

JULIANA STEFFEN DOS SANTOS

**ANÁLISE DO LEUCOGRAMA COMO PREDITOR DE MORTALIDADE
NA INFECÇÃO PRESUMIDA E NA SEPSE**

JOINVILLE

2019

JULIANA STEFFEN DOS SANTOS

**ANÁLISE DO LEUCOGRAMA COMO PREDITOR DE MORTALIDADE
NA INFECÇÃO PRESUMIDA E NA SEPSE**

Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Saúde e Meio Ambiente, na Universidade da Região de Joinville. Orientador: Professor Dr. Paulo Henrique Condeixa de França. Coorientador: Professor Dr. Glauco Adrieno Westphal.

JOINVILLE

2019

Catálogo na publicação pela Biblioteca Universitária da Univille

S237a Santos, Juliana Steffen dos
Análise do leucograma como preditor de mortalidade na infecção presumida e na sepse/ Juliana Steffen dos Santos; orientador Dr. Paulo Henrique Condeixa, coorientador Dr. Glauco Adrieno Westphal. – Joinville: UNIVILLE, 2019.

93p.: tabs. grafs. ; 30 cm

Dissertação (Mestrado em Saúde e Meio Ambiente – Universidade da Região de Joinville)

1. Pacientes hospitalizados - Infecções. 2. Pacientes hospitalizados – Mortalidade. 3. Sepse. 4. Leucócitos. 5. Biomarcadores. I. Condeixa, Paulo Henrique (orient.). II. Westphal, Glauco Adrieno (coorient.). III. Título.

CDD 616.944

Termo de Aprovação

“Análise do Leucograma como Preditor de Mortalidade na Infecção Presumida e na Sepsis”

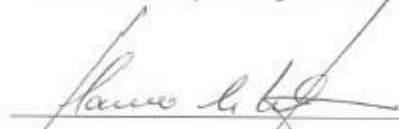
por

Juliana Steffen dos Santos

Dissertação julgada para a obtenção do título de Mestra em Saúde e Meio Ambiente, área de concentração Saúde e Meio Ambiente e aprovada em sua forma final pelo Programa de Pós-Graduação em Saúde e Meio Ambiente.



Prof. Dr. Paulo Henrique Condeixa de França
Orientador (UNIVILLE)



Prof. Dr. Glauco Adrieno Westphal
Coorientador (UNIVILLE)

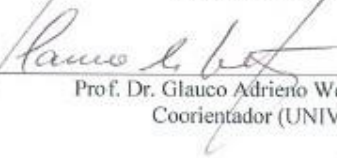


Prof. Dr. Paulo Henrique Condeixa de França
Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Saúde e Meio Ambiente

Banca Examinadora:



Prof. Dr. Paulo Henrique Condeixa de França
Orientador (UNIVILLE)



Prof. Dr. Glauco Adrieno Westphal
Coorientador (UNIVILLE)



Prof. Dr. Felipe Dal Pizzol
(UNESC)



Profa. Dra. Raquel Wanzuitta
(UNIVILLE)

Joinville, 23 de agosto de 2019

A Deus,

À minha filha Clara, luz da minha vida,

À minha família,

Aos amigos verdadeiros,

A todos que contribuíram com a construção
desse trabalho.

AGRADECIMENTOS

Este trabalho não é apenas uma dissertação de mestrado, é o conjunto de folhas impressas mais caro que já produzi, e não estou falando do preço da gráfica e nem do preço da pesquisa. Refiro-me àquele valor que não é contado em reais. Refiro-me ao tempo que é precioso, às lágrimas (que não foram poucas), aos momentos que deixei de viver com as pessoas amadas para me dedicar a essa dissertação.

Quando escrevi meu projeto de pesquisa, na minha ingênua e prática cabeça, tudo parecia simples: coleta de dados, estatística, discussão e pronto! Era tão simples, perto dos mirabolantes projetos com milhões de experimentos em laboratório, propostos pelos colegas de turma. Mas pra mim era o suficiente, já que não tinha experiência com pesquisa. Agora, quase três anos depois, sendo quase a última da turma a defender o título, percebo o quanto estava equivocada. Foram várias coletas de dados, incontáveis planilhas e estatísticas refeitas, e outras muitas versões de texto para chegar aqui.

Agradeço acima de tudo a Deus, por me sustentar em todas as dimensões da minha vida, sem Sua paz e misericórdia não teria conseguido.

Agradeço imensamente à minha família, principalmente à minha mãe Ágada, pelo incentivo desde o início e pelo apoio como “babá” para que eu pudesse frequentar as aulas. Também ao meu noivo Renato e À minha filha Clara, pela paciência e apoio em todos esses anos. Amo vocês!

Agradeço ao meu orientador Prof Dr Paulo Henrique Condeixa de França pela confiança depositada em mim, por me abrir as portas para o Programa de Mestrado em Saúde e Meio Ambiente, por compartilhar seus conhecimentos e por não perder as esperanças na minha pesquisa mesmo depois de tantos meses (ou anos...). Agradeço também ao meu coorientador, Prof. Dr. Glauco Adrieno Westphal, que generosamente despendeu de muito do seu valioso tempo com esse trabalho, e me concedeu valiosos ensinamentos, os quais, certamente, serão levados para o resto da vida.

Sou grata também a todos os amigos e às pessoas que me acompanharam nessa jornada, com incentivo e orações. Agradeço à primeira incentivadora, minha colega de profissão, professora e mestre Heidi P. Carstens, a quem admiro como mulher e como profissional grandiosa que é. Agradeço também aos colegas de turma, pessoas incríveis e inteligentes, mentes brilhantes com quem tive o privilégio de conviver e aprender, e a todos os professores e funcionários do Programa de Mestrado em Saúde e Meio Ambiente.

“Todo caminho do homem é reto aos seus próprios olhos, mas o Senhor sonda os corações.”

Provérbios, 21:2

RESUMO

A resposta à infecção envolve mecanismos complexos da imunidade inata e adaptativa. Muitos biomarcadores têm sido estudados para identificar a presença de infecção, sua gravidade, resposta ao tratamento e prognóstico. O objetivo deste estudo foi analisar a associação da contagem diferencial do leucograma e da relação da contagem de neutrófilos-linfócitos (RCNL) com mortalidade nos pacientes internados com infecção presumida, sepse e infecção não complicada. Trata-se de estudo retrospectivo que analisou pacientes adultos internados em um hospital privado do sul do Brasil, entre janeiro de 2013 e dezembro de 2017. Os pacientes foram analisados separadamente de acordo com o local de internação no momento da identificação da infecção: fora da unidade de terapia intensiva (UTI) e na UTI. Avaliaram-se características clínicas e laboratoriais, incluindo o leucograma. O principal desfecho foi mortalidade hospitalar. A associação das alterações leucocitárias no primeiro e quarto dia após a suspeita de infecção com a mortalidade foi determinada por análise multivariada e áreas sob a curva ROC (AUROC). Dos 25.421 pacientes admitidos no período, 4.349 tinham critérios de infecção presumida (Sepse: 2.303; 52,9% e Infecção não complicada: 2.046; 47,1%), sendo 924 (21,2%) internados na UTI e 3.425 (78,7%) fora da UTI. A mortalidade hospitalar foi de 9,6% (Fora da UTI: 5,7%; Na UTI: 24,2%). Os componentes do leucograma que melhor se associaram à mortalidade fora da UTI foram: bastonetose (OR=2,16; IC 95%: 1,49-3,13) e linfopenia (OR=1,73; IC 95%: 1,19-2,51) no dia do diagnóstico e persistência da RCNL >6 até o quarto dia (OR=2,53; IC 95%: 1,32-4,82). A persistência da RCNL >6 apresentou a melhor capacidade discriminatória para risco de óbito (AUROC=0,77; IC 95%: 0,75-0,80). Em pacientes de UTI, a bastonetose persistente teve associação com mortalidade, mas com baixa capacidade para discriminar sobreviventes e não sobreviventes (AUROC = 0,54; IC 95%: 0,51-0,58). Para pacientes com suspeita de sepse, bastonetose (AUROC=0,56; IC 95%: 0,53-0,60) e eosinopenia (AUROC=0,58; IC 95%: 0,54-0,61) no dia do diagnóstico tiveram a melhor associação com mortalidade, fora e dentro da UTI, respectivamente. Nenhum dos componentes do leucograma foi associado à mortalidade entre os pacientes com infecção não complicada. Conclui-se que as diferentes séries leucocitárias têm

baixa capacidade em identificar os indivíduos com maior risco de óbito entre os pacientes com infecção presumida, suspeita de sepse e infecção não complicada, tanto fora da UTI quanto na UTI. Nos pacientes com infecção presumida internados fora da UTI, valores de RCNL >6 persistentes até o quarto dia da suspeita de infecção podem ser indicativos de um prognóstico desfavorável.

Palavras-chave: infecção, sepse, leucócitos, mortalidade

ABSTRACT

Response to infection involves complex mechanisms of innate and adaptive immunity. Many biomarkers have been studied to identify the presence of infection, its severity, treatment response and prognosis. The objective of this study was to analyze the association of differential white blood cell count and the neutrophil-lymphocyte count ratio (NLCR) with mortality in hospitalized patients with presumed infection, sepsis and uncomplicated infection. This is a retrospective study that analyzed adult patients admitted to a private hospital in southern Brazil between January 2013 and December 2017. Patients were analyzed separately according to place of hospitalization at the time of infection identification: outside the intensive care unit (ICU) and ICU. Clinical and laboratory characteristics, including leukogram, were evaluated. The main outcome was hospital mortality. The association of leukocyte changes on the first and fourth day after suspected infection with mortality was determined by multivariate analysis and areas under the ROC curve (AUROC). Of the 25,421 patients admitted in the period, 4,349 had presumed infection criteria (Sepsis: 2,303; 52.9% and Uncomplicated Infection: 2,046; 47.1%), of which 924 (21.2%) were admitted to the ICU and 3,425 (78.7%) outside the ICU. In-hospital mortality was 9.6% (Outside ICU: 5.7%; In ICU: 24.2%). The leukogram components best associated with non-ICU mortality were: bandemia (OR=2.16; 95%CI: 1.49-3.13) and lymphopenia (OR=1.73; 95%CI: 1.19- 2.51) on the day of diagnosis and persistence of NLCR > 6 until the fourth day (OR=2.53; 95%CI: 1.32-4.82). The persistence of NLCR > 6 presented the best discriminatory capacity for mortality (AUROC=0.77; 95%CI: 0.75-0.80). In ICU patients, persistent bandemia was associated with mortality, but with poor ability to discriminate survivors and non-survivors (AUROC=0.54; 95%CI: 0.51-0.58). For patients with suspected sepsis, bandemia (AUROC=0.56; 95%CI: 0.53-0.60) and eosinopenia (AUROC=0.58; 95%CI: 0.54-0.61) on the day of diagnosis had the best association with mortality outside and inside the ICU, respectively. None of the leukogram components was associated with mortality among patients with uncomplicated infection. In conclusion, the different leukocyte series have a low ability to identify individuals at higher risk of death among patients with presumed infection, suspected sepsis and uncomplicated

infection, both outside the ICU and ICU. In patients with presumed infection admitted outside the ICU, persistent NLCR values > 6 until the fourth day of suspected infection may be indicative of an unfavorable prognosis.

Key-words: infection, sepsis, leukocytes, mortality

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Resposta imune em pacientes sépticos.

Figura 2A - Curva ROC do componente do leucograma que melhor se associou à mortalidade nos pacientes com suspeita de infecção internados fora da UTI.

Figura 2B - Curva ROC do componente do leucograma que melhor se associou à mortalidade nos pacientes com suspeita de infecção internados na UTI.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Composição do escore *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA).

Tabela 2 - Sinais, sintomas e alterações laboratoriais na sepse.

Tabela 3 - Detalhamento da amostra estudada.

Tabela 4 - Comparação das características clínicas e demográficas dos sobreviventes e não sobreviventes com suspeita de sepse, identificados dentro e fora da UTI.

Tabela 5 - Análise multivariada por regressão logística apresentando a associação das características dos pacientes com suspeita de sepse dentro e fora da UTI com a mortalidade.

Tabela 6 - Comparação das características clínicas e demográficas dos sobreviventes e não sobreviventes com suspeita de infecção não complicada, identificados dentro e fora da UTI.

Tabela 7 - Análise multivariada por regressão logística apresentando a associação das características dos pacientes com suspeita de infecção não complicada, identificados fora da UTI, com a mortalidade.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACCP - *American College of Chest Physicians*

APACHE II - *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II* - Sistema de classificação de fisiologia aguda e doenças crônicas II

CHU - Centro Hospitalar Unimed

CIVD - Coagulação Intravascular Disseminada

DM - Diabetes Mellitus

DPOC - Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

EDTA - Ácido etilenodiaminotetracético

EUA - Estados Unidos da América

HAS - Hipertensão Arterial Sistêmica

HCUP - *Healthcare Cost and Utilization Project*

HIV - *Human Immunodeficiency Virus* - Vírus da Imunodeficiência Humana

IAM - Infarto agudo do miocárdio

IC - Intervalo de confiança

ICC - Insuficiência cardíaca congestiva

IFN- γ - Interferon gama

IIQ - Intervalo interquartil

ILAS - Instituto Latino Americano da Sepse

IL-1 β - Interleucina-1 beta

IL-2 - Interleucina-2

IL-6 - Interleucina-6

IL-8 - Interleucina-8

IRAS - Infecção relacionada à assistência à saúde

LPB - Proteína de Ligação de Lipopolissacarídeo

LPS - Lipopolissacarídeo

LTA - Ácido Lipoteicoico

OR - *Odds Ratio* - Razão de chances

PaCO₂ - Pressão parcial de gás carbônico arterial

PAM - Pressão arterial média

PAMPS - *Pathogen Associated Molecular Patterns* - Padrões moleculares associados a patógenos

PCR - Proteína C Reativa

PCT - Procalcitonina

PG - Peptidoglicano

Pro-ADM - Pró-adrenomedulina

PROGRESS - *Promoting Global Research Excellence in Severe Sepsis*

PRR - *Pattern-recognition receptors* - Receptores de Reconhecimento de Padrões

qSOFA - *quick* SOFA

RCNL - Relação da contagem de neutrófilos-linfócitos

ROC - *Receiver Operating Characteristics* - Característica de Operação do Receptor

SAPS 3 - *Simplified Acute Physiology Score 3* - Escore Fisiológico Agudo Simplificado 3

SCCM - *Society of Critical Care Medicine*

SIRS - *Systemic Inflammatory Response Syndrome* - Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica

SOAP - *Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients*

SOFA - *Sequential Organ Failure Assessment* - Avaliação Sequencial de Disfunção Orgânica

SPREAD - *Sepsis PREvalence Assessment Database*

sTREM-1 - *soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1* - receptor desencadeante solúvel expresso em células mielóides tipo1

TLR - Receptores *Toll-like*

TNF- α - Fator de Necrose Tumoral alfa

UTI - Unidade de Terapia Intensiva

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS	4
RESUMO	6
ABSTRACT	8
LISTA DE FIGURAS	10
LISTA DE TABELAS	11
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	12
SUMÁRIO	14
1 INTRODUÇÃO	17
2 OBJETIVOS	20
2.1 GERAL.....	20
2.2 ESPECÍFICOS	20
3 REVISÃO	21
3.1 INFECÇÃO: VISÃO GERAL.....	21
3.2 SEPSE	22
3.2.2 Epidemiologia e custos associados	25
3.2.3 Quadro clínico	27
3.2.4 Diagnóstico microbiológico.....	28
3.3 FISIOPATOLOGIA DA INFECÇÃO E DA SEPSE	28
3.4 BIOMARCADORES DIAGNÓSTICOS E PROGNÓSTICOS	31
3.4.1 Perfil leucocitário	35
4 METODOLOGIA	37
4.1 DESENHO, LOCAL, PERÍODO E DESFECHOS DO ESTUDO	37
4.2 PARTICIPANTES DO ESTUDO.....	37
4.3 DEFINIÇÕES	37
4.4 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E DEMOGRÁFICAS	39
4.5 ANÁLISES LABORATORIAIS	39
4.6 COLETA E TRATAMENTO DOS DADOS	40
4.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA	40
4.8 ASPECTOS ÉTICOS	41
5 INTERDISCIPLINARIDADE	42
6 RESULTADOS	43

7 CONCLUSÕES	66
8 REFERÊNCIAS	67
9 APÊNDICES	75
9.1 APÊNDICE A: DETALHAMENTO DA AMOSTRA DE ESTUDO	75
9.2 APÊNDICE B: RESULTADOS COMPLEMENTARES.....	76
9.2.1 Pacientes com suspeita de sepse	76
9.2.2 Pacientes com suspeita de infecção não complicada.....	79
9.3 APÊNDICE C: CARTA DE ANUÊNCIA	82
10 ANEXOS	83
10.1 ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UNIVILLE	83
10.2 ANEXO B – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UNIVILLE – EMENDA.....	88
10.3 ANEXO C – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO À REVISTA	95

1 INTRODUÇÃO

Infecções no ambiente hospitalar são frequentes e têm grande potencial de deflagrar alterações fisiológicas e bioquímicas intensas que resultam de uma resposta sistêmica e desregulada do hospedeiro à infecção, o que é definido como sepse (SINGER et al., 2016). Reconhecer antecipadamente a infecção é importante para diminuir as chances da evolução do quadro para sepse, reconhecida como a causa primária da morte em pacientes com infecção, especialmente se não tratada precocemente (RHODES et al., 2017; VINCENT et al., 2009). Além disso, como as disfunções orgânicas induzidas pela infecção podem permanecer ocultas em um primeiro momento, a possibilidade de sepse deve ser considerada em qualquer paciente com infecção (SEYMOUR et al., 2016; SINGER et al., 2016).

A sepse está se tornando cada vez mais expressiva em todo o mundo, considerando que há um aumento generalizado da população suscetível ao desenvolvimento de infecções graves - como idosos e imunossuprimidos, além do crescimento da resistência bacteriana (ILAS - Instituto Latino Americano da Sepse, 2016). No Brasil, quase 30% dos leitos de UTI são ocupados por pacientes com sepse e choque séptico e a letalidade chega a 55% (MACHADO et al., 2017).

Deste modo, é fundamental dispor de ferramentas clínicas e laboratoriais que permitam a identificação eficiente dos pacientes com infecção presumida e maiores chances de progredir para uma situação que envolva maior risco de morte. O *quick Sepsis-related Organ Failure Assessment* (qSOFA) é uma ferramenta clínica que vem sendo sugerida para identificação mais eficiente de pacientes com infecção presumida e maior risco de óbito internados fora da unidade de terapia intensiva (UTI) (ASSOCIATION, 2017; SEYMOUR et al., 2016). Apesar da alta especificidade do qSOFA em comparação com os critérios de *Systemic Inflammatory Response Syndrome* (SIRS), a força tarefa responsável pelas novas definições de sepse (Sepsis-3) recomenda não desconsiderar os critérios inespecíficos de SIRS, incluindo a neutrofilia, na avaliação do paciente com infecção presumida (SEYMOUR et al., 2016; SINGER et al., 2016).

A contagem diferencial de leucócitos é de fácil execução e de baixo custo (ZAHOREC, 2001), sendo a contagem de neutrófilos (adultos e jovens) amplamente

difundida para avaliação de atividade infecciosa, entretanto, sua acurácia diagnóstica e preditora de óbito é limitada (KARON et al., 2017; MARE et al., 2015; SEEBACH et al., 1997). Por outro lado, alguns autores têm enfatizado o papel dos eosinófilos, linfócitos e da relação da contagem neutrófilo-linfocitária (RCNL) para identificar pacientes com infecção presumida e com maior risco de óbito (ABIDI et al., 2008; DJORDJEVIC et al., 2018; HOHLSTEIN et al., 2019).

A eosinopenia durante infecção aguda foi descrita inicialmente por Zappert et al. (1893) e bastante utilizada como marcador diagnóstico de infecção no início do século XX. Mais recentemente, a eosinopenia tem sido associada à maior probabilidade de óbito (TERRADAS et al., 2012), resposta secundária ao estresse causada pela infecção (GIL et al., 2003) ou mesmo para diferenciar inflamação sistêmica de origem infecciosa das demais causas (ABIDI et al., 2008).

Alguns autores demonstraram que a contagem de linfócitos tende a cair na sepse e que a manutenção da linfopenia está associada a maior mortalidade (DREWRY et al., 2014; HWANG et al., 2016; MONSERRAT et al., 2013). Aparentemente, a linfopenia prolongada identifica os pacientes mais graves por ser um marcador de imunossupressão persistente em pacientes sépticos, induzida pela perda de células imunes relacionada à apoptose, incluindo células TCD4 e CD8, B e dendríticas foliculares (HOTCHKISS; KARL, 2003).

Linfócitos e neutrófilos cumprem um papel central na resposta inflamatória sistêmica, sendo comum observar linfopenia e neutrofilia nas formas mais graves de infecção (ZAHOREC, 2001). Assim, a análise combinada dos níveis de linfócitos e neutrófilos por meio da RCNL tem sido apresentada como uma ferramenta laboratorial preditora de óbito entre os indivíduos com infecção e que pode auxiliar na identificação da sua forma mais grave, a sepse (DE JAGER et al., 2010a; HWANG et al., 2016; LIU et al., 2016; LJUNGSTRÖM et al., 2017; LOONEN et al., 2014; VAN WOLFSWINKEL et al., 2013; VULLIAMY et al., 2016; WYLLIE; BOWLER; PETO, 2004). Por outro lado, a associação entre alterações de diferentes séries leucocitárias (neutrófilos, linfócitos, eosinófilos, RCNL) e mortalidade também tem sido descrita em outras condições críticas como choque, politraumatismo, pós-operatório de grande porte, doença coronariana aguda e câncer (DONG; WANG; CHEN, 2018; DUCHESNE et al., 2017; HEFFERNAN et al., 2012; SARRAF et al.,

2009). Assim, a coexistência de condições críticas não infecciosas poderia interferir na capacidade dos leucócitos em auxiliar no reconhecimento das formas mais graves de infecção em pacientes críticos, especialmente aqueles internados em UTI.

Apesar de outros estudos terem investigado o papel do perfil leucocitário e de outros biomarcadores na predição da mortalidade de pacientes com diagnóstico de infecção e sepse, a maioria utilizou amostras pequenas e critérios de diagnóstico de sepse que não estão mais em uso. A literatura existente também é pobre em artigos que contemplem a análise comparativa das séries leucocitárias e sua capacidade preditiva de óbito de acordo com o local de internação - pacientes internados na UTI *versus* pacientes em outras unidades de internação. Além disso, como são poucas as publicações sobre o tema, especialmente por autores brasileiros, permanece necessária a realização de novos estudos que corroborem tais achados, justificando a pesquisa realizada.

2 OBJETIVOS

2.1 GERAL

Avaliar se alterações nas leucometrias total e diferencial e na relação da contagem de neutrófilos-linfócitos (RCNL) predizem a ocorrência de óbito entre pacientes com infecção presumida.

2.2 ESPECÍFICOS

- Comparar e analisar contagens de leucócitos totais, diferenciais e RCNL em grupos de pacientes com infecção presumida internados na UTI e fora da UTI;
- Avaliar o comportamento seriado das contagens de leucócitos totais, diferenciais e RCNL a partir da suspeita de infecção, em sobreviventes e não sobreviventes;
- Avaliar a capacidade preditiva de óbito das diferentes séries leucocitárias e RCNL nos pacientes com infecção presumida, internados em UTI e fora da UTI;
- Comparar e analisar contagens de leucócitos totais, diferenciais e RCNL em grupos de pacientes com suspeita de sepse e infecção não complicada;
- Estabelecer a relação entre as contagens leucocitárias e RCNL com mortalidade em pacientes com suspeita de sepse e pacientes com infecção não complicada.

3 REVISÃO

3.1 INFECÇÃO: VISÃO GERAL

Os seres humanos e outros animais estão constantemente expostos a diversos tipos de microrganismos, muitos dos quais são ou têm potencial para se tornarem patogênicos (WORKMAN, 2003). As doenças infecciosas estão presentes na história da humanidade desde os tempos antigos, e tiveram papel importante no desenvolvimento e distribuição global de nossa espécie (FUNK; PARRILLO; KUMAR, 2009). A palavra sepsis foi encontrada pela primeira vez nos poemas de Homero, e é um derivado da forma verbal sepo [σηπω], que significa "apodrecer" (GEROULANOS; DOUKA, 2006).

Conceituada por Bone et al. (1992), a infecção é um fenômeno microbiano caracterizado por uma resposta inflamatória à presença de microrganismos patogênicos ou oportunistas ou à invasão de tecidos normalmente estéreis do hospedeiro por esses organismos. O desenvolvimento e patogênese das doenças infecciosas são influenciados por características do hospedeiro humano, do agente infeccioso e do ambiente (HAMMER; MCPHEE, 2016). Os eventos celulares específicos e os mecanismos da infecção começaram a ser entendidos apenas recentemente (WORKMAN, 2003).

A cultura microbiana é considerada há muito tempo o padrão ouro para o diagnóstico de infecção, porém tal diagnóstico com foco no patógeno tem sensibilidade e especificidade limitadas (LYDON; KO; TSALIK, 2018). Muitas vezes pode existir uma forte evidência clínica de infecção sem necessariamente haver uma comprovação microbiológica (LEVY et al., 2003). Isso pode ocorrer devido à dificuldade das bactérias para crescer em culturas, ao local do foco infeccioso, aos antibióticos recebidos antes da coleta da amostra ou às diferenças entre os equipamentos de cada laboratório (ORFANU et al., 2017). Por isso, mais recentemente as pesquisas têm sido direcionadas ao diagnóstico baseado na resposta do hospedeiro à infecção (LYDON; KO; TSALIK, 2018).

No contexto hospitalar, as infecções estão diretamente associadas a um maior risco de mortalidade hospitalar, e o risco de infecção aumenta com a duração da permanência na UTI (VINCENT et al., 2009).

3.2 SEPSE

3.2.1 Conceitos

As definições e critérios para a caracterização da sepse começaram a ser padronizados e uniformizados no ano de 1991, com a Conferência de Consenso das *American College of Chest Physicians (ACCP)* e *Society of Critical Care Medicine (SCCM)* dos EUA. A sepse, então, foi definida como uma resposta inflamatória sistêmica a uma infecção (BONE et al., 1992). A fim de descrever esse processo inflamatório, independente da causa, se propôs o termo Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS), manifestando-se quando há confirmação de pelo menos dois dos critérios: (1) temperatura corporal superior a 38°C ou inferior a 36°C; (2) frequência cardíaca maior que 90 batimentos por minuto; (3) taquipneia, com taxa respiratória superior a 20 respirações por minuto, ou hiperventilação, indicada por um PaCO₂ menor que 32 mmHg; e (4) alteração na contagem de leucócitos, como contagem superior a 12.000/m³, contagem inferior a 4.000/m³ ou a presença de mais de 10 por cento de neutrófilos imaturos ("bastões") (BONE et al., 1992). A SIRS também é associada a diversas condições clínicas não infecciosas, que podem incluir pancreatite, isquemia, trauma múltiplo e lesão tecidual, choque hemorrágico, entre outras, e pode levar a disfunções orgânicas sistêmicas (BONE et al., 1992).

