido desfecho.

4.2 População Estudada

A população alvo do estudo foi composta por indivíduos ≥ 60 anos internados na UTI do Hospital Calixto Midlej Filho, Santa Casa de Misericórdia de Itabuna, BA, Brasil, admitidos no período de janeiro de 2010 a janeiro de 2011. Esse hospital é uma instituição privada, de atenção terciária, que também atende uma pequena parcela de pacientes do Sistema Único de Saúde (SUS).

4.3 Amostra

A presente amostra consiste em 167 pacientes com idade a partir a 60 anos que foram seleccionados de um estudo logintudinal com 219 adultos criticamente enfermos. A referida coorte utilizou-se de amostra do tipo sistemática com inclusão de individuos maior que 18 anos admitidos no período de Janeiro de 2010 a Janeiro de 2011.

4.4 Cálculo do N amostral

Considerando que o trabalho é uma releitura de um banco de dados pré-existente com $N= 167$, não se fez necessário realizar o cálculo do N amostral em padrões convencionais. Porém, para maior confiabilidade, foi calculado o poder do estudo no que diz respeito ao objetivo principal através do OpenEpi® versão 3.03a baseado nas seguintes premissas: intervalo de confiança bilateral a 95%; total de portadores de Sepse igual a 64 versus total de

pacientes sem Sepsis igual a 104; a frequência de óbito entre sépticos igual a 57,81% e a frequência de óbitos entre não sépticos igual a 28,84%. Encontrou-se um poder baseado em distribuição normal igual a 96,86%.

4.5 Coleta de dados

Os dados foram coletados, por dois membros da equipe treinados, através do preenchimento de uma ficha padrão (Apêndice A) elaborada pelos pesquisadores e aplicada, diariamente, durante todo o internamento do indivíduo da pesquisa desde a admissão até sua alta ou óbito da UTI.

4.5.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos todos os pacientes com idade a partir de 60 anos admitidos no período entre janeiro de 2010 e janeiro de 2011 na UTI supracitada.

4.5.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo pacientes portadores de insuficiência renal crônica diálise-dependente e diagnosticados com morte encefálica. Em casos de readmissão somente a primeira admissão foi incluída.

4.5.3 Variável desfecho

Óbitos na UTI.

4.5.4 Variável exposição

Sepsis precoce.

4.5.5 Covariáveis

LRA, idade, sexo, raça (autodeclarada, quando o paciente estava lúcido, ou declarada pelo seu responsável), foco infeccioso, escore de APACHE II (Acute Physiology and Chronic

Health Evaluation), pH arterial, HCO₃, hematócrito, escala de coma de Glasgow, creatinina e potássio séricos, temperatura, frequência cardíaca, frequência respiratória, estado mental, presença de edema, balanço hídrico, glicemia, leucograma, plaquetograma, proteína C-reativa, pressão arterial sistólica (PAS), média (PAM), pressão arterial de oxigênio (PaO₂), fração de O₂ inspirada (FiO₂), coagulograma, lactato sérico, débito urinário diário, uso de ventilação mecânica (VM), necessidade de diálise e presença de co-morbidades tais como: Diabetes Mellitus (DM), Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), histórico de insuficiência cardíaca, de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) severa, hipertensão pulmonar, presença de imunocomprometimento e cirrose hepática.

4.6 Definições

1. Sepsis precoce foi definida como presença de sepsis nas primeiras 24h de admissão na UTI⁽¹³⁾.
2. LRA foi definida utilizando o estágio *Risk* do escore RIFLE (incluindo tanto a creatinina sérica quanto o débito urinário)⁽⁴²⁾.
3. Síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS) foi definida com base na temperatura, frequência cardíaca, frequência respiratória e contagem de células brancas do sangue. Pelo menos 2 destes 4 critérios devem existir para definir SIRS, de acordo com as Diretrizes Internacionais de Sepsis de 2012⁽⁵⁰⁾.
4. Hipotensão foi definida como Pressão Arterial Sistólica (PAS) < 90mmHg ou Pressão Arterial Média (PAM) < 70mm Hg ou uma queda na PAS > 40mmHg ou menos de dois desvios padrão abaixo do normal), de acordo com as Diretrizes Internacionais de Sepsis de 2012⁽⁵⁰⁾.
5. Hipoperfusão de tecido induzida por sepsis foi definida como hipotensão induzida por infecção, aumento de lactato ou oligúria, de acordo com as Diretrizes Internacionais de Sepsis de 2012⁽⁵⁰⁾.
6. Sepsis foi definida como a presença (provável ou documentada) de infecção associada à SIRS, de acordo com as Diretrizes Internacionais de Sepsis de 2012⁽⁵⁰⁾.
7. Sepsis grave foi definida como a presença de sepsis associada à disfunção de órgãos ou hipoperfusão de tecidos, de acordo com as Diretrizes Internacionais de Sepsis de 2012⁽⁵⁰⁾.
8. Choque séptico foi definido como a presença de sepsis associada à hipotensão apesar da ressuscitação fluida adequada, de acordo com as Diretrizes Internacionais de Sepsis

de 2012⁽⁵⁰⁾.

9. Idoso foi considerado todo indivíduo com 60 anos de idade ou mais segundo a OMS⁽¹⁷⁾.
10. APACHE II é um sistema de classificação que determina o escore de gravidade de um paciente internado em uma UTI e seu risco de óbito nas suas primeiras 24 horas de internamento. O índice foi calculado a partir da soma de 12 critérios clínicos, fisiológicos e laboratoriais⁽⁵¹⁾.

4.7 Análise Estatística

Foi utilizado o SPSS[®] (Statistical Package for Social Sciences) versão 14.0 para Windows para análise de dados.

Estatística descritiva foi utilizada para determinar a frequência de variáveis categóricas e medidas de tendência central das variáveis quantitativas, bem como suas medidas de dispersão. Os testes de Shapiro-Wilk e de Kolmogorov-Smirnov foram utilizados para testar a distribuição de frequências das variáveis de interesse. Foi utilizado o teste de Qui-quadrado para comparar proporções e o teste T de Student para comparar médias admitindo variáveis de distribuição normal.

Foi utilizada análise de regressão logística multivariada para ajuste de variáveis confundidoras e estabelecimento de preditores independentes de mortalidade por sepse. Foi pesquisada a interação estatística de sepse*LRA na análise de regressão logística a fim de estabelecer o efeito modificador da presença de LRA associada à sepse em relação à mortalidade em idosos críticos.

Foi adotado um erro tipo α de 0,05 para todas as análises estatísticas.

4.8 Aspectos éticos

Este projeto antes do seu início passou pela aprovação do Comitê de Ética do Hospital Calixto Midlej Filho, Santa Casa de Misericórdia de Itabuna-BA, com número de protocolo 001. Foi também submetido ao Comitê de Ética em pesquisa (CEP) da EBMSP e aprovado em 03/08/16 (CAAE 54399416.8.0000.5544)(Anexo A).

Foi aplicado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para obtenção dos dados dos pacientes ao longo do estudo. Este foi dado livremente, sem práticas de coação física, psíquica, moral ou enganosas impeditivas de livre manifestação da vontade pessoa. Os

princípios éticos que guiaram esta pesquisa são contemplados na Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, regulados pelas Diretrizes e Normas de Pesquisas em Seres Humanos, que afirma que todo procedimento de qualquer natureza envolvendo o ser humano, cuja aceitação não esteja ainda consagrada na literatura científica, será considerado como pesquisa e, portanto, deverá obedecer às diretrizes da presente resolução. Os procedimentos referidos incluem, entre outros, os de natureza instrumental, ambiental, nutricional, educacional, sociológica, econômica, física, psíquica ou biológica, sejam eles farmacológicos, clínicos ou cirúrgicos e de finalidade preventiva, diagnóstica ou terapêutica (Apêndice B).

5 RESULTADO

5.1 Artigo - Mortalidade, Sepse e Lesão Renal Aguda em Idosos Críticos

Submission Confirmation

[Print](#)

Thank you for your submission

Submitted to Revista Brasileira de Terapia Intensiva

Manuscript ID RBTI-2018-0161

Title MORTALIDADE, SEPSE E LESÃO RENAL AGUDA EM IDOSOS CRÍTICOS

Authors Rocha, Juliana
Peixoto, Josecy Maria
Vieira, Bruna Carolina
Dahia, Guilherme
Peixoto, Leonardo
Dultra, Lucas
Brito, Ricardo
Levi, Talita
Cruz, Constança

Date Submitted 10-May-2018

MORTALIDADE, SEPSE E LESÃO RENAL AGUDA EM IDOSOS CRÍTICOS.

Rocha J.S., Peixoto J.M.S., Vieira B.C.S., Dahia G.O., Peixoto L.M., Dultra L.P., Brito R.S.,
Levi T.M., Cruz C.M.S.

RESUMO

A sepse é a principal causa de mortalidade em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), estando frequentemente associada à Lesão Renal Aguda (LRA). Estudos em países desenvolvidos indicam elevada mortalidade relacionada a esta associação, com maior susceptibilidade nas faixas etárias mais avançadas. Entretanto, em países em desenvolvimento, onde a epidemiologia da sepse e da LRA pode diferir substancialmente, os dados da literatura são escassos. O presente estudo tem como objetivos: estabelecer a mortalidade de idosos críticos com sepse; identificar variáveis associadas ao óbito e se há efeito modificador da LRA na mortalidade de idosos com sepse precoce. Para tal, foi realizado um estudo de corte transversal aninhado a uma coorte em um UTI no nordeste do Brasil, incluindo 167 pacientes idosos (com 60 anos ou mais) admitidos no período de janeiro de 2010 a janeiro de 2011. Dados clínicos-demográficos e laboratoriais foram coletados diariamente desde a admissão até o óbito ou alta da UTI, sendo excluídos aqueles com diagnóstico de morte encefálica e portadores de insuficiência renal terminal. Sepse foi definida de acordo com as Diretrizes Internacionais de Sepse de 2012 e LRA pelo estágio *Risk* do RIFLE. A mortalidade foi de 64,83% (IC95% 54,59-73,88) entre idosos sépticos com ≥ 60 anos e 69,23% (IC95% 59,33- 78,12) naqueles com ≥ 65 anos, considerando a definição para idosos em países em desenvolvimento e desenvolvidos, respectivamente. As variáveis associadas com óbito foram: necessidade de ventilação mecânica, sepse, cirurgia de emergência, procedência de enfermarias e LRA. A diferença das razões de prevalência de mortalidade entre portadores de LRA superposta a sepse e sepse sem LRA foi de 37,55%. Conclui-se que a frequência de óbitos entre idosos sépticos foi elevada, aumentando sobremaneira quando associado à LRA.

