



UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE LONDRINA

AMANDA CAROLINA DAMASCENO ZANUTO

SOFAMONIA:
COMPARAÇÃO DO ESCORE SOFA PADRÃO COM
PROPOSTA DE NOVO ESCORE INCLUINDO AMÔNIA
SÉRICA

Londrina
2019

AMANDA CAROLINA DAMASCENO ZANUTO

SOFAMONIA:

COMPARAÇÃO DO ESCORE SOFA PADRÃO COM
PROPOSTA DE NOVO ESCORE INCLUINDO AMÔNIA
SÉRICA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Londrina, como requisito para o título de mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Vinicius Daher Alvares
Delfino

Londrina
2019

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UEL

Zanuto, Amanda Carolina Damasceno.

Sofamonia : comparação do escore SOFA padrão com proposta de novo escore incluindo amônia sérica / Amanda Carolina Damasceno Zanuto. - Londrina, 2019.
47 f. : il.

Orientador: Vinicius Daher Alvares Delfino.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Universidade Estadual de Londrina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, 2019.
Inclui bibliografia.

1. Tratamento intensivo - Tese. 2. Amônia - Tese. 3. Hiperamonemia - Tese. I. Delfino, Vinicius Daher Alvares. II. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. III. Título.

AMANDA CAROLINA DAMASCENO ZANUTO

SOFAMONIA:

COMPARAÇÃO DO ESCORE SOFA PADRÃO COM PROPOSTA DE
NOVO ESCORE INCLUINDO AMÔNIA SÉRICA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Londrina, como requisito para o título de mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Vinicius Daher Alvares
Delfino

BANCA EXAMINADORA

Orientador: Prof. Dr. Vinicius Daher Alvares
Delfino
Universidade Estadual de Londrina – UEL

Prof. Dr. Abel Esteves Soares
Universidade Estadual de Londrina – UEL

Prof. Dr. Alexandre José Faria Carrilho
Universidade Estadual de Londrina – UEL

Londrina, 22 de fevereiro de 2019.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pela coragem de enfrentar o desafio.

Aos pacientes, que mesmo em momentos difíceis, contribuíram com a ciência.

A toda minha família por sempre terem dado valor às minhas conquistas.

Ao meu orientador, amigo querido, Dr. Vinícius, por sempre abrir portas e liderar com primor.

Pela colaboração sem igual, agradeço à Dra. Cintia Grion, ao Dr. Marcos Tanita e ao Dr. Alexandre Larangeira.

Agradeço ao aluno Hugo Ishioka pela ajuda prestimosa.

Aos colegas de trabalho, Dr. Marcel Jaqueto, Dr. Luiz Kunii, Dra. Mariana Maioli e Dr. Fabrizio Prado, pelo incentivo e pelos turnos de trabalho em que me substituíram para que eu pudesse cursar o mestrado.

Dedico ao meu filho Miguel.

ZANUTO, Amanda Carolina Damasceno. **SOFAMONIA**: Comparação do escore SOFA padrão com proposta de novo escore incluindo amônia sérica. 2019. 47 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina. 2019.

RESUMO

INTRODUÇÃO: O *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) é um dos escores mais usados em terapia intensiva, utilizado para avaliação de disfunção orgânica e sua pontuação está associada à mortalidade. Hiperamonemia em pacientes graves é observada em decorrência de diversas causas e se associou a um aumento na mortalidade em estudos prévios. **OBJETIVO:** Avaliar o desempenho da amônia sérica como um parâmetro adicional ou substitutivo de outros parâmetros no escore SOFA para pacientes em terapia intensiva. **MÉTODOS:** Estudo de coorte prospectivo realizado em unidades de terapia intensiva do Hospital Universitário de Londrina, PR, Brasil, com duração de doze meses (março de 2015 a fevereiro de 2016). Os escores SOFAMONIA foram definidos como: SOFAMONIA1 (escala de coma de Glasgow foi substituída por amônia sérica), SOFAMONIA2 (bilirrubina sérica foi substituída por amônia sérica), SOFAMONIA3 (pontuação de disfunção renal por creatinina sérica e/ou diurese foi substituída por amônia sérica) e SOFAMONIA4 (adição de amônia sérica ao SOFA tradicional como sétimo parâmetro, alterando a pontuação máxima de 24 para 28). **RESULTADOS:** Foram analisados cento e setenta e três pacientes graves. Quanto à predição de mortalidade hospitalar, houve correlação positiva entre o SOFA e SOFAMONIA1 ($r: 0,862, P<0,0001$), SOFAMONIA2 ($r: 0,944, P<0,0001$), SOFAMONIA3 ($r: 0,905, P<0,0001$), SOFAMONIA4 ($r: 0,947, P<0,0001$). A performance do SOFA e do SOFAMonia 1 a 4 foi avaliada através da área sob a curva *receiver operating characteristics* (AUC-ROC). O SOFA tradicional apresentou AUC-ROC de 0,697. O SOFAMONIA1 apresentou *cut-off* de 5 para AUC-ROC 0,684 (0,610-0,753, IC 95%), SOFAMONIA2 apresentou *cut-off* de 9 para AUC-ROC 0,701 (0,626-0,768, IC 95%), SOFAMONIA3 apresentou *cut-off* de 8 para AUC-ROC 0,674 (0,598-0,743, IC 95%), SOFAMONIA4 apresentou *cut-off* de 8 para AUC-ROC 0,702 (0,628-0,769, IC 95%). **CONCLUSÃO:** Houve correlação positiva entre as quatro formas de SOFA modificado, sendo que adicionar a amônia como sétimo parâmetro destacou-se como a melhor opção. Embora substituir os parâmetros já classicamente usados no escore SOFA original pareça não se justificar, a adição da amônia como representante de disfunção metabólica pode ser útil no acompanhamento de pacientes graves. O aumento da amônia é multifatorial e não pode ser explicado por uma disfunção orgânica isoladamente.

Palavras chaves: Escore SOFA. Amônia. Hiperamonemia. Terapia intensiva. Mortalidade. Curva ROC.

ZANUTO, Amanda Carolina Damasceno. **SOFAMONIA**: Comparison of standard SOFA score with a new score proposal including serum ammonia. 2019. 47 p. Dissertation (Master in Health Sciences) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina. 2019.

ABSTRACT

INTRODUCTION: The Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) is one of the most used scores in intensive therapy, utilized for evaluation of organ dysfunction and its score is associated with mortality. Hyperammonemia in severe patients is observed due to several causes and was associated with an increase in mortality in previous studies. **OBJECTIVE:** To evaluate the performance of serum ammonia in intensive care patients. **METHODS:** Prospective cohort study performed at intensive care units of the University Hospital of Londrina, PR, Brazil, with a twelve months duration (March 2015 to February 2016). SOFAMONIA scores were defined as: SOFAMONIA1 (Glasgow Coma Scale was replaced by serum ammonia), SOFAMONIA2 (serum bilirubin was replaced by serum ammonia), SOFAMONIA3 (serum creatinine and / or diuresis renal dysfunction score was replaced by serum ammonia) and SOFAMONIA4 (addition of serum ammonia to the traditional SOFA as the seventh parameter, altering the maximum score from 24 to 28). **RESULTS:** One hundred and seventy-three severe patients were analyzed. With respect to the prediction of hospital mortality, there was a positive correlation between the SOFA and SOFAMONIA1 ($r: 0,862, P<0,0001$), SOFAMONIA2 ($r: 0,944, P<0,0001$), SOFAMONIA3 ($r: 0,905, P<0,0001$), SOFAMONIA4 ($r: 0,947, P<0,0001$). The performance of SOFA and SOFAMONIA 1 to 4 was evaluated by the area under the curve *receiver operating characteristics* (AUC-ROC). The traditional SOFA presented AUC-ROC of 0.697. SOFAMONIA1 presented a cut-off of 9 for AUC-ROC 0.701 (0.626-0.768, 95% CI), SOFAMONIA3 presented a cut-off of 5 for AUC-ROC 0.684 (0.610-0.753, 95% CI) of 8 for AUC-ROC 0.674 (0.598-0.743, 95% CI), SOFAMONIA4 showed a cut-off of 8 for AUC-ROC 0.702 (0.628-0.769, 95% CI). **CONCLUSION:** There was a positive correlation between the four forms of modified SOFA, being that adding ammonia as the seventh parameter stood out as the best option. Even though replacing the parameters already classically used in the original SOFA score seems not to be justified, the ammonia as a large representative may be useful without the accompaniment of severe patients. The ammonia increase is multifactorial and cannot be explained by an organic dysfunction alone.