O Consenso de 1991 propôs uma graduação de gravidade relacionada ao prognóstico dos pacientes sépticos. Assim, definiu-se sepse grave como a presença dos critérios de sepse associada à disfunção orgânica ou sinais de hipoperfusão, que podem incluir, mas não estão limitados a: hipotensão, hipoxemia, acidose láctica, oligúria e alteração aguda do estado mental (BONE et al., 1992). O choque séptico foi caracterizado pela persistência de hipotensão arterial em paciente séptico, sendo hipotensão definida como pressão arterial sistólica < 90 mmHg, redução da linha de base > 40 mmHg ou pressão arterial média < 60 mmHg, apesar

de adequada reposição volêmica, com necessidade de vasopressores, na ausência de outras causas de hipotensão (BONE et al., 1992).

Com o tempo, estas definições foram consideradas pouco esclarecedoras na diferenciação clínica de SIRS e sepse, devido a sua alta sensibilidade e baixa especificidade (ILAS, 2016). Além disso, houve um grande avanço derivado dos dados de ensaios clínicos, o que possibilitou uma revisão das definições de sepse e condições relacionadas (LEVY et al., 2003). Uma força tarefa de 2001 ampliou a lista de critérios diagnósticos, mas as definições de sepse, choque séptico e disfunção orgânica permaneceram inalteradas, devido à ausência de evidências de suporte (SINGER et al., 2016).

No ano de 2016, novas definições foram publicadas pelas *Society of Critical Care Medicine* (SCCM) e *European Society of Intensive Care Medicine* (ESICM), baseadas em análises robustas de bancos de dados, e desta vez houve uma mudança conceitual (ILAS, 2016). De acordo com o novo consenso, denominado Sepsis-3, a sepse passou a ser definida como uma disfunção orgânica ameaçadora à vida, causada por uma resposta desregulada do hospedeiro à infecção (SINGER et al., 2016).

Os critérios de SIRS não são mais requeridos para o diagnóstico de sepse, por não indicarem necessariamente uma resposta desregulada ameaçadora à vida, já que estão presentes em muitos pacientes hospitalizados, incluindo aqueles que nunca desenvolvem infecção ou resultados adversos (SINGER et al., 2016). Alguns parâmetros não específicos de SIRS, como piroxia ou neutrofilia, ainda auxiliam no diagnóstico geral de infecção, somando-se a características de infecções específicas, que direcionam para a provável fonte anatômica e organismo infectante (SINGER et al., 2016).

O termo “sepse grave” foi considerado supérfluo e passou a não fazer parte da classificação, visto que a definição geral de sepse já engloba a disfunção orgânica (SINGER et al., 2016). Além disso, a caracterização de disfunção orgânica sofreu modificações, definindo-se agora como aumento em 2 pontos no escore *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) basal, em consequência da infecção (SINGER et al., 2016). O escore SOFA se destina a ser usado como uma maneira para caracterizar clinicamente um paciente séptico e deve ser assumido como zero,

a menos que o paciente tenha uma disfunção orgânica pré-existente (aguda ou crônica) antes do início da infecção (SINGER et al., 2016). Os valores do escore SOFA estão apresentados na tabela 1, adaptados de Vincent et al. (1996).

Tabela 1 – Composição do escore *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA).

Escore SOFA	1	2	3	4
<i>Respiração</i>				
PaO ₂ /FiO ₂ , mmHg	<400	<300	<200 com suporte respiratório	<100 com suporte respiratório
<i>Coagulação</i>				
Plaquetas, X10 ³ /mm ³	<150	<100	<50	<20
<i>Função Hepática</i>				
Bilirrubina, mg/dL (µmol/L)	1,2-1,9 (20-32)	2,0-5,9 (33-101)	6,0-11,9 (102-204)	>12,0 (>204)
<i>Cardiovascular</i>				
Hipotensão	PAM <70 mmHg	Dopamina ≥5 ou dobutamina (qualquer dose) ^a	Dopamina >5 ou Epinefrina ≤0,1 ou Norepinefrina ≤0,1	Dopamina >15 ou Epinefrina >0,1 ou Norepinefrina >0,1
<i>Sistema Nervoso Central</i>				
Escala de Coma de Glasgow	13-14	10-12	6-9	<6
<i>Função Renal</i>				
Creatinina, mg/dL (µmol/L) ou débito urinário	1,2-1,9 (110-170)	2,0-3,4 (171-299)	3,5-4,9 (300-440) ou <500 mL/dia	>5 (>440) ou <200mL/dia

Fonte: Vincent et al. (1996). Legenda: PaO₂, pressão parcial de oxigênio; FiO₂, fração de oxigênio inspirado; PAM, pressão arterial média.

^a=Adrenérgicos administrados por pelo menos 1 hora (doses dadas em µg/kg/min).

O consenso de 2016 também sugere um novo escore, denominado “*quick SOFA*” (qSOFA), incorporando três parâmetros - rebaixamento de nível de consciência (GCS <15), pressão arterial sistólica inferior a 100 mmHg e frequência respiratória superior a 22 ipm, que fornece critérios simples para identificação de pacientes adultos com suspeita de infecção que possam ter piores prognósticos (SINGER et al., 2016). A presença de duas ou mais variáveis do escore qSOFA pode ser útil como um critério clínico de rápido acesso, sem a necessidade de exames laboratoriais, para alertar aos médicos quanto à necessidade de investigação de disfunção orgânica, monitoramento mais frequente do paciente ou considerar o encaminhamento para cuidados intensivos (SINGER et al., 2016).

De acordo com a definição mais recente, o choque séptico é um subconjunto da sepse em que as alterações circulatórias, celulares ou metabólicas são profundas o suficiente para aumentar substancialmente a mortalidade (SINGER et al., 2016). Os pacientes com choque séptico apresentam sepse com hipotensão persistente, que requer vasopressores para manter a pressão arterial média ≥ 65 mmHg, e com um nível de lactato sérico superior a 2 mmol/L (18 mg/dL), apesar da reanimação volumétrica adequada (SINGER et al., 2016). O lactato é um marcador de perfusão tecidual limitada ou metabolismo oxidativo, visto que condições hipóxicas associadas a anormalidades perfusionais elevam seus níveis séricos e são frequentes em pacientes críticos (ESPOSITO et al., 2017).

3.2.2 Epidemiologia e custos associados

A sepse é um problema de saúde relevante, apresentando altas taxas de mortalidade em todo o mundo (VINCENT et al., 2014). Nos Estados Unidos da América (EUA), a sepse é a mais frequente causa de morte entre pacientes críticos em UTIs não coronarianas (MAYR; YENDE; ANGUS, 2014). O estudo PROGRESS (*Promoting Global Research Excellence in Severe Sepsis*), realizado em 276 UTIs de 37 países, calculou uma mortalidade hospitalar global de 49,6% nos pacientes com sepse, sendo o Brasil destacado como o país com a mais alta mortalidade entre os estudados, atingindo 67,4% (BEALE et al., 2009).

No Brasil, o estudo SPREAD (*Sepsis PREvalence Assessment Database*) reuniu dados de 227 UTIs de todas as regiões do país e encontrou uma mortalidade hospitalar por sepse de 55,7%, sendo associada, principalmente, à baixa disponibilidade de recursos (MACHADO et al., 2017). Este estudo não encontrou associação entre a fonte dos recursos hospitalares (pública ou privada) e a mortalidade (MACHADO et al., 2017). Contudo, outros estudos em UTIs brasileiras concluem que as taxas de mortalidade por sepse são significativamente mais altas em hospitais públicos se comparadas às de hospitais privados, e isso pode ser explicado pelas diferenças na qualidade do atendimento, no tempo para o diagnóstico da sepse e admissão na UTI, nos protocolos de tratamento e no perfil da população atendida (APARECIDA et al., 2013; SILVA et al., 2004).

De acordo com Rubens et al. (2018), as taxas de hospitalização por sepse nos EUA aumentaram significativamente entre os anos de 2005 e 2014, contudo observou-se que a mortalidade hospitalar por sepse diminuiu no período estudado. No Brasil, um estudo mostrou que a mortalidade associada à sepse aumentou do ano 2002 a 2010 (TANIGUCHI et al., 2014).

As elevações em incidência e no número de óbitos por sepse podem ser explicadas, entre outros fatores, pelo envelhecimento da população, aumentando a frequência de condições crônicas de saúde e o uso de terapia imunossupressora, transplantes, quimioterapia e procedimentos invasivos (MAYR; YENDE; ANGUS, 2014). Estudos mostram que os indivíduos mais propensos a desenvolver sepse são os idosos, do sexo masculino, negros, e os pacientes com doenças crônicas preexistentes (MAYR; YENDE; ANGUS, 2014; TANIGUCHI et al., 2014).

Os custos do tratamento de pacientes sépticos são extremamente altos, ultrapassando os gastos de pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (ICC) e infarto agudo do miocárdio (IAM) (HAJJ et al., 2018). As readmissões, o tempo de internação e as taxas de mortalidade são muito maiores em pacientes com sepse quando comparados com pacientes admitidos com outros diagnósticos. Além disso, os gastos com pacientes sépticos incluem não somente aqueles relativos ao período de hospitalização, mas também os custos indiretos pós-hospitalares, como, por exemplo, os decorrentes de incapacidades cognitivas e funcionais de longo prazo (HAJJ et al., 2018).

De acordo com o relatório do *Healthcare Cost and Utilization Project* (HCUP), a sepse foi a condição de saúde com o tratamento mais caro nos hospitais dos EUA em 2013, com um custo estimado de 23,7 bilhões de dólares, o que equivale a 6,2% dos custos agregados de todas as hospitalizações naquele ano (TORIO; MOORE, 2016). Por sua vez, um estudo realizado em 21 UTIs de hospitais brasileiros calculou um custo total médio de 9.632 dólares por paciente séptico, sendo que o custo médio diário por paciente na UTI foi significativamente mais alto nos pacientes não sobreviventes do que nos sobreviventes (SOGAYAR et al., 2008).

O reconhecimento clínico precoce da sepse, seu diagnóstico laboratorial e tratamento adequado proporcionam uma melhora considerável no prognóstico dos pacientes (BEALE et al., 2009). É necessário conhecer melhor a sepse e suas

consequências, fomentar ações políticas para que o governo conheça a gravidade do problema e criar ações entre profissionais, instituições de saúde e a população em geral, para ampliar a percepção sobre a gravidade da sepse (ILAS - INSTITUTO LATINO-AMERICANO DE SEPSE, 2016).

3.2.3 Quadro clínico

A evolução clínica da sepse é um processo complexo que não está completamente elucidado. Por essa razão, não existe um critério clínico simples ou recursos diagnósticos laboratoriais e de imagem que identifiquem unicamente o paciente séptico (SINGER et al., 2016). Além disso, os sinais e sintomas podem variar conforme o foco infeccioso, o microrganismo causador da infecção, o padrão de disfunção orgânica aguda, o estado de saúde do paciente e o intervalo antes do início do tratamento (ANGUS; VAN DER POLL, 2013).

As manifestações clínicas na sepse decorrem dos órgãos em disfunção, como consequência da redução do aporte de oxigênio e de alterações celulares (ILAS, 2016). A tabela 2 apresenta os principais sinais, sintomas e alterações laboratoriais na sepse, adaptada de ILAS (2016).

Tabela 2 – Sinais, sintomas e alterações laboratoriais na sepse.

Sistema	Sinais, sintomas e alterações laboratoriais
Cardiovascular	Taquicardia, hipotensão, hiperlactatemia, edema periférico, diminuição da perfusão periférica, livedo reticular, elevação de enzimas cardíacas e arritmias
Respiratório	Dispneia, taquipneia, cianose e hipoxemia
Neurológico	Confusão, redução do nível de consciência, delirium, agitação e polineuropatias
Renal	Oligúria e elevação do nível sérico de ureia e creatinina
Hematológico	Plaquetopenia, alterações do coagulograma, anemia, leucocitose, leucopenia e desvio à esquerda
Gastroenterológico	Gastroparesia, íleo adinâmico, úlceras de stress, hemorragias digestivas, diarreia e distensão abdominal
Hepático	Colestase, aumento de enzimas canaliculares e elevação discreta de transaminases
Endócrino e Metabólico	Hiperglicemia, hipertrigliceridemia, catabolismo proteico, hipoalbuminemia, hipotensão por comprometimento suprarrenal e redução dos hormônios tireoidianos

Fonte: ILAS (2016)

3.2.4 Diagnóstico microbiológico

Em pacientes com suspeita de sepse ou choque séptico, recomenda-se que a coleta de rotina de culturas microbiológicas seja realizada antes do início da administração de antibióticos, incluindo pelo menos dois conjuntos de hemoculturas (RHODES et al., 2017). No entanto, em aproximadamente um terço dos pacientes sépticos não é possível identificar e isolar o patógeno (KUMAR; ELLIS; ARABI, 2009).

Na maioria dos casos de sepse, a fonte primária da infecção está localizada nos pulmões ou trato respiratório, abdômen e trato urinário (BEALE et al., 2009; MACHADO et al., 2017; SALES JÚNIOR et al., 2006; SILVA et al., 2004). Quanto ao patógeno, a maior parte dos estudos mostra uma prevalência de microrganismos Gram-negativos, seguidos por Gram-positivos, fungos e vírus (BEALE et al., 2009; SALES JÚNIOR et al., 2006). De acordo com um estudo epidemiológico que analisou os dados de ocorrência de sepse nos EUA entre 1979 e 2000, o número de casos de sepse por organismos Gram-positivos e fungos teve um aumento significativo ao longo do tempo, e estão cada vez mais comumente associados à sepse (MARTIN et al., 2003).

Um estudo de revisão com 510 artigos mostrou que os microrganismos Gram-negativos estão associados a uma taxa mais alta de mortalidade na bacteremia do que os Gram-positivos (COHEN et al., 2004). No estudo SOAP (*Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients*), as espécies de *Pseudomonas* foram associadas independentemente com maiores taxas de mortalidade em análise multivariada, já a espécie *Streptococcus pneumoniae* foi associada com menor taxa de mortalidade na UTI na análise univariada (VINCENT et al., 2006). No mesmo estudo, os microrganismos isolados com maior frequência foram: *Staphylococcus aureus* resistente à Meticilina (MRSA) (14% das culturas), espécies de *Pseudomonas* (14%), *Escherichia coli* (13%) e *Candida albicans* (13%) (VINCENT et al., 2006).

3.3 FISIOPATOLOGIA DA INFECÇÃO E DA SEPSE

De acordo com Singer et al. (2016), o que diferencia a sepse da infecção não complicada é a resposta desregulada do hospedeiro e a presença de disfunção

orgânica na primeira. A sepse desencadeia respostas fisiológicas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias imunossupressoras, tendo sua duração e extensão determinadas por características do hospedeiro (genética, idade, doenças coexistentes, medicamentos, etc.) e do patógeno (ANGUS; VAN DER POLL, 2013).

Quando um microrganismo invade o hospedeiro, é reconhecido pelo sistema imune inato por meio de receptores de reconhecimento de padrões (PRRs), como os receptores *Toll-like* (TLRs) e receptores citoplasmáticos, ativando diretamente as células imunológicas e cascatas de sinalização intracelular (UEMATSU; AKIRA; TAKEUCHI, 2006). A ativação de PRRs resulta na produção de numerosas moléculas pró-inflamatórias, incluindo fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina-1 beta (IL-1 β), interleucina 2 (IL-2), interleucina 6 (IL-6), interleucina 8 (IL-8) e interferon gama (IFN- γ), e citocinas anti-inflamatórias (BOOMER; GREEN; HOTCHKISS, 2014).

Componentes específicos das paredes celulares bacterianas são classificados como padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) e reconhecidos por diferentes tipos de TLRs (UEMATSU; AKIRA; TAKEUCHI, 2006). Nas bactérias Gram-negativas, o principal componente imunoestimulante é o lipopolissacarídeo (LPS), também chamado de endotoxina, e nas bactérias Gram-positivas os principais ativadores imunológicos são o ácido lipoteicoico (LTA) e o peptidoglicano (PG) (UEMATSU; AKIRA; TAKEUCHI, 2006).

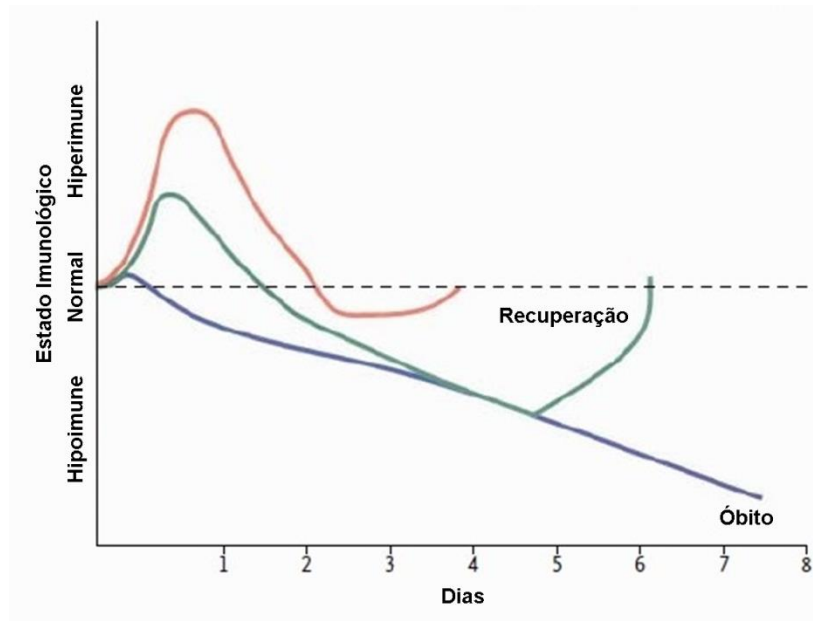
A resposta imune inata é de fundamental importância para a defesa do hospedeiro contra os patógenos, mas, se não controlada, pode levar à inflamação sistêmica, coagulação intravascular, lesão tecidual e à morte (VAN DER POLL; OPAL, 2008). Pacientes sépticos evoluem com ativação da coagulação iniciada por fator tecidual, com posterior aumento da geração de trombina, criando microtrombos e insuficiência circulatória, levando à coagulação intravascular disseminada (CIVD) (OPAL, 2011).

As toxinas microbianas e a resposta do hospedeiro a elas são as maiores responsáveis pelas lesões teciduais no paciente séptico (VAN DER POLL; OPAL, 2008). Alguns pacientes com sepse não sobrevivem à fase inicial de resposta pró-inflamatória da doença, mas a maioria dos pacientes vai a óbito posteriormente devido a um estado imunossupressor prolongado, no qual há uma parada completa

de vias de sinalização intracelulares importantes e uma disfunção no sistema imune adaptativo (HOTCHKISS; NICHOLSON, 2006; RITTIRSCH; FLIERL; WARD, 2008).

A figura 1 (adaptada de HOTCHKISS; KARL, 2003) mostra os diferentes tipos de resposta imune nos pacientes sépticos.

Figura 1 - Resposta imune em pacientes sépticos



Em um paciente imunocompetente (linha vermelha na Figura 1), a resposta inicial hiperinflamatória é acentuada e a chance de sobrevivência do paciente pode ser maior com a administração de anti-inflamatórios (HOTCHKISS; KARL, 2003). Quando há um déficit no estado imunológico de base (linha azul), a resposta inicial é limitada e, persistindo a infecção, segue-se um estado hipoímune que evolui para recuperação ou óbito (HOTCHKISS; KARL, 2003).

A imunossupressão é caracterizada por hiporresponsividade e anergia das células T (COHEN, 2002), tornando a resposta imune inadequada, levando à reativação viral e infecções secundárias, frequentemente causadas por organismos avirulentos e oportunistas, e à pneumonia associada à ventilação mecânica (BOOMER; GREEN; HOTCHKISS, 2014). A anergia é um estado de não responsividade ao antígeno, quando as células T não proliferam ou secretam citocinas em resposta a seus antígenos específicos (HOTCHKISS; KARL, 2003).

A anergia induzida pela sepse pode ser desencadeada pela apoptose - morte celular geneticamente programada (HOTCHKISS; KARL, 2003), que leva à depleção de células imunes, com perda da função antimicrobiana principal e indução de efeitos imunossupressores nas células sobreviventes (ADIB-CONQUY; CAVAILLON, 2009). A apoptose é ativada por um sistema de caspases, que são proteases mediadoras da morte celular programada (OPAL, 2011). A sepse provoca uma diminuição profunda e progressiva das células B e T CD4+, o que possivelmente prejudica a capacidade do paciente de erradicar a infecção e o predispõe a outros patógenos invasores (HOTCHKISS et al., 2001). Segundo Markwart et al. (2014), ainda não há dados suficientes para concluir se a paralisia prolongada na imunidade adaptativa é decorrente da incapacidade de os linfócitos reagirem ao antígeno, ou se é uma consequência das disfunções sistêmicas que ocorrem na sepse.

A morte nos pacientes com sepse é decorrente da falência de múltiplos órgãos. Existe uma relação estreita entre a gravidade da disfunção orgânica na admissão em uma UTI e a probabilidade de sobrevivência, assim como entre o número de órgãos falhando e o risco de morte (COHEN, 2002). A patogênese da disfunção orgânica é multifatorial e ainda não está completamente compreendida, mas a hipoperfusão tecidual e hipóxia são fatores importantes (COHEN, 2002).

3.4 BIOMARCADORES DIAGNÓSTICOS E PROGNÓSTICOS

Os sinais e sintomas das infecções graves podem ser ambíguos, por isso a dosagem de biomarcadores fornece uma ferramenta mais confiável na identificação da presença de uma infecção bacteriana relevante, sua gravidade e resposta ao tratamento (SCHUETZ; CHRIST-CRAIN; MÜLLER, 2007). As variáveis clínicas têm grande importância no diagnóstico da sepse ; contudo, existem muitos parâmetros laboratoriais com diferentes utilidades que podem auxiliar na avaliação do estado crítico do paciente (PRUCHA; BELLINGAN; ZAZULA, 2015).

Um biomarcador é definido como: “característica que é objetivamente medida e avaliada como um indicador de processos biológicos normais, processos patogênicos ou respostas farmacológicas a uma intervenção terapêutica” (ATKINSON et al., 2001). Um biomarcador ideal em sepse seria caracterizado por

alta sensibilidade, alta especificidade, possibilidade de monitoramento no leito e um custo acessível (PRUCHA; BELLINGAN; ZAZULA, 2015). Devido à dificuldade no diagnóstico diferencial da sepse, há uma necessidade contínua da pesquisa de melhores biomarcadores para essa condição (PIERRAKOS; VINCENT, 2010).

As pesquisas em sangue e nos fluidos corporais de pacientes com sepse já mediram uma grande variedade de sinais de alerta, células sanguíneas, marcadores celulares, reagentes de fase aguda, receptores solúveis e inúmeros mediadores (COHEN et al., 2015). Uma revisão realizada em 2010 encontrou 3.370 estudos avaliando biomarcadores na sepse, totalizando 178 diferentes biomarcadores, mas concluiu que nenhum deles tem a sensibilidade e especificidade necessárias para o uso isolado na rotina clínica (PIERRAKOS; VICENT, 2010). A maior parte dos estudos com biomarcadores em sepse são estudos clínicos, devido à dificuldade na criação de modelos experimentais que reproduzam todos os aspectos da sepse em humanos (PIERRAKOS.; VINCENT, 2010).

A proteína C reativa (PCR) e a procalcitonina (PCT) são alguns dos biomarcadores mais utilizados rotineiramente na sepse (GERLACH, 2018), porém possuem limitações na habilidade de diferenciar sepse de outras condições inflamatórias e no prognóstico (PIERRAKOS; VINCENT, 2010).

A PCR é uma proteína hepática de fase aguda amplamente utilizada no diagnóstico e monitoramento de doenças inflamatórias e infecciosas (BLACK; KUSHNER; SAMOLS, 2004). A elevação dos níveis de PCR se dá em 24-48h do início da inflamação (PEISAJOVICH; MARNELL, 2008) e varia diretamente de acordo com a extensão da lesão tecidual, o tipo de estímulo inflamatório e o órgão ou tecido envolvido, além de se correlacionar com a magnitude de um procedimento cirúrgico (ANSAR; GHOSH, 2013).

A PCR se liga a patógenos e a células necróticas e apoptóticas do hospedeiro, ativando mecanismos para sua eliminação por opsonização e fagocitose (PEISAJOVICH; MARNELL, 2008). A dosagem de PCR pode ser útil no diagnóstico diferencial de infecções virais e bacterianas, considerando que infecções bacterianas induzem respostas mais elevadas de PCR, enquanto que nas infecções virais são encontrados níveis séricos mais baixos da proteína (ANSAR; GHOSH, 2013). Contudo, a elevação de PCR não é específica de doenças infecciosas, sendo

encontrada também na artrite reumatoide, em alguns tipos de neoplasias malignas, em lesões teciduais físicas, traumáticas ou isquêmicas, e na colite ulcerativa, por exemplo (ANSAR; GHOSH, 2013). Uma meta análise mostrou maior especificidade e sensibilidade da PCT em comparação com a PCR no diagnóstico de pacientes hospitalizados por suspeita de infecções bacterianas (SIMON et al., 2004).

A PCT é uma proteína formada por uma sequência de 116 aminoácidos e, em condições fisiológicas, é produzida nas células C da tireoide como o pró-hormônio da calcitonina (PRUCHA; BELLINGAN; ZAZULA, 2015). No desenvolvimento da sepse, essa proteína passa a ser produzida por macrófagos e células monocíticas em diferentes órgãos, principalmente no fígado, sendo encontrada em concentrações crescentes no plasma, onde é estável e não é convertida em calcitonina ativa (PRUCHA; BELLINGAN; ZAZULA, 2015).

Os níveis de PCT se correlacionam com a gravidade da sepse, sendo um biomarcador útil, tanto no diagnóstico da sepse como também em outras condições infecciosas e inflamatórias (BECKER; SNIDER; NYLEN, 2010). A PCT pode se elevar após transplante hepático, durante choque cardiogênico grave e prolongado, em pacientes com choque térmico, pancreatite grave, rabdomiólise e em algumas doenças autoimunes (MEISNER, 2014).

A dosagem de PCT também pode ser útil para diferenciar infecções bacterianas e virais, visto que nas infecções virais existe uma elevação muito pequena dos níveis de PCT, devido à indução da produção de interferon alfa, inibindo a síntese de TNF- α , necessária para a produção de PCT nos tecidos (PRUCHA; BELLINGAN; ZAZULA, 2015). Outro estudo também aponta para a possibilidade de utilização da PCT na distinção de infecções por bactérias Gram-negativas de Gram-positivas, pois mostrou que na bacteremia por Gram-negativas os níveis de PCT são mais elevados (BILGILI et al., 2018).

Estudos randomizados e controlados mostraram que algoritmos de PCT podem ser utilizados na decisão clínica do início ou descontinuação do uso de antibióticos, em pacientes com infecção do trato respiratório superior e inferior, infecções pós-operatórias e para pacientes com sepse grave em UTI (SCHUETZ; ALBRICH; MUELLER, 2011). Porém, segundo as diretrizes da *Surviving Sepsis*

Campaign, alterações em biomarcadores, incluindo a PCT, nunca devem ser usadas unicamente como base para a tomada de decisões sobre o início, alteração ou descontinuação da terapia antimicrobiana (RHODES et al., 2017).