Descritores: Mortalidade, lesão renal aguda, pacientes críticos, sepse, idosos e prognóstico.

INTRODUÇÃO

Nos países em desenvolvimento, a população idosa vem apresentando um crescimento importante.¹ Estima-se, que em 2020, no Brasil, o número de pessoas com 60 anos ou mais será de aproximadamente 32 milhões.² Essa população consome cada vez mais recursos materiais, humanos e financeiros dentro das Unidades de Terapia Intensiva (UTI), estimando-se que aproximadamente 60% dos leitos destas unidades, estejam ocupados por pacientes com mais de 65 anos.³

Nos Estados Unidos da América (EUA), a sepse é descrita como a principal causa de mortalidade em UTI não coronarianas, bem como na população geral.⁴ Em doentes críticos, a sepse encontra-se muitas vezes associada à lesão renal aguda (LRA)⁵, estando frequentemente envolvida em sua patogênese.⁶ A LRA associada à sepse confere um importante e independente aumento no risco de morte intrahospitalar, superando aquele por LRA não séptica ou sepse isoladamente.^{7,8} Neveu e colaboradores demonstraram que LRA de origem séptica apresentou taxa de mortalidade de 74,5% versus 45,2% quando comparado ao grupo com LRA sem sepse.⁹

A maior parte dos estudos relacionados à sepse em idosos críticos são norte americanos e europeus. Entretanto, por questões socioculturais, financeiras e escassez de leitos em UTI, a epidemiologia da sepse e da LRA séptica nos países em desenvolvimento pode diferir significativamente.⁴

Esse estudo, realizado no Brasil, tem como objetivo geral estabelecer a mortalidade, em uma UTI, de pacientes idosos diagnosticados com sepse na admissão (sepse precoce) e como objetivos específicos, investigar as variáveis associadas à obito para idosos em UTI, além de avaliar se há efeito modificador da LRA séptica nesta população em relação aos que apresentam apenas sepse.

MÉTODOS

Desenho do estudo

Corte transversal aninhado a uma coorte de indivíduos adultos.

População estudada

A população alvo do estudo foi composta por pacientes idosos (>60 anos) internados na UTI do Hospital Calixto Midlej Filho, Santa Casa de Misericórdia de Itabuna, BA, Brasil, admitidos no período de Janeiro de 2010 a Janeiro de 2011. Esse hospital é uma instituição privada, de atenção terciária, que também atende uma pequena parcela de pacientes do Sistema Único de Saúde (SUS).

Amostra

A presente amostra consiste em 167 pacientes com idade a partir a 60 anos que foram selecionados de uma coorte de 219 adultos criticamente enfermos. A referida coorte utilizou-se de amostra do tipo sistemática com inclusão de indivíduos maior que 18 anos admitidos no período de Janeiro de 2010 a Janeiro de 2011.

Cálculo do N amostral

Por trabalhar com releitura de um banco de dados pré-existente com $n = 167$, não se fez necessário realizar o cálculo do N amostral em padrões convencionais. Porém, calculamos o poder do presente estudo no que diz respeito ao objetivo principal através do OpenEpi® versão 3.03a baseado nas seguintes premissas: intervalo de confiança bilateral a 95%; total de portadores de sepse igual a 64 versus total de pacientes sem sepse igual a 104; a frequência de óbito entre sépticos foi igual a 57,81% e a frequência de óbitos entre não sépticos igual a 28,84%. Encontramos um poder baseado em distribuição normal igual a 96,86%.

Coleta de dados

Os dados foram extraídos da coorte supracitada coletados diariamente, da admissão até a alta da UTI ou óbito, através do preenchimento de uma ficha padrão elaborada por dois membros da equipe treinados e aplicada, diariamente, durante todo o internamento do indivíduo da pesquisa desde a admissão até sua alta ou óbito da UTI

Critério de inclusão:

Foram incluídos todos os pacientes com idade a partir de 60 anos admitidos no período no período de Janeiro de 2010 a Janeiro de 2011.

Crítérios de exclusão:

Foram excluídos do estudo pacientes portadores de insuficiência renal crônica diálise-dependente e diagnosticados com morte encefálica. Em casos de readmissão somente a primeira admissão foi incluída.

Variável desfecho:

Óbito.

Variável exposição:

Sepse na admissão (diagnosticada dentro das primeiras 24h na UTI).

Covariáveis:

LRA, idade, sexo, raça (autodeclarada, quando o paciente estava lúcido, ou declarada pelo seu responsável), foco infeccioso, escore de APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation), pH arterial, HCO₃, hematócrito, escala de coma de Glasgow, creatinina e potássio séricos, temperatura, frequência cardíaca, frequência respiratória, estado mental, presença de edema, balanço hídrico, glicemia, leucograma, plaquetograma, proteína C-reativa, pressão arterial sistólica (PAS), média (PAM), pressão arterial de oxigênio (PaO₂), fração de O₂ inspirada (FiO₂), coagulograma, lactato sérico, débito urinário diário, uso de ventilação mecânica (VM), necessidade de diálise e presença de co-morbidades tais como: Diabetes Mellitus (DM), Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), histórico de insuficiência cardíaca, de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) severa, hipertensão pulmonar, presença de imunocomprometimento e cirrose hepática.

Definições

Sepse precoce foi definida como presença de sepsis nas primeiras horas de admissão na UTI⁷. LRA foi definida utilizando o estágio *Risk* do RIFLE (incluindo tanto a creatinina sérica quanto o débito urinário).¹⁰ Síndrome da resposta inflamatória sistêmica, hipotensão, hipoperfusão de tecido induzida por sepsis, sepsis, sepsis grave e choque séptico foram definidos de acordo com as Diretrizes Internacionais de Sepsis de 2012.¹¹ Idoso foi considerado todo indivíduo com 60 anos de idade ou mais segundo a OMS.¹² A gravidade dos pacientes internados e seu risco de óbito nas primeiras 24h de internamento foram determinados pelo APACHE II.¹³

Análise estatística

Utilizou-se o programa estatístico SPSS® (Statistical Package for Social Sciences), versão 17.0 para Windows para análise de dados. Estatística descritiva foi utilizada para determinar a frequência de variáveis categóricas e medidas de tendência central das variáveis quantitativas, bem como suas medidas de dispersão. O teste de Shapiro-Wilk foi usado para testar o tipo de distribuição das variáveis de interesse. O teste de Qui-quadrado de Pearson foi usado para comparar proporções e o teste T de Student para comparar médias admitindo variáveis de distribuição normal. Por fim, foi utilizada análise de regressão logística multivariada para ajuste de variáveis confundidoras e estabelecimento de preditores independentes de mortalidade em idosos críticos. Foi pesquisada a interação estatística de sepse*LRA na análise de regressão logística a fim de estabelecer o efeito modificador da presença de LRA associada à sepse em relação à mortalidade em idosos internados na UTI. Foi adotado um erro tipo α de 0,05 para todas as análises estatísticas.

Aspectos éticos:

Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, sob parecer 1.661.093 (CAAE 54399416.8.0000.5544). O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi assinado por todos os pacientes ou seus responsáveis. Os princípios éticos que guiaram esta pesquisa são contemplados na Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

RESULTADOS

Foram avaliados 167 pacientes com idade média de 71 (\pm 9) anos e predomínio de sexo feminino, que representou 54,5% da amostra estudada. Observou-se uma maior frequência de pretos/ pardos (72,5%). Nesse estudo, 32,5% tiveram procedência da enfermaria, 22,9% do pronto atendimento, 6,6% transferências e 38% do centro cirúrgico. Observou-se o uso de drogas vasoativas em 26,9% dos pacientes enquanto que 60,5% deles precisou usar ventilação mecânica. A média do escore APACHE foi elevada - 16,29. Em relação às comorbidades prévias, 70,1% possuíam hipertensão arterial sistêmica, 50,9% insuficiência cardíaca e 35,3% DM. Entre as complicações clínicas, observou-se que 54,5% dos pacientes eram portadores de sepse na admissão e 62,9% desenvolveram LRA durante o internamento na UTI (Tabela 1).