Keywords: SOFA score. Ammonia. Hyperammonemia. Intensive therapy. Mortality. ROC curve.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

ILUSTRAÇÕES DA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Figura I.	Ciclo da ureia no fígado.....	41
Quadro I.	Causas de hiperamonemia em adultos	41
Tabela I.	Escore SOFA	42

ILUSTRAÇÕES DO ARTIGO

Figura 1.	Fluxograma dos pacientes envolvidos no estudo.....	32
Figura 2.	Pontuação do critério amônia no escore SOFAMONIA.....	32
Figura 3.	Curva ROC para SOFA e SOFAMONIA 1, 2, 3 e 4.....	34
Figura 4.	Correlação SOFA e SOFAMONIA4.....	35

TABELAS DO ARTIGO

Tabela 1.	Características basais, sobreviventes versus não sobreviventes	33
Tabela 2.	Análise da AUC-ROC para SOFA e SOFAMONIA 1, 2, 3 e 4.....	34
Tabela 3.	Comparação par a par das AUC-ROC por DeLong (p -valores)	35
Tabela 4.	Regressão logística para variáveis independentemente associadas ao óbito hospitalar	36
Tabela 5.	Regressão logística para variáveis independentemente associadas ao óbito hospitalar com escore SOFA e APACHE II	36
Tabela 6.	Regressão logística para variáveis independentemente associadas ao óbito hospitalar com escore SOFAMONIA2 e APACHE II.....	37
Tabela 7.	Regressão logística para variáveis independentemente associadas ao óbito hospitalar com escore SOFAMONIA4 e APACHE II.....	37

LISTA DE SIGLAS

APACHE II	<i>Acute Physiology and Chronic Health Evaluation</i>
AUC	Área sob a curva
ECG	Escala de coma de Glasgow
ESIMC	<i>European Society of Intensive Care Medicine</i>
HNH	Hiperamonemia não hepática
HU	Hospital Universitário
IC	Intervalo de confiança
INR	índice normalizado internacional
ITQ	Intervalos interquartílicos
IRA	Injúria renal aguda
MELD	Modelo para Doença Hepática Terminal
qSOFA	<i>quickSOFA</i>
SIRS	<i>Systemic Inflammatory Response Syndrome</i>
SOFA	<i>Sequential Organ Failure Assessment</i>
<i>r</i>	coeficiente de correlação de Spearman
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
TAP	Tempo de atividade da protrombina
TCLE	Termo de consentimento Livre e Esclarecido
UTI	Unidade de terapia intensiva
VM	Ventilação mecânica
vs	versus

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	11
1.1	Hiperamonemia	11
1.2	Escore SOFA.....	14
2.	JUSTIFICATIVA	17
3.	OBJETIVOS	17
3.1	Objetivo Geral.....	17
3.2	Objetivos Específicos	17
4.	MÉTODOS	18
4.1	Delineamento	18
4.2	Local.....	18
4.3	Período e local de estudo.....	18
4.4	População do estudo.....	18
4.5	Critérios de exclusão	18
4.6	Coleta de dados	18
4.7	Dosagem de amônia	18
4.8	Escore SOFAMONIA.....	19
4.9	Aspectos éticos	19
4.10	Análise estatística.....	19
5.	ARTIGO CIENTÍFICO	20
5.1	Resumo	20
5.2	Introdução.....	21
5.3	Materiais e métodos	22
5.4	Resultados.....	24
5.5	Discussão	26
5.6	Conclusão.....	28
5.7	Referências Bibliográficas	29
6.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	38
7.	REFERÊNCIAS (citadas nos itens 1 e 3)	38
ANEXO –	Guia aos autores da revista científica <i>Critical Care of Medicine</i>	43

1. INTRODUÇÃO

1.1 Hiperamonemia

Amônia é um composto nitrogenado cuja principal fonte no ser humano é a proteína da dieta, principalmente a glutamina.(1) Além desta fonte, o catabolismo proteico também é fonte de aminoácidos que podem gerar amônia.(2) A homeostase da amônia, incluindo o equilíbrio entre sua geração e eliminação, envolve diversos órgãos e compartimentos corporais como fígado, intestino, rins e tecido muscular.(3) Seu excesso é comprovadamente neurotóxico, ainda que seja assintomático em alguns casos.(4–6) Hiperamonemia é uma condição caracterizada por elevação na concentração de amônia sérica e Maldonado e cols. a definem quando acima de 94 $\mu\text{g/dL}$.(7) Prado definiu como hiperamonemia concentrações séricas acima de 35 $\mu\text{mol/L}$ e classificou como leve se concentrações entre 36 e 99 $\mu\text{mol/L}$ e grave se concentrações séricas $\geq 100 \mu\text{mol/L}$, visto que nestas concentrações houve associação com a mortalidade. Neste estudo, não foi possível definir o quanto se tratava de um fator que contribuiu para mortalidade ou de um epifenômeno associado a grave condição dos pacientes em unidades de terapia intensiva (UTI).(8)

O intestino é crítico na amoniogênese, visto que o nitrogênio proveniente das proteínas da dieta, principalmente da glutamina, é convertido em amônia pelos enterócitos, através da enzima glutaminase. Além disso, bactérias produtoras de urease presentes na flora intestinal convertem ureia secretada neste compartimento em amônia e dióxido de carbono, que são excretados nas fezes ou reabsorvidos para o sistema porta. Este mesmo epitélio intestinal é permeável à amônia, que passa para a circulação portal e, assim, chega ao fígado.(2,9) O fígado saudável faz o manejo da amônia proveniente da circulação portal convertendo em ureia e glutamina através de duas formas: ciclo da ureia (também conhecido por ciclo da ornitina, que conforme mostrado na **figura I**, envolve um aparato de múltiplas enzimas e transportadores celulares presentes no citoplasma e mitocôndrias dos hepatócitos) e glutamina-sintetase (que faz a conversão de glutamato e amônia em glutamina).(2) A ureia, por sua vez, é excretada pelos rins. Se houver prejuízo da função hepática, estas vias estarão comprometidas e amônia em excesso será liberada na circulação sistêmica.(9,10) Embora os rins sejam capazes de excretar amônia, diferentemente de outros solutos presentes na urina, em condições basais, a amônia excretada por esta via não é proveniente da filtração glomerular. Praticamente toda a amônia presente na urina é gerada nos rins e serve para o manejo do equilíbrio ácido-básico. As células epiteliais do túbulo proximal geram amônia na forma NH_3 a partir da glutamina e, no túbulo distal, essa participa de forma significativa para a adequada acidificação urinária, através da ligação com H^+ , formando NH_4^+ (ion amônio).(10,11) Portanto, em condições fisiológicas, o balanço nitrogenado equilibrado depende de um bom

funcionamento hepático e renal, sendo que o primeiro converte amônia em um composto menos tóxico (ureia) e o segundo excreta a ureia pela urina, além de eliminar a carga ácida através do íon amônio, usando a glutamina como substrato. O rim é capaz de aumentar sua capacidade de excretar amônia em condições de insuficiência hepática, ainda que de forma limitada.(9)

O papel do músculo no metabolismo da amônia ocorre através da glutamina-sintetase também presente no músculo esquelético e que converte amônia e glutamato em glutamina. Este processo se torna mais importante quando há prejuízo da função hepática, como na cirrose. Porém, para que esta participação seja eficiente, é necessário manter o estado nutricional do doente, evitando a sarcopenia.(9) Prado e cols. mostraram que, em pacientes criticamente doentes e em jejum prolongado, a perda muscular decorrente do catabolismo protéico necessário para a gliconeogênese prejudica esta via e pode resultar em hiperamonemia.(8)

A disfunção hepática é o primeiro diagnóstico a ser pensado na presença de hiperamonemia no adulto e, excluído o diagnóstico de injúria hepática aguda ou crônica, outras causas devem ser investigadas. Neste caso, denomina-se hiperamonemia não hepática (HNH).(2,6,8,12) Esta pode ser decorrente de uma série de distúrbios que podem se somar em algumas situações, destacando-se o acúmulo de amônia sérica causado por deficiência de uma das enzimas do ciclo da ureia (erros inatos do metabolismo), diminuição da atividade enzimática ou de seu co-fator (interferência de medicamentos), presença de bactérias produtoras de urease (em infecções do trato urinário e gastrointestinal, assim como em pacientes com ureterossigmoidostomia), em pós operatório de cirurgia bariátrica e na síndrome de hiperalimentação/realimentação, conforme **Quadro I**.(2,13)