Conhecer o valor preditivo negativo da PCT é também relevante, pois se os níveis estiverem abaixo de 0,2 ng/mL, a predição negativa de bacteremia é maior que 90% (PRUCHA; BELLINGAN; ZAZULA, 2015). Um grande estudo multicêntrico prospectivo em vários hospitais dos EUA indicou que uma queda nos níveis de PCT de pelo menos 80% até o quarto dia do diagnóstico de sepse foi associada a melhores prognósticos (menor mortalidade) (SCHUETZ et al., 2017).

A dosagem de citocinas tem potencial como biomarcador na sepse, devido ao seu importante papel na fisiopatologia desta doença. Citocinas são uma classe de mediadores proteicos de baixo peso molecular (<40 kDa), produzidas de forma regulada, e que afetam a ativação e diferenciação da resposta imune (SCHULTE; BERNHAGEN; BUCALA, 2013). Algumas citocinas podem ser úteis na avaliação da intensidade da resposta inflamatória e na avaliação do prognóstico do paciente, como a IL-6, IL-8 e IL-10 (PRUCHA; BELLINGAN; ZAZULA, 2015). Dosagens seriadas da IL-6 mostraram-se úteis no monitoramento da eficácia do tratamento antibiótico em sepse (JEKARL et al., 2013). Outro estudo sugere a dosagem de IL-6 como parte de um escore de prognóstico de mortalidade em pacientes com sepse (SHUKERI et al., 2018). Contudo, ainda não há estudos que comprovem que o uso desses marcadores influencie a estratégia de tratamento ou melhore o resultado clínico em pacientes com sepse (PRUCHA; BELLINGAN; ZAZULA, 2015).

Outros biomarcadores têm sido estudados recentemente para futura aplicação no diagnóstico e prognóstico da sepse, como, por exemplo, proteína de ligação de lipopolissacarídeo (LPB), marcadores de superfície de leucócitos circulantes (como CD64), presepsina, receptor desencadeante solúvel expresso em células mielóides tipo1 (sTREM-1), proteína quimioatrativa de monócitos tipo 1 (MCP-1), pró-adrenomedulina (Pro-ADM), etc (ESPOSITO et al., 2017; PRUCHA; BELLINGAN; ZAZULA, 2015).

A maioria dos biomarcadores apresentados, contudo, estão indisponíveis em grande parte dos centros hospitalares devido à inacessibilidade tecnológica, à dificuldade de validação e ao elevado custo (DE JAGER et al., 2010b). É possível

otimizar os recursos disponíveis na prática clínica com o uso dos parâmetros de resposta celular como ferramentas para avaliação de gravidade do paciente e do prognóstico. Considerando que a fisiopatologia da sepse envolve um estímulo da imunidade na fase inicial e a imunossupressão na fase tardia, as contagens diferenciais detalhadas obtidas do sangue periférico podem fornecer informações para a avaliação da gravidade em pacientes com sepse (PARK et al., 2014). A contagem diferencial de leucócitos é um parâmetro facilmente mensurável, disponível e confiável (ZAHOREC, 2001).

3.4.1 Perfil leucocitário

A resposta a uma infecção envolve mecanismos complexos das imunidades inata e adaptativa, que variam conforme o microrganismo, o local da infecção e as múltiplas características do hospedeiro (ANGUS; VAN DER POLL, 2013). Os neutrófilos são a primeira linha de defesa contra as infecções e são as células mais importantes na imunidade inata, enquanto os linfócitos estão envolvidos principalmente na resposta imune adaptativa (DJORDJEVIC et al., 2018).

Nos primeiros estágios do desenvolvimento das infecções graves e em outros eventos estressantes envolvendo lesão tecidual ou trauma, observam-se aumento do número de neutrófilos e diminuição no número de linfócitos no sangue periférico (LOWSBY et al., 2014; ZAHOREC, 2001). A neutrofilia durante a resposta inflamatória sistêmica é consequência da desmarginação de neutrófilos, supressão da apoptose dessas células e estimulação de células-tronco por fatores de crescimento, e pode acarretar lesão tecidual (JIMENEZ et al., 1997). Por outro lado, a linfopenia é causada por apoptose desregulada (HOTCHKISS; KARL, 2003; WESCHE et al., 2005), que leva à depleção de células imunes, com perda da função antimicrobiana e indução de efeitos imunossupressores nas células sobreviventes (ADIB-CONQUY; CAVAILLON, 2009).

Analisando os leucócitos do sangue periférico de grupos de pacientes saudáveis, pacientes críticos fora de UTI e pacientes internados em UTI (com e sem sepse), um estudo de Hohlstein et al. (2019) mostrou que os pacientes em UTI apresentavam um número significativamente aumentado de leucócitos em relação

aos outros grupos, enquanto o número de linfócitos era significativamente diminuído. Drewry et al. (2014) concluíram que a linfopenia persistente no quarto dia após o diagnóstico de sepse pode ser preditor para mortalidade precoce e tardia, e pode servir como biomarcador para a imunossupressão induzida por sepse.

Zahorec (2001) propôs uma relação entre a contagem absoluta ou relativa de neutrófilos e linfócitos, que chamou de NLSF (*neutrophil/lymphocyte stress factor*), como um parâmetro confiável para monitorar e avaliar a resposta inflamatória sistêmica em pacientes de UTI. Desde então, outros estudos mostram a relação da contagem de neutrófilos-linfócitos (RCNL) como um preditor importante de bacteremia e/ou sepse (DE JAGER et al., 2010b; HWANG et al., 2017; LJUNGSTRÖM et al., 2017; LOONEN et al., 2014). A RCNL é um parâmetro que reflete o equilíbrio entre a imunidade inata e adaptativa, e se mostra útil na avaliação da intensidade da inflamação e estresse em diversas condições patológicas (ZAHOREC, 2017)

Pesquisas sugerem que uma diminuição na contagem de eosinófilos pode ser utilizada como marcador para diagnóstico de sepse em pacientes críticos (ABIDI et al., 2008) e como preditor de mortalidade em pacientes com bacteremia (TERRADAS et al., 2012). A queda do número de eosinófilos durante a infecção aguda provavelmente é decorrente do sequestro de eosinófilos circulantes para o tecido inflamado, da inibição da produção dessas células e da supressão da liberação de células maduras da medula óssea (ABIDI et al., 2008).

4 METODOLOGIA

4.1 DESENHO, LOCAL, PERÍODO E DESFECHOS DO ESTUDO

Estudo retrospectivo com base em um banco de dados composto por resultados de exames e histórico clínico de pacientes internados no Centro Hospitalar Unimed (CHU) de Joinville, em Santa Catarina, sul do Brasil, no período de janeiro de 2013 a dezembro de 2017. O CHU é um hospital privado com 165 leitos, sendo 19 em UTI destinada a adultos.

O principal desfecho avaliado foi a mortalidade hospitalar. A capacidade preditiva de óbito das diferentes séries leucocitárias (neutrófilos, bastonetes, linfócitos, eosinófilos e monócitos), leucócitos totais e da razão entre a contagem de neutrófilos e linfócitos (RCNL) foi avaliada nos pacientes com infecção presumida, internados em UTI e fora da UTI.

4.2 PARTICIPANTES DO ESTUDO

Foram incluídos todos os pacientes maiores de 18 anos identificados no banco de dados e que atendessem aos critérios de infecção presumida, subdivididos posteriormente em infecção não complicada e sepse. Os pacientes foram analisados considerando-se dois grupos distintos de acordo com o local em que foi estabelecida a suspeita da infecção - UTI e fora da UTI.

Foram excluídos da análise todos os indivíduos com diagnóstico de doenças oncológicas hematológicas, soropositivos para o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), em tratamento com quimioterápicos e/ou imunobiológicos ou que não tinham dados completos.

4.3 DEFINIÇÕES

- *Infecção presumida*: Definida conforme os critérios do consenso internacional Sepsis-3: “Primeiro episódio de suspeita de infecção, identificado como a

combinação de uso de antibióticos (orais ou parenterais) e realização de cultura microbiológica de quaisquer fluidos corporais. Se o antibiótico foi iniciado antes da coleta para cultura, a amostra deve ter sido coletada em até 24 horas posteriores. Se a amostra foi coletada antes da administração do antimicrobiano, este deve ter sido administrado em até 72 horas. O início da infecção foi definido como o momento em que o primeiro destes dois eventos ocorreu (coleta de culturas ou administração de antibiótico)” (SEYMOUR et al., 2016).

- *Infecção comunitária*: Infecções identificadas em até 48h da admissão hospitalar (SEYMOUR et al., 2016).

- *IRAS (Infecção relacionada à assistência à saúde)*: Infecções identificadas após 48h da admissão hospitalar (SEYMOUR et al., 2016).

- *Sepse*: Identificada pela associação de infecção presumida e uma pontuação do escore SOFA maior ou igual a 2 pontos (SINGER et al., 2016).

- *Infecção não complicada*: Identificada pela associação de infecção presumida e uma pontuação do escore SOFA inferior a 2 pontos.

- *Relação da contagem de neutrófilos e linfócitos (RCNL)*: A RCNL foi calculada para cada hemograma analisado e definida pela razão entre as contagens de neutrófilos e linfócitos (ZAHOREC, 2001).

- *Alterações laboratoriais*: Foram considerados os seguintes limites para definir valores laboratoriais alterados: leucocitose >11.000 leucócitos $\times 10^6/L$; bastonetose > 500 bastões $\times 10^6/L$; neutrofilia >8.000 neutrófilos $\times 10^6/L$; eosinopenia <50 eosinófilos $\times 10^6/L$; linfopenia <1.000 linfócitos $\times 10^6/L$; monocitopenia <500 monócitos $\times 10^6/L$; RCNL > 6 e PCR > 50 mg/L (ABIDI et al., 2008; DREWRY et al., 2014; TERRADAS et al., 2012).

- *Alteração leucocitária persistente*: Manutenção da contagem absoluta das diferentes séries leucocitárias fora dos limites da normalidade ao longo de pelo menos 4 dias (DREWRY et al., 2014).

O primeiro dia (Dia 1) de monitoramento do leucograma foi definido como o dia em que se estabeleceu a suspeita de infecção. Caso houvesse mais de um hemograma realizado no mesmo dia, considerou-se para análise apenas o primeiro.

4.4 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E DEMOGRÁFICAS

Foram coletadas as seguintes variáveis: sexo, idade, SOFA, *Simplified Acute Physiology Score 3* (SAPS 3), *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II* (APACHE II), presença de comorbidades (diabetes mellitus - DM, hipertensão arterial sistêmica - HAS, doença pulmonar obstrutiva crônica - DPOC e ICC), infecção comunitária ou IRAS, cirurgia prévia, uso prévio de corticoides, uso de noradrenalina, resultados de lactato e PCR, resultados de hemoculturas, tempo de permanência na UTI, tempo de permanência hospitalar, mortalidade em 28 dias e mortalidade hospitalar.

4.5 ANÁLISES LABORATORIAIS

O leucograma e a contagem de plaquetas foram extraídos dos hemogramas coletados no dia da definição da infecção presumida (Dia 1) e diariamente até o sétimo dia subsequente. As dosagens de lactato sérico e PCR foram extraídas no Dia 1.

Para realização do hemograma, a coleta do sangue periférico foi realizada em tubos contendo anticoagulante ácido etilenodiaminotetracético (EDTA) dissódico (BD Vacutainer[®], Becton Dickinson, Nova Jersey, EUA ou Monovette[®], Sarstedt, Nümbrecht, Alemanha) no momento do diagnóstico clínico de infecção, sepse ou choque séptico, conforme a prática rotineira. A contagem total e diferencial de leucócitos foi realizada de forma automatizada pelo analisador hematológico Sysmex XN-1000 ou KX-21 (Sysmex Corporation, Kobe, Japão). Além da contagem diferencial das séries leucocitárias, foi estabelecida a RCNL de acordo com Zahorec (2001).

Na instituição estudada, as amostras para dosagens de PCR são coletadas em tubos com gel separador ativador de coágulo, enquanto as amostras para lactato foram coletadas de sangue arterial em tubo com anticoagulante fluoreto de sódio, ambos das marcas BD Vacutainer[®] (Becton Dickinson) ou Monovette[®] (Sarstedt). O

equipamento utilizado foi o analisador automatizado Vitros 5600 (Ortho Clinical Diagnostics, Raritan, Nova Jersey, EUA).

Para realização das hemoculturas, a rotina institucional prevê a análise de duas amostras de sangue coletadas de cada paciente identificado pelo protocolo institucional de triagem de pacientes sépticos, inoculadas em garrafas com meio de cultura e incubadas pelo período mínimo de cinco dias em equipamento automatizado (BacT/ALERT, bioMérieux, Marcy l'Etoile, França ou Bactec, Becton Dickinson, Franklin Lakes, Nova Jersey, EUA). As hemoculturas foram consideradas positivas sempre que houve crescimento de uma mesma bactéria nas duas amostras de sangue cultivado.

4.6 COLETA E TRATAMENTO DOS DADOS

Os dados foram selecionados no Sistema de Gestão Hospitalar (Philips TASY, Amsterdã, Holanda), extraídos por meio do software QlikView BI Dashboard (Qlik Tech International AB) e transferidos a uma planilha eletrônica Excel (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, EUA) construída para os fins específicos do estudo e a realização das análises subsequentes. Dados em branco ou inconsistências foram desconsiderados na análise.

4.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística foi realizada utilizando o software MedCalc versão 16.4.3 (MedCalc Software bvba, Ostend, Bélgica). As variáveis contínuas foram apresentadas sob a forma de mediana e Intervalo Interquartil (IIQ). A normalidade dessas variáveis foi verificada com utilização do teste de Kolmogorov-Smirnov. Para as comparações das variáveis com distribuição normal foi utilizado teste t de Student, enquanto as variáveis com distribuição não normal foram analisadas com o teste de Mann-Whitney. As variáveis categóricas foram expressas em seus valores absolutos e relativos. As comparações dessas variáveis entre os grupos foram realizadas com o teste de Qui-quadrado.

Sobreviventes e não sobreviventes foram comparados quanto à internação dentro e fora da UTI em relação às suas características clínicas, demográficas e laboratoriais. As variáveis laboratoriais foram comparadas no primeiro e quarto dia depois de estabelecida a suspeita de sepse.

Foram construídos dois modelos (“UTI” e “fora da UTI”) de regressão logística para determinar a associação das variáveis estudadas com a mortalidade. Todas as variáveis que apresentaram $p < 0,1$ na análise univariada foram selecionadas para integrar a análise multivariada e ajustadas para variáveis de confusão. O resultado da análise multivariada foi apresentado em razão de chances (*odds ratio* – OR) e intervalo de confiança de 95% (IC 95%). O nível de significância adotado para todos os testes estatísticos foi de 5%. Foram construídas curvas ROC para cada um dos componentes do leucograma que se destacaram como variáveis independentes preditoras de óbito.

Foram identificadas as áreas sob a curva ROC (*Receiving Operator Characteristics*) que definem a capacidade discriminatória de cada série leucocitária e da RCNL, em relação à mortalidade hospitalar. Uma área sob a curva ROC de 0,70 a 0,79 indica uma “discriminação aceitável”, enquanto áreas sob a curva ROC $\geq 0,80$ indicam “excelente capacidade discriminatória” (ZWEIG; CAMPBELL, 1993).

4.8 ASPECTOS ÉTICOS

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade da Região de Joinville (Parecer Nº: 2.383.873; Anexo A) e seguiu os princípios éticos contidos na Resolução 466, de 2012, e demais diretrizes do Conselho Nacional de Saúde. Foi solicitada e aprovada a dispensa da obtenção do consentimento livre e esclarecido individual dos participantes de pesquisa, por tratar-se de um estudo observacional retrospectivo em que não seriam gerados resultados individualizados relevantes para a conduta clínica, não impactando a rotina assistencial dos pacientes. O acesso aos dados foi feito mediante autorização da instituição (Apêndice B - Termo de Anuência).

5 INTERDISCIPLINARIDADE

As doenças infecciosas, nas suas diversas manifestações, têm grande relevância em saúde pública, tanto em aspectos econômicos quanto políticos e sociais. A sepse é uma condição complexa de alta prevalência e gravidade, que gera elevados custos para os sistemas de saúde, tendo em vista o suporte avançado necessário para o atendimento destes pacientes. Para que o diagnóstico e tratamento da sepse sejam realizados de forma rápida e efetiva, é necessária uma equipe multiprofissional. Muitos pacientes que sobrevivem a esta condição permanecem comprometidos e tem sua qualidade de vida diminuída, o que leva também a impactos sociais.

Quando se buscam, por meio de pesquisas, maneiras mais eficazes de identificação e combate às doenças de origem infecciosa, também se contribui, indiretamente, com a promoção do cuidado ao meio ambiente, através do uso racional de recursos e diminuição da geração de resíduos de serviços de saúde.

6 RESULTADOS

Conforme as normas do Mestrado em Saúde e Meio Ambiente da Univille, este capítulo é apresentado na forma de artigo científico, encaminhado para publicação no periódico “Intensive Care Medicine”. Adicionalmente, resultados complementares relativos à análise dos grupos de pacientes com sepse e infecção não complicada são apresentados no Apêndice A.

Título: ANÁLISE DO LEUCOGRAMA COMO PREDITOR DE MORTALIDADE EM PACIENTES COM INFECÇÃO PRESUMIDA

Resumo:

Objetivo: Avaliar as séries leucocitárias quanto à predição de risco de óbito para pacientes com infecção presumida.

Métodos: Estudo retrospectivo com 4.349 pacientes adultos com infecção presumida internados dentro e fora da UTI entre janeiro de 2013 e dezembro de 2017 em um hospital privado do sul do Brasil. Foram analisadas as características clínicas e laboratoriais, incluindo o leucograma. A associação das alterações leucocitárias no primeiro e quarto dia após a suspeita de infecção com o desfecho mortalidade foi determinada por análise multivariada e áreas sob a curva ROC (AUROC).

Resultados: A mortalidade hospitalar global foi de 9,6% (UTI: 24,2%, Fora da UTI: 5,7%). Bastões $>400 \times 10^6/L$ (OR 2,16; IC95% 1,49-3,13) e linfócitos $<1000 \times 10^6/L$ (OR 1,73; IC95% 1,19-2,51) no dia do diagnóstico, assim como RCNL >6 no quarto dia (OR 2,53 IC95% 1,32-4,82) se associaram à mortalidade fora da UTI. A capacidade discriminatória entre sobreviventes e não sobreviventes foi menor para bastões (AUROC=0,65; IC95% 0,63-0,67) e linfócitos no primeiro dia (AUROC=0,68; IC95% 0,66-0,69) em comparação com a RCNL no quarto dia (AUROC=0,77; IC95% 0,75-0,80). Na UTI, apenas a bastonetose persistente associou-se com mortalidade (OR 1,69; IC95% 1,06-2,69), havendo baixa capacidade para discriminar sobreviventes dos não sobreviventes (AUROC = 0,54; IC95% 0,51-0,58).

Conclusões: Bastonetose e linfopenia no primeiro dia apresentaram associação com mortalidade em pacientes com infecção presumida fora da UTI, mas com baixa capacidade para discriminar mortos e vivos. A persistência de RCNL >6 no quarto dia foi a variável que melhor indicou prognóstico desfavorável entre pacientes internados fora da UTI.

Palavras-chave: infecção, sepse, leucócitos, mortalidade

Abstract:

Purpose: To evaluate the leukocyte series as predictors of mortality for patients with presumed infection.

Methods: Retrospective study of 4,349 adult patients with presumed infection admitted to the ICU and outside the ICU, between January 2013 and December 2017, at a private hospital in southern Brazil. Clinical and laboratory characteristics, including leukogram, were analyzed. The association of leukocyte alterations on the

first and fourth day after suspected infection with the mortality outcome was determined by multivariate analysis and areas under the ROC curve (AUROC).

Results: Overall in-hospital mortality was 9.6% (ICU: 24.2%, Outside ICU: 5.7%). Bands $>400 \times 10^6/L$ (OR 2.16; 95%CI 1.49-3.13) and lymphocytes $<1,000 \times 10^6/L$ (OR 1.73; 95%CI 1.19-2.51) on the day of diagnosis, as well as NLCR >6 on the fourth day (OR 2.53 95%CI 1.32-4.82) were associated with mortality outside the ICU. Discriminatory capacity between survivors and non-survivors was lower for bands (AUROC=0.65; 95%CI 0.63-0.67) and lymphocytes on the first day (AUROC=0.68; 95%CI 0.66-0.69).) compared to the NLCR on the fourth day (AUROC=0.77; 95%CI 0.75-0.80). In the ICU, only persistent bandemia was associated with mortality (OR 1.69; 95%CI 1.06-2.69), with low ability to discriminate survivors from non-survivors (AUROC=0.54; 95%CI 0, 51-0.58).

Conclusions: Bandemia and lymphopenia on the first day were associated with mortality in patients with presumed infection outside the ICU, but with low ability to discriminate between dead and alive. The persistence of NLCR >6 on the fourth day was the variable that best indicated an unfavorable prognosis among patients admitted outside the ICU.

Key-words: infection, sepsis, leukocytes, mortality

INTRODUÇÃO

Infecções no ambiente hospitalar são frequentes e têm grande potencial de deflagrar alterações fisiológicas e bioquímicas intensas que resultam de uma resposta sistêmica e desregulada do hospedeiro à infecção, o que é definido como sepse (1). Reconhecer antecipadamente a infecção é importante para diminuir as chances da evolução do quadro para sepse, reconhecida como a causa primária da morte em pacientes com infecção, especialmente se não tratada precocemente (2,3). Além disso, como as disfunções orgânicas induzidas pela infecção podem permanecer ocultas em um primeiro momento, a possibilidade de sepse deve ser considerada em qualquer paciente com infecção (1,4).

Deste modo, é fundamental dispor de ferramentas clínicas e laboratoriais que permitam a identificação eficiente dos pacientes com infecção presumida e maiores chances de progredir para uma situação que envolva maior risco de morte. O *quick Sepsis-related Organ Failure Assessment* (qSOFA) é uma ferramenta clínica que vem sendo sugerida para identificação mais eficiente de pacientes com infecção presumida e maior risco de óbito internados fora da unidade de terapia intensiva (UTI) (4,5). Apesar da alta especificidade do qSOFA em comparação com os critérios de *Systemic Inflammatory Response Syndrome* (SIRS), a força tarefa responsável pelas novas definições de sepse (Sepsis-3) recomenda não desconsiderar os critérios inespecíficos de SIRS, incluindo a neutrofilia, na avaliação do paciente com infecção presumida (1,4).

A contagem diferencial de leucócitos é de fácil execução e de baixo custo (6), sendo a contagem de neutrófilos (adultos e jovens) amplamente difundida para avaliação de atividade infecciosa, entretanto, sua acurácia diagnóstica e preditora de óbito é limitada (7–9). Por outro lado, alguns autores têm enfatizado o papel dos eosinófilos, linfócitos e da relação da contagem neutrófilo-linfocitária (RCNL) para identificar pacientes com infecção presumida e com maior risco de óbito (10–12).

A eosinopenia durante infecção aguda foi descrita inicialmente em 1893 por Zappert et al.(13) e bastante utilizada como marcador diagnóstico de infecção no início do século XX. Mais recentemente, a eosinopenia tem sido associada à maior probabilidade de óbito (14), resposta secundária ao estresse causada pela infecção (15) ou mesmo para diferenciar inflamação sistêmica de origem infecciosa das demais causas (10).

Alguns autores demonstraram que a contagem de linfócitos tende a cair na sepse e que a manutenção da linfopenia está associada a maior mortalidade (16–18). Aparentemente, a linfopenia prolongada identifica os pacientes mais graves por ser um marcador de imunossupressão persistente em pacientes sépticos, induzida pela perda de células imunes relacionada à apoptose, incluindo células TCD4 e CD8, B e dendríticas foliculares (19).

Linfócitos e neutrófilos cumprem um papel central na resposta inflamatória sistêmica, sendo comum observar linfopenia e neutrofilia nas formas mais graves de infecção (6). Assim, a análise combinada dos níveis de linfócitos e neutrófilos por meio da RCNL tem sido apresentada como uma ferramenta laboratorial preditora de óbito entre os indivíduos com infecção e que pode auxiliar na identificação da sua forma mais grave, a sepse (18,20–26). Por outro lado, a associação entre alterações de diferentes séries leucocitárias (neutrófilos, linfócitos, eosinófilos, RCNL) e mortalidade também tem sido descrita em outras condições críticas como choque, politraumatismo, pós-operatório de grande porte, doença coronariana aguda e câncer (27–30). Assim, a coexistência de condições críticas não infecciosas poderia interferir na capacidade dos leucócitos em auxiliar no reconhecimento das formas mais graves de infecção em pacientes críticos, especialmente aqueles internados em UTI.

O objetivo do presente estudo foi avaliar a capacidade das diferentes séries leucocitárias em identificar indivíduos com maior risco de óbito entre os pacientes com infecção presumida internados na UTI e fora da UTI.

MATERIAIS E MÉTODOS

Desenho, local, período e desfechos do estudo:

Estudo retrospectivo com base em um banco de dados composto por resultados de exames e histórico clínico de pacientes internados no Centro Hospitalar Unimed (CHU) de Joinville, em Santa Catarina, sul do Brasil, no período de janeiro de

2013 a dezembro de 2017. O CHU é um hospital privado com 165 leitos, sendo 19 em UTI destinada a adultos.

O principal desfecho avaliado foi mortalidade hospitalar. A capacidade preditiva de óbito das diferentes séries leucocitárias (neutrófilos, bastonetes, linfócitos, eosinófilos e monócitos), leucócitos totais e da RCNL foi avaliada nos pacientes com infecção presumida, internados em UTI e fora da UTI.

Participantes do estudo:

Foram incluídos todos os pacientes maiores de 18 anos identificados no banco de dados e que atendessem aos critérios de infecção presumida. Os pacientes foram analisados considerando-se dois grupos distintos de acordo com o local em que foi estabelecida a suspeita da infecção - UTI e fora da UTI.

Foram excluídos da análise todos os indivíduos com diagnóstico de doenças oncológicas hematológicas, soropositivos para HIV, em tratamento com quimioterápicos e/ou imunobiológicos ou que não tinham dados completos.

Definições:

Infecção presumida. Definida conforme os critérios do consenso internacional *Sepsis-3*: "Primeiro episódio de suspeita de infecção, identificado como a combinação de uso de antibióticos (orais ou parenterais) e realização de cultura microbiológica de quaisquer fluidos corporais. Se o antibiótico foi iniciado antes da coleta para cultura, a amostra deve ter sido coletada em até 24 horas posteriores. Se a amostra foi coletada antes da administração do antimicrobiano, este deve ter sido administrado em até 72 horas. O início da infecção foi definido como o momento em que o primeiro destes dois eventos ocorreu (coleta de culturas ou administração de antibiótico)" (4).

Infecção comunitária: Infecções identificadas em até 48h da admissão hospitalar (4).

IRAS – Infecção relacionada à assistência à saúde: Infecções identificadas após 48h da admissão hospitalar (4).

Sepse: Identificada pela associação de infecção presumida e uma pontuação do escore SOFA maior ou igual a 2 pontos (1).

Infecção não complicada: Identificada pela associação de infecção presumida e uma pontuação do escore SOFA inferior a 2 pontos.

RCNL: Foi calculada para cada hemograma analisado e definida pela razão entre as contagens de neutrófilos e linfócitos (6).