Tabela 1. Características demográficas e clínico-laboratoriais basais de indivíduos ≥ 60 anos, internados na UTI de janeiro de 2010 a janeiro de 2011

(n= 167)

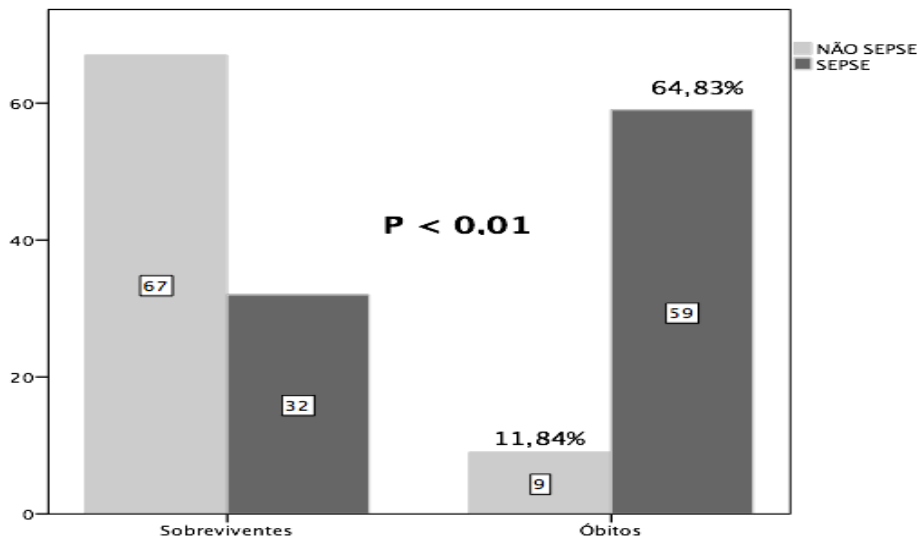
Variáveis*	n = 167
Idade (anos)	71 \pm 9
Sexo, n (%)	
Feminino	91 (54%)
Raça, n (%)	
Afrodescendente	121 (72%)
Procedência do paciente, n (%)	
Centro cirúrgico	63 (38%)
Enfermaria	54 (32,5%)
Pronto atendimento	38 (22,9%)
Transferências/outros hospitais	11 (6,6%)
Sepse, n (%)	91 (54,5%)
Insuficiência cardíaca, n (%)	85 (50,9%)
Hipertensão arterial sistêmica, n (%)	117 (70,1%)
Diabetes mellitus, n (%)	59 (35,3%)
Lesão renal aguda	105 (62,9%)
Categoria de LRA (RIFLE), n (%)	
Risco	53 (31,7%)
Injúria	24 (14,4%)
Falência	28 (16,8%)
Uso de droga vasoativa, n (%)	45 (26,9%)
Escore APACHE	16 \pm 6
Creatinina sérica, mg/dL	1,17 \pm 0,63
K ⁺ sérico, mEq/L	4,01 \pm 1,36
Débito urinário, mL/24horas, mediana (IIQ)	1.266 (2.048)
Cirurgia eletiva, n (%)	47 (28,1%)
PAM (mmHg)	91 \pm 22,52
PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	338 \pm 410
Leucograma	11.100 \pm 12.147
Ventilação mecânica, n (%)	101 (60,5%)

*Variáveis contínuas expressas por média \pm desvio padrão, com exceção de: débito urinário nas primeiras 24horas e PaO₂/FiO₂ expressos em mediana (IIQ). Variáveis categóricas expressas por percentagens válidas e n absoluto.

K⁺: potássio sérico; PAM: pressão arterial média; PaO₂/FiO₂: pressão parcial de oxigênio/fração inspirada de oxigênio; RIFLE: Risco de disfunção renal / Injúria / Falência da função renal / Perda da função renal / Doença renal em estágio terminal.

Ocorreram 68 óbitos entre os 167 pacientes avaliados, com uma taxa de prevalência de 40,7% (IC a 95%:0,33 a 0,48). A frequência de óbitos foi de 64,83% (IC95% 54,59-73,88) em idosos sépticos versus 11,84% (IC95% 6,14-21,21) entre os não sépticos (p<0,01) (Figura 1). Considerando ponto de corte de idade dos países desenvolvidos (idoso ≥ 65 anos), a mortalidade foi 69,23% (IC95% 59,33- 78,12) nos idosos com sepse e 16,27% (IC95% 9,13- 21,14) entre os sem sepse (p<0,01).

Figura 1 - Mortalidade de acordo com a presença de sepse (n= 167) em indivíduos ≥ 60 anos, internados na UTI de janeiro de 2010 a janeiro de 2011



Quando a amostra foi dividida de acordo com a presença de sepse precoce, a média de idade em sépticos foi maior quando comparada aos não sépticos, da mesma forma que o escore de APACHE II. A distribuição da amostra de acordo com sepse foi homogênea para sexo (p=0,66) e raça (p=0,28); não se observou diferença em relação aos valores de creatinina (p=0,46) e potássio séricos (p=0,28) nos grupos avaliados. Em relação às comorbidades, DM teve uma distribuição equivalente nos dois grupos observados (p=0,48); HAS e insuficiência cardíaca foram mais frequentes no grupo sem sepse com 82,9% (p<0,01) e 65,8% (p<0,01), respectivamente. Cirurgias eletivas foram mais frequentes no grupo sem sepse 32,9% (p<0,01). Os grupos usaram drogas vasoativas (p=0,11) em proporções semelhantes. Lesão renal aguda ocorreu mais no grupo séptico 75,8% (p<0,01) e o grupo com sepse necessitou mais de VM 44% (p<0,01) (Tabela 2).

Tabela 2 - Características clínicas, demográficas e laboratoriais de indivíduos com ≥ 60 anos, internados na UTI de janeiro de 2010 a janeiro de 2011, de acordo com a presença de sepse na admissão na UTI (n= 167)

Variáveis	Com Sepse n=91	Sem Sepse n= 76	p
Idade (anos)	73 \pm 10	68 \pm 7	<0,01
Sexo: feminino	51 (56%)	40 (52,6%)	0,66
Raça: afrodescendentes	69 (75,8%)	52 (68,4%)	0,28
Procedência do paciente, n (%):			
Cirúrgico	23 (25,6%)	40 (52,6%)	<0,01
Enfermaria	39 (43,3%)	15 (19,7%)	<0,01
Pronto Atendimento	21 (23,3%)	17 (22,4%)	0,09
Transferências/ outros hospitais	7 (7,8%)	4 (5,3%)	0,52
Hemodinâmica	2 (2,2%)	11 (14,5%)	
Lesão Renal Aguda, n (%)	69 (75,8%)	36 (47,4%)	<0,01
Uso de droga vasoativa, n (%)	20 (22%)	25 (32,9%)	0,11
Escore APACHE	19 \pm 7	12 \pm 5	<0,01
Creatinina sérica, mg/dL	1,20 \pm 0,70	1,13 \pm 0,54	0,46
K ⁺ sérico, mEq/L	4,11 \pm 1,60	3,89 \pm 0,99	0,28
Volume administrado, mL/24h	3467 \pm 1713	2944 \pm 1501	0,40
Débito urinário	1381 \pm 1277	1702 \pm 2705	0,35
Insuficiência cardíaca, n (%)	35 (38,5%)	50 (65,8%)	<0,01
Diabetes mellitus, n (%)	30 (33%)	29 (38,2%)	0,48
Hipertensão arterial sistêmica, n (%)	54 (59,3%)	63 (82,9%)	<0,01
PaO ₂ /FiO ₂	317 \pm 310	361 \pm 506	0,53
Leucograma	14.206 \pm 10.449	11.821 \pm 13.872	0,20
Cirurgia eletiva	22 (24,2%)	25 (32,9%)	<0,01
Ventilação mecânica	68 (75,6%)	33 (44%)	<0,01

*Variáveis contínuas expressas por média \pm desvio padrão. Variáveis categóricas expressas por percentagens válidas e n absoluto. K⁺: potássio sérico; PAM: pressão arterial média; PaO₂/FiO₂: pressão parcial de oxigênio/fração inspirada de oxigênio; RIFLE: Risco de disfunção renal / Injúria / Falência da função renal / Perda da função renal / Doença renal em estágio terminal.

As variáveis associadas com óbito em idosos na UTI foram uso de ventilação mecânica, sepse precoce, cirurgia eletiva, procedência da enfermaria e LRA. Foi testada a variável da interação da LRA com sepse (LRA*sepse) com p<0,01. Desenvolver LRA elevou em 12 vezes as chances de óbito; uso de VM implicou em 45 vezes mais chances; sepse aumentou em 9 vezes;

idosos com procedência da enfermaria tiveram 5 vezes mais chances; realizar cirurgia eletiva foi fator de proteção, quando comparado com cirurgia de emergência, em 0,23 vezes (Tabela 3).

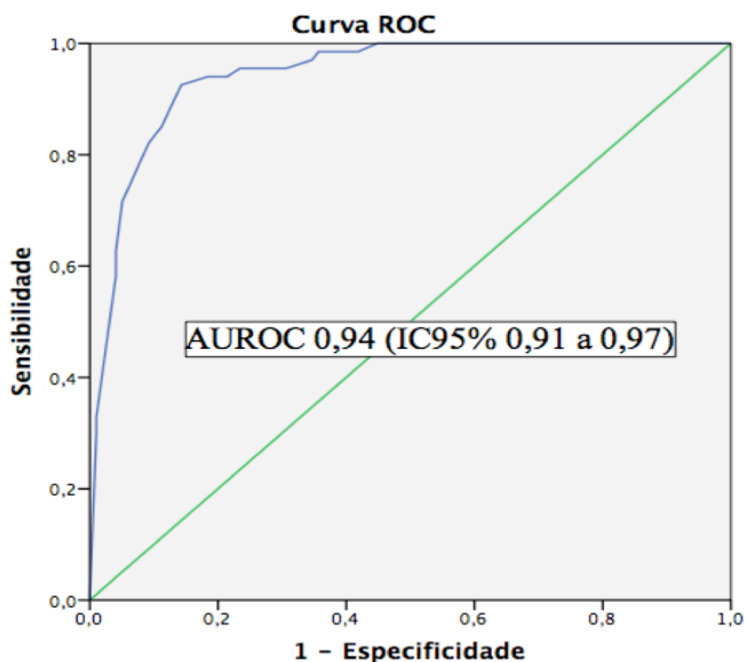
Tabela 3 - Variáveis associadas com óbito em indivíduos ≥ 60 anos internados em UTI, internados na UTI de janeiro de 2010 a janeiro de 2011 – regressão logística multivariada (n= 167)

Variáveis	Odds Ratio crua	Intervalo de confiança (95%)	Odds Ratio ajustada	Intervalo de confiança (95%)
Procedência da enfermaria	4,07	2,05-8,08	5,52	1,58-19,19
Lesão renal aguda	7,55	3,38-16,89	12,67	3,42-46,93
Ventilação mecânica	24,87	8,37-73,91	44,95	10,16-198,87
Sepse	13,73	6,06-31,11	9,14	3,01-27,80
Cirurgia eletiva	0,34	0,16-0,72	0,23	0,07-0,76

LRA: Lesão Renal Aguda; Hosmer-Lemeshow, $p = 0,97$; AUROC = 0,94; IC95% (0,91- 0,98).