Butterworth demonstrou que concentrações sanguíneas elevadas de amônia em pacientes com falência hepática são preditoras de risco de herniação cerebral.(5) Laranjeira e cols. demonstraram associação entre HNH e hipertensão intracraniana em pacientes graves, através da realização de *doppler* transcraniano.(6) As principais células cerebrais afetadas pela hiperamonemia são os astrócitos, que também convertem amônia e glutamato em glutamina através da glutamina-sintetase presente em seu citoplasma. A partir de então, a glutamina formada em excesso chega na mitocôndria e é hidrolisada em uma nova molécula de amônia e espécies reativas de oxigênio, desencadeando uma cascata inflamatória.(9,14,15) Tanto a amônia como a glutamina presentes neste ambiente são osmoticamente ativas e levam a edema cerebral, pois os mecanismos osmorreguladores dos astrócitos são insuficientes para conter este processo.(16) A liberação de citocinas inflamatórias potencializa a neurotoxicidade pela amônia, visto que rompem a efetividade da barreira hematoencefálica.(9)

A concentração elevada de amônia no sangue (hiperamonemia) é observada em decorrência de diversas causas, destacando-se lesão hepática, erros inatos do metabolismo da uréia, uso de medicamentos como ácido valpróico e quimioterápicos, infecções bacterianas específicas (*Proteus sp.*, *Coarynebacterium*, *Helicobacter pylori*, *Klebsiela sp.*, *Morganella sp.*), pós operatório de cirurgia bariátrica, transplantes de medula óssea, *shunt* portossistêmico e síndrome de hiperalimentação(2,17–20). Hiperamonemia pode ser causada por injúria renal aguda (IRA), em que ocorre excreção insuficiente de escórias nitrogenadas(2), mas a IRA também pode ser decorrente das mesmas causas de elevação da amônia, como na resposta inflamatória sistêmica com disfunção orgânica e outras causas de agressão hepática e renal concomitantes.(18) Os principais sinais e sintomas da hiperamonemia são de natureza neurológica, sendo o efeito mais temido o edema cerebral com herniação cerebral e morte. Apesar disso, as concentrações de amônia podem não se correlacionar com os sintomas de encefalopatia, podendo ocorrer hiperamonemia de forma assintomática. Estes aspectos indicam que hiperamonemia pode representar disfunção orgânica de ao menos três órgãos (cérebro, rim e fígado).(2,9,18)

1.2 Escore SOFA

Em 1996, o grupo *European Society of Intensive Care Medicine* (ESIMC) criou um escore que teve o intuito de descrever de forma objetiva e quantitativa o grau de disfunção e falência orgânica em pacientes sépticos, o *Sepsis-related Organ Failure Assessment*(21). Este foi validado num amplo estudo multicêntrico que incluiu 40 UTIs em 16 países e foi considerado eficiente em descrever disfunções de órgãos em outras etiologias além da sepse, sendo o nome do escore alterado para *Sequential* (antes, *sepsis-related*) *Organ Failure Assessment* (SOFA).(22) A avaliação de disfunção orgânica nos sistemas respiratório, cardiovascular, neurológico, renal, hepático e de coagulação pelo SOFA é realizada por parâmetros clínicos e laboratoriais, conforme **tabela I**.(22,23) A disfunção respiratória é avaliada através da razão entre a pressão arterial de oxigênio e a fração inspirada de oxigênio (PaO_2/FiO_2) e da necessidade ou não de ventilação mecânica. A contagem de plaquetas avalia distúrbio de coagulação, refletindo a disfunção hematológica. A disfunção hepática é avaliada através da dosagem sérica de bilirrubina total. A disfunção cardiovascular ou hemodinâmica é avaliada através da pressão arterial média e da necessidade ou não de drogas vasoativas, incluindo epinefrina, norepinefrina e dopamina. A disfunção neurológica é avaliada através da escala de coma de Glasgow (ECG). A disfunção renal é avaliada através da concentração sérica de creatinina e do débito urinário. Cada um dos seis parâmetros avaliados pelo SOFA recebe uma pontuação entre 0 e 4, assim, o escore pode variar entre 0 e 24 pontos.(23)

O escore SOFA se tornou um dos escores mais usados em terapia intensiva e, embora tenha sido criado para avaliação de disfunção orgânica, sua pontuação está associada a risco de morte de pacientes em estado grave.(23–25), com bom poder de discriminação para o desfecho morte na alta hospitalar para estes pacientes.(21,26) Desde sua criação, foram propostas adaptações deste escore a fim de melhorar a avaliação prognóstica em diferentes populações. Baradari e cols. analisaram 250 pacientes graves e compararam a performance de um escore SOFA modificado, no qual parâmetros laboratoriais foram substituídos por parâmetros clínicos. Esta modificação do SOFA se justificou pela facilidade na coleta de dados a beira leito, além da redução de custos com exames laboratoriais, sem deixar de avaliar os mesmo seis parâmetros do SOFA original. Na avaliação da coagulação, a contagem de plaquetas foi substituída por presença ou não de purpuras, equimoses, hematomas e hemorragias, enquanto a concentração de bilirrubinas foi avaliada pela presença de icterícia de escleras e cutânea. Já a avaliação respiratória utilizou a saturação de O₂ medida no oxímetro de pulso em substituição a pressão arterial de oxigênio, enquanto a função renal foi avaliada pela diurese. Os demais parâmetros não foram substituídos, por se tratarem de avaliações independente de exames laboratoriais. Este estudo evidenciou correlação positiva entre o escore padrão e o modificado, além de

predição de mortalidade similar, com área sob a curva *receiver operating characteristics* (AUC-ROC) de ambos os escores > 0,80.(24)

Em outro estudo em que o SOFA foi modificado para avaliar uma população específica, o grupo europeu *European Association for the Study of Liver-Chronic Liver Failure* (EASL-CLIF), apresentou uma proposta para avaliação de gravidade e prognóstico de pacientes com falência hepática crônica agudizada, que foi denominada CLIF-SOFA. Neste modelo, os mesmo parâmetros do SOFA eram avaliados, porém as seguintes modificações foram realizadas: a disfunção neurológica foi avaliada pelo grau de encefalopatia hepática e não pela ECG; a disfunção hematológica, pelo tempo de atividade da protrombina (TAP) e seu derivado índice normalizado internacional (INR) e não pela contagem de plaquetas; os valores de concentrações de bilirrubinas e creatinina foram modificados para valores mais expressivos já validados nesta população em estudos prévios, além de terem sido divididos os valores que pontuavam em cada parâmetro, ocorrendo uma possibilidade de variação da pontuação entre 6 e 18 pontos. O CLIF-SOFA foi superior ao Modelo para Doença Hepática Terminal (MELD, da sigla em inglês) em prever a mortalidade.(27) Posteriormente, o grupo *Asian Pacific Association for the Study of the Liver* criou um escore mais simples derivado do CLIF-SOFA que se mostrou superior aos escores pré-existentes para população com falência hepática aguda, com capacidade para prever a necessidade de intervenções, como transplante hepático, dentro da primeira semana.(28,29)

Estas observações mostram que o escore SOFA pode ter seu desempenho melhorado, especialmente em determinados grupos de pacientes. AUC-ROC é uma das maneiras de aferir o desempenho do escore SOFA e existem variações na técnica de pontuação do SOFA para estudar esta associação com mortalidade hospitalar: pontuação mais alta, média das pontuações ou variação nos primeiros dias de internação (delta-SOFA).(23-25) Straaten et. al., por exemplo, concluíram que, embora o delta-SOFA apresentasse menor poder de discriminação para o desfecho hospitalar do que o escore SOFA isoladamente realizado em dia fixo pré-determinado, ele foi útil em identificar insultos cumulativos após a admissão em UTI.(25) Mais recentemente, Singer e cols. introduziram uma proposta mais simplificada do SOFA chamada de *quickSOFA* (qSOFA) como critério de triagem a beira leito sem necessidade de exames laboratoriais. Desta forma, tentou-se uma proposta para identificação rápida e precoce de pacientes com suspeita de sepse, principalmente aqueles que se encontram fora do ambiente de UTI, incluindo atendimento pré-hospitalar e departamento de emergência, além de unidades de internação como enfermarias. Esta nova ferramenta foi inserida inclusive no algoritmo do terceiro consenso internacional de sepse. Nela, são levados em consideração apenas frequência respiratória, pressão arterial sistólica e o nível de consciência.(30) Desta forma, deve ser considerada