Alterações laboratoriais. Foram consideradas os seguintes limites para definir valores laboratoriais alterados: leucocitose >11.000 leucócitos $\times 10^6/L$; bastonetose >500 bastões $\times 10^6/L$; neutrofilia >8.000 neutrófilos $\times 10^6/L$; eosinopenia <50 eosinófilos $\times 10^6/L$; linfopenia <1.000 linfócitos $\times 10^6/L$; monocitopenia < 500 monócitos $\times 10^6/L$; RCNL > 6 e proteína C reativa - PCR > 50 mg/L (10,14,16).

Alteração leucocitária persistente. Manutenção da contagem absoluta das diferentes séries leucocitárias fora dos limites da normalidade ao longo de pelo menos 4 dias (16).

O primeiro dia (Dia 1) de monitoramento do leucograma foi definido como o dia em que se estabeleceu a suspeita de infecção. Caso houvesse mais de um hemograma realizado no mesmo dia, considerou-se para análise apenas o primeiro.

Características clínicas, demográficas e laboratoriais:

Foram coletadas as seguintes variáveis: sexo, idade, SOFA, *Simplified Acute Physiology Score 3* (SAPS 3), *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II* (APACHE II), presença de comorbidades (diabetes mellitus - DM, hipertensão arterial sistêmica - HAS, doença pulmonar obstrutiva crônica - DPOC e insuficiência cardíaca congestiva - ICC), infecção comunitária ou IRAS, cirurgia prévia, uso prévio de corticoides, uso de noradrenalina, resultados de lactato e PCR, resultados de hemoculturas, tempo de permanência na UTI, tempo de permanência hospitalar, mortalidade em 28 dias e mortalidade hospitalar.

Análises laboratoriais:

O leucograma e a contagem de plaquetas foram extraídos dos hemogramas coletados no dia da definição da infecção presumida (Dia 1) e diariamente até o sétimo dia subsequente. As dosagens de lactato sérico e PCR foram extraídas no Dia 1.

Para realização do hemograma, a coleta do sangue periférico foi realizada em tubos contendo anticoagulante ácido etilenodiaminotetracético (EDTA) dissódico (BD Vacutainer[®], Becton Dickinson, Nova Jersey, EUA ou Monovette[®], Sarstedt, Nümbrecht, Alemanha) no momento do diagnóstico clínico de infecção conforme a prática rotineira. A contagem total e diferencial de leucócitos foi realizada de forma automatizada pelo analisador hematológico Sysmex XN-1000 ou KX-21 (Sysmex

Corporation, Kobe, Japão). Além da contagem diferencial das séries leucocitárias, foi estabelecida a RCNL, de acordo com Zahorec (2001)(6).

Na instituição estudada, as amostras para dosagens de PCR são coletadas em tubos com gel separador ativador de coágulo, enquanto as amostras para lactato foram coletadas de sangue arterial em tubo com anticoagulante fluoreto de sódio, ambos das marcas BD Vacutainer[®] (Becton Dickinson) ou Monovette[®] (Sarstedt). O equipamento utilizado foi o analisador automatizado Vitros 5600 (Ortho Clinical Diagnostics, Raritan, Nova Jersey, EUA).

Para realização das hemoculturas, a rotina institucional prevê a análise de duas amostras de sangue coletadas de cada paciente identificado pelo protocolo de triagem de pacientes sépticos, inoculadas em garrafas com meio de cultura e incubadas pelo período mínimo de cinco dias em equipamento automatizado (BacT/ALERT, bioMérieux, Marcy l'Étoile, França ou Bactec, Becton Dickinson, Franklin Lakes, Nova Jersey, EUA). As hemoculturas foram consideradas positivas sempre que houve crescimento de uma mesma bactéria nas duas amostras de sangue cultivado.

Coleta e tratamento dos dados:

Os dados foram selecionados no Sistema de Gestão Hospitalar (Philips TASY, Amsterdã, Holanda), extraídos por meio do software QlikView BI Dashboard (Qlik Tech International AB) e transferidos a uma planilha eletrônica Excel (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, EUA) construída para os fins específicos do estudo e a realização das análises subsequentes. Dados em branco ou inconsistências foram desconsiderados na análise.

Análise estatística:

A análise estatística foi realizada utilizando o software MedCalc versão 16.4.3 (MedCalc Software bvba, Ostend, Bélgica). As variáveis contínuas foram apresentadas sob a forma de mediana e Intervalo Interquartil (IIQ). A normalidade dessas variáveis foi verificada com utilização do teste de Kolmogorov-Smirnov. Para as comparações das variáveis com distribuição normal foi utilizado o teste t de Student, enquanto as variáveis com distribuição não normal foram analisadas com o teste de Mann-Whitney. As variáveis categóricas foram expressas em seus valores absolutos e relativos. As comparações dessas variáveis entre os grupos foram realizadas com o teste de Qui-quadrado.

Sobreviventes e não sobreviventes foram comparados quanto à internação dentro e fora da UTI em relação às suas características clínicas, demográficas e

laboratoriais. As variáveis laboratoriais foram comparadas no primeiro e quarto dia depois de estabelecida a suspeita de infecção.

Foram construídos dois modelos (“UTI” e “fora da UTI”) de regressão logística para determinar a associação das variáveis estudadas com a mortalidade, dentro e fora da UTI e para o primeiro e quarto dia após o diagnóstico de infecção. Todas as variáveis que apresentaram $p < 0,1$ na análise univariada foram selecionadas para integrar a análise multivariada e ajustadas para variáveis de confusão. O resultado da análise multivariada foi apresentado em razão de chances (*odds ratio* – OR) e intervalo de confiança de 95% (IC 95%). O nível de significância adotado para todos os testes estatísticos foi de 5%. Foram construídas curvas ROC para cada um dos componentes do leucograma que se destacaram como variáveis independentes preditoras de óbito.

Foram identificadas as áreas sob a curva ROC (*Receiver Operating Characteristics*) que definem a capacidade discriminatória de cada série leucocitária e RCNL em relação à mortalidade hospitalar. Uma área sob a curva ROC de 0,70 a 0,79 indica uma “discriminação aceitável”, enquanto áreas sob a curva ROC $\geq 0,80$ indicam “excelente capacidade discriminatória” (31).

Aspectos éticos:

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade da Região de Joinville (Parecer Nº: 2.383.873) e seguiu os princípios éticos contidos na Resolução 466 de 2012, e demais diretrizes do Conselho Nacional de Saúde. O acesso aos dados foi feito mediante autorização da instituição

RESULTADOS

Houve 25.421 internações hospitalares, dentre as quais, 6.574 pacientes apresentaram infecção presumida. Destes, 2.225 pacientes foram excluídos e 4.349 foram analisados (Sepse: 2.303; 52,9% e Infecção não complicada: 2.046; 47,1%), sendo 924 (21,2%) internados na UTI e 3.425 (78,7%) fora da UTI (Figura 1).

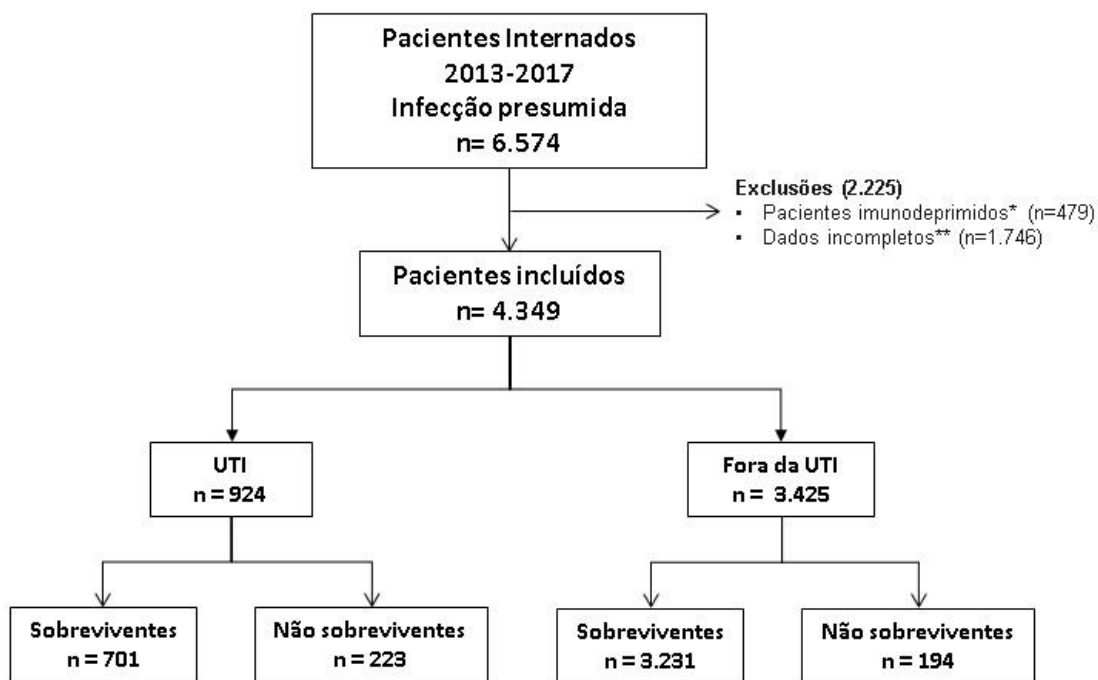


Figura 1 – Desenho do estudo. *Doenças oncológicas hematológicas, soropositivos para HIV, em tratamento com quimioterápicos e/ou imunobiológicos. **Dados incompletos = sem hemograma no Dia 1.

O primeiro episódio de suspeita de infecção foi identificado durante as primeiras 48 horas da admissão hospitalar em 80,9% dos casos, o que foi mais frequente (83,2%) nos pacientes admitidos fora da UTI. A mortalidade hospitalar global entre pacientes com infecção presumida foi de 9,6%, sendo 5,7% fora da UTI e 24,2% na UTI. Dosagens de lactato > 2 mmol/L foram observadas em 6,1% dos casos (UTI: 16,5%; Fora da UTI: 3,2%), infusão de noradrenalina foi necessária em 3,9% dos pacientes (UTI: 13,2%; Fora da UTI: 1,4%) e 39,6% dos pacientes foram submetidos a procedimento cirúrgico antes da suspeita de infecção. Hemoculturas foram solicitadas em 1.915 (44,0%) pacientes, resultando positivas em 6,3% dos casos (2,8% do total de pacientes).

A tabela 1 apresenta as alterações mais frequentes no leucograma inicial, observando-se leucocitose em 38,6% dos casos, neutrofilia em 39,3% e eosinopenia em 39,4%, enquanto a RCNL > 6 foi verificada em 43,4% dos pacientes com infecção presumida. Essas alterações foram mais frequentes entre os pacientes de UTI, alcançando mais de 50% dos casos neste grupo.

Tabela 1 - Características dos pacientes com infecção presumida, identificados dentro e fora da UTI no período do estudo.

Características	Total n=4.349	UTI n=924	Fora da UTI n=3.425	<i>p</i>
Idade (anos), mediana (IIQ)	59 (40-74)	64 (49-75)	57 (38-64)	<0,001
Masculino, n (%)	1978 (45,4)	459 (49,6)	1519 (44,3)	0,007
SAPS 3, mediana (IIQ)	49 (39-59)	50 (41-60)	-	-
SOFA, mediana (IIQ)	4 (0-4)	4 (4-8)	0 (0-4)	<0,001
Internações cirúrgicas, n (%)	1725 (39,6)	519 (56,1)	1206 (35,2)	<0,001
Uso prévio de corticoide, n (%)	1007 (23,1)	287 (31,0)	720 (21)	<0,001
IRAS, n (%)	832 (19,1)	338 (36,5)	494 (14,4)	<0,001
Hemocultura positiva, n (%)	120 (2,8)	68 (7,3)	52 (1,5)	<0,001
Noradrenalina, n (%)	171 (3,9)	123 (13,2)	48 (1,4)	<0,001
Lactato > 2 mmol/L, n (%)	267 (6,1)	154 (16,5)	113 (3,2)	<0,001
Leucograma, n (%)				
Leucócitos totais > 11.000 x10 ⁶ /L	1679 (38,6)	490 (53)	1189 (34,7)	<0,001
Bastões > 400 x10 ⁶ /L	1409 (32,4)	472 (51,1)	937 (27,3)	<0,001
Neutrófilos > 8.000 x10 ⁶ /L	1709 (39,3)	513 (55,5)	1196 (34,9)	<0,001
Linfócitos < 1.000 x10 ⁶ /L	1526 (35,1)	467 (50,5)	1059 (30,6)	<0,001
Eosinófilos < 50 x10 ⁶ /L	1715 (39,4)	464 (50,2)	1251 (36,5)	<0,001
Monócitos < 500 x10 ⁶ /L	1356 (31,1)	295 (31,9)	1061 (30,9)	0,58
RCNL > 6	1888 (43,4)	574 (62,1)	1314 (38,4)	<0,001
Plaquetas (10 ⁶ /L x 1000), mediana (IIQ)	213 (161-277)	204 (147-273)	214 (165-277)	0,68
Internação na UTI, n (%)	1472 (33,7)	931 (100)	541 (15,8)	<0,001
Dias de hospital, mediana (IIQ)	8 (4-15)	17 (9-31)	7 (4-12)	<0,001
Dias de UTI, mediana (IIQ)	-	6 (3-15)	-	-
Mortalidade em 28 dias, n (%)	322 (7,4)	152 (16,4)	170 (5,0)	<0,001
Mortalidade hospitalar, n (%)	419 (9,6)	224 (24,2)	195 (5,7)	<0,001

Legenda: IIQ, intervalo interquartil; IRAS, infecção relacionada à assistência à saúde; SAPS 3, *Simplified Acute Physiology Score 3*; SOFA, *Sequential Organ Failure Assessment*; UTI, unidade de terapia intensiva.

Comparação entre sobreviventes e não sobreviventes:

Na tabela 2 são apresentadas as principais características clínico-demográficas e componentes da leucometria dos pacientes sobreviventes e não sobreviventes.

Tabela 2 - Comparação das características clínicas e demográficas dos sobreviventes e não sobreviventes com infecção presumida, identificados dentro e fora da UTI.

Características	UTI (n=924)		p	Fora da UTI (n=3425)		p
	Sobreviventes (n=701)	Não sobreviventes (n=223)		Sobreviventes (n=3231)	Não sobreviventes (n=194)	
Idade > 60 anos, n (%)	370 (52,7)	161 (71,9)	<0,001	1387 (42,9)	167 (85,6)	<0,001
Sexo masculino, n (%)	347 (49,5)	112 (50)	0,85	1434 (44,4)	85 (43,6)	0,88
SAPS 3 > 50, n (%)	158 (22,5)	98 (43,7)	<0,001	-	-	-
Internações cirúrgicas, n (%)	428 (61,0)	91 (40,6)	<0,001	1170 (36,2)	36 (18,5)	<0,001
Uso prévio de corticoide, n (%)	222 (31,6)	65 (29)	0,45	672 (20,8)	48 (24,6)	0,19
IRAS, n (%)	246 (35,1)	92 (41,1)	0,10	435 (13,5)	58 (30,3)	<0,001
Hemocultura positiva, n (%)	45 (6,4)	23 (10,3)	0,05	41 (1,3)	11 (5,7)	<0,001
Noradrenalina, n (%)	70 (10,0)	53 (23,7)	<0,001	31 (1,0)	17 (8,8)	<0,001
Lactato > 2 mmol/L, n (%)	73/473 (15,4)	44/166 (26,5)	0,001	80/1036 (7,7)	17/103 (16,5)	0,002
PCR > 50, n (%)	404/486 (83,1)	126/154 (81,8)	0,71	1314/1987 (66,1)	102/131 (77,9)	0,006
Plaquetas (<150.000 10 ⁶ /L), n (%)						
Dia 1	175/701 (24,9)	65/223 (29,1)	0,21	561/3231 (17,4)	59/194 (30,4)	<0,001
Até dia 4	74/469 (15,8)	33/158 (20,1)	0,14	113/926	19/80	0,003
Leucócitos (>11000 10 ⁶ /L), n (%)						<0,001
Dia 1	356/701 (50,8)	134/223 (59,9)	0,01	1095/3231 (33,9)	94/194 (48,4)	<0,001
Até dia 4	155/469 (43,7)	69/158 (33,0)	0,01	167/926 (10,3)	27/80 (27,5)	<0,001
Bastões (>400 10 ⁶ /L), n (%)						<0,001
Dia 1	341/701 (48,6)	131/223 (58,7)	0,008	835/3231 (25,8)	102/194 (52,6)	<0,001
Até dia 4	164/469 (34,9)	63/158 (39,9)	0,29	161/926 (9,9)	31/80 (28,2)	<0,001
Neutrófilos (>8000 10 ⁶ /L), n (%)						<0,001
Dia 1	376/701 (53,6)	137/223 (61,6)	0,04	1098/3231 (33,9)	98/194 (50,5)	<0,001
Até dia 4	151/469 (32,1)	69/158 (43,7)	0,009	154/926 (9,5)	32/80 (29,1)	<0,001
Linfócitos (<1000 10 ⁶ /L), n (%)						<0,001
Dia 1	343/701 (48,9)	124/223 (55,6)	0,08	949/3231 (29,4)	110/194 (56,7)	<0,001
Até dia 4	129/469 (36,1)	57/158 (27,5)	0,04	172/926 (10,6)	30/80 (27,3)	<0,001
Eosinófilos (<50 10 ⁶ /L), n (%)						<0,001
Dia 1	330/701 (47,1)	134/223 (60,1)	<0,001	1148/3231 (35,5)	103/194 (53,0)	<0,001
Até dia 4	113/469 (24,1)	53/158 (33,5)	0,02	166/926 (10,3)	21/80 (19,1)	<0,001
Monócitos (<500 10 ⁶ /L), n (%)						0,27
Dia 1	207/701 (29,5)	88/223 (39,5)	0,005	994/3231 (30,7)	67/194 (34,5)	0,15
Até dia 4	66/469 (14,1)	23/158 (14,6)	0,88	148/926 (15,9)	8/80 (10,0)	
RCNL (> 6), n (%)						<0,001
Dia 1	425/701 (60,6)	149/223 (66,8)	0,09	1185/3231 (36,6)	129/194 (66,4)	<0,001
Até dia 4	188/469 (40,8)	93/158 (58,9)	<0,001	170/926 (10,5)	40/80 (36,4)	<0,001

Legenda: IRAS, infecção relacionada à assistência à saúde; PCR, proteína C reativa; RCNL, razão da contagem de neutrófilos-linfócitos; SAPS 3, *Simplified Acute Physiology Score 3*; UTI, unidade de terapia intensiva.

- Pacientes identificados fora da UTI

A figura 2A compara os componentes do leucograma obtidos ao longo de sete dias em sobreviventes e não sobreviventes identificados fora da UTI.

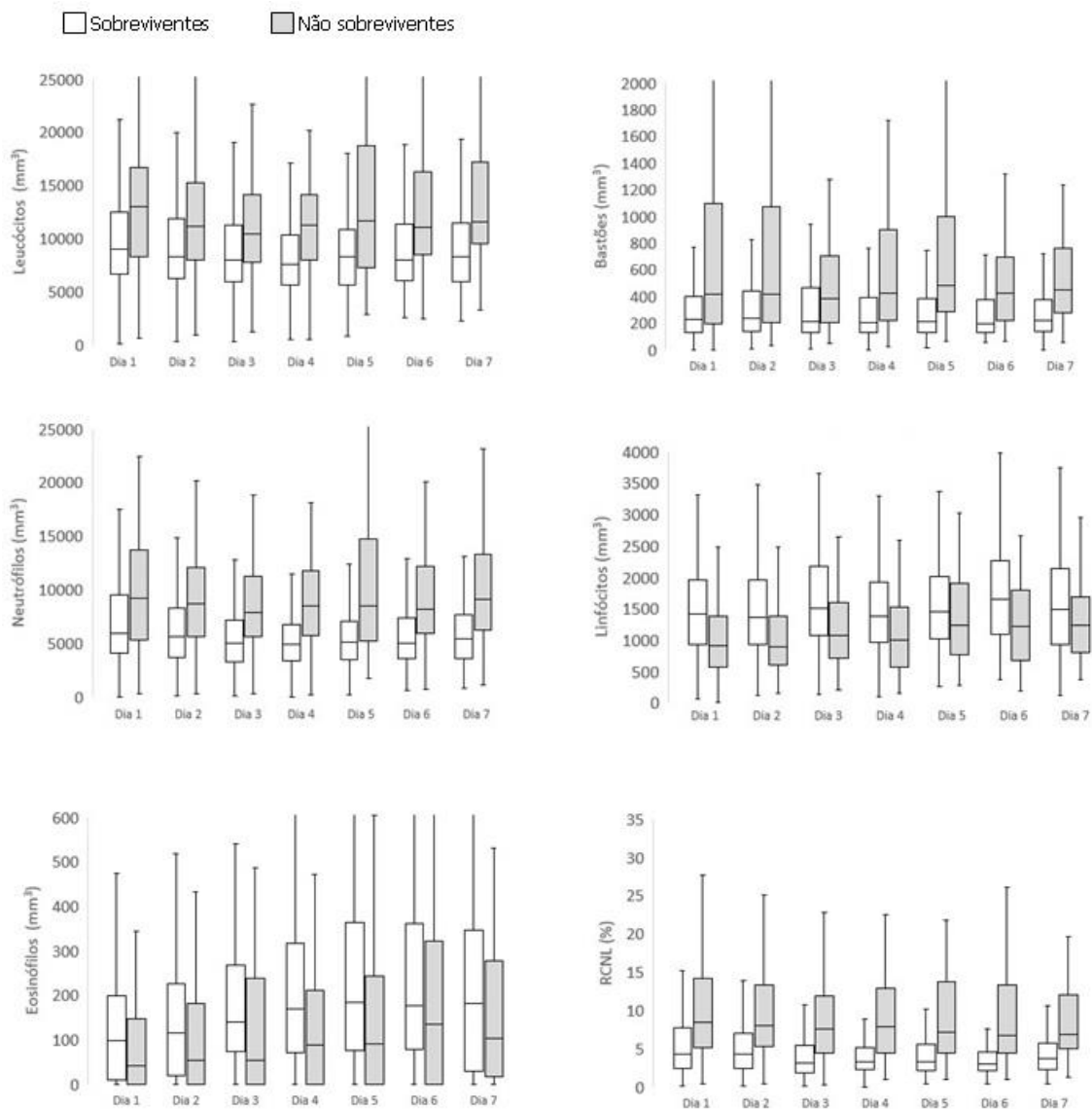


Figura 2A – Comparação dos componentes do leucograma e RCNL obtidos ao longo de sete dias em sobreviventes e não sobreviventes identificados fora da UTI. Dados apresentados como medianas (linha) com percentis 25 e 75 (caixas) e percentis 5 e 95 (traços).

Todas as séries leucocitárias, com exceção dos eosinófilos, diferiram de modo significativo durante os sete dias entre sobreviventes e não sobreviventes ($p < 0,001$) (Figura 2A). Ao longo dos 7 dias de observação, a leucometria total manteve-se acima de $11.000 \text{ leucócitos} \times 10^6/\text{L}$ entre os não sobreviventes, com exceção do terceiro dia ($10.340 \times 10^6/\text{L}$). De modo semelhante, nos não sobreviventes a contagem de bastões permaneceu acima de $400 \times 10^6/\text{L}$, os neutrófilos mantiveram-se acima de $8.000 \times 10^6/\text{L}$, a contagem de linfócitos permaneceu $< 1.200 \times 10^6/\text{L}$ e a RCNL > 6 em todo o período. A contagem de eosinófilos variou de 50 a $54 \times 10^6/\text{L}$

entre os não sobreviventes ao longo dos 3 primeiros dias, aumentando a partir do quarto dia e diferindo dos sobreviventes até o quinto dia (p=0,01).

Com exceção do gênero masculino, uso de corticoides e monócitos, os sobreviventes e não sobreviventes identificados fora da UTI diferiram em relação a todas as variáveis clínicas e laboratoriais analisadas (Tabela 2). Essas variáveis foram incluídas no modelo de análise multivariada para identificar as características e componentes do leucograma associados à mortalidade, que foi ajustada para as seguintes variáveis de confusão: idade, IRAS, cirurgia prévia, infecção comprovada por hemocultura, lactato > 2 mmol/L e uso de noradrenalina. A Tabela 3 mostra os modelos de análise multivariada por regressão logística apresentando a associação das características dos pacientes com infecção presumida nos dias 1 e 4, dentro e fora da UTI, com a mortalidade.

Tabela 3 - Análise multivariada por regressão logística apresentando a associação das características dos pacientes com infecção presumida nos dias 1 e 4, dentro e fora da UTI, com a mortalidade.