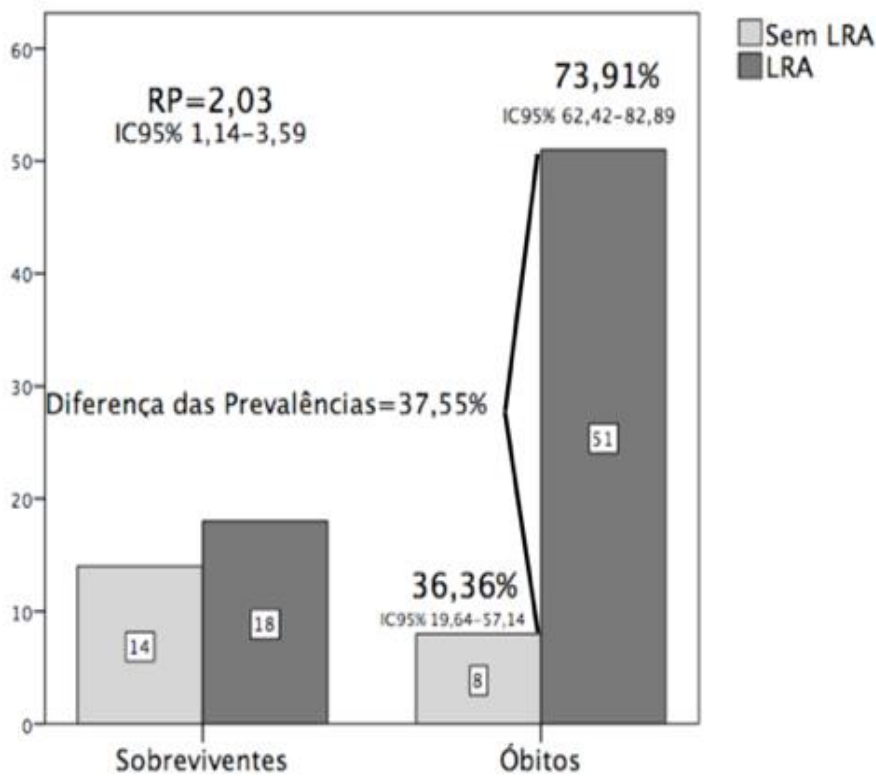
A calibragem do modelo foi avaliada como boa pelo teste de Hosmer e Lemeshow com valor de $p=0,97$ e a Área sob a curva ROC foi de 0,94 (IC95% 0,91- 0,98), demonstrando um ótimo poder discriminatório do modelo (Figura 2).

Figura 2 - Área sob a curva ROC (AUROC) do modelo logístico multivariado para variáveis associadas com óbito em idosos internados na UTI (n= 167)



A prevalência de óbitos entre os sépticos que desenvolveram LRA foi de 73,91% (IC 95% 62,42 - 82,89) versus 36,36% (IC95% 19,64- 57,14) entre os sépticos que não desenvolveram LRA. No grupo com sepse precoce (n= 91) ocorreram 51 óbitos entre os indivíduos que desenvolveram LRA *versus* 8 no grupo livre de LRA, a diferença das razões de prevalências (RP) de óbitos entre os sépticos com LRA e os que não desenvolveram à LRA foi de 37,55% (IC 95% 14,94- 60,16), com RP de 2,03 (IC 95% 1,14-3,59) na análise bivariada (Figura 3).

Figura 3 - Mortalidade dos pacientes sépticos internados na UTI, de janeiro de 2011 a janeiro de 2012, de acordo com presença de LRA (n= 91)



LRA: Lesão Renal Aguda; RP: Razão de prevalência.

Os pacientes com sepse precoce que desenvolveram LRA tiveram 8,59 mais chances de óbito quando comparados aos que não apresentaram LRA após ajustes para covariáveis (Tabela 4).

Tabela 4 - Efeito modificador da ocorrência de Lesão Renal Aguda em idosos sépticos em relação à mortalidade ajustado para covariáveis por regressão logística multivariada (n= 91)

Variáveis	Odds Ratio crua	Intervalo de confiança (95%)	Odds Ratio ajustada	Intervalo de confiança (95%)
Procedência da enfermaria	3,44	1,33-8,92	7,15	1,66-30,91
Sepse associadas à Lesão renal aguda	4,96	1,78-13,77	8,59	1,99-37,11
Sepse associadas à Ventilação mecânica	17,36	5,06-59,54	33,04	6,46-169,04
Cirurgia eletiva	0,44	0,16-1,17	0,48	0,13-1,79

*IC: Intervalo de Confiança

DISCUSSÃO

Encontramos uma frequência de óbitos em idosos sépticos elevada, com incremento substancial quando associada à LRA, uso de VM e procedência de enfermaria clínica.

Entre os norte-americanos, ocorrem 300 casos de sepse por cada 100 mil habitantes anualmente, sendo que 50% destes casos ocorrem em UTI, com cerca de 25% de letalidade para sepse, podendo atingir aproximadamente 50% se for considerado o choque séptico.¹⁴ Os resultados encontrados no presente estudo (91 sépticos entre os 167 idosos avaliados e quase 65% de mortalidade) foram ainda mais elevados e reforçam a necessidade de maior produção de dados sobre o tema em populações de países em desenvolvimento, no qual a literatura é escassa. Conhecer melhor a epidemiologia da sepse e fatores de mau prognóstico relacionadas à mesma, nessa população estudada, poderá ajudar a traçar metas e fluxos que melhorem os resultados que atualmente são experimentados.

Segundo Bagshaw, a incidência de sepse precoce em UTI é elevada (27,8%) e quase metade dos pacientes (42,1%) desenvolveram LRA.¹⁵ No nosso estudo, encontramos valores mais elevados, tanto de idosos com sepse precoce (54,5%), quanto de LRA como uma complicação da doença séptica (75,8%). Tal diferença pode ser atribuída às características das próprias amostras estudadas. Bagshaw incluiu participantes a partir de 18 anos de idade (com média de 61 anos), enquanto o nosso estudo foi constituído apenas por participantes idosos, a partir de 60 anos, com média de idade mais elevada (71 anos). Essa diferença relativa à idade pode repercutir impacto sobre os resultados encontrados, já que neste grupo existe maior

prevalência de comorbidades; os percentuais encontrados no nosso estudo reafirmam esta possibilidade, com frequências elevadas de hipertensão (70%), diabetes (35,3%) e insuficiência cardíaca (50,9%).

Quando observamos a mortalidade na amostra estudada, verificamos que as elevadas taxas encontradas, de quase 65% entre os sépticos e 11% entre os não sépticos, corroboram os dados encontrados em estudo brasileiro realizado por Sales Junior e colaboradores, em 2006.¹⁶ Porém, esses dados são mais elevados que os encontrados em estudos norte-americanos (38,2 a 41%)¹⁷ alertando que a mortalidade da sepse ainda permanece muito elevada no país, podendo haver um pior prognóstico na população idosa. Os idosos podem ter um perfil clínico de maior gravidade ou ter a sua admissão na UTI retardada pelas próprias condições inerentes à situação socioeconômica desfavorável, ressaltando as piores condições de infraestrutura e tecnologia no Brasil.

O perfil da população estudada, composta em sua maioria por mulheres idosas hipertensas, de procedência das enfermarias e idade média de 71 anos, correspondeu àquela encontrada no estudo de Hoi-Ping Shum em 2016¹⁸; outras semelhanças encontradas em nossos resultados foram as variáveis associadas com mortalidade (uso de VM e desenvolvimento de LRA). Cabe salientar que houve maior frequência de pacientes hipertensos (65,8%) e com insuficiência cardíaca (82,9%) no grupo sem sepse, características essas que por conferirem gravidade poderiam levar a subestimação dos resultados encontrados.

Houve diferença entre a média de idades do grupo com (73 ± 10) e sem sepse (69 ± 8), porém a idade não teve impacto no modelo de predição para óbito, possivelmente, porque todos os estudados eram idosos. O maior percentual de uso de VM (60,5%) na amostra em geral e sua associação com a mortalidade após ajuste das variáveis (odds ratio (OR) 44,95) foi a estimativa pontual de risco mais expressiva nesse estudo. Uma explicação plausível para essa taxa elevada de insuficiência respiratória foi a alta taxa de sepse, sepse seguida por LRA e insuficiência cardíaca descompensada, com consequente edema pulmonar de natureza inflamatória e relacionado à sobrecarga hídrica. É muito provável que essas condições tenham sido apresentadas de forma superposta, justificando a gravidade e a estimativa pontual de chance de óbito tão elevada.

A sepse é citada na literatura como a causa mais frequente de LRA em ambientes hospitalares. Em um dos poucos estudos sobre incidência e desfechos dos pacientes idosos,

Yokota e colaboradores encontraram 48,1% de LRA séptica em pacientes geriátricos.¹⁹ O presente estudo encontrou uma frequência de 75,8% de LRA séptica e 24,2% de sépticos livres de LRA¹⁹. Essas taxas elevadas podem ser explicadas pelas diferenças nos critérios adotados para detecção da LRA (adotamos estágio Risk do escore RIFLE enquanto eles definiram a LRA de acordo com os critérios do The Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)), pela deficiência de se detectar a sepse em estágios iniciais nas enfermarias (OR ajustada para óbito 5,68), ou pela sobreposição desses fatores às características próprias da amostra, tais como média de idade e prevalência de comorbidades elevadas.