uma suspeita de infecção se o paciente preencher 2 de 3 dos seguintes critérios: qualquer alteração do estado mental ($ECG < 15$), taquipneia (frequência respiratória ≥ 22 incursões respiratórias por minuto) e hipotensão (caracterizada por pressão arterial sistólica ≤ 100 mmHg). O qSOFA foi considerado útil para pacientes em ambientes externos as UTIs porque apresentou validade preditiva elevada (AUC-ROC 0,81; IC 95%, 0.80-0.82) e similar ao SOFA padrão nesta população.(31). Por outro lado, para aqueles pacientes com suspeita de infecção que já estão hospitalizados em ambiente de terapia intensiva, o escore SOFA padrão teve validade preditiva (AUC-ROC 0.74; IC 95%, 0.73-0.76) superior ao qSOFA (AUC-ROC 0.66; IC 95%, 0.64-0.68), o que provavelmente reflete os efeitos modificadores das intervenções já iniciadas nestes pacientes, incluindo o uso de vasopressores, ventilação mecânica e sedação.(30) Ainda assim, o terceiro consenso de sepse sugere que, mesmo em terapia intensiva, o qSOFA pode ser usado para o rápido reconhecimento de um paciente que não tenha diagnóstico prévio de sepse, visto que pode ser feito rapidamente com critérios objetivos e sem necessidade de exames laboratoriais.(30) Raith e cols, em um estudo de coorte retrospectiva realizado subsequentemente envolvendo mais de 180.000 pacientes graves admitidos em UTIs em 15 anos, comparou a acurácia prognóstica do escore SOFA original com qSOFA e com os critérios de *Systemic Inflammatory Response Syndrome* (SIRS), concluindo que o SOFA escore teve melhor acurácia prognóstica em relação ao desfecho hospitalar.(32)

Assim, considerando que o escore SOFA é usado para avaliação de disfunção orgânica e possíveis derivações deste escore já foram estudadas em diferentes populações, somados à possibilidade de que a hiperamonemia possa representar disfunção orgânica de ao menos três órgãos (cérebro, rim e fígado), a avaliação do uso das concentrações séricas de amônia inserida no escore SOFA poderia ser testada como forma de avaliar o desempenho deste marcador no âmbito das disfunções orgânicas de pacientes críticos. Esta revisão bibliográfica não encontrou estudos que especificamente testaram esta hipótese.

2. JUSTIFICATIVA

Considerando as possíveis derivações do escore SOFA já publicadas na literatura médica, além da demonstração de que a hiperamonemia pode representar disfunção orgânica de ao menos três órgãos (cérebro, rim e fígado), a avaliação do uso das concentrações séricas de amônia como um parâmetro adicional ou substitutivo de outros parâmetros de disfunção orgânica do escore SOFA se justifica.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Avaliar o desempenho da amônia como um parâmetro adicional ou substitutivo de outros parâmetros (hepático, neurológico e renal) no escore SOFA para pacientes em terapia intensiva.

3.2 Objetivos Específicos

Descrever as características dos pacientes graves hospitalizados em UTIs.

Avaliar a associação das concentrações sanguíneas de amônia e a mortalidade hospitalar.

4. MÉTODOS

4.1 Delineamento

Estudo de coorte prospectivo.

4.2 Local

Hospital Universitário (HU) de Londrina, que é um hospital terciário situado na cidade de Londrina, no estado do Paraná, com três UTIs para adultos. As UTIs 1 e 2 comportam, cada uma, dez leitos para pacientes clínicos e cirúrgicos com mais de 12 anos e a unidade de queimados comporta seis leitos, totalizando 26 leitos de terapia intensiva.

4.3 Período

O período de seleção de pacientes foi de março de 2015 a fevereiro de 2016, totalizando 12 meses.

4.4 População e amostragem

A população foi composta por pacientes graves admitidos nas UTIs do HU de Londrina. A amostragem foi realizada por conveniência, incluindo, consecutivamente, todos os pacientes com os seguintes critérios de inclusão: maiores de 18 anos, previsão de internação em UTI por 48 horas ou mais e que tivessem Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) assinado. Na eventualidade de não apresentarem consciência para tal, o termo foi assinado por representante legal do paciente.

4.5 Critérios de exclusão

Ausência de dosagem de amônia na admissão na UTI e diagnóstico prévio de hepatopatia crônica ou hepatite aguda.

4.6 Coleta de dados

Os pacientes eram acompanhados a partir da admissão na UTI. Para cada paciente foram registrados: idade, sexo, tempo de internação em UTI, tempo de internação hospitalar e diagnóstico que motivou internamento em UTI. Os seguintes dados foram registrados na admissão em UTI: escore SOFA, incluindo todos os dados necessários para os seis parâmetros avaliados: creatinina sérica, diurese, bilirrubina sérica, escala de coma de Glasgow (ECG), pressão arterial, uso de droga vasopressora, número de plaquetas e parâmetros respiratórios/ventilatórios, além da dosagem de amônia sérica, uso de antibioticoterapia, necessidade de hemodiálise, uso de ventilação mecânica (VM), dosagem de lactato arterial e *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation* (APACHE) II.

4.7 Dosagem de amônia

Para dosagem de amônia, foi realizada coleta de amostras de sangue em frasco contendo ácido etilenodiaminotetracético como anticoagulante, centrifugado para obtenção do soro e utilizado aparelho Dimension[®] modelo RxL Max Siemens-Cambridge, UK, com valor de referência normal de 11 a 35 µmol/L.

4.8 Escores SOFAMONIA

A concentração sérica da amônia recebeu pontuação de 0 a 4, sendo que cada nível de pontuação foi determinado pela distribuição proporcional dos valores encontrados na amostra, divididos em intervalos interquintílicos. Os demais parâmetros do SOFA (cardiovascular, de coagulação e respiratório) não foram analisados visto que não há fundamentação na fisiopatologia destes órgãos que justifiquem tal substituição.

Os escores SOFAMONIA foram definidos como:

- SOFAMONIA1: a classificação de Glasgow do escore SOFA padrão foi substituída por amônia sérica;
- SOFAMONIA2: as concentrações de bilirrubina sérica do escore SOFA padrão foi substituída por amônia sérica;
- SOFAMONIA3: a pontuação de disfunção renal (creatinina sérica e/ou diurese) do escore SOFA padrão foi substituída por amônia sérica;
- SOFAMONIA4: foi avaliada a adição de pontuação para concentrações de amônia sérica no escore SOFA padrão, alterando o valor máximo para 28.

4.9 Aspectos éticos: Aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual de Londrina (Número do parecer favorável: 1.000.088, data: 27/03/2015).

4.10 Análise estatística

As variáveis primárias de desfecho foram: óbito e alta hospitalar. As variáveis preditoras foram: escore SOFA e escores SOFAMONIA, além de idade, sexo, tipo de internação, VM, IRA, ECG, uso de vasopressor, dosagens séricas de creatinina, bilirrubina total e amônia. Os dados foram referentes ao momento da admissão do paciente na UTI. As variáveis contínuas foram apresentadas como médias e desvios-padrões ou medianas e intervalos interquartílicos (ITQ), como ditado pela normalidade ou não dos dados. O teste *t* de Student foi utilizado para as variáveis de distribuição normal e o teste não paramétrico de Mann-Whitney, para as variáveis de distribuição não normal. As variáveis qualitativas foram apresentadas como frequências absolutas e percentuais e avaliadas pelo teste *Chi*-quadrado. O coeficiente de Spearman (*r*) foi utilizado para avaliar a correlação entre escore SOFA padrão e escores SOFAMONIA. A curva ROC foi utilizada para comparar ambos os escores em relação a mortalidade hospitalar, sendo calculadas sensibilidade e especificidade. A comparação par a par das AUC-ROC foi realizada pelo método de DeLong. Foi realizada análise de regressão logística para avaliação das variáveis independentemente associadas ao desfecho hospitalar. Os resultados foram apresentados como *Odds ratio* não-ajustado e ajustado com intervalo de confiança de 95%. Serão consideradas significativas as variáveis que atingiram valor $P < 0,05$. O programa utilizado foi o *MedCalc Statistical Software* versão 18.9 (*MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium*).

5. ARTIGO CIENTÍFICO

TITULO: SOFAMONIA: Comparação do escore SOFA padrão com proposta de novo escore incluindo amônia sérica

5.1 RESUMO:

Objetivo: Avaliar o desempenho da amônia sérica como um parâmetro adicional ou substitutivo de outros parâmetros (hepático, neurológico e renal) no escore *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) para pacientes em terapia intensiva.