Características	UTI		Fora da UTI	
	Univariada OR (IC95%)	Multivariada OR (IC95%)	Univariada OR (IC95%)	Multivariada OR (IC95%)
Modelo 1 - Dia 1				
Idade > 60 anos, n (%)	2,32 (1,67-3,22)	2,21 (1,56-3,14)	8,22 (5,44-12,42)	5,05 (3,51-7,26)
SAPS 3 > 50, n (%)	2,69 (1,96-3,70)	1,99 (1,41-2,80)	-	-
Internações cirúrgicas, n (%)	0,44 (0,32-0,60)	0,51 (0,36-0,71)	0,40 (0,28-0,58)	0,43 (0,29-0,65)
IRAS, n (%)	1,30 (0,95-1,77)	-	2,74 (1,98-3,79)	2,70 (1,88-4,00)
Hemocultura positiva, n (%)	1,67 (0,99-2,84)	1,44 (0,67-2,52)	4,68 (2,36-9,25)	2,22 (1,15-4,29)
Noradrenalina, n (%)	2,81 (1,89-4,17)	2,48 (1,61-3,84)	9,91 (5,38-18,26)	3,18 (1,56-6,50)
Lactato > 2 mmol/L, n (%)	1,98 (1,29-3,02)	1,93 (1,23-3,02)	2,36 (1,34-4,17)	1,58 (0,82-3,04)
Leucócitos (>11.000 x10 ⁶ /L), n (%)	1,46 (1,07-1,98)	1,30 (0,74-2,24)	1,83 (1,37-2,45)	1,12 (0,61-2,06)
Bastões (>400 x10 ⁶ /L), n (%)	1,50 (1,10-2,04)	1,18 (0,83-1,69)	3,18 (2,37-4,26)	2,16 (1,49-3,13)
Neutrófilos (>8.000 x10 ⁹ /L), n (%)	1,37 (1,01-1,87)	0,99 (0,58-1,76)	1,98 (1,48-2,65)	1,16 (0,63-2,17)
Linfócitos (<1.000 x10 ⁶ /L), n (%)	1,31 (0,96-1,77)	1,19 (0,80-1,76)	3,15 (2,35-4,22)	1,73 (1,19-2,51)
Eosinófilos (<50 x10 ⁶ /L), n (%)	1,69 (1,24-2,29)	1,38 (0,98-1,95)	2,05 (1,53-2,75)	1,37 (0,98-1,92)
Monócitos (<500 x10 ⁶ /L), n (%)	1,55 (1,13-2,12)	0,85 (0,62-1,19)	1,18 (0,87-1,61)	-
RCNL (> 6), n (%)	1,31 (0,95-1,79)	0,96 (0,61-1,50)	3,42 (2,52-4,65)	1,30 (0,83-2,03)
Plaquetas (<150.000 x10 ⁶ /L), n (%)	1,21 (0,88-1,82)	-	2,08 (1,51-2,86)	1,39 (0,96-2,01)
PCR > 50, n (%)	0,91 (0,57-1,47)	-	1,80 (1,18-2,75)	0,97 (0,70-1,35)
Modelo 2 - Dia 4				
Idade > 60 anos, n (%)	2,52 (1,69-3,75)	2,28 (1,59-3,25)	5,31 (3,09-9,13)	5,07 (3,53-7,27)
SAPS 3 > 50, n (%)	2,17 (1,49-3,18)	1,92 (1,36-2,71)	-	-
Internações cirúrgicas, n (%)	0,44 (0,30-0,65)	0,50 (0,36-0,70)	0,52 (0,25-0,91)	0,40 (0,27-0,61)
IRAS, n (%)	1,47 (1,00-2,17)	1,61 (1,12-2,32)	1,46 (1,11-1,69)	2,56 (1,75-3,70)
Hemocultura positiva, n (%)	1,56 (0,86-2,84)	1,26 (0,71-2,23)	3,10 (1,37-6,98)	3,11 (1,64-5,89)
Noradrenalina, n (%)	1,92 (1,20-3,09)	2,33 (1,51-3,60)	3,19 (1,34-7,58)	3,17 (1,53-6,56)
Lactato > 2 mmol/L, n (%)	1,66 (1,00-2,70)	2,37 (1,52-3,70)	1,84 (0,85-4,49)	2,57 (1,36-4,86)
Leucócitos (>11.000 x10 ⁶ /L), n (%)	1,51 (1,05-2,18)	0,79 (0,36-1,70)	2,82 (1,77-4,48)	0,60 (0,20-1,68)
Bastões (>400 x10 ⁶ /L), n (%)	1,76 (1,21-2,54)	1,69 (1,06-2,69)	3,50 (2,27-5,54)	1,51 (0,88-2,59)
Neutrófilos (>8.000 x10 ⁹ /L), n (%)	1,70 (1,17-2,48)	1,19 (0,54-2,19)	3,89 (2,50-6,07)	1,43 (0,53-4,11)
Linfócitos (<1.000 x10 ⁶ /L), n (%)	1,62 (1,12-2,35)	1,09 (0,68-1,74)	3,15 (2,01-4,93)	0,98 (0,55-1,56)
Eosinófilos (<50 x10 ⁶ /L), n (%)	1,78 (1,23-2,58)	1,21 (0,78-1,89)	2,06 (1,24-3,40)	0,88 (0,52-1,50)
Monócitos (<500 x10 ⁶ /L), n (%)	1,10 (0,67-1,82)	-	0,58 (0,27-1,23)	-
RCNL (> 6), n (%)	2,41 (1,62-3,60)	1,30 (0,77-2,21)	4,86 (3,19-7,40)	2,53 (1,32-4,82)
Plaquetas (<150.000 x10 ⁶ /L), n (%)	1,41 (0,89-2,22)	-	2,24 (1,29-3,88)	1,86 (1,02-3,35)

Legenda: IC, intervalo de confiança; IRAS, infecção relacionada à assistência à saúde; OR, *Odds Ratio*; PCR, proteína C reativa; RCNL, razão da contagem de neutrófilos-linfócitos; SAPS 3, *Simplified Acute Physiology Score 3*; UTI, unidade de terapia intensiva. A análise multivariada foi ajustada para possíveis variáveis confundidoras como idade, SAPS 3, internação cirúrgica, IRAS, hemocultura positiva, uso de noradrenalina e lactato >2 mmol/L.

Dentre os componentes do leucograma, bastonetose ($p < 0,001$) e linfopenia ($p = 0,004$) no dia do diagnóstico, assim como a persistência da RCNL > 6 até o quarto dia ($p = 0,005$) foram as variáveis que melhor se associaram à mortalidade. Além desses, a contagem de plaquetas $< 150.000 \times 10^6/L$ no quarto dia também apresentou associação com mortalidade na análise multivariada ($p = 0,03$).

A capacidade preditora de mortalidade dos bastões e linfócitos no dia 1 e da RCNL no dia 4 foram avaliadas com a confecção de curvas ROC (Figura 3A). A capacidade discriminatória dos bastões (Dia 1: AUROC = 0,65; IC 95% 0,63-0,67; $p < 0,001$; cutoff > 400 células / $10^6/L$) e dos linfócitos (Dia 1: AUROC = 0,68; IC 95% 0,66-0,69; $p < 0,001$; cutoff < 1000 linfócitos $10^6/L$) foi baixa. A RCNL no dia 4 apresentou o melhor desempenho entre os componentes do leucograma (AUROC = 0,77; IC 95% 0,75-0,80; $p < 0,001$; cutoff > 6) para pacientes internados fora da UTI.

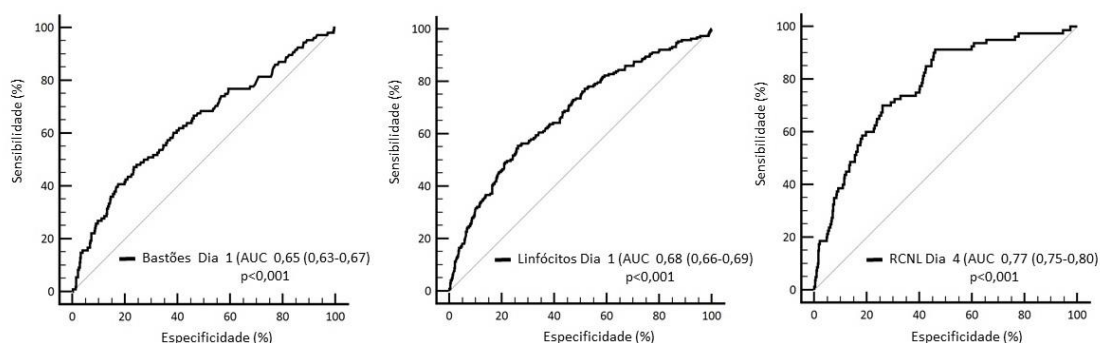


Figura 3A - Curvas ROC dos componentes do leucograma que melhor se associaram à mortalidade nos pacientes com suspeita de infecção internados fora da UTI.

- Pacientes identificados na UTI

Os leucócitos totais mantiveram-se acima de $11.000 \times 10^6/L$ entre os não sobreviventes em todos os dias verificados ($p = 0,006$) (Figura 2B). A contagem de bastões manteve-se acima de $400 \times 10^6/L$ nos não sobreviventes, com exceção do segundo dia, e diferiu significativamente dos sobreviventes nos demais dias ($p < 0,01$). De modo semelhante, os neutrófilos mantiveram uma contagem superior a $8.000 \times 10^6/L$ nos não sobreviventes ao longo de todos os dias ($p = 0,003$). A contagem de linfócitos manteve-se $< 1.000 \times 10^6/L$ entre os não sobreviventes da

UTI, contrastando com a dos sobreviventes ao longo dos sete dias ($p=0,02$). Na UTI, tanto sobreviventes quanto não sobreviventes apresentaram RCNL > 6 ao longo dos quatro primeiros dias. Apenas os sobreviventes tiveram redução desse parâmetro a partir do quinto dia. Entretanto, sobreviventes e não sobreviventes da UTI diferiram significativamente em relação a este parâmetro desde o primeiro dia ($p=0,03$). Por sua vez, a contagem de eosinófilos foi menor entre os não sobreviventes ao longo dos sete dias ($p=0,002$), embora tenha apresentado valores maiores de $50 \times 10^6/L$ a partir do quarto dia.

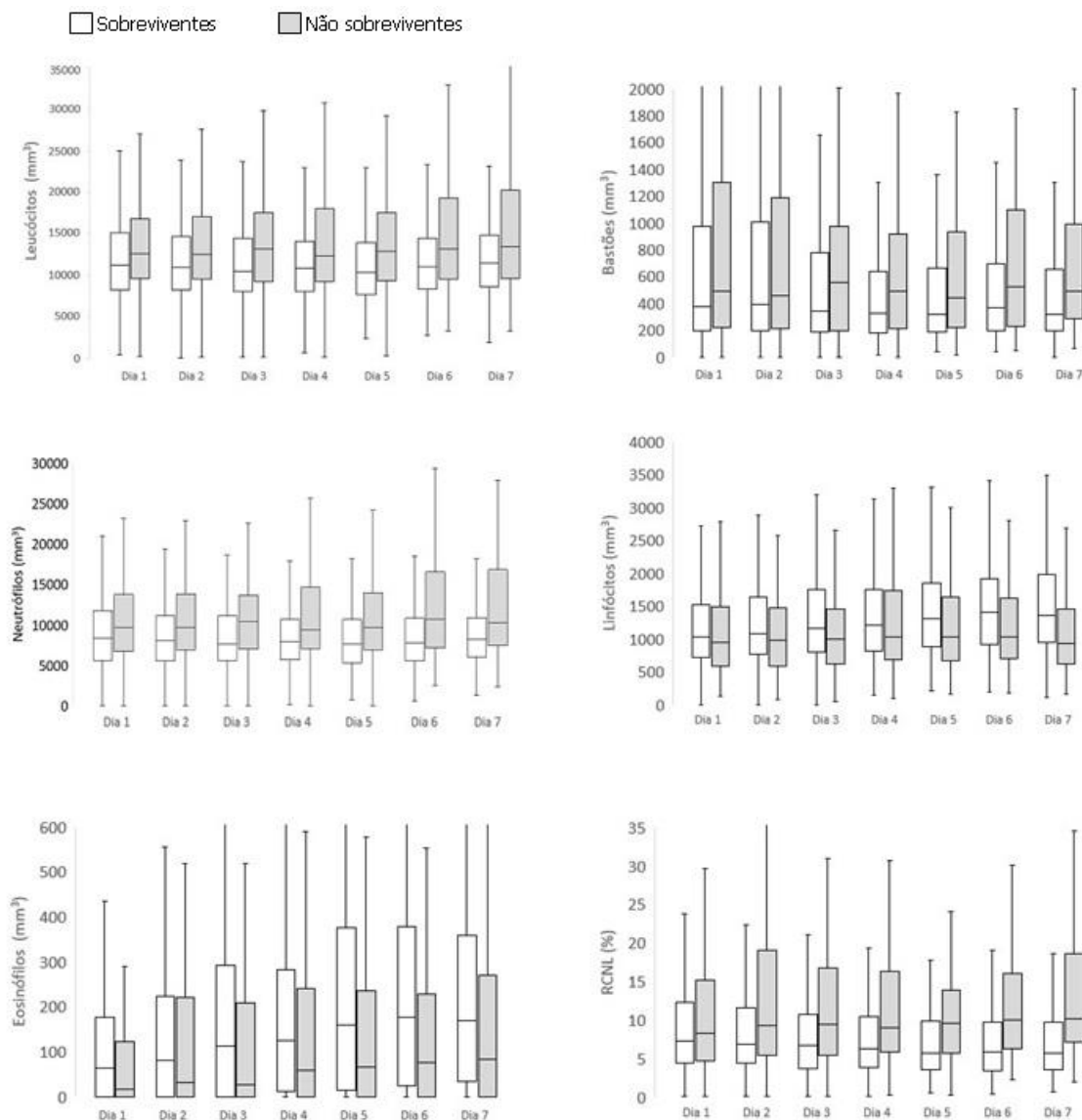


Figura 2B - Comparação dos componentes do leucograma obtidos ao longo de 7 dias em sobreviventes e não sobreviventes identificados na UTI. Dados apresentados como medianas (linha) com percentis 25 e 75 (caixas) e percentis 5 e 95 (traços).

Na comparação das características clínicas e do leucograma entre sobreviventes e não sobreviventes identificados na UTI, foram selecionadas as seguintes variáveis para a análise multivariada: idade, SAPS 3, cirurgia prévia, IRAS, infecção confirmada por hemocultura, uso de noradrenalina e lactato >2 mmol/L. Após ajuste para variáveis de confusão, apenas a bastonetose persistente apresentou associação com mortalidade (OR 1,69; IC 95% 1,06-2,69; $p=0,03$) (Tabela 3). A análise da área sob a curva ROC constatou uma baixa capacidade da contagem de bastões no dia 4 para discriminar sobreviventes e não sobreviventes na UTI (AUROC = 0,54; IC 95% 0,51-0,58; $p=0,04$) (Figura 3B).

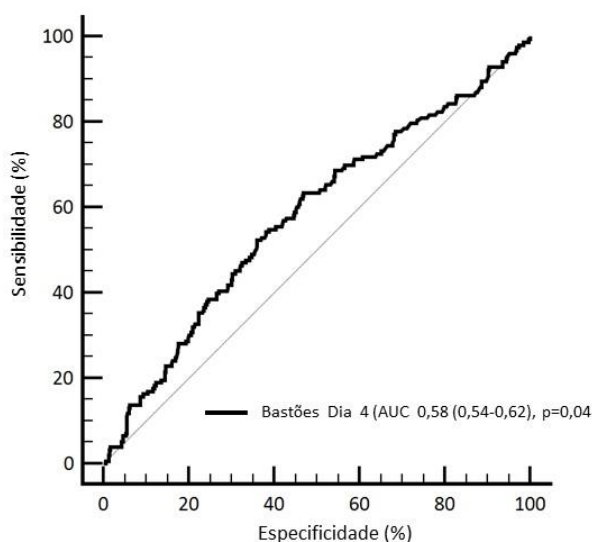


Figura 3B - Curva ROC do componente do leucograma que melhor se associou à mortalidade nos pacientes com suspeita de infecção internados na UTI.

DISCUSSÃO

Dentre os componentes do leucograma, bastões e linfócitos no dia da identificação da suspeita de infecção, assim como a persistência da RCNL > 6 foram as variáveis que melhor se associaram com a mortalidade fora da UTI. Dentre essas variáveis, a RCNL teve o melhor desempenho em identificar os pacientes em risco de óbito. Nos pacientes identificados na UTI, apenas a bastonetose persistente apresentou associação com mortalidade, porém com baixa capacidade para discriminar sobreviventes e não sobreviventes.

A presença de granulócitos imaturos como os bastões é um indicador importante de uma maior atividade da medula óssea (32) e, apesar de não ser um marcador específico de infecção (7), é tradicionalmente utilizado para identificar doenças infecciosas e acompanhar a resposta ao tratamento das infecções por estar associado à gravidade das doenças infecciosas e ao risco de morte (7,33–35). Neste sentido, nossos achados corroboram a literatura demonstrando que, juntamente com a linfopenia, a bastonetose no momento da suspeita da infecção está associada a um pior prognóstico.

A linfopenia persistente também foi avaliada no estudo de Drewry et al. com pacientes sépticos, que encontrou uma AUROC de 0,54 para linfopenia no primeiro dia após o diagnóstico, tendo o melhor desempenho preditor no quarto dia, com uma AUROC=0,68 (16). Em nossos achados, embora os linfócitos tenham se destacado no dia do diagnóstico, sua capacidade discriminatória de risco de óbito também foi baixa (AUROC=0,68; IC 95%: 0,66-0,69). Outros estudos apresentam a linfopenia como preditor para as formas mais graves de infecção, como sepse e choque séptico, que são as condições clínicas que mais frequentemente levam pacientes com suspeita de infecção ao óbito (4). Avaliando preditores de bacteremia em pacientes de emergência, Wyllie et al. determinaram a linfopenia como melhor preditor com uma AUROC de 0,69 (25), mesma conclusão de deJager et al., com uma AUROC de 0,73 para este parâmetro (36).

A RCNL mostrou-se o melhor parâmetro entre os componentes do leucograma, considerando-se o quarto dia após o diagnóstico de infecção, como preditor de mortalidade para pacientes identificados fora da UTI (AUROC=0,77). Trata-se de um parâmetro que se mostra útil na avaliação da intensidade da inflamação e estresse em diversas condições patológicas, sua elevação já foi associada a prognósticos desfavoráveis em diversas condições clínicas (14,26,37–39). Este parâmetro é apontado como preditor para condições graves, como a sepse, com desempenho semelhante à procalcitonina, e superior em comparação com a PCR, com uma AUROC de 0,71 (40) e 0,68 (21) em diferentes estudos.

Na análise multivariada da comparação do leucograma entre sobreviventes e não sobreviventes identificados na UTI, apenas a bastonetose persistente apresentou associação com mortalidade e constatou uma baixa capacidade discriminatória, ou seja, os componentes do leucograma não se mostraram bons preditores de risco de óbito para pacientes internados em UTI com suspeita de infecção. Esta fragilidade também foi observada com outros escores como SIRS e com o qSOFA (4,41), e pode ser uma consequência das condições clínicas críticas em que os pacientes se encontram. Pacientes internados em UTI frequentemente possuem fatores interferentes, como disfunções orgânicas prévias, outros tratamentos antes da admissão na UTI, e medidas de suporte (ventilação mecânica e vasopressores, por

exemplo), o que torna mais difícil a identificação de marcadores prognósticos na UTI (4)

Observou-se também que os pacientes sobreviventes e não sobreviventes da UTI apresentaram RCNL > 6 ao longo dos 4 primeiros dias e, apesar de diferirem significativamente em relação à RCNL > 6 desde o primeiro dia ($p=0,03$), apenas os sobreviventes tiveram redução desse parâmetro a partir do quinto dia. Indiretamente, a RCNL se correlaciona às contagens celulares dos neutrófilos e linfócitos circulantes (6). No estudo de Drewry et al. com pacientes sépticos, também foi observado que, apesar de contagens similares de leucócitos totais em sobreviventes e não sobreviventes, a contagem de linfócitos permaneceu baixa nos não sobreviventes, enquanto nos sobreviventes foi observada recuperação na contagem dessas células durante a evolução da sepse (16). Outro estudo recente também mostrou que os pacientes críticos sobreviventes da internação em UTI apresentaram restauração da linfopenia e da depleção de células T em 48 horas, enquanto os não sobreviventes não conseguiram restaurar as contagens de linfócitos (12). Ainda que a linfopenia em nosso estudo não tenha apresentado associação com a mortalidade em pacientes identificados na UTI, pode-se inferir que a diminuição da RCNL ao longo dos primeiros dias após o diagnóstico de infecção é associado a um prognóstico favorável, assim como a persistência da imunossupressão e da RCNL elevada pode estar associada a um prognóstico desfavorável, tanto em pacientes internados fora da UTI quanto na UTI.

A resposta a uma infecção envolve mecanismos complexos das imunidades inata e adaptativa, que variam conforme o microrganismo, o local da infecção e as múltiplas características do hospedeiro (42). A RCNL é um parâmetro que reflete o equilíbrio entre a imunidade inata e adaptativa (37), sendo os neutrófilos a primeira linha de defesa contra as infecções e as células mais importantes na imunidade inata, enquanto que os linfócitos estão envolvidos principalmente na resposta imune adaptativa (11). Nos primeiros estágios do desenvolvimento das infecções graves e em outros eventos estressantes envolvendo lesão tecidual ou trauma, observa-se aumento do número de neutrófilos e diminuição no número de linfócitos no sangue periférico (6,39). A neutrofilia durante a resposta inflamatória sistêmica é consequência da desmarginação de neutrófilos, supressão da apoptose dessas células e estimulação de células-tronco por fatores de crescimento, e pode acarretar lesão tecidual (43). Por outro lado, a linfopenia é causada por apoptose desregulada (19,44), que leva à depleção de células imunes, com perda da função antimicrobiana e indução de efeitos imunossupressores nas células sobreviventes (45). A queda do número de eosinófilos durante a infecção aguda provavelmente é decorrente do sequestro de eosinófilos circulantes para o tecido inflamado, da inibição da produção dessas células e da supressão da liberação de células maduras da medula óssea (10). Sendo assim, leucócitos podem ser mobilizados por estímulos inespecíficos de

outras doenças graves e, por isso, torna-se difícil por meio da contagem leucocitária prever mortalidade nos pacientes críticos.

Nosso estudo possui algumas limitações, que devem ser levadas em consideração na interpretação dos resultados. O fato de ser ter um desenho retrospectivo fez com que, em alguns dias estudados, os dados estivessem indisponíveis. Essa limitação pôde ser minimizada através da análise estatística adequada. Além disso, a coleta de dados se deu em um único centro hospitalar, o que pode ter causado um viés nos resultados e pode limitar sua generalização. Contudo, um estudo em centro único, neste caso, tem a vantagem da uniformização dos protocolos de atendimento, diagnóstico e tratamento dos pacientes. Devido à inconsistência dos dados, não foram apresentadas informações sobre coleta e resultados de culturas de outros tipos de materiais biológicos dos pacientes estudados (como uroculturas, culturas de líquidos e outras), cuja análise agregaria valor aos resultados do estudo.

CONCLUSÃO

Conclui-se que as diferentes séries leucocitárias tem baixa capacidade em identificar os indivíduos com maior risco de óbito entre os pacientes com infecção presumida. Valores de RCNL >6 persistentes até o quarto dia da suspeita de infecção podem ser indicativos de um prognóstico desfavorável para pacientes internados fora da UTI.

REFERÊNCIAS

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016 Feb;315(8):801–10.
2. Vincent J, Marshall J, Anzueto A, Martin CD, Gomersall C. International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units. JAMA. 2009;302(21):2323–9.
3. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. Crit Care Med. 2017 Mar;45(3):486–552.
4. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016 Feb;315(8):762–74.
5. Association AM. Prognostic Accuracy of Sepsis-3 Criteria for In-Hospital

Mortality Among Patients With Suspected Infection Presenting to the Emergency Department. 2017;317(3):301–8.

6. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts--rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. Bratisl Lek Listy. 2001;102(1):5–14.

7. Seebach JD, Morant R, Ruegg R, Seifert B, Fehr J. The diagnostic value of the neutrophil left shift in predicting inflammatory and infectious disease. Am J Clin Pathol. 1997 May;107(5):582–91.

8. Karon BS, Tolan N V., Wockenfus AM, Block DR, Baumann NA, Bryant SC, et al. Evaluation of lactate, white blood cell count, neutrophil count, procalcitonin and immature granulocyte count as biomarkers for sepsis in emergency department patients. Clin Biochem [Internet]. 2017;(March):0–1. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0009912017302205>

9. Mare TA, Treacher DF, Shankar-hari M, Beale R, Lewis SM, Chambers DJ, et al. The diagnostic and prognostic significance of monitoring blood levels of immature neutrophils in patients with systemic inflammation. Crit Care. 2015;1–11.

10. Abidi K, Khoudri I, Belayachi J, Madani N, Zekraoui A, Zeggwagh AA, et al. Eosinopenia is a reliable marker of sepsis on admission to medical intensive care units. Crit Care. 2008;12(2):R59.

11. Djordjevic D, Rondovic G, Surbatovic M, Stanojevic I, Udovicic I, Andjelic T, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, Monocyte-to-Lymphocyte Ratio, Platelet-to-Lymphocyte Ratio, and Mean Platelet Volume-to-Platelet Count Ratio as Biomarkers in Critically Ill and Injured Patients: Which Ratio to Choose to Predict Outcome and Nature of Bacte. Hindawi Mediat Inflamm. 2018;2018:15.

12. Hohlstein P, Gussen H, Bartneck M, Warzecha KT, Roderburg C, Buendgens L, et al. Prognostic Relevance of Altered Lymphocyte Subpopulations in Critical Illness and Sepsis. J Clin Med. 2019;(8):353.

13. Zappert J. Ueber das vorkommen der eosinophilen zellen in menschlichen blute. Z Klin Med. 1893;23:227–308.

14. Terradas R, Grau S, Blanch J, Riu M, Saballs P, Castells X, et al. Eosinophil count and neutrophil-lymphocyte count ratio as prognostic markers in patients with bacteremia: A retrospective cohort study. PLoS One. 2012;7(8):1–8.

15. Gil H, Magy N, Mauny F, Dupond J. Valeur de l' éosinopénie dans le diagnostic des syndromes inflammatoires : Value of eosinopenia in inflammatory disorders : an " old " marker revisited. 2003;24:431–5.

16. Drewry AM, Samra N, Skrupky LP, Fuller BM, Compton SM, Hotchkiss RS. Persistent lymphopenia after diagnosis of sepsis predicts mortality. Shock. 2014;42(5):383–91.

17. Monserrat J, Pablo R De, Diaz-martín D, Rodríguez-zapata M, Hera A De, Prieto A, et al. Early alterations of B cells in patients with septic shock. Crit Care

- [Internet]. 2013;17(3):R105. Available from: <http://ccforum.com/content/17/3/R105>
18. Hwang SY, Shin TG, Jo IJ, Jeon K, Suh Y, Lee TR, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic marker in critically-ill septic patients. *Am J Emerg Med*. 2016;
 19. Hotchkiss RS, Karl IE. The Pathophysiology and Treatment of Sepsis. *N Engl J Med*. 2003 Jan 9;348(2):138–50.
 20. de Jager CPC, van Wijk PTL, Mathoera RB, de Jongh-Leuvenink J, van der Poll T, Wever PC. Lymphocytopenia and neutrophil-lymphocyte count ratio predict bacteremia better than conventional infection markers in an emergency care unit. *Crit Care*. 2010;14(5):R192.
 21. Ljungström L, Pernestig AK, Jacobsson G, Andersson R, Usener B, Tilevik D. Diagnostic accuracy of procalcitonin, neutrophil-lymphocyte count ratio, C-reactive protein, and lactate in patients with suspected bacterial sepsis. *PLoS One*. 2017;12(7):1–17.
 22. Loonen AJM, Jager CPC De, Tosserams J, Kusters R, Hilbink M, Wever PC, et al. Biomarkers and Molecular Analysis to Improve Bloodstream Infection Diagnostics in an Emergency Care Unit. 2014;9(1):1–7.
 23. Vulliamy PE, Perkins ZB, Brohi K, Manson J. Persistent lymphopenia is an independent predictor of mortality in critically ill emergency general surgical patients. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2016;42(6):755–60.
 24. van Wolfswinkel ME, Vliegthart-Jongbloed K, de Mendonça Melo M, Wever PC, McCall MB, Koelewijn R, et al. Predictive value of lymphocytopenia and the neutrophil-lymphocyte count ratio for severe imported malaria. *Malar J*. 2013;12:101.
 25. Wyllie DH, Bowler ICJW, Peto TEA. Relation between lymphopenia and bacteraemia in UK adults with medical emergencies. *J Clin Pathol*. 2004;57(9):950–5.
 26. Liu X, Shen Y, Wang H, Ge Q, Fei A, Pan S. Prognostic Significance of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Patients with Sepsis: A Prospective Observational Study. 2016;2016.
 27. Dong C, Wang Z, Chen S. Neutrophil to lymphocyte ratio predict mortality and major adverse cardiac events in acute coronary syndrome: A systematic review and meta-analysis. 2018;52(November 2017):131–6.
 28. Sarraf KM, Belcher E, Raevsky E, Nicholson AG, Goldstraw P. Neutrophil / lymphocyte ratio and its association with survival after complete resection in non – small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;137(2):425–8.
 29. Duchesne JC, Tatum D, Jones G, Davis B, Robledo R, Demoya M, et al. Multi-institutional analysis of neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) in patients with severe hemorrhage: A new mortality predictor value. *J Trauma Acute Care Surg*. 2017;83(5):888–93.
 30. Heffernan DS, Monaghan SF, Thakkar RK, Machan JT, Cioffi WG, Ayala A.