Estudos que compararam taxas de mortalidade entre pacientes portadores de LRA com e sem sepse, mostraram que a presença de sepse esteve associada a maior mortalidade em UTI e hospitalar, além de maior gravidade da lesão renal (pelo RIFLE) nos pacientes com LRA.⁷ Em outro estudo, Mehta e colaboradores avaliaram o grupo com LRA séptica e encontraram uma taxa de mortalidade de 48% contra 21% para LRA sem sepse (aumento absoluto do risco de 27%), evidenciando que a presença de sepse como causa ou consequência de LRA aumentou a frequência de morte absoluta entre pacientes críticos.²⁰ Observamos que a mortalidade foi, também, mais elevada para a LRA séptica, corroborando com a hipótese levantada por Mehta, de um pior desfecho para óbito, quando há associação dessas patologias em pacientes na UTI. Encontramos um risco de morte aumentado em quase 9 vezes para aqueles que apresentaram LRA séptica, após ajustes de covariáveis.

É possível que o grupo séptico que desenvolveu LRA tenha outras comorbidades que associadas possam ter enviesado as análises da taxa de mortalidade. Porém, ajustes foram realizados em modelo multivariado levando em consideração variáveis que se mostraram associadas com óbito na amostra.

Este trabalho tem como ponto forte retratar uma amostra de idosos internados em uma UTI de um país em desenvolvimento, agregando dados epidemiológicos e clínicos na literatura sobre o tema, possibilitando maior conhecimento e comparações com resultados encontrados em locais desenvolvidos.

Há também limitações importantes. Primeiro, ter considerado a presença ou não de sepse nos participantes da pesquisa apenas nas primeiras 24h da admissão no UTI, no entanto podemos citar o estudo de Bagshaw⁷ que adotou estratégia semelhante. Desta forma, não incluímos casos de sepse desenvolvida durante a permanência na referida unidade, assumindo

assim que os valores encontrados podem estar subestimados. Segundo, há limitação do número de participantes, o que impossibilitou a análise de dados em subgrupos de sepse quanto à sua gravidade, foco de infecção, tipo de intervenção cirúrgica, porém conseguimos demonstrar, em uma população anteriormente não estudada, que a LRA leva a risco adicional de óbito entre sépticos, determinando variáveis associadas com óbito em UTI e as altas taxas de mortalidade relacionadas a sepse precoce *per si*. Por fim, assumimos que existem limitações quanto à validade externa, por ser um estudo unicêntrico, porém, estudamos uma população com predominância afrodescendente, com forte componente de miscigenação, peculiar à população brasileira, diferentemente da maioria dos estudos europeus e norte-americanos.

Os dados encontrados nesse estudo, juntamente com as informações já conhecidas da literatura, sugerem que investir em estudos focados em vigilância, prevenção de infecções e a capacidade de prever risco para LRA em pacientes sépticos podem reduzir o peso da morbimortalidade atualmente experimentada por pacientes hospitalizados em UTI.²¹

CONCLUSÃO

Os dados desse estudo evidenciaram uma alta taxa de mortalidade relacionada à sepse precoce em indivíduos ≥ 60 anos, internados na UTI, especialmente para aqueles que desenvolveram lesão renal aguda, eram procedentes da enfermaria e necessitaram usar ventilação mecânica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Ramos LR: The population explosion of seniors in Brazil: a public health issue. *Rev Gerontol* 1993;1:3–8.
- 2 Gordilho A, Sérgio J, Silvestre J, Ramos LR, Freire MPA, Espindola N, et al.: Desafios a serem enfrentados no terceiro milênio pelo setor saúde na atenção integral ao idoso. Rio de Janeiro, 2000.
- 3 Lima Lavigne de Lemos R, Marcos Nascimento David C, Maria Moraes de Oliveira G, de Azevedo Amitrano D, Raggio Luiz R: Association of the SOFA in Elderly Patients with Severe Sepsis and Septic Shock. *RBTI -Revista Bras Ter Intensiva* 2005;21:246–50.
- 4 Mayr FB, Yende S, Angus DC: Epidemiology of severe sepsis. *Virulence* 2014; DOI: 10.4161/viru.27372
- 5 Bagshaw SM, Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, et al.: Septic

- Acute Kidney Injury in Critically Ill Patients: Clinical Characteristics and Outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:431–439.
- 6 Hoste EA, Clermont G, Kersten A, Venkataraman R, Angus DC, De Bacquer D, et al.: RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis 2006; DOI: 10.1186/cc4915
 - 7 Bagshaw SM, George C, Bellomo R: Early acute kidney injury and sepsis: a multicentre evaluation. *Crit Care* 2008;12:R47.
 - 8 Turney JH, Marshall DH, Brownjohn AM, Ellis CM, Parsons FM: The evolution of acute renal failure, 1956-1988. *Q J Med* 1990;74:83–104.
 - 9 Neveu H, Kleinknecht D, Brivet F, Loirat P, Landais P: Prognostic factors in acute renal failure due to sepsis. Results of a prospective multicentre study. The French Study Group on Acute Renal Failure. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:293–299.
 - 10 Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P, Workgroup A: Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004;8:204–212.
 - 11 Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al.: Surviving sepsis campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012 Table of Contents. *Intensive Care Med* 2013;39:165–228.
 - 12 Kalache A: Envelhecimento no Contexto Internacional: a perspectiva da Organização Mundial da Saúde; In *Anais do I Seminário Internacional Envelhecimento Populacional*; in : In: *Anais do I Seminário Internacional - Envelhecimento populacional: uma agenda para o final do século*. Brasília: MPAS/ SAS, 1996, pp 13–15.
 - 13 Knaus W a, Draper E a, Wagner DP, Zimmerman JE: APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985;13:818–829.
 - 14 Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR: Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001;29:1303–1310.
 - 15 Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, et al.: Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 2005;294:813–818.
 - 16 Sales Júnior JAL, David CM, Hatum R, Souza PCSP, Japiassú A, Pinheiro CTS, et al.: Sepsis Brasil: estudo epidemiológico da sepsis em Unidades de Terapia Intensiva brasileiras. *Rev Bras Ter Intensiva* 2006;18:9–17.
 - 17 Bellomo R, Kellum JA, Ronco C, Wald R, Martensson J, Maiden M, et al.: Acute kidney injury in sepsis. *Intensive Care Med* 2017;43:816–828.
 - 18 Shum H-P, Kong HH-Y, Chan K-C, Yan W-W, Chan TM: Septic acute kidney injury in critically ill patients – a single-center study on its incidence, clinical characteristics, and outcome predictors. *Ren Fail* 2016;38:706–716.
 - 19 Yokota LG, Sampaio BM, Rocha E, Balbi AL, Ponce D: Acute kidney injury in elderly intensive care patients from a developing country: Clinical features and outcome. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2017;10:27–33.
 - 20 Mehta RL, Bouchard J, Soroko SB, Ikizler TA, Paganini EP, Chertow GM, et al.: Sepsis as a cause and consequence of acute kidney injury: Program to Improve Care in Acute

Renal Disease 2010; DOI: 10.1007/s00134-010-2097-9

- 21 Kane-Gill SL, Sileanu FE, Murugan R, Trietley GS, Handler SM, Kellum JA: Risk Factors for Acute Kidney Injury in Older Adults With Critical Illness: A Retrospective Cohort Study. *Am J Kidney Dis* 2015;65:860–869.

6 PERSPECTIVA HISTÓRICA DA TESE

Essa tese é o resultado do Curso de Doutorado Especial em Medicina e Saúde Humana (CPgMSH), área de concentração em Clínica Médica, linha de pesquisa de Doenças renais, distúrbios miccionais e comorbidades associadas, oferecido aos docentes da referida instituição. Por ter um caráter especial, esse curso de doutorado exige um tempo de execução menor (2 anos e meio) e, por isso, apenas um artigo para sua conclusão.

Apesar da expressiva produção de conhecimento acerca da fisiopatologia e do tratamento, a sepse ainda permanece uma entidade de difícil manejo clínico. As possíveis intervenções na resposta inflamatória e na coagulação - com o objetivo de reduzir a morbidade e a mortalidade, bem como melhorar o prognóstico da sepse - continuam sendo extensamente investigadas. Biomarcadores específicos que auxiliem no diagnóstico rápido, ou mesmo na prevenção, tem sido cada vez mais estudados, pois apesar dos avanços já experimentados nos cuidados intensivos, os resultados encontrados ainda são assustadores do ponto de vista clínico e econômico. Identificar marcadores biológicos com boa acurácia para prever sepse é um desafio para a ciência e traz a expectativa de melhores cenários prognósticos futuros.

O conhecimento científico adquirido e a experiência prática com pacientes idosos mostram que o desenvolvimento da sepse, complicação infecciosa extremamente importante do ponto de vista da clínica e da saúde pública, depende das relações estabelecidas entre o microrganismo e o hospedeiro. Provavelmente, muitos dos elementos relativos ao desencadeamento desta entidade nosológica permanecem obscuros pela falta de uma compreensão mais adequada das interseções entre imunidade, inflamação e coagulação.

A percepção de que a população idosa é social e biologicamente mais vulnerável, motivaram a escolha pela geriatria e pelo perfil dos indivíduos para o presente estudo.

A busca para atuar de uma maneira mais ampla, na prevenção e na identificação precoce da sepse fizeram surgir o interesse por esse trabalho.