Desenho: Estudo de coorte prospectivo.

Local: Unidades de terapia intensiva (UTIs) do Hospital Universitário de Londrina, PR, Brasil.

Pacientes e período: Cento e setenta e três pacientes admitidos nas UTIs entre março de 2015 e fevereiro de 2016, totalizando 12 meses.

Intervenções: Nenhuma

Mensurações e resultados principais: Os escores SOFAMONIA foram definidos como: SOFAMONIA1 (escala de coma de Glasgow foi substituída por amônia sérica), SOFAMONIA2 (bilirrubina sérica foi substituída por amônia sérica), SOFAMONIA3 (pontuação de disfunção renal por creatinina sérica e/ou diurese foi substituída por amônia sérica) e SOFAMONIA4 (adição de amônia sérica ao SOFA tradicional como sétimo parâmetro, alterando a pontuação máxima de 24 para 28). Quanto à predição de mortalidade hospitalar, O SOFA tradicional apresentou área sob a curva (AUC) – *receiver operating characteristic* (ROC) de 0,697. Houve correlação positiva entre o SOFA e SOFAMONIA1 (r: 0,862, $P < 0,0001$), SOFAMONIA2 (r: 0,944, $P < 0,0001$), SOFAMONIA3 (r: 0,905, $P < 0,0001$), SOFAMONIA4 (r: 0,947, $P < 0,0001$). A performance do SOFA e do SOFAMONIA1 a 4 foi avaliada em uma curva ROC. SOFAMONIA1 apresentou cut-off de 5 para AUC 0,684 (0,610-0,753, IC 95%), SOFAMONIA2 apresentou cut-off de 9 para AUC 0,701 (0,626-0,768, IC 95%), SOFAMONIA3 apresentou cut-off de 8 para AUC 0,674 (0,598-0,743, IC 95%), SOFAMONIA4 apresentou cut-off de 8 para AUC 0,702 (0,628-0,769, IC 95%).

Conclusões: Houve correlação positiva entre as quatro formas de SOFA modificado, sendo que adicionar a amônia como sétimo parâmetro destacou-se como a melhor opção. O aumento da amônia parece ser multifatorial e não pode ser explicado por uma disfunção orgânica isoladamente. Assim, substituir os parâmetros já classicamente usados no escore padrão parece não se justificar, porém a adição da amônia como representante de disfunção metabólica pode ser útil no acompanhamento de pacientes críticos.

Palavras chaves: escore SOFA, amônia, hiperamonemia, terapia intensiva, mortalidade, curva ROC

5.2 INTRODUÇÃO

O *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) é um dos escores mais usados em terapia intensiva, sendo útil para avaliação de disfunção orgânica e sua pontuação está associada a risco de morte de pacientes críticos.¹⁻³ A avaliação de disfunção orgânica nos sistemas respiratório, cardiovascular, neurológico, renal, hepático e de coagulação pelo SOFA é realizada por parâmetros clínicos e laboratoriais.^{3,4} Foram propostas adaptações deste escore para melhor avaliação prognóstica em diferentes populações, como por exemplo, pacientes com insuficiência hepática aguda ou crônica agudizada.⁵⁻⁷ Baradari e cols. analisaram 250 pacientes graves e compararam a performance de um escore SOFA modificado, no qual parâmetros laboratoriais foram substituídos por parâmetros clínicos, evidenciando correlação positiva entre o escore padrão e o modificado.¹ Mais recentemente, Singer e cols. introduziram uma proposta mais simplificada do SOFA chamada de *quickSOFA* (qSOFA) como critério de triagem a beira leito, sem necessidade de exames laboratoriais. Desta forma, tentou-se uma proposta para identificação rápida e precoce de pacientes com suspeita de sepse. Nesta ferramenta, inserida inclusive no algoritmo de sepse do terceiro consenso internacional da doença, seriam levados em consideração apenas frequência respiratória, pressão arterial sistólica e o nível de consciência.⁸ Um estudo de coorte retrospectiva envolvendo mais de 180.000 pacientes graves admitidos em unidades de terapia intensiva (UTI) em 15 anos, comparou a acurácia prognóstica entre SOFA original e qSOFA, além dos critérios de *Systemic Inflammatory Response Syndrome* (SIRS), concluindo que o SOFA escore teve melhor acurácia prognóstica em relação ao desfecho hospitalar.⁹ Estas observações mostram que o escore SOFA pode ser avaliado de forma modificada a fim de ter seu desempenho melhorado, especialmente em determinados grupos de pacientes.

A concentração elevada de amônia no sangue (hiperamonemia) é observada em decorrência de diversas causas, destacando-se lesão hepática, erros inatos do metabolismo da uréia, uso de medicamentos como ácido valpróico e quimioterápicos, infecções bacterianas específicas (*Proteus* sp., *Coarynebacterium*, *Helicobacter pylori*, *Klebsiela* sp., *Morganella* sp.), pós operatório de cirurgia bariátrica, transplantes, shunt portossistêmico e síndrome de hiperalimentação.¹⁰⁻¹⁴ A disfunção hepática é o principal diagnóstico a ser pensado na presença de hiperamonemia no adulto e, excluindo injúria hepática aguda ou crônica, outras causas devem ser investigadas. Neste caso, denomina-se hiperamonemia não hepática (HNH).^{10,15-17} As concentrações de amônia podem não se correlacionar com os sintomas de encefalopatia e, embora possa ser assintomática, os principais sinais e sintomas da hiperamonemia são de natureza neurológica, sendo o mais grave o edema cerebral com herniação e morte.^{10,12,18} Hiperamonemia pode ser causada por injúria renal aguda (IRA), em que ocorre excreção insuficiente de escórias nitrogenadas¹⁰, mas a IRA

também pode ser decorrente das mesmas causas de elevação da amônia, como na resposta inflamatória sistêmica com disfunção orgânica e outras causas de agressão hepática e renal concomitantes.¹² Maldonado e cols. definem a hiperamonemia como valores acima de 94 $\mu\text{g/dL}$.¹⁹ Prado definiu como hiperamonemia concentrações séricas acima de 35 $\mu\text{mol/L}$ e classificou como leve se concentrações entre 36 e 99 $\mu\text{mol/L}$ e grave se concentrações ≥ 100 $\mu\text{mol/L}$, visto que nestas concentrações houve associação significativa com a mortalidade. Neste estudo, não foi possível definir o quanto se tratava de um fator que contribuiu para mortalidade ou de um epifenômeno associado a grave condição dos pacientes em UTI¹⁶. Butterworth demonstrou que concentrações sanguíneas elevadas de amônia em pacientes com falência hepática são preditoras de risco de herniação cerebral.²⁰ Laranjeira e cols. demonstraram associação entre HNH e hipertensão intracraniana em pacientes graves, através da realização de doppler transcraniano.¹⁵

Considerando as possíveis derivações do escore SOFA já publicadas na literatura médica, além da demonstração de que a hiperamonemia pode representar disfunção orgânica de ao menos três órgãos (cérebro, rim e fígado), a avaliação do uso das concentrações séricas de amônia como um parâmetro adicional ou substitutivo de outros parâmetros de disfunção orgânica do escore SOFA se justifica. O objetivo deste estudo foi avaliar o desempenho da amônia como um parâmetro adicional ou substitutivo de outros parâmetros (hepático, neurológico e renal) no escore SOFA para pacientes em terapia intensiva.

5.3 MATERIAIS E MÉTODOS

Delineamento e local do estudo:

Estudo de coorte prospectivo realizado no Hospital Universitário (HU) de Londrina que é um hospital terciário situado na cidade de Londrina, no estado do Paraná, com três Unidades de Terapia intensiva (UTIs) para adultos. As UTIs 1 e 2 comportam, cada uma, dez leitos para pacientes clínicos e cirúrgicos com mais de 12 anos e a unidade de queimados comporta seis leitos, totalizando 26 leitos de terapia intensiva.