Failure to normalize lymphopenia following trauma is associated with increased mortality, independent of the leukocytosis pattern. *Crit care*. 2012;16(1):R12.

31. Zweig MH, Campbell G. Receiver-Operating Clinical Medicine (ROC) Plots: A Fundamental Evaluation Tool in. *Clin Chem*. 1993;39(4):561–77.

32. Nierhaus A, Klatte S, Linssen J, Eismann NM, Wichmann D, Hedke J, et al. Revisiting the white blood cell count: immature granulocytes count as a diagnostic marker to discriminate between SIRS and sepsis - a prospective , observational study. *BMC Immunol*. 2013;14(1):1.

33. Shi E, S B, Vilke GM, D M, Coyne CJ, D M, et al. Clinical outcomes of ED patients with bacteremia. *Am J Emerg Med*. 2015;33(7):876–81.

34. Drees M, Kanapathippillai N, Zubrow MT. Bacteremia with Normal White Blood Cell Counts. *AJM*. 2012;125(11):1124.e9-1124.e15.

35. Chase M, Klasco RS, Mph NRJ, Donnino MW, Wolfe RE, Shapiro NI. Predictors of bacteremia in emergency department patients with suspected infection. *Am J Emerg Med*. 2012;30(9):1691–7.

36. Jager CPC De, Wijk PTL Van, Mathoera RB, Jongh-leuvenink J De, Poll T Van Der, Wever PC. Lymphocytopenia and neutrophil-lymphocyte count ratio predict bacteremia better than conventional infection markers in an emergency care unit. *Crit Care* [Internet]. 2010;14(5):R192. Available from: <http://ccforum.com/content/14/5/R192>

37. Zahorec I. Neutrophil-to-lymphocyte ratio . Sixteen-year-long history since publication of our article in Bratislava Medical Journal. *Bratislava Med J*. 2017;118(6):321–3.

38. Saliccioli JD, Marshall DC, Pimentel MAF, Santos MD, Pollard T, Celi LA, et al. The association between the neutrophil-to- lymphocyte ratio and mortality in critical illness: an observational cohort study. *Crit Care*. 2015;1–8.

39. Lowsby R, Gomes C, Jarman I, Lisboa P, Nee PA, Vardhan M, et al. Neutrophil to lymphocyte count ratio as an early indicator of blood stream infection in the emergency department. *Emerccency Med J*. 2014;1–5.

40. Zhang H-B, Chen J, Lan Q-F, Ma X-J, Zhang S-Y. Diagnostic values of red cell distribution width, platelet distribution width and neutrophil-lymphocyte count ratio for sepsis. *Exp Ther Med*. 2016 Oct;12(4):2215–9.

41. Raith EP, Udy AA, Bailey M, McGloughlin S, MacIsaac C, Bellomo R, et al. Prognostic Accuracy of the SOFA Score, SIRS Criteria, and qSOFA Score for In-Hospital Mortality Among Adults With Suspected Infection Admitted to the Intensive Care Unit. *JAMA*. 2017 Jan;317(3):290–300.

42. Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2013 Aug;369(9):840–51.

43. Jimenez MF, Watson RWG, Parodo J, Evans D, Foster D, Steinberg M, et al.

Dysregulated Expression of Neutrophil Apoptosis in the Systemic Inflammatory Response Syndrome. *Arch Surg.* 1997;(132):1263–70.

44. Wesche DE, Lomas-neira JL, Perl M, Chung C, Ayala A. Leukocyte apoptosis and its significance in sepsis and shock. *J Leukoc Biol.* 2005;78(August).

45. Adib-Conquy M, Cavaillon JM. Compensatory anti-inflammatory response syndrome. *Thromb Haemost.* 2009;101(1):36–47.

7 CONCLUSÕES

Todas as séries leucocitárias, com exceção dos eosinófilos, diferiram de modo significativo durante os sete dias entre sobreviventes e não sobreviventes identificados fora da UTI. As variáveis que melhor se associaram à mortalidade dentre os componentes do leucograma para esse grupo foram bastonetose e linfopenia no dia do diagnóstico, assim como a persistência da RCNL > 6 até o quarto dia. A persistência da RCNL > 6 apresentou a melhor capacidade discriminatória para risco de óbito.

Nos pacientes com infecção presumida identificados na UTI, apesar das significativas diferenças nas alterações celulares ao longo dos dias entre sobreviventes e não sobreviventes para todas as séries leucocitárias (exceto para monócitos), apenas a bastonetose persistente apresentou associação com mortalidade, com baixa capacidade para discriminar sobreviventes e não sobreviventes.

Para pacientes com suspeita de sepse, bastonetose e eosinopenia no dia do diagnóstico tiveram a melhor associação com mortalidade, fora e dentro da UTI, respectivamente, porém ambas apresentaram baixa capacidade para discriminar sobreviventes e não sobreviventes. Nenhum dos componentes do leucograma foi associado à mortalidade entre os pacientes com infecção não complicada.

Conclui-se que as diferentes séries leucocitárias tem baixa capacidade em identificar os indivíduos com maior risco de óbito entre os pacientes com infecção presumida, suspeita de sepse e infecção não complicada, tanto internados em UTI quanto nas demais unidades de internação. Nos pacientes com infecção presumida internados fora da UTI, valores de RCNL >6 persistentes até o quarto dia da suspeita de infecção podem ser indicativos de um prognóstico desfavorável.

8 REFERÊNCIAS

- ABIDI, K. et al. Eosinopenia is a reliable marker of sepsis on admission to medical intensive care units. **Critical care (London, England)**, v. 12, n. 2, p. R59, 2008.
- ADIB-CONQUY, M.; CAVAILLON, J. M. Compensatory anti-inflammatory response syndrome. **Thrombosis and Haemostasis**, v. 101, n. 1, p. 36–47, 2009.
- ANGUS, D. C.; VAN DER POLL, T. Severe sepsis and septic shock. **The New England journal of medicine**, v. 369, n. 9, p. 840–851, ago. 2013.
- ANSAR, W.; GHOSH, S. C-reactive protein and the biology of disease. **Immunologic Research**, v. 56, n. 1, p. 131–142, 2013.
- APARECIDA, K. et al. Differences in Sepsis Treatment and Outcomes between Public and Private Hospitals in Brazil : A Multicenter Observational Study. v. 8, n. 6, 2013.
- ASSOCIATION, A. M. Prognostic Accuracy of Sepsis-3 Criteria for In-Hospital Mortality Among Patients With Suspected Infection Presenting to the Emergency Department. v. 317, n. 3, p. 301–308, 2017.
- ATKINSON A.J., JR; COLBURN, W. A.; DEGRUTTOLA, V. G.; DEMETS, D. L.; DOWNING, G. J.; HOTH, D. F.; OATES, J. A.; PECK, C. C.; SCHOOLEY, R. T.; SPILKER, B. A.; WOODCOCK, J.; ZEGER, S. L. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. **Clinical pharmacology and therapeutics**, v. 69, n. 3, p. 89–95, mar. 2001.
- BEALE, R. et al. Promoting global research excellence in severe sepsis (PROGRESS): Lessons from an international sepsis registry. **Infection**, v. 37, n. 3, p. 222–232, 2009.
- BECKER, K. L.; SNIDER, R.; NYLEN, E. S. Procalcitonin in sepsis and systemic inflammation: A harmful biomarker and a therapeutic target. **British Journal of Pharmacology**, v. 159, n. 2, p. 253–264, 2010.
- BILGILI, B. et al. Diagnostic accuracy of procalcitonin for differentiating bacteraemic gram-negative sepsis from gram-positive sepsis. **Turk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Dernegi Dergisi**, v. 46, n. 1, p. 38–43, 2018.
- BLACK, S.; KUSHNER, I.; SAMOLS, D. C-reactive Protein*. 2004.
- BONE, R. C. et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use

of innovative therapies in sepsis. **Chest**, v. 101, n. 6, p. 1644–1655, 1992.

BOOMER, J. S.; GREEN, J. M.; HOTCHKISS, R. S. Is individualized immunomodulatory therapy the answer ? p. 45–56, 2014.

COHEN, J. The immunopathogenesis of sepsis. **Nature**, v. 420, n. 6917, p. 885–891, 2002.

COHEN, J. et al. New method of classifying infections in critically ill patients. **Critical Care Medicine**, v. 32, n. 7, p. 1510–1526, 2004.

COHEN, J. et al. Sepsis: A roadmap for future research. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 15, n. 5, p. 581–614, 2015.

DE JAGER, C. P. C. et al. Lymphocytopenia and neutrophil-lymphocyte count ratio predict bacteremia better than conventional infection markers in an emergency care unit. **Critical care (London, England)**, v. 14, n. 5, p. R192, 2010a.

DE JAGER, C. P. C. et al. Lymphocytopenia and neutrophil-lymphocyte count ratio predict bacteremia better than conventional infection markers in an emergency care unit. **Critical Care**, v. 14, n. 5, p. R192, 2010b.

DJORDJEVIC, D. et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, Monocyte-to-Lymphocyte Ratio, Platelet-to-Lymphocyte Ratio, and Mean Platelet Volume-to-Platelet Count Ratio as Biomarkers in Critically Ill and Injured Patients: Which Ratio to Choose to Predict Outcome and Nature of Bacte. **Hindawi Mediators of Inflammation**, v. 2018, p. 15, 2018.

DONG, C.; WANG, Z.; CHEN, S. Neutrophil to lymphocyte ratio predict mortality and major adverse cardiac events in acute coronary syndrome : A systematic review and meta-analysis. v. 52, n. November 2017, p. 131–136, 2018.

DREWRY, A. M. et al. Persistent lymphopenia after diagnosis of sepsis predicts mortality. **Shock (Augusta, Ga.)**, v. 42, n. 5, p. 383–91, 2014.

DUCHESNE, J. C. et al. Multi-institutional analysis of neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) in patients with severe hemorrhage: A new mortality predictor value. **J Trauma Acute Care Surg**, v. 83, n. 5, p. 888–893, 2017.

ESPOSITO, S. et al. Sepsis and septic shock: New definitions, new diagnostic and therapeutic approaches. **Journal of global antimicrobial resistance**, v. 10, p. 204–212, jul. 2017.

FUNK, D. J.; PARRILLO, J. E.; KUMAR, A. Sepsis and Septic Shock: A History.

Critical Care Clinics, v. 25, n. 1, p. 83–101, 2009.

GERLACH, A. T. Sepsis Biomarkers...The Long and Winding Road. **Critical Care Medicine**, v. 46, n. 7, p. 1194–1195, 2018.

GEROULANOS, S.; DOUKA, E. T. **Historical perspective of the word “sepsis”.Intensive care medicine**United States, dez. 2006.

GIL, H. et al. Valeur de l ’ éosinopénie dans le diagnostic des syndromes inflammatoires : Value of eosinopenia in inflammatory disorders : an “ old ” marker revisited. v. 24, p. 431–435, 2003.

HAJJ, J. et al. The “Centrality of Sepsis”: A Review on Incidence, Mortality, and Cost of Care. **Healthcare**, v. 6, n. 3, p. 90, 2018.

HAMMER, GARY D.; MCPHEE, S. J. **Fisiopatologia da doença: uma introdução à medicina clínica**. 7. ed. Porto Alegre: AMGH, 2016.

HEFFERNAN, D. S. et al. Failure to normalize lymphopenia following trauma is associated with increased mortality, independent of the leukocytosis pattern. **Critical care**, v. 16, n. 1, p. R12, 2012.

HOHLSTEIN, P. et al. Prognostic Relevance of Altered Lymphocyte Subpopulations in Critical Illness and Sepsis. **Journal of Clinical Medicine**, n. 8, p. 353, 2019.

HOTCHKISS, R. S. et al. Sepsis-Induced Apoptosis Causes Progressive Profound Depletion of B and CD4+ T Lymphocytes in Humans. **The Journal of Immunology**, v. 166, n. 11, p. 6952–6963, 2001.

HOTCHKISS, R. S.; KARL, I. E. The Pathophysiology and Treatment of Sepsis. **New England Journal of Medicine**, v. 348, n. 2, p. 138–150, 9 jan. 2003.

HOTCHKISS, R. S.; NICHOLSON, D. W. Apoptosis and caspases regulate death and inflammation in sepsis. **Nature Reviews Immunology**, v. 6, n. 11, p. 813–822, 2006.

HWANG, S. Y. et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic marker in critically-ill septic patients. **American Journal of Emergency Medicine**, 2016.

HWANG, S. Y. et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic marker in critically-ill septic patients. **The American journal of emergency medicine**, v. 35, n. 2, p. 234–239, fev. 2017.

ILAS - INSTITUTO LATINO-AMERICANO DE SEPSE. **Sepse: Um problema de saúde pública**. Brasília: CFM, 2016.

JEKARL, D. W. et al. Procalcitonin as a diagnostic marker and IL-6 as a prognostic marker for sepsis. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, v. 75, n. 4, p. 342–347, 2013.

JIMENEZ, M. F. et al. Dysregulated Expression of Neutrophil Apoptosis in the Systemic Inflammatory Response Syndrome. **Arch Sur**, n. 132, p. 1263–1270, 1997.

KARON, B. S. et al. Evaluation of lactate, white blood cell count, neutrophil count, procalcitonin and immature granulocyte count as biomarkers for sepsis in emergency department patients. **Clinical Biochemistry**, n. March, p. 0–1, 2017.

KUMAR, A.; ELLIS, P.; ARABI, Y. Initiation of Inappropriate Antimicrobial Therapy Results in a Fivefold Reduction of Survival in Human Septic Shock. **CHEST**, v. 136, n. 5, p. 1237–1248, 2009.

LEVY, M. M. et al. 2011 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. **Crit Care Med.**, v. 31, n. 0090-3493 (Print), p. 1250–1256, 2003.

LIU, X. et al. Prognostic Significance of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Patients with Sepsis : A Prospective Observational Study. v. 2016, 2016.

LJUNGSTRÖM, L. et al. Diagnostic accuracy of procalcitonin, neutrophil-lymphocyte count ratio, C-reactive protein, and lactate in patients with suspected bacterial sepsis. **PLoS ONE**, v. 12, n. 7, p. 1–17, 2017.

LOONEN, A. J. M. et al. Biomarkers and Molecular Analysis to Improve Bloodstream Infection Diagnostics in an Emergency Care Unit. v. 9, n. 1, p. 1–7, 2014.

LOWSBY, R. et al. Neutrophil to lymphocyte count ratio as an early indicator of blood stream infection in the emergency department. **Emergency Medicine Journal**, p. 1–5, 2014.

LYDON, E. C.; KO, E. R.; TSALIK, E. L. The host response as a tool for infectious disease diagnosis and management. **Expert Review of Molecular Diagnostics**, v. 0, n. 0, p. 1, 2018.

MACHADO, F. R. et al. The epidemiology of sepsis in Brazilian intensive care units (the Sepsis PREvalence Assessment Database, SPREAD): An observational study. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 17, n. 11, p. 1180–1189, 2017.

MARE, T. A. et al. The diagnostic and prognostic significance of monitoring blood levels of immature neutrophils in patients with systemic inflammation. **Critical Care**,

p. 1–11, 2015.

MARKWART, R. et al. Immunosuppression after sepsis: systemic inflammation and sepsis induce a loss of naive T-cells but no enduring cell-autonomous defects in T-cell function. **PloS one**, v. 9, n. 12, p. e115094, 2014.

MARTIN, G. S. et al. The Epidemiology of Sepsis in the United States from 1979 through 2000. **New England Journal of Medicine**, v. 348, n. 16, p. 1546–1554, 2003.

MAYR, F. B.; YENDE, S.; ANGUS, D. C. Epidemiology of severe sepsis. **Virulence**, v. 5, n. 1, p. 1–11, 2014.

MEISNER, M. Update on Procalcitonin Measurements. p. 263–273, 2014.

MONSERRAT, J. et al. Early alterations of B cells in patients with septic shock. **Critical Care**, v. 17, n. 3, p. R105, 2013.

OPAL, S. M. Immunologic alterations and the pathogenesis of organ failure in the ICU. **Seminars in respiratory and critical care medicine**, v. 32, n. 5, p. 569–580, out. 2011.

ORFANU, A. E. et al. The Importance of Haemogram Parameters in the Diagnosis and Prognosis of Septic Patients. v. 3, n. 3, p. 105–110, 2017.

PARK, S. H. et al. An extended leukocyte differential count (16 types of circulating leukocytes) using the cytodiff flow cytometric system can provide information for the discrimination of sepsis severity and prediction of outcome in sepsis patients. **Cytometry Part B - Clinical Cytometry**, v. 86, n. 4, p. 244–256, 2014.

PEISAJOVICH, A.; MARNELL, L. C-reactive protein at the interface between innate immunity and inflammation. p. 379–390, 2008.

PIERRAKOS, C.; VINCENT, J. L. Sepsis biomarkers: A review. **Critical Care**, v. 14, n. 1, p. 1–18, 2010.

PRUCHA, M.; BELLINGAN, G.; ZAZULA, R. Sepsis biomarkers. **Clinica Chimica Acta**, v. 440, p. 97–103, 2015.

RHODES, A. et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. **Critical care medicine**, v. 45, n. 3, p. 486–552, mar. 2017.

RITTIRSCH, D.; FLIERL, M. A.; WARD, P. A. Harmful molecular mechanisms in sepsis. **Nature Reviews Immunology**, v. 8, n. 10, p. 776–787, 2008.

RUBENS, M. et al. Increasing Sepsis Rates in the United States: Results From National Inpatient Sample, 2005 to 2014. **Journal of Intensive Care Medicine**, p. 088506661879413, 2018.

SALES JÚNIOR, J. A. L. et al. Sepse Brasil: Estudo Epidemiológico da Sepse em Unidades de terapia intensiva Brasileiras* An Epidemiological Study of Sepsis in Intensive Care Units. Sepsis Brazil Study. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 18, n. 1, p. 9–17, 2006.

SARRAF, K. M. et al. Neutrophil / lymphocyte ratio and its association with survival after complete resection in non – small cell lung cancer. **The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery**, v. 137, n. 2, p. 425–428, 2009.

SCHUETZ, P. et al. Serial procalcitonin predicts mortality in severe sepsis patients: Results from the multicenter procalcitonin monitoring SEpsis (MOSES) Study. **Critical Care Medicine**, v. 45, n. 5, p. 781–789, 2017.

SCHUETZ, P.; ALBRICH, W.; MUELLER, B. Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: Past, present and future. **BMC Medicine**, v. 9, n. 1, p. 107, 2011.

SCHUETZ, P.; CHRIST-CRAIN, M.; MÜLLER, B. Biomarkers to improve diagnostic and prognostic accuracy in systemic infections. **Current Opinion in Critical Care**, n. 13, p. 578–585, 2007.

SCHULTE, W.; BERNHAGEN, J.; BUCALA, R. Review Article Cytokines in Sepsis: Potent Immunoregulators and Potential Therapeutic Targets—An Updated View. v. 2013, p. 1–17, 2013.

SEEBACH, J. D. et al. The diagnostic value of the neutrophil left shift in predicting inflammatory and infectious disease. **American journal of clinical pathology**, v. 107, n. 5, p. 582–591, maio 1997.

SEYMOUR, C. W. et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). **JAMA**, v. 315, n. 8, p. 762–774, fev. 2016.

SHUKERI, W. F. W. M. et al. Sepsis mortality score for the prediction of mortality in septic patients. **Journal of Critical Care**, v. 43, p. 163–168, 2018.

SILVA, E. et al. Brazilian Sepsis Epidemiological Study (BASES study). **Critical care (London, England)**, v. 8, n. 4, p. R251–R260, 2004.

SIMON, L. et al. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. **Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 39, n. 2, p. 206–217, jul. 2004.

SINGER, M. et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). **JAMA**, v. 315, n. 8, p. 801–810, fev. 2016.

SOGAYAR, A. M. C. et al. A multicentre, prospective study to evaluate costs of septic patients in Brazilian intensive care units. **Pharmacoeconomics**, v. 26, n. 5, p. 425–434, 2008.

TANIGUCHI, L. U. et al. Sepsis-related deaths in Brazil: An analysis of the national mortality registry from 2002 to 2010. **Critical Care**, v. 18, n. 6, p. 1–7, 2014.

TERRADAS, R. et al. Eosinophil count and neutrophil-lymphocyte count ratio as prognostic markers in patients with bacteremia: A retrospective cohort study. **PLoS ONE**, v. 7, n. 8, p. 1–8, 2012.

TORIO, C. M.; MOORE, B. J. National Inpatient Hospital Costs: The Most Expensive Conditions by Payer, 2013: Statistical Brief #204. **Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) Statistical Briefs**, v. 204, p. 1–15, 2016.

UEMATSU, S.; AKIRA, S.; TAKEUCHI, O. Pathogen Recognition and Innate Immunity. **Cell**, v. 124, n. 4, p. 783–801, 2006.

VAN DER POLL, T.; OPAL, S. M. Host-pathogen interactions in sepsis. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 8, n. 1, p. 32–43, 2008.

VAN WOLFSWINKEL, M. E. et al. Predictive value of lymphocytopenia and the neutrophil-lymphocyte count ratio for severe imported malaria. **Malaria journal**, v. 12, p. 101, 2013.

VINCENT, J.-L. et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. **Critical care medicine**, v. 34, n. 2, p. 344–353, fev. 2006.

VINCENT, J. et al. International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units. **JAMA**, v. 302, n. 21, p. 2323–2329, 2009.

VINCENT, J. L. et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. **Intensive Care Med**, v. 22, n. 7, p. 707–710, 1996.

VINCENT, J. L. et al. Assessment of the worldwide burden of critical illness: The Intensive Care Over Nations (ICON) audit. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 2, n. 5, p. 380–386, 2014.

VULLIAMY, P. E. et al. Persistent lymphopenia is an independent predictor of mortality in critically ill emergency general surgical patients. **European journal of trauma and emergency surgery: official publication of the European Trauma Society**, v. 42, n. 6, p. 755–760, 2016.

WESCHE, D. E. et al. Leukocyte apoptosis and its significance in sepsis and shock. **Journal of Leukocyte Biology**, v. 78, n. August, 2005.

WORKMAN, M. L. The cellular basis of bacterial infection. v. 15, p. 1–11, 2003.

WYLLIE, D. H.; BOWLER, I. C. J. W.; PETO, T. E. A. Relation between lymphopenia and bacteraemia in UK adults with medical emergencies. **Journal of clinical pathology**, v. 57, n. 9, p. 950–5, 2004.

ZAHOREC, I. Neutrophil-to-lymphocyte ratio . Sixteen-year-long history since publication of our article in Bratislava Medical Journal. **Bratislava Medical Journal**, v. 118, n. 6, p. 321–323, 2017.

ZAHOREC, R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts--rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. **Bratislavske lekarske listy**, v. 102, n. 1, p. 5–14, 2001.

ZAPPERT, J. Ueber das vorkommen der eosinophilen zellen in menschlichen blute. **Z Klin Med**, v. 23, p. 227–308, 1893.

ZWEIG, M. H.; CAMPBELL, G. Receiver-Operating Clinical Medicine (ROC) Plots : A Fundamental Evaluation Tool in. **Clinical Chemistry**, v. 39, n. 4, p. 561–577, 1993.

9 APÊNDICES

9.1 APÊNDICE A: DETALHAMENTO DA AMOSTRA DE ESTUDO

Tabela 3 - Detalhamento da amostra estudada

Grupo			Dias						
			1	2	3	4	5	6	7
Infecção Presumida	UTI	Alta	0	14	22	25	28	30	32
		Óbito	0	14	8	7	9	5	3
		Sem dados	0	178	210	207	244	247	242
		<i>n</i>	924	718	656	627	553	515	485
	Fora da UTI	Alta	0	450	390	274	263	269	214
		Óbito	0	14	12	9	16	9	11
		Sem dados	0	1134	1255	1170	1127	959	867
		<i>n</i>	3325	1727	1204	1006	770	660	527
Sepse	UTI	Alta	0	14	20	25	26	27	31
		Óbito	0	13	8	6	8	5	2
		Sem dados	0	147	168	181	215	217	209
		<i>n</i>	824	650	601	557	489	455	430
	Fora da UTI	Alta	0	166	145	104	107	104	92
		Óbito	0	10	7	3	10	7	10
		Sem dados	0	516	558	559	527	473	427
		<i>n</i>	1479	787	593	485	400	343	287
Infecção não complicada	UTI	Alta	0	0	2	0	2	3	1
		Óbito	0	1	0	1	1	0	1
		Sem dados	0	30	34	31	29	30	33
		<i>n</i>	100	69	63	65	64	60	55
	Fora da UTI	Alta	0	284	245	170	156	165	122
		Óbito	0	4	5	6	6	2	1
		Sem dados	0	718	797	711	700	586	540
		<i>n</i>	1946	940	611	521	370	317	240

UTI, unidade de terapia intensiva.

9.2 APÊNDICE B: RESULTADOS COMPLEMENTARES

9.2.1 Pacientes com suspeita de sepse

9.2.1.1 Comparação entre sobreviventes e não sobreviventes

A tabela 4 apresenta as principais características clínico-demográficas e componentes da leucometria dos pacientes sobreviventes e não sobreviventes com suspeita de sepse.

Tabela 4 - Comparação das características clínicas e demográficas dos sobreviventes e não sobreviventes com suspeita de sepse, identificados dentro e fora da UTI.