Através da observação da prática clínica, percebi a importante prevalência da sepse e da LRA nos idosos críticos e as suas devastas complicações; esta percepção trouxe-me a inquietude de questionar se existem fatores que podem ser identificados de forma precoce e que possam ajudar na condução clínica desses pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Ramos LR. The population explosion of seniors in Brazil: a public health issue. *Rev Gerontol.* 1993;1:3–8.
2. Gordilho A, Sérgio J, Silvestre J, Ramos LR, Freire MPA, Espindola N, et al. Desafios a serem enfrentados no terceiro milênio pelo setor saúde na atenção integral ao idoso. Rio de Janeiro: UnATI; 2000.
3. Ramos LR, Veras RP, Kalache A. Envelhecimento populacional: Uma realidade brasileira. *Rev Saúde Pública.* 1987;21(3):211-24.
4. World Health Organization. Relatório mundial de envelhecimento e saúde. Geneva: WHO; 2015.
5. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR: Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001;29:1303–1310.
6. Mayr FB, Yende S, Angus DC. Epidemiology of severe sepsis. *Virulence.* 2014; DOI: 10.4161/viru.27372.
7. Ginde AA, Moss M, Shapiro NI, et al. Impact of older age and nursing home residence on clinical outcomes of US emergency department visits for severe sepsis. *J Crit Care.* 2013; 28:606–611.
8. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA.* 2005;294:813–818.
9. Bagshaw SM, George C, Dinu I, Bellomo R. A multi-centre evaluation of the RIFLE criteria for early acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(4):1203–10.
10. Bagshaw SM, Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, et al. Septic Acute Kidney Injury in Critically Ill Patients: Clinical Characteristics and Outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2:431–439.
11. Hoste E a J, Clermont G, Kersten A, Venkataraman R, Angus DC, De Bacquer D, et al. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Crit Care.* 2006;10(3):R73. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1550961&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
12. Turney JH, Marshall DH, Brownjohn AM, Ellis CM, Parsons FM. The evolution of acute renal failure, 1956-1988. *Q J Med.* 1990;74:83–104.

13. Bagshaw SM, George C, Bellomo R. Early acute kidney injury and sepsis: a multicentre evaluation. *Crit Care* 2008;12:R47.
14. Neveu H, Kleinknecht D, Brivet F, Loirat P, Landais P. Prognostic factors in acute renal failure due to sepsis. Results of a prospective multicentre study. The French Study Group on Acute Renal Failure. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:293–299.
15. Mehta RL, Bouchard J, Soroko SB, Ikizler TA, Paganini EP, Chertow GM, et al. Sepsis as a cause and consequence of acute kidney injury: Program to Improve Care in Acute Renal Disease 2010; DOI: 10.1007/s00134-010-2097-9.
16. Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. *Medicina Interna de Harrison*. 19ª ed. 2017. 93-e. Amgh Editora.
17. World Health Organization. *Active aging: a policy framework*. Geneva: WHO; 2002.
18. Kalache A. Envelhecimento no Contexto Internacional: a perspectiva da Organização Mundial da Saúde; In *Anais do I Seminário Internacional Envelhecimento Populacional*; in : In: *Anais do I Seminário Internacional - Envelhecimento populacional: uma agenda para o final do século*. Brasília: MPAS/ SAS, 1996, pp 13–15.
19. Veras R. *País Jovem com Cabelos Brancos: A Saúde do Idoso No Brasil*. Rio de Janeiro; 1994.
20. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Tabela 2935585. [cited 2018 Feb 20]. Available from: ww2.ibge.gov.br.
21. Camarano A. *Os Novos Idosos Brasileiros: muito além dos 60*. IPEA I de PEA, editor. Rio de Janeiro; 2004. 604 p.
22. Abdel-Kader K, Palevsky PM. Acute kidney injury in the elderly. *Clin Geriatr Med*. 2009;25(3):331–58.
23. Rhodes A, Phillips G, Beale R, et al. The Surviving Sepsis Campaign bundles and outcome: results from the International Multicentre Prevalence Study on Sepsis. *Intensive Care Med*. 2015;41(9):1620-1628.
24. Abraham E. New Definitions for Sepsis and Septic Shock: Continuing Evolution but With Much Still to Be Done. *JAMA*.2016;315(8):757-759. doi:10.1001/jama.2016.0290.
25. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-810.
26. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, et al: Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315:762–774.
27. Delphy Study. <http://betterevaluation.org/evaluation-options/delphitechnique>.

28. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, et al. Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock: for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):775-87.
29. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, Kumar A, Sevransky JE, Sprung CL, Nunnally ME, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Crit Care Med*. 2017; 45(3):486-552.
30. Machado FR, Assunção MSC, Cavalcanti AB, Japiassú AM, Azevedo LCP, Oliveira MC. Getting a consensus: advantages and disadvantages of Sepsis 3 in the context of middle-income settings. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2016;28(4):361-365.
31. Instituto Latinoamericano da Sepse. ILAS. <http://ilas.org.br/upfiles/arquivos/justificativa-pt.pdf>.
32. Levy MM, Fink MP, Marshall JC. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Critical care medicine*. 31(4):1250-6. 2003.
33. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med*. 1992;20(6):864-874.
34. Dasta JF, Kane-Gill SL, Durtschi AJ, Pathak DS, Kellum JA. Costs and outcomes of acute kidney injury (AKI) following cardiac surgery. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(6):1970-4.
35. Kulaylat M. *A Base Biológica da Prática Cirúrgica Moderna*. 18ed ed. Saunders, editor. Rio de Janeiro; 2010. 309-343p.
36. Basile D, Anderson M, Sutton T. Pathophysiology of Acute Kidney Injury. *Compr Physiol*. 2012;2(2):1303-53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3919808/?report=reader>.
37. Lopes JA, Jorge S, Resina C, Santos C, Pereira Á, Neves J, et al. Prognostic utility of RIFLE for acute renal failure in patients with sepsis. *Crit Care*. 2007;11:2003.
38. Schwilk B, Wiedeck H, Stein B, Reinelt H, Treiber H, Bothner U. Epidemiology of acute renal failure and outcome of haemodiafiltration in intensive Care. *Intensive Care Med*. 1997;23:1204-11.
39. Ma RH. Practice Defining acute renal failure. 2011;183(10):1167-9.
40. Dennen P, Douglas IS, Anderson R. Acute kidney injury in the intensive care unit: An update and primer for the intensivist. *Crit Care Med*. 2010;38(1). Available from: https://journals.lww.com/ccmjournals/Fulltext/2010/01000/Acute_kidney_injury_in_the_intensive_care_unit__An.37.aspx.

41. Van Biesen W, Vanholder R, Lameire N. Defining acute renal failure: RIFLE and beyond. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1(6):1314–9.
42. Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D, Bates S, Ronco C. An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients*. *Crit Care Med*. 2006;34(7):1913–7).
43. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care*. 2004;8:204–212.
44. Garzotto F, Piccinni P, Cruz D, Gramaticopolo S, Dal Santo M, Aneloni G, et al. RIFLE-Based data collection/management system applied to a prospective cohort multicenter italian study on the epidemiology of acute kidney injury in the intensive care unit. *Blood Purif*. 2011;31(1–3):159–71.
45. Ricci Z, Cruz D, Ronco C. The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: A systematic review. *Kidney Int*. 2008;73(5):538–46. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ki.5002743>.
46. Zeng X, McMahon GM, Brunelli SM, Bates DW, Waikar SS. Incidence, outcomes, and comparisons across definitions of AKI in hospitalized individuals. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9(1):12–20.
47. Chang CH, Lin CY, Tian YC, Jenq CC, Chang MY, Chen YC, et al. Acute kidney injury classification: Comparison of akin and rifle criteria. *Shock*. 2010;33(3):247–52.
48. Silva TJA, Jerussalmy CS, Farfel JM, Curiati JAE, Jacob-Filho W. Predictors of in-hospital mortality among older patients. *Clinics (Sao Paulo)*. 2009;64(7):613–8.
49. Nguyen Y-L, Angus DC, Boumendil A, Guidet B. The challenge of admitting the very elderly to intensive care. *Ann Intensive Care* [Internet]. 2011;1(1):29. Available from: <http://www.annalsofintensivecare.com/content/1/1/29>.
50. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012 Table of Contents. *Intensive Care Med*. 2013;39:165–228.
51. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. Vol. 13, *Critical care medicine*. 1985. p. 818–29.

APÊNDICES

Apêndice A - Instrumento de Coleta de Dados

INSTRUMENTO 1 (na admissão)

Início da hospitalização ___/___/___ ()DOM ()SEG ()TER ()QUA ()QUI ()SEX ()SÁB

Nº DO CASO _____

VENT. MECÂNICA: () SIM () NÃO

Registro do hospital _____

NÚMERO TOTAL DE HD: _____

() ÓBITO/ () ALTA ____/____/____

Origem:

- () Enfermaria
- () Centro Cirúrgico
- () Pronto-atendimento
- () Hemodinâmica
- () Outro hospital

Características demográficas:

Idade _____

Gênero: M () F ()

Etnia: Pardo () Branco () Negro ()

Características Laboratoriais:

Creat. Prévia _____ Creat.Máxima _____ Creatinina _____

Potássio _____ PAM(Creat.Maxima) _____

Sumário de Urina:

Proteinúria _____ Cilindrúria _____

Hematúria _____ Piúria _____

MOTIVO DO INTERNAMENTO (DOENÇA)

Tempo para desenvolver IRA _____ **Tempo para necessidade de diálise** _____

Características Clínicas:

Presença de Comorbidades -

IRC - Sim () Não ()

DM - Sim () Não ()

HAS - Sim () Não ()

Sepse - Sim () Não ()

Int. Cirúrgica - Sim () Não () Porte: _____

Politraumatismo - Sim () Não ()

Choque - Sim () Não () Qual: _____

Hepatorenal - Sim () Não ()

Infecção - Sim () Não () Foco: _____

Cirrose - Sim () Não ()

Cardiopatia - Sim () Não ()

Furosemida _____	Tempo uso Lasix _____
Dose Total de LASIX _____	Média Dose Lasix _____
Falências Orgânicas (individual)	
Respiratória- Sim ()	Não ()
Cardíaca- Sim ()	Não ()
Hepática- Sim ()	Não ()
Hematológica- Sim ()	Não ()
Sistema Nervoso Central- Sim ()	Não ()
Gastrointestinal- Sim ()	Não ()
Renal- Sim ()	Não ()
Medicações em uso/dosagem:	
Verificação diária de PAM (4 x dia)	
08 _____	14 _____ 20 _____ 02 _____
PamS- _____	
PamD- _____	
Débito Urinário nas primeiras 24 horas _____	
Volume Administrado nas primeiras 24 horas _____	
Escore de APACHE II:	
<ul style="list-style-type: none"> ■ Temperatura (grau C)- _____ ■ PAM (mmHg)- _____ ■ Frequência Cardíaca- _____ ■ Frequência Respiratória- _____ ■ A-aPO2(FiO2>50%) or PaO2(FiO2<50%) - _____ ■ pH ou HCO3 (Arterial)- _____ ■ Na+ sérico (meq/l)- _____ ■ K+ sérico (meq/l)- _____ ■ Creatinina sérica com ou sem IRA- _____ ■ Hematócrito- _____ ■ Leucócitos (10³/£gl)- _____ ■ Glasgow – _____ ■ Idade (anos)- _____ ■ Doenças crônicas- 1) Biópsia hepática com cirrose; 2) ICC classe III; 3) DPOC severa; 4) Imunocomprometido. 	