Coleta de dados e variáveis:

A população foi composta por pacientes graves admitidos nas UTIs do HU de Londrina de março de 2015 a fevereiro de 2016, totalizando 12 meses. A amostragem foi realizada por conveniência, incluindo, consecutivamente, todos os pacientes com os seguintes critérios de inclusão: maiores de 18 anos, previsão de internação em UTI por 48 horas ou mais e que tivessem Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) assinado. Na eventualidade de não apresentarem consciência para tal, o termo foi assinado por representante legal do paciente. Foram excluídos pacientes sem dosagem de amônia na admissão na UTI e aqueles com diagnóstico prévio de hepatopatia crônica ou hepatite aguda. Os pacientes

eram acompanhados a partir da admissão na UTI. Para cada paciente foram registrados: idade, sexo, tempo de internação em UTI, tempo de internação hospitalar e diagnóstico que motivou internamento em UTI. Os seguintes dados da admissão na UTI foram registrados: escore SOFA, incluindo todos os dados necessários para os seis parâmetros avaliados: creatinina sérica, diurese, bilirrubina sérica, escala de coma de Glasgow (ECG), pressão arterial, uso de droga vasopressora, número de plaquetas e parâmetros respiratórios/ventilatórios, além da dosagem de amônia sérica, uso de antibioticoterapia, necessidade de hemodiálise, uso de ventilação mecânica (VM), dosagem de lactato arterial e *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation* (APACHE) II.

Dosagem de amônia:

Para dosagem de amônia, foi realizada coleta de amostras de sangue em frasco contendo ácido etilenodiaminotetracético como anticoagulante, centrifugado para obtenção do plasma e utilizado aparelho Dimension® modelo RxL Max Siemens-Camberly, UK, com valor de referência normal de 11 a 35 $\mu\text{mol/L}$.

Escores SOFAMONIA:

A concentração sérica da amônia recebeu pontuação de 0 a 4, sendo que cada nível de pontuação foi determinado pela distribuição proporcional dos valores encontrados na amostra, divididos em intervalos interquintílicos.

Os escores SOFAMONIA foram definidos como:

- SOFAMONIA1: a classificação de Glasgow do escore SOFA padrão foi substituída por amônia sérica;
- SOFAMONIA2: as concentrações de bilirrubina sérica do escore SOFA padrão foi substituída por amônia sérica;
- SOFAMONIA3: a pontuação de disfunção renal (creatinina sérica e/ou diurese) do escore SOFA padrão foi substituída por amônia sérica;
- SOFAMONIA4: foi avaliada a adição de pontuação para concentrações de amônia sérica no escore SOFA padrão, alterando o valor máximo para 28.

Os demais parâmetros do SOFA (cardiovascular, de coagulação e respiratório) não foram analisados visto que não há fundamentação na fisiopatologia destes órgãos que justifiquem tal substituição.

Aspectos éticos:

Aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual de Londrina (Número do parecer favorável: 1.000.088, data: 27/03/2015).

Variáveis e Análise estatística:

As variáveis primárias de desfecho foram: óbito e alta hospitalar. As variáveis preditoras foram: escore SOFA e escores SOFAMONIA, além de idade, sexo, tipo de internação, VM, IRA, uso de vasopressor, creatinina sérica, bilirrubina total sérica, amônia sérica e ECG. Os

dados foram referentes ao momento da admissão do paciente na UTI. As variáveis contínuas foram apresentadas como médias e desvios-padrões ou medianas e intervalos interquartílicos (ITQ), como ditado pela normalidade ou não dos dados. O teste *t* de Student foi utilizado para as variáveis de distribuição normal e o teste não paramétrico de Mann-Whitney, para as variáveis de distribuição não normal. As variáveis qualitativas foram apresentadas como frequências absolutas e percentuais e avaliadas pelo teste Qui-quadrado. O coeficiente de Spearman (*r*) foi utilizado para avaliar a correlação entre escore SOFA padrão e escores SOFAMONIA. A área sob a curva *receiver operating characteristic* (AUC-ROC) foi utilizada para comparar ambos os escores em relação à mortalidade hospitalar, sendo calculadas sensibilidade e especificidade. A comparação par a par das AUC ROC foi realizada pelo método de DeLong. Foi realizada análise de regressão logística para avaliação das variáveis independentemente associadas ao desfecho hospitalar. Os resultados foram apresentados como Odds ratio não-ajustado e ajustado com intervalo de confiança de 95%. Serão consideradas significativas as variáveis que atingiram valor $P < 0,05$. O programa utilizado foi o *MedCalc Statistical Software* versão 18.9 (*MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium*).

5.4 RESULTADOS:

Foram admitidos 655 pacientes nas UTIs do serviço no período do estudo, sendo que 207 não foram incluídos por não terem dosagem de amônia na admissão da UTI, 182 por permanência em UTI menor que 48 horas, 11 por serem menores de 18 anos, 47 que não assinaram TCLE, nove com diagnóstico de hepatopatia crônica ou hepatite aguda, além de 26 por dados incompletos (**Figura 1**).

Foram analisados 173 pacientes. A mediana de idade foi de 59 anos (ITQ 40,75-72) e houve maior número de homens (60,7%). As internações clínicas foram mais frequentes (41%), seguidas de internações por cirurgias de urgência (28,9%), cirurgias eletivas (15,6%) e grandes queimaduras (13,9%). A mediana do SOFA foi de 8 (ITQ 5-12), enquanto a média do APACHE II foi de 22,9 (DP 10,1). As medianas dos escores SOFAMONIA de 1 a 4 são mostradas na **Tabela 1**. Na admissão, 46,2% dos pacientes apresentavam diagnóstico de IRA, 19% estavam em hemodiálise, 52% estavam em uso de algum vasopressor e 75% se encontravam em ventilação mecânica. A mediana de permanência em UTI foi de 10 dias (ITQ 5-17) e a mediana de tempo de internação hospitalar total foi de 24 dias (ITQ 13-36).

Entre os 173 analisados, a mortalidade hospitalar foi de 54,9%. Pacientes que morreram eram mais idosos, com equilíbrio entre ambos os sexos (52% sexo masculino), apresentavam maior necessidade de vasopressores e ventilação mecânica na admissão, além de ECG menor e maior prevalência do diagnóstico de IRA. Também neste grupo, o lactato arterial foi maior e o pH foi menor. Entre o grupo de sobreviventes, a permanência

hospitalar foi maior (26 vs 21 dias, $P=0,0106$). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação à categoria diagnóstica, tempo de permanência em UTI, tratamento dialítico na admissão, concentrações de bilirrubina sérica e de amônia sérica e bicarbonato arterial. Os escores APACHE II e SOFA, assim como SOFAMONIA 1, 2, 3 e 4 foram mais elevados entre os pacientes que morreram.

A **figura 2** mostra a pontuação da amônia como critério no escore SOFAMONIA. Na amostragem, os pacientes que tiveram menor pontuação (0, 1 e 2) para amônia no escore SOFAMONIA apresentaram 49,0% de mortalidade hospitalar, enquanto os pacientes que tiveram maior pontuação (3 e 4) apresentaram 63,7% de mortalidade hospitalar ($P: 0,0573$). Quando avaliados apenas os pacientes com amônia acima de 100 $\mu\text{mol/L}$, observou-se mortalidade de 63,64%, enquanto mortalidade entre pacientes com amônia <100 $\mu\text{mol/L}$ foi de 54,32% ($P: 0,0555$). Em relação à predição de mortalidade hospitalar, o SOFA tradicional apresentou AUC-ROC de 0,697. Houve correlação positiva entre o SOFA e SOFAMONIA1 ($r: 0,862$, $P<0,0001$), SOFAMONIA2 ($r: 0,944$, $P<0,0001$), SOFAMONIA3 ($r: 0,905$, $P<0,0001$), SOFAMONIA4 ($r: 0,947$, $P<0,0001$). A performance do SOFA e do SOFAMONIA 1 a 4 foi avaliada através da AUC-ROC e foi mostrada na **figura 3** e na **tabela 2**. SOFAMONIA1 apresentou cut-off de 5 para AUC 0,684 (0,610-0,753, IC 95%), com sensibilidade e especificidade em predizer a mortalidade hospitalar de 80,0% e 48,72%, respectivamente. SOFAMONIA2 apresentou cut-off de 9 para AUC 0,701 (0,626-0,768, IC 95%), com sensibilidade e especificidade em predizer a mortalidade hospitalar de 69,47% e 61,54%, respectivamente. SOFAMONIA3 apresentou cut-off de 8 para AUC 0,674 (0,598-0,743, IC 95%), com sensibilidade e especificidade em predizer a mortalidade hospitalar de 70,53% e 62,82%, respectivamente. SOFAMONIA4 apresentou cut-off de 8 para AUC 0,702 (0,628-0,769, IC 95%), com sensibilidade e especificidade em predizer a mortalidade hospitalar de 70,53% e 61,54%, respectivamente. A comparação par a par pelo método de DeLong é apresentada na **tabela 3**.