Características	UTI (n=824)		p	Fora da UTI (n=1.479)		p
	Sobreviventes (n=630)	Não sobreviventes (n=194)		Sobreviventes (n=1.371)	Não sobreviventes (n=108)	
Idade > 60 anos, n (%)	327 (51,9)	137 (70,6)	<0,001	623 (45,4)	99 (91,6)	<0,001
Sexo masculino, n (%)	310 (49,2)	101 (52,0)	0,48	633 (46,1)	53 (49,0)	0,56
SAPS 3 > 50, n (%)	138 (21,9)	83 (42,7)	<0,001	-	-	
Internações cirúrgicas, n (%)	378 (60,0)	79 (40,7)	<0,001	614 (44,7)	18 (16,6)	<0,001
Uso prévio de corticoide, n (%)	202 (32,0)	59 (30,4)	0,66	334 (24,3)	26 (24,0)	0,94
IRAS, n (%)	220 (35,0)	85 (43,9)	0,02	257 (18,8)	33 (30,6)	0,002
Hemocultura positiva, n (%)	45 (7,2)	23 (11,9)	0,03	41 (3,0)	11 (10,2)	0,001
Uso de noradrenalina, n (%)	70 (11,1)	53 (27,3)	<0,001	31 (2,26)	17 (15,7)	<0,001
Lactato > 2 mmol/L, n (%)	66 (10,47)	41 (21,1)	<0,001	43 (3,1)	12 (11,1)	<0,001
PCR > 50, n (%)	388/462 (83,9)	119/139 (85,6)	0,64	529/758 (69,7)	65/78 (83,3)	0,012
Plaquetas (<150000 10 ⁶ /L), n (%)						
Dia 1	162/630 (38,4)	59/194 (43,7)	0,27	282/1371 (20,5)	38/108 (35,8)	<0,001
Até dia 4	68/422 (16,1)	29/135 (21,3)	0,15	60/441 (13,6)	12/44 (27,3)	0,01
Leucócitos (>11000 10 ⁶ /L), n (%)						
Dia 1	320/630 (50,7)	121/194 (62,3)	0,004	495/1371 (36,1)	63/108 (58,3)	<0,001
Até dia 4	141/422 (33,4)	61/135 (45,2)	0,01	90/441 (20,4)	13/44 (29,5)	0,15
Bastões (>400 10 ⁶ /L), n (%)						
Dia 1	319/630 (50,6)	124/194 (63,9)	0,001	384/1371 (28,0)	62/108 (57,4)	<0,001
Até dia 4	145/422 (34,4)	61/135 (45,2)	0,02	83/441 (18,8)	17/44 (38,6)	0,002
Neutrófilos (>8000 10 ⁶ /L), n (%)						
Dia 1	326/630 (51,7)	122/194 (62,8)	0,006	502/1371 (36,6)	62/108 (57,4)	<0,001
Até dia 4	136/422 (32,2)	62/135 (45,9)	0,004	85/441 (19,3)	15/44 (34,1)	0,02
Linfócitos (<1000 10 ⁶ /L), n (%)						
Dia 1	294/630 (46,6)	107/194 (55,1)	0,03	440/1371 (32,0)	56/108 (51,8)	<0,001
Até dia 4	115/422 (27,2)	52/135 (38,5)	0,01	91/441 (20,6)	16/44 (36,4)	0,016
Eosinófilos (<50 10 ⁶ /L), n (%)						
Dia 1	280/630 (44,4)	103/194 (53,0)	0,03	470/1371 (34,2)	57/108 (52,7)	<0,001
Até dia 4	103/422 (24,4)	48/135 (35,6)	0,01	74/441 (16,7)	14/44 (31,8)	0,013
Monócitos (<500 10 ⁶ /L), n (%)						
Dia 1	181/630 (28,7)	75/194 (38,7)	0,008	406/1371 (29,6)	36/108 (34,0)	0,34
Até dia 4	57/422 (13,5)	19/135 (14,1)	0,86	67/441 (13,6)	7/44 (15,9)	0,67
RCNL (> 6), n (%)						
Dia 1	401/630 (63,6)	138/194 (71,1)	0,05	553/1371 (40,3)	77/108 (71,2)	<0,001
Até dia 4	166/422 (39,3)	84/135 (62,2)	<0,001	95/441 (21,5)	18/44 (40,9)	0,003

IRAS, infecção relacionada à assistência à saúde; proteína C reativa; RCNL, razão da contagem de neutrófilos-linfócitos; SAPS 3, *Simplified Acute Physiology Score 3*; UTI, unidade de terapia intensiva.

a) Comportamento dos componentes do leucograma em pacientes fora da UTI

Com exceção do gênero masculino e uso prévio de corticoides, sobreviventes e não sobreviventes identificados fora da UTI diferiram em relação a todas as características clínicas. Especificamente, quanto aos componentes do leucograma, apenas a leucocitose persistente e a monocitopenia não apresentaram diferenças entre sobreviventes e não sobreviventes (Tabela 4). Todas as variáveis com diferenças entre os grupos ($p < 0,1$) foram incluídas no modelo de análise multivariada para identificar as características e componentes do leucograma associados à mortalidade (Tabela 5). A análise multivariada foi ajustada para possíveis variáveis confundidoras como idade, SAPS 3, internação cirúrgica, IRAS, hemocultura positiva, uso de noradrenalina e lactato > 2 mmol/L.

Tabela 5 - Análise multivariada por regressão logística apresentando a associação das características dos pacientes com suspeita de sepse dentro e fora da UTI com a mortalidade

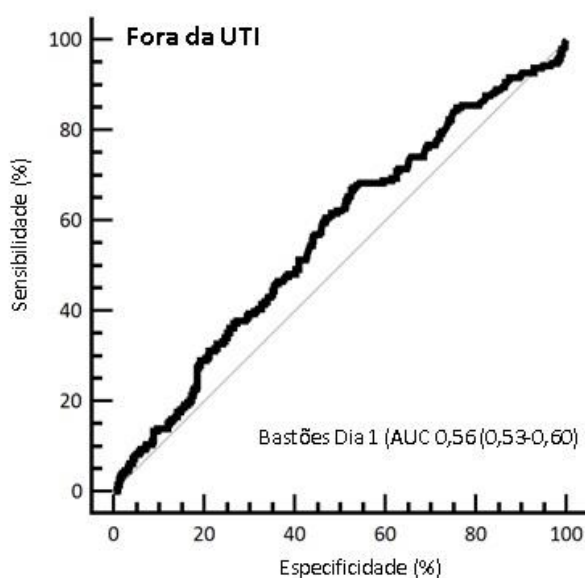
Características	UTI (n=824)		Fora da UTI (n=1479)	
	Univariada OR (IC 95%)	Multivariada OR (IC 95%)	Univariada OR (IC 95%)	Multivariada OR (IC 95%)
Modelo 1 - Dia 1				
Idade > 60 anos, n (%)	2,22 (1,57-3,14)	2,26 (1,54-3,28)	13,20 (6,6-26,34)	10,47 (5,10-21,4)
SAPS 3 > 50, n (%)	2,66 (1,89-3,75)	2,03 (1,39-2,96)	-	-
Internações cirúrgicas, n (%)	0,45 (0,32-0,63)	0,46 (0,32-0,67)	0,24 (0,14-0,41)	0,31 (0,18-0,55)
IRAS, n (%)	1,45 (1,04-2,01)	0,50 (0,34-0,74)	1,90 (1,23-2,93)	0,59 (0,36-0,97)
Hemocultura positiva, n (%)	1,74 (1,02-2,97)	0,91 (0,48-1,70)	3,67 (1,83-7,38)	1,78 (0,77-4,14)
Uso de noradrenalina, n (%)	3,00 (2,01-4,49)	2,59 (1,65-4,07)	8,07 (4,30-15,1)	3,20 (1,48-6,91)
Lactato > 2 mmol/L, n (%)	2,28 (1,49-3,51)	2,17 (1,34-3,52)	3,86 (1,97-7,56)	1,38 (0,58-3,28)
Leucócitos ($> 11.000 \times 10^9/L$), n (%)	1,60 (1,15-2,23)	1,34 (0,72-2,47)	2,47 (1,66-3,68)	1,53 (0,65-3,59)
Bastões ($> 400 \times 10^6/L$), n (%)	1,72 (1,23-2,40)	1,33 (0,90-1,97)	3,46 (2,32-5,16)	2,02 (1,20-3,49)
Neutrófilos ($> 8.000 \times 10^6/L$), n (%)	1,58 (1,13-2,19)	0,94 (0,50-1,76)	2,33 (1,56-3,47)	1,13 (0,47-2,70)
Linfócitos ($< 1.000 \times 10^6/L$), n (%)	1,40 (1,01-1,94)	1,16 (0,75-1,80)	2,27 (1,53-3,37)	1,38 (0,81-2,39)
Eosinófilos ($< 50 \times 10^6/L$), n (%)	1,41 (1,02-1,95)	1,57 (1,07-2,30)	2,14 (1,44-3,17)	1,45 (0,90-2,33)
Monócitos ($< 500 \times 10^6/L$), n (%)	1,56 (1,11-2,18)	1,67 (0,97-2,51)	1,22 (0,80-1,86)	-
RCNL (> 6), n (%)	1,40 (0,99-1,99)	1,00 (0,61-1,63)	3,67 (2,38-5,65)	1,33 (0,70-2,49)
Plaquetas ($< 150.000 \times 10^9/L$), n (%)	1,24 (0,84-1,84)	-	2,09 (1,38-3,17)	1,45 (0,88-2,39)
PCR > 50, n (%)	1,13 (0,66-1,93)	-	2,16 (1,17-4,00)	1,19 (0,75-1,89)
Modelo 2 - Dia 4				
Idade > 60 anos, n (%)	2,52 (1,67-3,65)	2,20 (1,54-3,13)	7,35 (2,84-19,00)	10,1 (5,04-20,4)
SAPS 3 > 50, n (%)	2,17 (1,49-3,18)	2,00 (1,41-2,80)	-	-
Internações cirúrgicas, n (%)	0,44 (0,30-0,65)	0,45 (0,62-0,63)	0,07 (0,02-0,27)	0,32 (0,18-0,55)
IRAS, n (%)	0,69 (0,46-1,00)	0,57 (0,40-0,83)	0,06 (0,03-0,12)	0,56 (0,35-0,90)
Hemocultura positiva, n (%)	1,56 (0,86-2,84)	-	0,90 (0,20-3,99)	-
Uso de noradrenalina, n (%)	1,92 (1,20-3,09)	2,27 (1,47-3,52)	0,60 (0,14-2,62)	-
Lactato > 2 mmol/L, n (%)	1,66 (1,00-2,74)	2,36 (1,51-3,67)	0,37 (0,05-2,80)	-
Leucócitos ($> 11.000 \times 10^9/L$), n (%)	1,64 (1,10-2,43)	1,06 (0,58-2,30)	1,63 (0,82-3,25)	-
Bastões ($> 400 \times 10^6/L$), n (%)	1,57 (1,06-2,33)	1,45 (0,97-2,14)	2,71 (1,41-5,21)	1,82 (0,89-3,75)
Neutrófilos ($> 8.000 \times 10^6/L$), n (%)	1,78 (1,20-2,65)	0,83 (0,41-1,67)	2,16 (1,11-4,21)	1,75 (0,72-4,25)
Linfócitos ($< 1.000 \times 10^6/L$), n (%)	1,67 (1,11-2,51)	1,19 (0,75-1,89)	2,19 (1,14-4,23)	1,37 (0,65-2,89)
Eosinófilos ($< 50 \times 10^6/L$), n (%)	1,71 (1,12-2,59)	1,14 (0,74-1,77)	2,31 (1,17-4,57)	1,29 (0,61-1,64)
Monócitos ($< 500 \times 10^6/L$), n (%)	1,05 (0,59-1,83)	-	1,20 (0,51-2,81)	-
RCNL (> 6), n (%)	2,54 (1,70-3,78)	1,41 (0,89-2,23)	2,52 (1,32-4,79)	0,94 (0,39-2,24)
Plaquetas ($< 150.000 \times 10^9/L$), n (%)	1,42 (0,87-2,31)	-	2,38 (1,16-4,87)	1,62 (0,84-3,12)

IC, intervalo de confiança; IRAS, infecção relacionada à assistência à saúde; OR, Odds Ratio; PCR, proteína C reativa; RCNL, razão da contagem de neutrófilos-linfócitos; SAPS 3, Simplified Acute Physiology Score 3; SOFA, Sequential Organ Failure Assessment; UTI, unidade de terapia intensiva. A análise multivariada foi ajustada para

possíveis variáveis confundidoras como idade, SAPS 3, internação cirúrgica, IRAS, hemocultura positiva, uso de noradrenalina e lactato >2 mmol/L

Idade >60 anos (OR=10,47; IC95%: 5,10-21,4) e uso de noradrenalina (OR=3,20; IC95%: 1,48-6,91) tiveram associação com mortalidade. Dentre os componentes da leucometria, apenas a contagem de bastões >400 x10⁶/L no dia do diagnóstico se associou à mortalidade para pacientes fora da UTI (OR=2,02; IC95%: 1,20-3,49). A capacidade discriminatória dos bastões no dia 1 foi avaliada com a confecção de curva ROC (Figura 2A), sendo considerada baixa (AUROC = 0,56; IC95%: 0,53-0,60).

Figura 2A – Curva ROC do componente do leucograma que melhor se associou à mortalidade nos pacientes com suspeita de sepse internados fora da UTI.

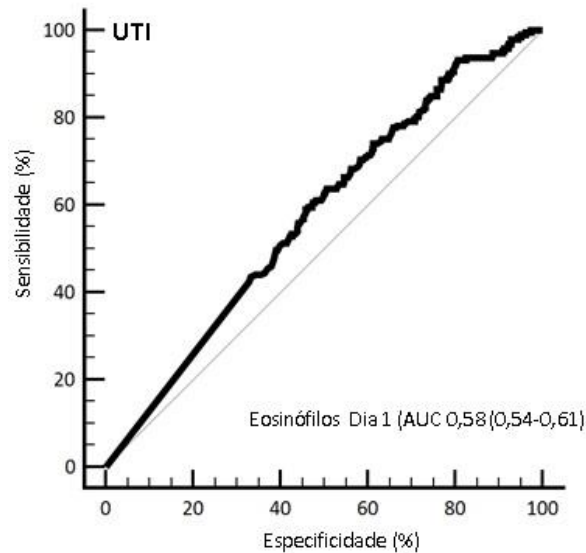


b) Comportamento dos componentes do leucograma em pacientes de UTI

Na comparação das características clínicas e do leucograma entre sobreviventes e não sobreviventes identificados na UTI, selecionamos as seguintes variáveis para a análise multivariada: idade >60 anos, SAPS 3 >50, internação cirúrgica, IRAS, infecção confirmada por hemocultura, uso de noradrenalina e lactato > 2 mmol/L. Dos componentes do leucograma, apenas a monocitopenia persistente não foi introduzida no modelo de multivariada (Tabela 4). As variáveis clínicas que apresentaram maior associação com mortalidade foram: idade >60 anos, SAPS 3 >50, uso de noradrenalina e lactato >2 mmol/L. Dentre os componentes do leucograma, apenas a eosinopenia à admissão (OR=1,57; IC95%: 1,07-2,30) se associou à mortalidade. A análise da área sob a curva ROC para discriminar

sobreviventes e não sobreviventes na UTI constatou uma baixa capacidade discriminatória dos eosinófilos no dia 1 (AUROC = 0,58; IC95%: 0,54-0,61; Figura 2B).

Figura 2B - Curva ROC do componente do leucograma que melhor se associou à mortalidade nos pacientes com suspeita de sepse internados na UTI.



9.2.2 Pacientes com suspeita de infecção não complicada

9.2.2.1 Comparação entre sobreviventes e não sobreviventes

A tabela 6 apresenta as principais características clínico-demográficas e componentes da leucometria dos sobreviventes e não sobreviventes com suspeita de infecção não complicada.

Tabela 6 - Comparação das características clínicas e demográficas dos sobreviventes e não sobreviventes com suspeita de infecção não complicada, identificados dentro e fora da UTI.

Características	Na UTI (n=100)		p	Fora da UTI (n=1.946)		p
	Sobreviventes (n=71)	Não sobreviventes (n=29)		Sobreviventes (n=1.860)	Não sobreviventes (n=86)	
Idade > 60 anos, n (%)	43 (60,5)	24 (82,7)	0,03	764 (41,0)	68 (79,0)	<0,001
Sexo masculino, n (%)	37 (52,1)	11 (37,9)	0,19	801 (43,0)	32 (37,2)	0,28
SAPS 3 > 50, n (%)	20 (28,1)	15 (51,7)	0,02	-	-	-
Internações cirúrgicas, n (%)	49 (69,0)	12 (41,3)	0,01	556 (29,8)	18 (20,9)	0,07
Uso prévio de corticoide, n (%)	19 (26,7)	6 (20,6)	0,52	338 (18,1)	22 (25,5)	0,08
IRAS, n (%)	20 (28,2)	6 (20,7)	0,43	178 (9,6)	25 (29,0)	<0,001
Hemocultura positiva, n (%)	4	0 (0)	-	34 (1,8)	2 (2,3)	0,73
Noradrenalina, n (%)	0 (0)	0 (0)	-	-	-	-
Lactato > 2 mmol/L, n (%)	-	-	-	-	-	-
PCR > 50, n (%)	41/49 (83,6)	16/23 (69,5)	0,16	805/1252 (64,2)	41/57 (71,9)	0,23
Plaquetas (<150000 10 ⁶ /L), n (%)						
Dia 1	14/71 (19,7)	6/29 (20,7)	0,91	290/1860 (15,6)	12/86 (14,0)	0,68
Até dia 4	9/47 (19,1)	7/18 (38,9)	0,10	59/485 (8,3)	3/36 (12,1)	0,49
Leucócitos (>11000 10 ⁶ /L), n (%)						
Dia 1	32/71 (45,0)	17/29 (58,6)	0,21	623/1860 (33,4)	34/86 (39,5)	0,24
Até dia 4	25/47 (53,1)	10/18 (55,5)	0,86	89/485 (18,3)	4/36 (11,1)	0,27
Bastões (>400 10 ⁶ /L), n (%)						
Dia 1	31/71 (43,6)	11/29 (37,9)	0,59	472/1860 (25,3)	39/86 (45,3)	<0,001
Até dia 4	24/47 (51,0)	5/18 (27,7)	0,10	90/485 (18,5)	5/36 (13,9)	0,48
Neutrófilos (>8000 10 ⁶ /L), n (%)						
Dia 1	35/71 (49,2)	20/29 (68,9)	0,07	627/1860 (33,7)	37/86 (43,0)	0,07
Até dia 4	25/47 (53,1)	7/18 (38,8)	0,30	85/485 (17,5)	3/36 (8,3)	0,15
Linfócitos (<1000 10 ⁶ /L), n (%)						
Dia 1	43/71 (60,5)	15/29 (51,7)	0,41	486/1860 (26,1)	49/86 (56,9)	<0,001
Até dia 4	22/47 (46,8)	7/18 (38,8)	0,56	90/485 (18,5)	7/36 (19,4)	0,89
Eosinófilos (<50 10 ⁶ /L), n (%)						
Dia 1	33/71 (46,4)	16/29 (55,1)	0,43	675/1860 (36,2)	42/86 (48,8)	0,01
Até dia 4	21/47 (44,6)	7/18 (38,8)	0,67	97/485 (20,0)	4/36 (11,1)	0,19
Monócitos (<500 10 ⁶ /L), n (%)						
Dia 1	25/71 (35,2)	13/29 (44,8)	0,36	459/1860 (24,6)	18/86 (20,1)	0,43
Até dia 4	18/47 (38,3)	5/18 (27,8)	0,43	80/485 (16,5)	3/36 (19,4)	0,19
RCNL (> 6), n (%)						
Dia 1	50/71 (70,4)	19/29 (65,5)	0,63	679/1860 (36,5)	54/86 (62,7)	<0,001
Até dia 4	27/47 (57,4)	10/18 (55,5)	0,89	94/485 (19,6)	6/36 (16,7)	0,68

IRAS, infecção relacionada à assistência à saúde; PCR, proteína C reativa; RCNL, razão da contagem de neutrófilos-linfócitos; SAPS 3, *Simplified Acute Physiology Score 3*; UTI, unidade de terapia intensiva.

a) Comportamento dos componentes do leucograma em pacientes fora da UTI

Idade >60 anos e suspeita de IRAS foram as características clínicas que diferiram entre sobreviventes e não sobreviventes identificados fora da UTI. Dentre os componentes do leucograma, os pacientes fora da UTI diferiram com relação à bastonetose ($p<0,001$), linfopenia ($p<0,001$), eosinopenia ($p=0,01$) e RCNL > 6 ($p<0,001$), todas no Dia 1 da suspeita de infecção não complicada (Tabela 5). Essas variáveis foram incluídas no modelo de análise multivariada para identificar as características e componentes do leucograma associados à mortalidade (Tabela 7).

Tabela 7 - Análise multivariada por regressão logística apresentando a associação das características dos pacientes com suspeita de infecção não complicada, identificados fora da UTI, com a mortalidade.

Características	Fora da UTI (n=1946)	
	Univariada OR (IC 95%)	Multivariada OR (IC 95%)
Modelo 1 - Dia 1		
Idade > 60 anos, n (%)	5,41 (3,19-9,18)	5,18 (3,08-8,69)
Internações cirúrgicas, n (%)	0,62 (0,36-1,05)	0,84 (0,50-1,40)
IRAS, n (%)	3,87 (2,37-6,32)	1,61 (0,81-3,12)
Uso prévio de corticóide, n (%)	1,54 (0,94-2,54)	0,74 (0,41-1,35)
Bastões (>400 x10 ⁶ /L), n (%)	2,44 (1,57-3,77)	0,69 (0,38-1,23)
Neutrófilos (>8.000 x10 ⁶ /L), n (%)	1,48 (0,95-2,30)	1,07 (0,59-1,94)
Linfócitos (<1.000 x10 ⁶ /L), n (%)	3,74 (2,41-5,80)	0,79 (0,44-1,41)
Eosinófilos (<50 x10 ⁶ /L), n (%)	1,67 (1,08-2,58)	1,38 (0,84-2,26)
RCNL (> 6), n (%)	2,93 (1,87-4,59)	1,33 (0,71-2,39)

IC, intervalo de confiança; IRAS, infecção relacionada à assistência à saúde; OR, *Odds Ratio*; PCR, proteína C reativa; RCNL, razão da contagem de neutrófilos-linfócitos; UTI, unidade de terapia intensiva. A análise multivariada foi ajustada para possíveis variáveis confundidoras como idade, internação cirúrgica, IRAS e uso prévio de corticoide.

Somente a idade >60 anos (OR=5,18; IC95%: 3,08-8,69) apresentou associação com mortalidade para os pacientes identificados fora da UTI com suspeita de infecção não complicada. Nenhum dos componentes do leucograma foi associado à mortalidade para esse grupo e, portanto, nenhuma curva ROC foi construída.

b) Comportamento dos componentes do leucograma em pacientes de UTI

Na comparação das características clínicas entre sobreviventes e não sobreviventes identificados na UTI houve diferença em relação à idade >60 anos (p=0,03), SAPS3 >50 (p=0,02) e internação cirúrgica (p=0,01). Não foi realizada a análise multivariada para esse grupo, pois nenhuma alteração em componentes do leucograma mostrou diferenças entre sobreviventes e não sobreviventes na análise univariada, tanto no dia do diagnóstico, quanto com relação à persistência da alteração. Apesar de dispor de p=0,07, a neutrofilia no Dia 1 não teve desempenho satisfatório na análise univariada (OR=2,28; IC95%: 0,91-5,70) para que fosse testada na análise multivariada.

9.3 APÊNDICE C: CARTA DE ANUÊNCIA

DECLARAÇÃO DE INSTITUIÇÃO CO-PARTICIPANTE

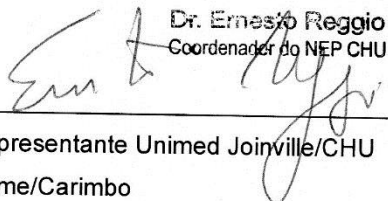
Joinville, 21 de agosto de 2017

Declaramos para os devidos fins que concordamos com o desenvolvimento do projeto de Mestrado intitulado "ANÁLISE DO LEUCOGRAMA COMO PREDITOR DE MORTALIDADE NA INFECÇÃO PRESUMIDA E NA SEPSE", sob a orientação do Prof. Dr. Paulo Henrique Condeixa de França (Programa de Pós-Graduação em Saúde e Meio Ambiente da Universidade da Região de Joinville – UNIVILLE) e do Dr. Glauco Adrieno Westphal, nas dependências do CENTRO HOSPITALAR UNIMED JOINVILLE, tão logo o projeto seja aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa da UNIVILLE, até seu final previsto para o segundo semestre de 2018.

Estamos cientes de que não haverá participantes de pesquisa envolvidos diretamente, e o estudo será baseado em informações coletadas em banco de dados sem a identificação dos indivíduos. Os pesquisadores devem cumprir o que determina a Resolução CNS 466/2012 e complementares, e garantir o sigilo e a privacidade quanto aos dados confidenciais envolvidos na pesquisa.

Concordamos que os resultados deste estudo poderão ser apresentados por escrito ou oralmente em congressos e/ou revistas científicas, de maneira totalmente anônima.

Atenciosamente,


Dr. Ernesto Reggio
Coordenador do NEP CHU

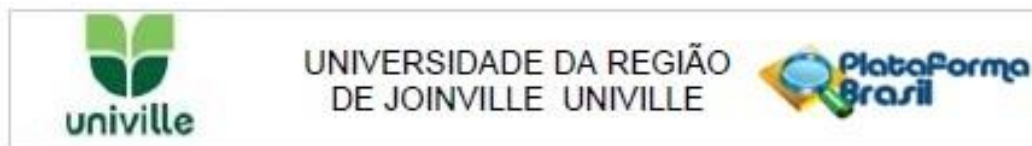
Representante Unimed Joinville/CHU

Nome/Carimbo

CNPJ: 82.602.327/0001.06

10 ANEXOS

10.1 ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UNIVILLE



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ANÁLISE DO LEUCOGRAMA COMO PREDITOR DE MORTALIDADE NA INFECÇÃO PRESUMIDA E NA SEPSE

Pesquisador: JULIANA STEFFEN DOS SANTOS

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 77216717.1.0000.5366

Instituição Proponente: FUNDAÇÃO EDUCACIONAL DA REGIÃO DE JOINVILLE - UNIVILLE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.383.873

Apresentação do Projeto:

A sepse está se tornando uma doença cada vez mais expressiva em todo o mundo, considerando que há um aumento da população suscetível ao desenvolvimento de infecções graves – como idosos e imunossuprimidos, além do crescimento da resistência bacteriana (ILAS - Instituto Latino Americano da Sepse, 2016). No Brasil, quase 30% dos leitos de UTI são ocupados por pacientes com sepse e choque séptico, e a letalidade chega a 55% (ILAS, 2017). O custo desses pacientes para o sistema de saúde é alto, principalmente por, na sua maioria, necessitarem do suporte avançado de uma UTI (SOGAYAR et al., 2008).

Segundo os estudos mais recentes, o diagnóstico precoce e preciso da sepse define o tratamento a ser instituído, que quando precocemente iniciado permite diminuições significativas da mortalidade (RHODES et al., 2017).

A pretensão dos pesquisadores é investigar se as alterações nas contagens diferenciais de leucócitos podem auxiliar na predição de óbito em pacientes com infecção presumida e na sepse.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Geral

Endereço: Rua Paulo Maischitzki, nº 10. Bloco B, Sala 117, campus Bom Retiro
Bairro: Zona Industrial CEP: 89.219-710
UF: SC Município: JOINVILLE
Telefone: (47)3461-9235 E-mail: comitetic@univille.br

Continuação do Parecer: 2.383.673

Avaliar se alterações nas contagens de eosinófilos, neutrófilos e linfócitos podem prever a ocorrência de óbito entre pacientes com infecção presumida e na sepse.

Objetivos Específicos

- Analisar e comparar contagens de neutrófilos, eosinófilos e linfócitos em diferentes grupos de pacientes: infecção e sepse (com e sem bacteremia), internados na UTI e fora da UTI;
- Avaliar o comportamento das contagens diárias de neutrófilos, eosinófilos e linfócitos ao longo dos primeiros 15 dias do diagnóstico de sepse em sobreviventes e não-sobreviventes.
- Relacionar as contagens leucocitárias com as dosagens de outros biomarcadores como: proteína C reativa (PCR), contagem de plaquetas e lactato sérico;
- Correlacionar as contagens leucocitárias diferenciais e os desfechos de acordo com os microrganismos encontrados nas hemoculturas positivas.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os proponentes afirmam que riscos da pesquisa aos participantes são mínimos e referem-se exclusivamente à quebra do sigilo, visto que os dados serão extraídos de banco de dados codificados, porém não há a identificação dos pacientes. O uso dos dados será feito mediante autorização da instituição co-participante – Centro Hospitalar Unimed Joinville (Apêndice A - Termo de Anuência).

Ao final de cinco anos após o término do estudo, todos os registros eletrônicos e impressos serão apropriadamente destruídos, garantindo-se a continuidade do anonimato dos pacientes. Toda publicação ou divulgação associada à pesquisa será realizada sem a identificação dos pacientes, mantendo-se a identidade de cada indivíduo em sigilo absoluto.