ESCORE: _____

INSTRUMENTO 2 (no “follow up”)
MÊS: ()Jan ()Fev ()Mar ()Abr ()Mai ()Jun ()Jul ()Ago ()Set ()Out ()Nov ()Dez

DATA: ()Dom () Seg () Ter ()Qua () Qui () Sex () Sáb

() 01 () 02 () 03 () 04 () 05 () 06 () 07 () 08 () 09 () 10 () 11 () 12 () 13 () 14 () 15

() 16 () 17 () 18 () 19 () 20 () 21 () 22 () 23 () 24 () 25 () 26 () 27 () 28 () 29 () 30 () 31

CASO _____

Dia de Internamento _____

Características Laboratoriais:

Creatinina _____ Potássio _____ Albumina _____

Características Clínicas:
Furosemida/Dose- Sim () Não ()

Necessidade de Diálise - Sim () Não ()

Número de Diálises necessárias- _____

Recuperação da função renal- Sim () Não ()

Verificação diária de PAM (4 x dia)

08 _____ 14 _____ 20 _____ 02 _____

PamS _____

PamD _____

Medicações em uso potencialmente nefrotóxicas:
Débito Urinário das 24 horas _____

Volume de líquido administrado das 24 horas _____

Falência Orgânica _____

Falência Orgânica de Múltiplos Órgãos _____

(Creatinina) Choque séptico _____

Choque ã séptico _____

(Creatinina) _____

Óbito/Causa: Sim () Não () _____

Alta por melhora clínica: Sim () Não ()

Apêndice B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

(“Sujeitos experimentais”)

Título do Projeto: **Uso de furosemida em criticamente enfermos: proteção ou dano renal?**
Pesquisadores Responsáveis: Talita Machado Levi, Constança Margarida Sampaio Cruz
Instituição a que pertence o Pesquisador Responsável: Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.

Nome do voluntário: _____ Idade: _____

Responsável legal (quando for o caso): _____

O Sr. (a) está sendo convidado (a) a participar do projeto de pesquisa “**Uso de furosemida em criticamente enfermos: proteção ou dano renal?**”, de responsabilidade das pesquisadoras Talita Machado Levi e Constança Margarida Sampaio Cruz. O principal objetivo é Determinar a incidência de IRA e verificar a associação entre o uso de furosemida e o desenvolvimento de IRA na unidade de terapia intensiva do Hospital Calixto Midlej Filho, de Itabuna-BA. Sua recusa não acarretará nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador ou com as instituições envolvidas na pesquisa (Escola Bahiana de Medicina e Saúde e Hospital Calixto Midlej Filho). Essa pesquisa terá a duração de 1 ano, sendo que a qualquer momento você poderá desistir de sua participação e retirar seu consentimento. Caso aceite participar, dará uma enorme contribuição para o conhecimento científico. As informações que serão obtidas através desta pesquisa serão confidenciais e asseguramos o sigilo sobre sua identificação. Em caso de publicação dos resultados, esses dados serão identificados por um pseudônimo ou um número. Você receberá uma cópia deste documento assinado pelos pesquisadores. Nesta cópia também constarão os telefones dos pesquisadores envolvidos para qualquer tipo de esclarecimento.

Pesquisadores: Talita Machado Levi e Constança Margarida Sampaio Cruz

Email/ Telefone: talita_uesc@hotmail.com (73)8858-8733

Assinatura: _____

Declaro que entendi os objetivos da pesquisa, os procedimentos de minha participação e concordo em participar.

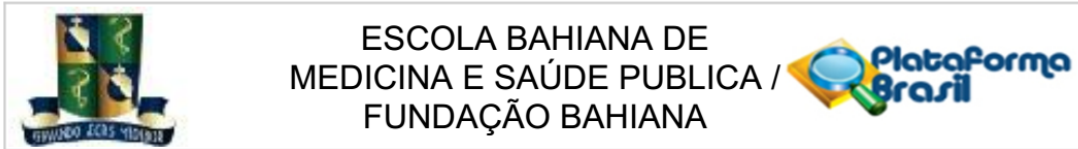
Nome do participantes: _____

Assinatura: _____

Itabuna, _____ de _____ de _____

ANEXOS

Anexo A - Parecer do Comitê de Ensino e Pesquisa (CEP)



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Mortalidade associada à sepse em idosos criticamente enfermos de acordo com a presença de Lesão Renal Aguda associada.

Pesquisador: Constança Margarida Sampaio Cruz

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 54399416.8.0000.5544

Instituição Proponente: FUNDAÇÃO BAHIANA PARA DESENVOLVIMENTO DAS CIÊNCIAS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.661.093

Apresentação do Projeto:

A sepse é descrita como uma síndrome de desorganização orgânica aguda associada à infecção com mortalidade alta e variável. Todas as faixas etárias estão susceptíveis à sepse; entretanto, idosos representam mais da metade das visitas à emergência e hospitalizações. A maior parte dos estudos relacionados à sepse em idosos críticos é norte americano e europeu. São necessários estudos nacionais sobre o tema, uma vez que a sepse é descrita como sendo a principal causa de mortalidade neste país. Trata-se de um estudo observacional, de coorte hospitalar cujos dados foram coletados prospectivamente, e posteriormente avaliados com uma releitura enfocando idosos portadores ou não de sepse na admissão na CTI e sua relação com LRA. Os princípios éticos que guiarão esta pesquisa são contemplados na Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, regulados pelas Diretrizes e Normas de Pesquisas em Seres Humanos, que afirma que todo procedimento de qualquer natureza envolvendo o ser humano, cuja aceitação não esteja ainda consagrada na literatura científica, será considerado como pesquisa e, portanto, deverá obedecer às diretrizes da presente resolução. Os procedimentos referidos incluem, entre outros, os de natureza instrumental, ambiental, nutricional, educacional, sociológica, econômica, física, psíquica ou biológica, sejam eles farmacológicos, clínicos ou cirúrgicos e de finalidade preventiva, diagnóstica ou terapêutica.

Endereço: AVENIDA DOM JOÃO VI, 275

Bairro: BROTAS

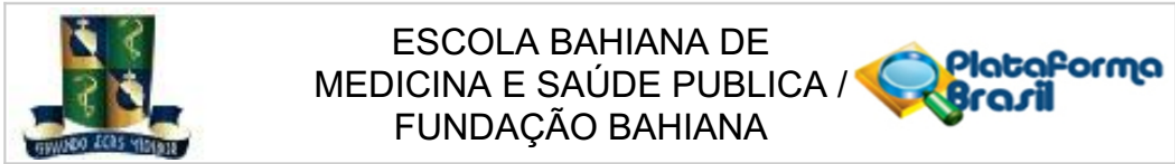
UF: BA

Município: SALVADOR

CEP: 40.290-000

Telefone: (71)3276-8225

E-mail: cep@bahiana.edu.br



Continuação do Parecer: 1.661.093

Hipótese:

A mortalidade em idosos críticos aumenta de acordo com a severidade da sepse?

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos todos os pacientes com 60 anos ou mais de idade admitidos consecutivamente entre janeiro de 2010 e janeiro de 2011, em Centro de Terapia Intensiva.

CRITÉRIO DE EXCLUSÃO

Foram excluídos do estudo, pacientes com permanência menor que 24 horas, portadores de Insuficiência Renal-crônica diálise-dependente, transplantado renal e aqueles com diagnóstico de morte encefálica. Em caso de readmissão na UTI durante o período do estudo, somente a primeira admissão foi incluída.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Comparar a mortalidade entre idosos críticos admitidos com sepse versus sem sepse.

Objetivo Secundário:

Avaliar as taxas de mortalidade relacionadas aos diferentes estágios de Sepse em idosos críticos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Como se trata de uma análise de banco de dados pré-existente, os riscos são mínimos e relacionados à quebra do sigilo dos sujeitos da pesquisa. O banco de dados não contém nomes, nem registros ou qualquer outra forma de identificação do sujeito da pesquisa.

Benefícios:

Os benefícios são indiretos, porém há escassez de estudos brasileiros envolvendo idosos críticos

Endereço: AVENIDA DOM JOÃO VI, 275

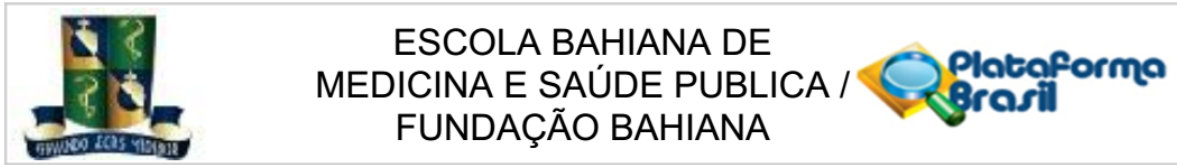
Bairro: BROTAS

CEP: 40.290-000

UF: BA **Município:** SALVADOR

Telefone: (71)3276-8225

E-mail: cep@bahiana.edu.br



Continuação do Parecer: 1.661.093

sépticos e sua mortalidade. Estudos europeus e norte-americanos têm como amostra indivíduos que possuem características étnicas diferentes dos brasileiros.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um estudo cuja população alvo foi composta por pacientes idosos internados no Centro de Tratamento Intensivo (CTI) do Hospital Calixto Midlej Filho, Santa Casa de Misericórdia de Itabuna – BA.