Na primeira análise por regressão logística para variáveis independentemente associadas ao desfecho hospitalar, onde se excluiu o escore SOFA, SOFAMONIA e APACHE II devido ao potencial de colinearidade, houve associação de morte hospitalar com idade mais avançada, sexo feminino, categoria diagnóstica grande queimado, presença de IRA na admissão, necessidade de vasopressor na admissão e pH arterial. A cada um ponto de elevação na pontuação da ECG, houve diminuição de 16% na chance de morte (**tabela 4**). Embora o valor da amônia isoladamente não tenha mostrado associação significativa, nas demais análises por regressão logística houve aumento do risco de morte com aumento da pontuação do APACHE II (aumento de 22% no risco de morte para cada ponto de elevação do APACHE II), do SOFA padrão (aumento de 14% no risco de morte para cada ponto de elevação do SOFA padrão), assim como do SOFAMONIA2 e do SOFAMONIA4

(ambos com aumento de 13% no risco de morte para cada ponto de elevação) (**tabelas 5, 6 e 7**).

5.5 DISCUSSÃO

A principal proposta do estudo foi avaliar o desempenho da amônia como um parâmetro adicional ou substitutivo dos parâmetros hepático, neurológico e renal no escore SOFA tradicional em pacientes admitidos em UTIs. Os resultados mostraram que todas as quatro formas de usar a amônia na avaliação de disfunção orgânica modificando o SOFA (SOFAMONIA 1 a 4) tiveram correlação positiva com o escore tradicional. Destaca-se o SOFAMONIA4, na qual a amônia foi adicionada como um sétimo parâmetro, como a melhor forma de inserir amônia nesta avaliação de disfunção orgânica, visto que houve melhor equilíbrio entre sensibilidade e especificidade (**figura 3 e tabela 4**). Neste caso, esta seria uma sétima disfunção, considerada metabólica. Embora isto venha sugerir que a hiperamonemia possa ser um dos marcadores de disfunção orgânica, não foi possível comprovar a associação da amônia isoladamente com a mortalidade, visto que não houve diferença estatisticamente significativa entre os sobreviventes e os que morreram, embora os dados apresentados mostrem uma tendência a este resultado (**Tabela 1**, 43 vs 48 $\mu\text{mol/L}$, $P = 0,0799$). Isto difere de outros dois marcadores de disfunção orgânica que foram avaliados na mesma amostra (ECG e creatinina), visto que estes apresentaram associação com mortalidade, mesmo quando analisados isoladamente ($P < 0,0001$ e $P: 0,0004$, respectivamente). Apesar de terem sido excluídos os pacientes com doença hepática prévia conhecida, a bilirrubina total não mostrou associação significativa com a mortalidade, o que pode sugerir uma limitação do parâmetro bilirrubina em identificar portadores de disfunção hepática nestes pacientes, visto que outros parâmetros do SOFA original foram capazes de mostrar esta associação com a mortalidade dentro da amostra estudada.

Estes resultados referentes à amônia poderiam ser explicados de duas formas. Primeiramente a amônia não foi inserida no SOFAMONIA como um valor pré-estabelecido, visto ainda não haver consenso sobre os valores que determinam hiperamonemia grave, mas foi sim classificado conforme a distribuição em interquintis dentro da amostra. Já as demais variáveis, pontuaram dentro do mesmo escore conforme seus valores de referência já previamente considerados significativos para o escore SOFA original e não divididos em interquintis dentro da amostra. Outro fator foi o tamanho limitado da amostra, visto que o valor isolado da amônia teve associação com mortalidade em trabalhos prévios com amostras mais robustas. Sakusik et al. avaliaram 3908 pacientes com hiperamonemia, encontrando entre eles apenas 4,5% de casos HNH. Neste grupo, evidenciou diferença entre sobreviventes e mortos mesmo com valores de amônia relativamente próximos (74 vs 67 $\mu\text{g/dL}$, $P = 0.05$).¹⁷ Embora em nossa amostra, a concentração de amônia sérica

isoladamente não tenha apresentado diferença significativa em relação à mortalidade hospitalar, os pacientes que apresentavam amônia sérica acima de 100umol/L na admissão da UTI, apresentaram mortalidade de 63,64% (7/11), enquanto a mortalidade entre pacientes com amônia <100umol/L foi de 54,32% (88/162) (P : 0,0555). Este resultado se aproxima do que relatou Prado e cols. em seu estudo, ao avaliar a HNH em pacientes graves, mostrando mortalidade maior (P <0.01 para comparação entre os grupos), com 76.92% mortalidade entre os pacientes com amônia sérica acima de 100 umol/L.¹⁶

Nesta amostra, o escore SOFA tradicional apresentou moderada capacidade de predição da mortalidade hospitalar, com AUC de 0,697. Isto difere de estudos com amostragem mais robusta (n : 1034), nas quais a AUC-ROC foi maior, mas ainda assim não atingindo valor maior 0,80, o que é considerado uma AUC-ROC adequada para este tipo de avaliação.²¹ Baseando-se nos trabalhos que evidenciaram amônia elevada como neurotóxica,^{15,18,20,22-25} esperava-se que a substituição da pontuação do parâmetro neurológico no SOFA pela amônia, traria uma melhor correlação e talvez, melhor predição de mortalidade. Isto foi considerado porque muitos pacientes com pontos elevados no parâmetro neurológico do SOFA padrão estão sob efeito de sedativos e, ainda que se realize despertar diário em UTI, a ECG poderia não estar refletindo adequadamente a gravidade da lesão orgânica neurológica. Porém, a AUC-ROC do SOFAMONIA1 mostrou uma correlação mais baixa com o escore tradicional, não confirmando a hipótese. Isto poderia ser explicado pelo fato de a ECG refletir melhor um acometimento neurológico não apenas de origem metabólica, mas também estrutural. Este último provavelmente não estará bem representado por uma alteração laboratorial única, como a hiperamonemia.

Mesmo que os critérios de admissão excluíssem pacientes com doença hepática previamente conhecida, a substituição do parâmetro hepático (bilirrubina total) por amônia no escore SOFAMONIA2 foi realizada a fim de identificar se possíveis disfunções hepáticas poderiam ser detectadas através da hiperamonemia. Como esperado, esta substituição mostrou a segunda melhor correlação com o escore padrão (**tabela 2**), visto que a amônia elevada é um marcador bem definido de disfunção hepática.²⁶ Consideramos que isto poderia ser explicado por novas disfunções hepáticas ou disfunções prévias não diagnosticadas na admissão em UTI. O escore SOFAMONIA3, no qual o parâmetro renal (creatinina/diurese) foi substituído pela amônia, teve o pior desempenho em relação aos demais. Este resultado corrobora o conceito de que a dosagem isolada de uma escória nitrogenada, sendo esta creatinina ou amônia, não substitui a associação deste marcador com o débito urinário como parâmetro de avaliação de disfunção renal.²⁷

Apesar da correlação positiva entre o escore tradicional e os escores modificados, os dados apontam que os parâmetros não são considerados intercambiáveis. Por outro lado, a substituição de parâmetros tradicionais por amônia não mudou a capacidade do

SOFA em avaliar as disfunções orgânicas de pacientes críticos. A adição de amônia ao escore de avaliação de disfunção orgânica no SOFAMONIA4 traz uma indicação de que adicionar este parâmetro poderia ser uma forma de melhorar esta avaliação de disfunção. O fato de o lactato ter mostrado associação com a mortalidade de forma estatisticamente significativa, indica que este marcador se sobressai como parâmetro de disfunção metabólica e corrobora sua associação com mortalidade hospitalar, principalmente por sepse, já descritos na literatura médica.^{28,29} Cabe ressaltar que a disfunção orgânica em pacientes críticos não é estática e, como mostrado por Vincent e cols., escores para este tipo de avaliação devem ser desenvolvidos para permitir uma percepção destas alterações de forma dinâmica.⁴

Destaca-se como principal limitação do estudo o fato dos dados laboratoriais e clínicos para calcular os escores SOFA e SOFAMONIA terem sido coletados dentro das primeiras 24 horas da admissão na UTI, sendo que no HU de Londrina existe uma demanda reprimida de pacientes que ficam em acompanhamento por equipe de intensivistas fora do ambiente de UTI devido à indisponibilidade temporária de leitos. Nestes casos, pode haver tempo elevado entre a indicação de internação em UTI e a admissão efetiva, momento no qual o paciente possa já ter recebido cuidados e condutas iniciais antes desta admissão, com possibilidade de alterar o valor dos escores de gravidade. Trata-se ainda de estudo em único centro, com amostragem reduzida, tornando necessário estudo multicêntrico com amostragem mais robusta para validação externa dos resultados.