Os benefícios da pesquisa são indiretos, visto que objetiva o entendimento e a possibilidade de prever o desfecho clínico em pacientes críticos, baseando-se em uma ferramenta barata e acessível como o hemograma, possibilitando decisões terapêuticas mais acertadas e rápidas que podem salvar vidas. Os participantes não terão benefício direto, pois as análises serão realizadas retrospectivamente e não serão gerados resultados individualizados relevantes para a conduta clínica.

Espera-se como resultados, por meio da análise retrospectiva de dados em grupos de pacientes

Endereço: Rua Paulo Maischitzki, n° 10, Bloco B, Sala 117, campus Bom Retiro
Bairro: Zona Industrial CEP: 89.219-710
UF: SC Município: JOINVILLE
Telefone: (47)3461-9235 E-mail: combetica@univille.br

com diferentes condições clínicas, encontrar uma relação entre as contagens elevadas de neutrófilos e diminuídas de eosinófilos e linfócitos com um desfecho clínico desfavorável em pacientes com infecção presumida e sepse. Além disso, pretende-se elucidar a utilização das variações nas contagens absolutas de neutrófilos, eosinófilos e linfócitos como preditores de óbito em pacientes com infecção presumida e na sepse.

Como critério de inclusão, serão incluídos todos os pacientes adultos (18 anos) internados no hospital, sendo separados de acordo com o local da internação (na UTI e fora da UTI) além de classificados conforme as definições abaixo:

1. Infecção presumida: definida pelo mesmo critério usado nas definições do Sepsis-3, sendo: "primeiro episódio de suspeita de infecção, identificado como a combinação de antibióticos (orais ou parenterais) e cultura de quaisquer fluidos corporais. É necessário que a combinação de cultura e início dos antibióticos aconteça em um determinado período de tempo. Se o antibiótico foi iniciado antes, a amostra para cultura deve ser coletada em até 24 horas. Se a amostra foi coletada antes, o antibiótico deve ter sido administrado em até 72 horas. O início da infecção é definido como o momento em que o primeiro destes dois eventos ocorrer.

2. Sepse: identificada pela presença de infecção presumida combinada à disfunção orgânica, conforme o Surviving Sepsis Campaign (RHODES et al., 2017) referente às definições do Sepsis-3 (SINGER et al., 2016).

Serão excluídos da análise, todos os indivíduos com diagnóstico de doenças hematológicas ou imunológicas, em tratamento quimioterápico, em uso de corticóides ou que não tenham dados suficientes (um único hemograma, por exemplo).

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um estudo retrospectivo transversal que avaliará o banco de dados composto por pacientes internados no Centro Hospitalar Unimed (CHU) de Joinville – SC no período de janeiro de 2013 a julho de 2017. Os principais desfechos avaliados serão: mortalidade (após 28 dias e um ano), mortalidade com admissão na UTI, e risco de sepse. Os dados serão selecionados e extraídos do Sistema de Gestão Hospitalar (Philips TASY, Amsterdã, Holanda) sem a identificação do paciente, e posteriormente transferidos a uma planilha eletrônica Excel (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, EUA) para análise subsequente. Os dados em branco ou inconsistências serão desconsiderados para análise.

A análise e a discussão dos resultados, serão específicas ao que o estudo requer, como as



UNIVERSIDADE DA REGIÃO
DE JOINVILLE UNIVILLE



Continuação do Parecer: 2.383.873

características clínicas e demográficas e avaliações laboratoriais.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Consta que estudo somente será realizado após a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa cumprindo os princípios éticos contidos na Resolução 466, de 2012, e demais diretrizes do Conselho Nacional de Saúde. Os pesquisadores solicitam a dispensa da obtenção do consentimento livre e esclarecido individual, por tratar-se de um estudo observacional retrospectivo e que não implica em mudanças da rotina assistencial dos participantes.

Os demais documentos cumprem as exigências: folha de rosto, completa, declaração de anuência da instituição co-participante, orçamento declarado, sendo as despesas de responsabilidade dos participantes e cronograma exequível, com o início da coleta de dados para o mês de novembro e o término da pesquisa no ano de 2019, ocasião da defesa da dissertação.

Recomendações:

Ao finalizar a pesquisa, o (a) pesquisador (a) responsável deve enviar ao Comitê de Ética, por meio do sistema Plataforma Brasil, o Relatório Final (modelo de documento na página do CEP no sítio da Univille Universidade).

Segundo a Resolução 466/12, no item

XI- DO PESQUISADOR RESPONSÁVEL

XI.2 - Cabe ao pesquisador:

d) Elaborar e apresentar o relatório final;

Modelo de relatório para download na página do CEP no sítio da Univille Universidade.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto "ANÁLISE DO LEUCOGRAMA COMO PREDITOR DE MORTALIDADE NA INFECÇÃO PRESUMIDA E NA SEPSE", sob CAAE "77216717.1.0000.5366" do (a) pesquisador(a) "JULIANA STEFFEN DOS SANTOS", de acordo com a Resolução CNS 466/12 e complementares foi

Endereço: Rua Paulo Malschitzki, nº 10. Bloco B, Sala 117. campus Bom Retiro
Bairro: Zona Industrial CEP: 89.219-710
UF: SC Município: JOINVILLE
Telefone: (47)3461-9235 E-mail: cometetica@univille.br

Página 04 de 05

Continuação do Parecer: 2.383.873

considerado APROVADO após análise.

Informamos que após leitura do parecer, é imprescindível a leitura do item "O Parecer do CEP" na página do Comitê no sítio da Univille, pois os procedimentos seguintes, no que se refere ao enquadramento do protocolo, estão disponíveis na página. Segue o link de acesso <http://www.univille.edu.br/status-parecer/645062>

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade da Região de Joinville - Univille, de acordo com as atribuições definidas na Res. CNS 466/12, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_982490.pdf	21/09/2017 17:12:17		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_MSMA_Juliana_Steffen_dos_Santos_CEP.doc	21/09/2017 17:08:30	JULIANA STEFFEN DOS SANTOS	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	anuencia.jpg	19/09/2017 16:34:37	JULIANA STEFFEN DOS SANTOS	Aceito
Folha de Rosto	Folha_rosto_assinada.pdf	08/09/2017 15:04:30	JULIANA STEFFEN DOS SANTOS	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

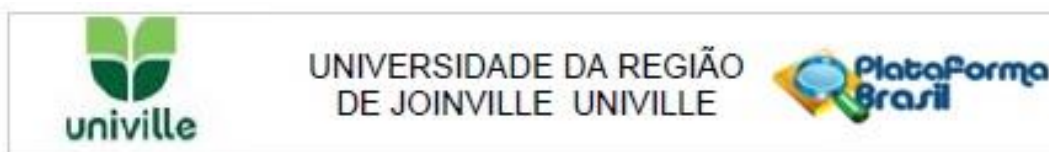
Não

JOINVILLE, 16 de Novembro de 2017

Assinado por:
Marcia Luciane Lange Silveira
(Coordenador)

Endereço: Rua Paulo Malschitzki, n° 10. Bloco B, Sala 117. campus Bom Retiro
Bairro: Zona Industrial CEP: 89.219-710
UF: SC Município: JOINVILLE
Telefone: (47)3461-9235 E-mail: comitetica@univille.br

10.2 ANEXO B – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UNIVILLE – EMENDA.



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: ANÁLISE DO LEUCOGRAMA COMO PREDITOR DE MORTALIDADE NA INFECÇÃO PRESUMIDA E NA SEPSE

Pesquisador: JULIANA STEFFEN DOS SANTOS

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 77216717.1.0000.5368

Instituição Proponente: FUNDACAO EDUCACIONAL DA REGIAO DE JOINVILLE - UNIVILLE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.965.652

Apresentação do Projeto:

Este projeto de pesquisa está vinculado a Pós Graduação em Saúde e Meio Ambiente da Univille, será realizado pela mestrandia Juliana Steffen dos Santos orientada pelos professores Paulo Henrique Condeixa de França e Glauco Adriano Westphal, tem como título na emenda do projeto Análise do leucograma como preditor de mortalidade na infecção presumida e na sepse.

Na análise do título da pesquisa, há similaridade entre os documentos encaminhados na versão original, aprovada por este comitê, e o documento 'PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1037417_E1' encaminhado para análise como emenda.

A sepse é uma condição grave e de extrema importância no atendimento hospitalar de emergência, por isso, quanto menor o tempo para o diagnóstico e a implementação do tratamento, maiores são as chances de sobrevivência do paciente. Observando o padrão de resposta fisiológica ao estresse imposto ao organismo humano, por meio de uma ferramenta simples e acessível que é o hemograma, pode-se auxiliar no diagnóstico precoce e tratamento precoce de doenças graves. A pesquisa objetiva avaliar se alterações nas contagens de eosinófilos, neutrófilos e linfócitos podem auxiliar na predição de óbito entre pacientes com infecção presumida e na sepse. O estudo será retrospectivo transversal, e avaliará o banco de dados composto por pacientes internados no Centro Hospitalar Unimed (CHU) de Joinville – SC no período de janeiro de 2013 a julho de 2017.

Endereço: Rua Paulo Malschitzki, n° 10. Bloco B, Sala 119, campus Bom Retiro
Bairro: Zona Industrial **CEP:** 89.219-710
UF: SC **Município:** JOINVILLE
Telefone: (47)3461-9235 **E-mail:** comitetic@univille.br

Continuação do Parecer: 2.965.652

Os principais desfechos avaliados serão: mortalidade (após 28 dias e um ano), mortalidade com admissão na UTI, e risco de sepse.

Objetivo da Pesquisa:

No documento 'PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1037417_E1' é apresentado como objetivo geral Avaliar se alterações nas contagens de eosinófilos, neutrófilos e linfócitos podem prever a ocorrência de óbito entre pacientes com infecção presumida e na sepse.

Na análise do objetivo geral da pesquisa, há similaridade entre os documentos encaminhados na versão original, aprovada por este comitê, e o documento 'PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1037417_E1' encaminhado para análise como emenda.

No documento 'PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1037417_E1' são apresentados como objetivos específicos:

- Analisar e comparar contagens de neutrófilos, eosinófilos e linfócitos em diferentes grupos de pacientes: infecção e sepse (com e sem bacteremia), internados na UTI e fora da UTI;
- Avaliar o comportamento das contagens diárias de neutrófilos, eosinófilos e linfócitos ao longo dos primeiros 15 dias do diagnóstico de sepse em sobreviventes e não-sobreviventes.
- Relacionar as contagens leucocitárias com as dosagens de outros biomarcadores como: proteína C reativa (PCR), contagem de plaquetas e lactato sérico;
- Correlacionar as contagens leucocitárias diferenciais e os desfechos de acordo com os microrganismos encontrados nas hemoculturas positivas.

Na análise dos objetivos específicos da pesquisa, há similaridade entre os documentos encaminhados na versão original, aprovada por este comitê, e o documento 'PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1037417_E1' encaminhado para análise como emenda.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A pesquisadora informa que os riscos aos participantes desta pesquisa serão mínimos e referem-se exclusivamente à quebra do sigilo, visto que os dados serão extraídos de banco de dados codificados, não havendo a identificação dos pacientes. O uso dos dados será feito mediante autorização da instituição co-participante – Centro Hospitalar Unimed Joinville. Ao final de cinco anos após o término do estudo, todos os registros eletrônicos e impressos serão apropriadamente destruídos, garantindo-se a continuidade do anonimato dos pacientes. Toda publicação ou divulgação associada à pesquisa será realizada sem a identificação dos pacientes, mantendo-se a identidade de cada indivíduo em sigilo absoluto.

Endereço: Rua Paulo Malschitzki, n° 10, Bloco B, Sala 119, campus Bom Retiro
Bairro: Zona Industrial CEP: 89.219-710
UF: SC Município: JOINVILLE
Telefone: (47)3461-9235 E-mail: comitetic@univille.br



Quanto aos benefícios, a pesquisadora relata que os benefícios da pesquisa são indiretos, visto que objetiva o entendimento e a possibilidade de prever o desfecho clínico em pacientes críticos, baseando-se em uma ferramenta barata e acessível como o hemograma, possibilitando decisões terapêuticas mais acertadas e rápidas que podem salvar vidas. Os participantes não terão benefício direto, pois as análises serão realizadas retrospectivamente e não serão gerados resultados individualizados relevantes para a conduta clínica.

Todos os documentos apresentados são similares em relação aos riscos e benefícios da pesquisa.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O estudo será desenvolvido pela mestrandia Juliana Steffen dos Santos orientada pelos professores Paulo Henrique Condeixa de França e Glauco Adriano Westphal.

O pesquisador informa que serão incluídos na pesquisa (critério de inclusão) todos os pacientes adultos (18 anos) internados no hospital sendo separados de acordo com o local da internação (na UTI e fora da UTI) além de classificados conforme as definições: Infecção presumida: definida pelo mesmo critério usado nas definições do Sepsis-3; Sepse: identificada pela presença de infecção presumida combinada à disfunção orgânica, conforme o Surviving Sepsis Campaign referente às definições do Sepsis-3.

Os pacientes serão agrupados em grupo Infecção – pacientes com infecção presumida, conforme previamente definido. Grupo Sepse – pacientes com evidências clínicas de sepse ou choque séptico e sem comprovação microbiológica da bacteremia. Grupo Bacteremia – pacientes com evidências de sepse ou choque séptico que apresentam bacteremia comprovada pela presença de uma mesma bactéria em duas amostras de hemocultura. Serão excluídos da análise todos os indivíduos com diagnóstico de doenças hematológicas ou imunológicas, em tratamento quimioterápico, em uso de corticóides ou que não tenham dados suficientes (um único hemograma, por exemplo).

Todos os documentos apresentados são similares em relação aos critérios de inclusão e exclusão dos participantes da pesquisa.

Estudo retrospectivo transversal que avaliará o banco de dados composto por pacientes internados no Centro Hospitalar Unimed (CHU) de Joinville– SC no período de janeiro de 2013 a dezembro de 2017. Os principais desfechos avaliados serão: mortalidade (após 28 dias e um ano), mortalidade com admissão na UTI, e risco de sepse. Os pacientes serão agrupados da seguinte maneira: Grupo Infecção – pacientes com infecção presumida - primeiro episódio de suspeita de infecção,

Endereço: Rua Paulo Malschitzki, nº 10. Bloco B, Sala 119. campus Bom Retiro
Bairro: Zona Industrial CEP: 89.219-710
UF: SC Município: JOINVILLE
Telefone: (47)3461-9235 E-mail: comitetica@univille.br

identificado como a combinação de antibióticos (orais ou parenterais) e cultura de quaisquer fluidos corporais; Grupo Sepsis – pacientes com evidências clínicas de sepsis ou choque séptico e sem comprovação microbiológica da bacteremia; Grupo Bacteremia – pacientes com evidências de sepsis ou choque séptico que apresentam bacteremia comprovada pela presença de uma mesma bactéria em duas amostras de hemocultura. Serão coletadas variáveis como sexo, idade, Escore Fisiológico Agudo Simplificado (SAPS 3), diagnóstico de admissão, comorbidades, sinais vitais, leucograma, plaquetas, proteína C reativa, lactato sérico, creatinina, bilirrubinas, tempo de protrombina (TAP), resultados de hemoculturas, presença de SIRS, sepsis ou choque séptico, tempo de permanência na UTI, tempo de permanência hospitalar e mortalidade. Os sinais vitais e o leucograma selecionados para análise serão aqueles com piores valores obtidos dentro de um intervalo de 24 horas a partir da definição de infecção presumida (momento zero). A capacidade preditiva de óbito das diferentes séries leucocitárias será avaliada nos pacientes com infecção presumida e nos sépticos. Para realização do hemograma terá sido realizada a coleta do sangue em tubos contendo anticoagulante no momento do diagnóstico de infecção, sepsis ou choque séptico, conforme a prática rotineira. A contagem total e diferencial de leucócitos terá sido realizada de forma automatizada pelo analisador hematológico Sysmex XN-1000 ou KX-21 (Sysmex Corporation). Nesta pesquisa, além da contagem diferencial das séries leucocitárias, se estabelecerá a relação entre a contagem de neutrófilos e linfócitos, conhecida como neutrophil-lymphocyte count ratio (NLCR) (ZAHOREC, 2001). Com relação às hemoculturas, duas amostras de sangue terão sido obtidas de cada paciente identificado pelo protocolo institucional de triagem de pacientes sépticos, no momento em que se estabeleceu a suspeita do quadro séptico, e incubadas pelo período mínimo de cinco dias em equipamento automatizado (BacT/ALERT, bioMérieux, ou Bactec, Becton Dickinson). As hemoculturas terão sido consideradas positivas sempre que houvesse crescimento de uma mesma bactéria nas duas amostras de sangue cultivado. A identificação de Estafilococo coagulase negativo será definida como contaminação e desconsiderada para o estudo. As dosagens de proteína C reativa, lactato sérico, bilirrubinas e creatinina terão sido realizadas na rotina laboratorial, em equipamento automatizado Vitros 5600 (Ortho Clinical Diagnostics). O tempo de Protrombina (TAP) terá sido realizado em equipamento automatizado CA560 (Sysmex Corporation) ou ACL Elite Pro (Werfen).

É mencionado que os dados oriundos da pesquisa ficarão sob posse e guarda da pesquisadora responsável e a forma de descarte. É apresentada a metodologia de análise dos dados coletados e os resultados esperados. Os custos da pesquisa são informados (R\$ 750,00) e a forma de



financiamento é apresentada, sendo descrito como financiamento próprio.

Quanto ao cronograma, é informado no documento 'PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1037417_E1', documento encaminhado como emenda ao projeto original, que a coleta de dados será realizada no mês de novembro de 2018 e o projeto encerra em março de 2019.

Não há discrepância entre os documentos apresentados, com exceção ao tempo final de coleta de dados. Originalmente, o projeto faria a coleta de informações retrospectivas de pacientes adultos internados no hospital e classificados pelos critérios de inclusão até julho de 2017 e, o motivo da emenda, é a prorrogação de coleta de dados até dezembro de 2017.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

A Folha de Rosto apresentada está preenchida corretamente, sendo este documento o mesmo enviado no ano de 2017.

A pesquisadora solicitou a dispensa do TCLE e justifica esta solicitação em função dos dados serem coletados nos prontuários, ou seja, não haverá contato com os pacientes. Solicitação aceita por este Comitê.

O pesquisador apresentou a carta de anuência do Centro Hospitalar Unimed Joinville, devidamente assinada, com data de 18 de setembro de 2018, onde consta a informação de autorização da mudança do tempo de coleta de dados para dezembro de 2017.

A pesquisadora apresentou carta de emenda onde informa que o objetivo exclusivo da emenda é a extensão do período de coleta retrospectiva de dados, que será realizada com dados de janeiro de 2013 a dezembro de 2017, mantendo-se a não identificação dos participantes da pesquisa em todas as etapas. Também informa que a hipótese, os métodos e todos os objetivos da pesquisa não foram alterados.

Recomendações:

Ao finalizar a pesquisa, o (a) pesquisador (a) responsável deve enviar ao Comitê de Ética, por meio do sistema Plataforma Brasil, o Relatório Final (modelo de documento na página do CEP no site da Univille Universidade).

Segundo a Resolução 466/12, no item

XI- DO PESQUISADOR RESPONSÁVEL

Endereço: Rua Paulo Malschitzki, n° 10, Bloco B, Sala 119, campus Bom Retiro
Bairro: Zona Industrial CEP: 89.219-710
UF: SC Município: JOINVILLE
Telefone: (47)3461-9235 E-mail: comitetica@univille.br

Continuação do Parecer: 2.985.862

XI.2 - Cabe ao pesquisador:

d) Elaborar e apresentar o relatório final;

Modelo de relatório para download na página do CEP no sítio da Univille Universidade.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto "ANÁLISE DO LEUCOGRAMA COMO PREDITOR DE MORTALIDADE NA INFECÇÃO PRESUMIDA E NA SEPSE", sob CAAE "77216717.1.0000.5366" do (a) pesquisador(a) "JULIANA STEFFEN DOS SANTOS", de acordo com a Resolução CNS 466/12 e complementares foi considerado APROVADO após análise.

Informamos que após leitura do parecer, é imprescindível a leitura do item "O Parecer do CEP" na página do Comitê no sítio da Univille, pois os procedimentos seguintes, no que se refere ao enquadramento do protocolo, estão disponíveis na página. Segue o link de acesso <http://www.univille.edu.br/pt-BR/a-univille/proreitorias/prppg/setores/area-pesquisa/comite-etica-pesquisa/status-parecer/645062>

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade da Região de Joinville - Univille, de acordo com as atribuições definidas na Res. CNS 466/12, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1037417_E1.pdf	20/09/2018 22:45:27		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Anuencia_nova.jpg	20/09/2018 22:44:51	JULIANA STEFFEN DOS SANTOS	Aceito
Outros	Carta_Emenda.pdf	20/09/2018 22:28:32	JULIANA STEFFEN DOS SANTOS	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_MSMA_Juliana_Steffen_dos_Santos_CEP_Emenda.pdf	20/09/2018 19:06:05	JULIANA STEFFEN DOS SANTOS	Aceito
Folha de Rosto	Folha_rosto_assinada.pdf	08/09/2017 15:04:30	JULIANA STEFFEN DOS SANTOS	Aceito

Endereço: Rua Paulo Malschitzki, n° 10, Bloco B, Sala 119, campus Bom Retiro
Bairro: Zona Industrial CEP: 89.219-710
UF: SC Município: JOINVILLE
Telefone: (47)3461-9235 E-mail: comitetic@univille.br



UNIVERSIDADE DA REGIÃO
DE JOINVILLE UNIVILLE



Continuação do Parecer: 2.995.652

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

JOINVILLE, 17 de Outubro de 2018

Assinado por:

Marcia Luciane Lange Silveira
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Paulo Malschitzki, n° 10. Bloco B, Sala 119. campus Bom Retiro
Bairro: Zona Industrial **CEP:** 89.219-710
UF: SC **Município:** JOINVILLE
Telefone: (47)3461-9235 **E-mail:** comiteta@univille.br

Página 07 de 07

10.3 ANEXO C – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO À REVISTA

Intensive Care Medicine

Leukogram analysis as a predictor of mortality in patients with presumed infection

--Manuscript Draft--

Manuscript Number:	ICME-D-19-01423	
Full Title:	Leukogram analysis as a predictor of mortality in patients with presumed infection	
Article Type:	Original	
Funding Information:	Research Support Fund from the University of Region of Joinville (IRAS2)	Dr. Paulo Henrique Condeixa França
Abstract:	<p>Purpose: Assess leukocyte series as to the prediction of death risk for patients with presumed infection.</p> <p>Methods: Retrospective study of 4,349 adult patients with presumed infection admitted in and out of the intensive care unit (ICU). Clinical and laboratory characteristics, including leukogram, were analyzed. Multivariate analysis and areas under the ROC curve (AUROC) determined the association of leukocyte alterations on the first and fourth day after suspected infection with the mortality outcome.</p> <p>Results: Overall hospital mortality was 9.6% (ICU: 24.2%, Outside ICU: 5.7%). Bands $>400 \times 10^6 /L$ (OR 2.16; 95%CI 1.49-3.13) and lymphocytes $<1,000 \times 10^6 /L$ (OR 1.73; 95%CI 1.19-2.51) on the day of diagnosis, as well as neutrophil-lymphocyte count ratio (NLCR) >6 on the fourth day (OR 2.53 95%CI 1.32-4.82) were associated with mortality outside the ICU. Discriminatory capacity between survivors and non-survivors was lower for bands (AUROC=0.65; 95%CI 0.63-0.67) and lymphocytes on the first day (AUROC=0.68; 95%CI 0.66-0.69) compared to the NLCR on the fourth day (AUROC=0.77; 95%CI 0.75-0.80). In the ICU, only persistent bandemia was associated with mortality (OR 1.69; 95%CI 1.06-2.69), with low ability to discriminate survivors from non-survivors (AUROC=0.54; 95%CI 0.51-0.58).</p> <p>Conclusion : Bandemia and lymphopenia on the first day were associated with mortality in patients with presumed infection outside the ICU but with low ability to discriminate between the dead and the living. The persistence of NLCR >6 on the fourth day was the best leukocyte indicator of an unfavorable prognosis among patients admitted outside the ICU, but not for ICU patients.</p>	
Corresponding Author:	Paulo Henrique Condeixa França, Ph.D. University of Region of Joinville - UNIVILLE Joinville, Santa Catarina BRAZIL	
Corresponding Author Secondary Information:		
Corresponding Author's Institution:	University of Region of Joinville - UNIVILLE	
Corresponding Author's Secondary Institution:		
First Author:	Juliana Steffen dos Santos	
First Author Secondary Information:		
Order of Authors:	Juliana Steffen dos Santos	
	Paulo Henrique Condeixa França, Ph.D.	
	Glaucio Adrieno Westphal	
Order of Authors Secondary Information:		
Author Comments:	<p>Dear Editor-in-Chief of the Intensive Care Medicine</p> <p>This is to express our interest in submitting an "Original Article" about the the potential utilization of leukogram results in predicting mortality of patients with presumed infection. It is entitled "Leukogram analysis as a predictor of mortality in patients with presumed infection".</p> <p>As widely recognized, infections in hospital environment are frequent and have great</p>	

	<p>potential to trigger intense biochemical and physiological changes that result from a systemic and unregulated immune response. Early recognition of infection is important to decrease the chances of developing sepsis, recognized as the primary cause of death in patients with infection. Therefore, it is essential to have clinical and laboratory tools that allow the efficient identification of patients with presumed infection and higher chances of progressing to death.</p> <p>Differential leukocyte count is easy to perform and inexpensive. Neutrophil counts are widespread for assessing infectious activity, but their diagnostic and predictive accuracy of death is limited. On the other hand, some authors have emphasized the role of eosinophils, lymphocytes and the neutrophil-lymphocyte count ratio (NLCR) in identifying patients with presumed infection and at higher risk of death.</p> <p>Our article shows that bacteremia and lymphopenia on the first day of the diagnosis were associated with mortality in patients with presumed infection outside the ICU, but with low ability to discriminate between the survivors and non-survivors. In addition, the persistence of NLCR >6 up to the fourth day of suspected infection was the best leukocyte indicator of an unfavorable prognosis among patients admitted outside the ICU, but not for ICU patients.</p> <p>All authors state that they had no financial support for this project, and there are no conflicts of interest. The study was approved by the institutional Research Ethics Committee.</p> <p>We look forward to hearing from you regarding the status of our manuscript. In the meantime, please feel free to contact us if you need any additional information.</p> <p>Sincerely Paulo Henrique Condeixa de França, PhD</p>
Suggested Reviewers:	

AUTORIZAÇÃO

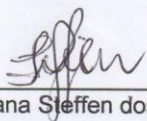
Nome do autor: Juliana Steffen dos Santos

RG: 5.220.155 / SC

Título da Dissertação: ANÁLISE DO LEUCOGRAMA COMO PREDITOR DE MORTALIDADE NA INFECÇÃO PRESUMIDA E NA SEPSE

Autorizo a Universidade da Região de Joinville – UNIVILLE, através da Biblioteca Universitária, disponibilizar cópias da dissertação de minha autoria.

Joinville, 22 de Novembro de 2019



Juliana Steffen dos Santos