A amostra do estudo foi constituída 168 idosos (76 sem sepse e 92 com sepse) admitidos consecutivamente no período de Janeiro de 2010 a Janeiro de 2011. Trata-se de um estudo observacional, de coorte hospitalar cujos dados foram coletados prospectivamente, e posteriormente avaliados com uma releitura enfocando idosos portadores ou não de sepse na admissão na CTI e sua relação com LRA.

Será utilizado o banco de dados preexistente, de um estudo original de coorte, o qual avaliou prospectivamente os indivíduos internados na UTI do hospital Calixto Midlej, Itabuna-Ba, no período de janeiro de 2010 a janeiro de 2011 e cuja aprovação se fez pelo comitê de ética do referido hospital sob o protocolo 01/2013. Será feita uma reanálise considerando os indivíduos idosos com doença renal aguda e avaliação do seu tempo de internamento na unidade.

Esse projeto é uma reanálise de um banco de dados realizado em um outro projeto (aprovado pelo Comitê de ética do Hospital Calixto Midlej Filho, Santa Casa de Misericórdia de Itabuna-BA, com número de protocolo 001/2013 e que utilizou TCLE). Neste projeto, não serão recrutados ou abordados nenhum indivíduo pessoalmente, apenas analisados os dados do banco de dados já existente. Os princípios éticos que guiarão esta pesquisa são contemplados na Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, regulados pelas Diretrizes e Normas de Pesquisas em Seres Humanos, que afirma que todo procedimento de qualquer natureza envolvendo o ser humano, cuja aceitação não esteja ainda consagrada na literatura científica, será considerado como pesquisa e, portanto, deverá obedecer às diretrizes da presente resolução. Os procedimentos referidos incluem, entre outros, os de natureza instrumental, ambiental, nutricional, educacional, sociológica, econômica, física, psíquica ou biológica, sejam eles farmacológicos, clínicos ou cirúrgicos e de finalidade preventiva, diagnóstica ou terapêutica.

Endereço: AVENIDA DOM JOÃO VI, 275

Bairro: BROTAS

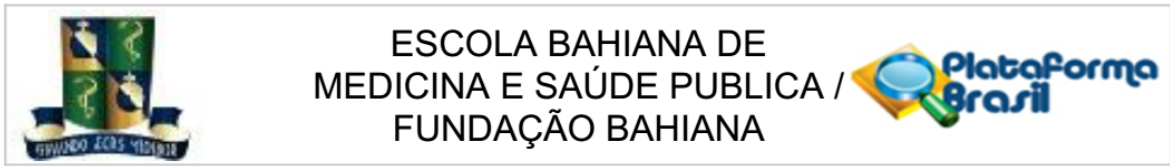
UF: BA

Telefone: (71)3276-8225

Município: SALVADOR

CEP: 40.290-000

E-mail: cep@bahiana.edu.br



Continuação do Parecer: 1.661.093

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Folha de rosto preenchida de forma plena e assinada pelo Coordenador de Pesquisa e Inovação da EBMSp.

Termo de Consentimento Livre Esclarecido – TCLE

O pesquisador solicita dispensa, alegando aspectos específicos da pesquisa, apresentando a seguinte justificativa: “Como se trata de uma releitura de dados coletados em outro estudo, autorizado pelo CEP (aprovado pelo CEP do Hospital Calixto Midlej Filho, Santa Casa de Misericórdia de Itabuna-BA, com número de protocolo 001/2013 e que utilizou TCLE) e utilizado TCLE, não será necessário uso de novo TCLE.”

Cronograma de Execução

Reapresentado de forma completa.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sanada(s) a(s) pendência(s) anteriormente assinalada(s) no Parecer Consubstanciado datado de 30.03.16, o projeto garante o atendimento aos princípios básicos da bioética para pesquisa com seres humanos preconizados pela Res. 466/12 do CNS: autonomia dos participantes, equidade, beneficência e não maleficência.

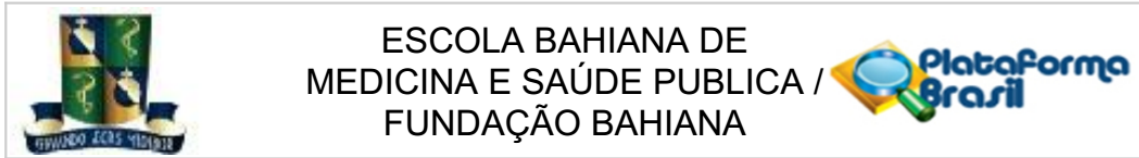
Resoluções de pendências:

1. Cronograma reapresentado informa a previsão de entrega de relatórios parcial (resultados preliminares) e final (resultados finais) ao CEP-EBMSp;
2. O parecer substanciado de aprovação do CEP da Santa Casa de Misericórdia de Itabuna (projeto já aprovado) foi postado, pois será realizada a coleta de dados de banco já existente.
3. Incluiu o roteiro que será utilizado para a coleta dos dados da pesquisa atual.

Considerações Finais a critério do CEP:

Atenção : o não cumprimento à Res. 466/12 do CNS abaixo transcrita implicará na impossibilidade

Endereço: AVENIDA DOM JOÃO VI, 275	CEP: 40.290-000
Bairro: BROTAS	
UF: BA Município: SALVADOR	
Telefone: (71)3276-8225	E-mail: cep@bahiana.edu.br



Continuação do Parecer: 1.661.093

de avaliação de novos projetos deste pesquisador.

XI DO PESQUISADOR RESPONSÁVEL

XI.1 - A responsabilidade do pesquisador é indelegável e indeclinável e compreende os aspectos éticos e legais.

XI.2 - Cabe ao pesquisador: a) e b) (...)

c) desenvolver o projeto conforme delineado;

d) elaborar e apresentar os relatórios parciais e final;

e) apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento;

f) manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa;

g) encaminhar os resultados da pesquisa para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico integrante do projeto; e

h) justificar fundamentadamente, perante o CEP ou a CONEP, interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_672732.pdf	08/07/2016 11:58:03		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_8_07_16.pdf	08/07/2016 11:57:40	Constança Margarida Sampaio Cruz	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA_8_7_16_JULIANA.pdf	08/07/2016 11:57:05	Constança Margarida Sampaio Cruz	Aceito
Outros	PARECER_PREVIO.pdf	20/05/2016 10:46:26	Constança Margarida Sampaio Cruz	Aceito
Outros	ROTEIRO_COLETA_JULIANA.docx	20/05/2016 10:45:57	Constança Margarida Sampaio Cruz	Aceito
Folha de Rosto	sepse.pdf	16/03/2016 18:24:58	Constança Margarida Sampaio Cruz	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Endereço: AVENIDA DOM JOÃO VI, 275

Bairro: BROTAS

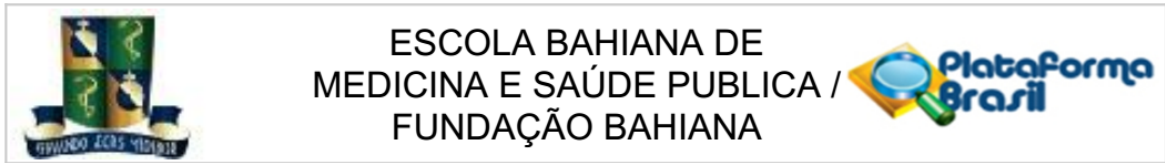
CEP: 40.290-000

UF: BA

Município: SALVADOR

Telefone: (71)3276-8225

E-mail: cep@bahiana.edu.br



Continuação do Parecer: 1.661.093

Não

SALVADOR, 03 de Agosto de 2016

Assinado por:
Roseny Ferreira
(Coordenador)

Endereço: AVENIDA DOM JOÃO VI, 275

Bairro: BROTAS

UF: BA

Município: SALVADOR

Telefone: (71)3276-8225

CEP: 40.290-000

E-mail: cep@bahiana.edu.br

Anexo B – APACHE II

Índice de Gravidade APACHE II									
a) Variáveis Fisiológicas	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Temperatura retal (°C)	≥41	39-40,9		38,5-38,9	36-38,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	≤29,9
Pressão arterial média (mmHg)	≥160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤49
Frequência cardíaca (bpm)	≥180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤39
Frequência respiratória (rpm)	≥50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤5
Oxigenação a. $F_iO_2 \geq 0,5 P(A-a)O_2$ b. $F_iO_2 < 0,5 PaO_2$	≥500	350-499	200-349		<200 >70	61-70		55-60	<55
pH arterial	≥7,7	7,6-7,69		7,5-7,59	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	<7,15
Sódio sérico (mEq/l)	≥180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	≤110
Potássio sérico (mEq/l)	≥7	6-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3-3,4	2,5-2,9		<2,5
Creatinina (mg%) (pontos x 2 se IRA)	≥3,5	2-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		<0,6		
Hematócrito (%)	≥60		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		<20
Glóbulos brancos (/mm ³)	≥40		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		<1
Escala de Glasgow	15-(valor observado)								
b) Pontuação para idade		c) Pontuação para Doença Crônica			APACHE II = Soma de a + b + c				
Idade (Anos)	Pontos	Se o paciente possui história de insuficiência orgânica severa ou é imunocomprometido, atribuir os seguintes pontos:							
≤ 44	0	a. para não cirúrgico ou para pós-operatório de cirurgia de urgência – 5 pontos							
45-54	2	b. para pós-operatório de cirurgia eletiva – 2 pontos							
55-64	3								
65-74	5								
≥ 75	6								
Risco Calculado de Óbito: $\ln(R/1-R) = -3.517 + (\text{valor APACHE II} \times 0,146) + (0,603 \text{ se PO de urgência}) + \text{peso de categoria diagnóstica}$									

Adaptado de Knaus WA, et al. APACHE II: A Severity of Disease Classification System. Crit. Care Med., 1981; 13(10)818-29.