5.6 CONCLUSÃO

Houve correlação positiva entre as quatro formas de usar a amônia na avaliação de disfunção orgânica modificando o SOFA tradicional, sendo que adicionar a amônia como sétimo parâmetro representante de disfunção metabólica destacou-se como a melhor correlação. O aumento da amônia parece ser multifatorial e não pode ser explicado por uma disfunção orgânica isoladamente. Assim, substituir os parâmetros já classicamente usados no escore padrão parece não se justificar, porém a adição da amônia como representante de disfunção metabólica pode ser útil no acompanhamento de pacientes críticos. Embora se trate ainda de estudo em único centro, com amostragem relativamente reduzida, este é primeiro estudo que avaliou a amônia como marcador de disfunção orgânica substituindo parâmetros de um escore classicamente usado em UTIs. São necessários estudos multicêntricos com amostragem mais robusta para validação externa destes resultados.

5.7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS (do artigo)

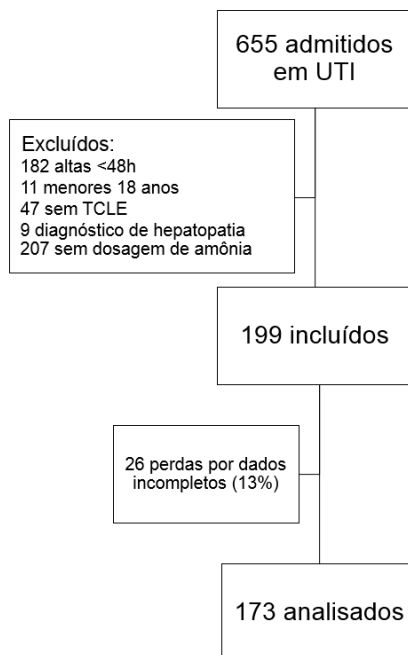
1. Baradari AG, Sharifi H, Firouzian A, Daneshiyan M, Aarabi M, Kiakolaye YT, et al. Comparison of Proposed Modified and Original Sequential Organ Failure Assessment Scores in Predicting ICU Mortality: A Prospective, Observational, Follow-Up Study. *Scientifica*. 2016;2016:1–5.
2. Moreno R, Vincent J-L, Matos R, Mendonca A, Cantraine F, Thijs L, et al. The use of maximum SOFA score to quantify organ dysfunction/failure in intensive care. Results of a prospective, multicentre study. *Intensive Care Med*. 1999;25(7):686–696.
3. Ferreira FL, Bota DL, Bross A, Mélot C, Vincent J-L. Serial Evaluation of the SOFA Score to Predict Outcome in Critically Ill Patients. *JAMA*. 2001;286(14):1754–8.
4. Vincent J-L, Mendonca A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter P, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: Results of a multicenter, prospective study. *Crit Care Med*. 1998;26(11):1793–800.
5. Choudhury A, Maiwall R, Sharma MK, Sharma BC, Pamecha V, Mahtab M, et al. Liver failure determines the outcome in patients of acute-on-chronic liver failure (ACLF): comparison of APASL ACLF research consortium (AARC) and CLIF-SOFA models. *Hepatology*. 2017;65(5):461–71.
6. Jalan R, Saliba F, Pavesi M, Amoros A, Moreau R, Ginès P, et al. Development and validation of a prognostic score to predict mortality in patients with acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol*. 2014;61(5):1038–47.
7. Bittencourt BL, Zollinger CC, Lopes EPA. *Manual de Cuidados Intensivos em Hepatologia*. 2o ed. Barueri-SP: Manole; 2017.
8. 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;315(8):801.
9. 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;317(3):290.
10. LaBuzetta JN, Yao JZ, Bourque DL, Zivin J. Adult Nonhepatic Hyperammonemia: A Case Report and Differential Diagnosis. *Am J Med*. 2010;123(10):885–91.
11. Nott L, Price TJ, Pittman K, Patterson K, Fletcher J. Hyperammonemia encephalopathy: An important cause of neurological deterioration following chemotherapy. *Leuk Lymphoma*. 2007;48(9):1702–11.
12. Gupta S, Fenves AZ, Hootkins R. The Role of RRT in Hyperammonemic Patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(10):1872–8.

13. Chicharro AV, de Marinis AJ, Kanner AM. The measurement of ammonia blood levels in patients taking valproic acid: Looking for problems where they do not exist? *Epilepsy Behav.* 2007;11(3):361–6.
14. Amanat S, Shahbaz N, Hassan Y. Valproic acid induced hyperammonaemic encephalopathy. *J Pak Med Ass.* 2013;63:72–75.
15. Larangeira AS, Tanita MT, Dias MA, Filho OFF, Delfino VDA, Cardoso LTQ, et al. Analysis of cerebral blood flow and intracranial hypertension in critical patients with non-hepatic hyperammonemia. *Metab Brain Dis.* 2018;33(4):1335–42.
16. Prado FA, Delfino VDA, Grion CMC, de Oliveira JA. Hyperammonemia in ICU patients: A frequent finding associated with high mortality. *J Hepatol.* 2015;62(5):1216–8.
17. Sakusic A, Sabov M, McCambridge AJ, Rabinstein AA, Singh TD, Mukesh K, et al. Features of Adult Hyperammonemia Not Due to Liver Failure in the ICU: *Crit Care Med.* 2018;1.
18. Tapper EB, Jiang ZG, Patwardhan VR. Refining the Ammonia Hypothesis. *Mayo Clin Proc.* 2015;90(5):646–58.
19. Maldonado C, Guevara N, Queijo C, González R, Fagiolino P, Vázquez M. Carnitine and/or Acetylcarnitine Deficiency as a Cause of Higher Levels of Ammonia. *BioMed Res Int.* 2016;2016:1–8.
20. Butterworth RF. Pathogenesis of Hepatic Encephalopathy and Brain Edema in Acute Liver Failure. *J Clin Exp Hepatol.* 2015;5:S96–103.
21. Granholm A, Møller MH, Krag M, Perner A, Hjortrup PB. Predictive Performance of the Simplified Acute Physiology Score (SAPS) II and the Initial Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) Score in Acutely Ill Intensive Care Patients: Post-Hoc Analyses of the SUP-ICU Inception Cohort Study. Dowdy DW, organizador. *PLOS ONE.* 2016;11(12):e0168948.
22. Clay AS, Hainline BE. Hyperammonemia in the ICU. *Chest.* 2007;132(4):1368–78.
23. Albrecht J, Norenberg MD. Glutamine: A Trojan horse in ammonia neurotoxicity. *Hepatology.* 2006;44(4):788–94.
24. Jayakumar AR, Rama Rao KV, Schousboe A, Norenberg MD. Glutamine-induced free radical production in cultured astrocytes. *Glia.* 2004;46(3):296–301.
25. Balata S. Induced hyperammonemia alters neuropsychology, brain MR spectroscopy and magnetization transfer in cirrhosis. *Hepatology.* 2003;37(4):931–9.
26. Wijdicks EFM. Hepatic Encephalopathy. Longo DL, organizador. *N Engl J Med.* 27 de outubro de 2016;375(17):1660–70.

27. Frazee EN, Personett HA, Wood-Wentz CM, Herasevich V, Lieske JC, Kashani KB. Overestimation of Glomerular Filtration Rate Among Critically Ill Adults With Hospital-Acquired Oligoanuric Acute Kidney Injury. *J Pharm Pract.* abril de 2016;29(2):125–31.
28. Houwink API, Rijkenberg S, Bosman RJ, van der Voort PHJ. The association between lactate, mean arterial pressure, central venous oxygen saturation and peripheral temperature and mortality in severe sepsis: a retrospective cohort analysis. *Crit Care [Internet].* dezembro de 2016.
29. Scott HF, Brou L, Deakyne SJ, Kempe A, Fairclough DL, Bajaj L. Association Between Early Lactate Levels and 30-Day Mortality in Clinically Suspected Sepsis in Children. *JAMA Pediatr.* 1o de março de 2017;171(3):249.

ILUSTRAÇÕES DO ARTIGO

Figura 1. Fluxograma dos pacientes envolvidos no estudo.



Legenda: TCLE: termo de consentimento livre e esclarecido; UTI: unidade de terapia intensiva

Figura 2. Pontuação do critério amônia no escore SOFAMONIA

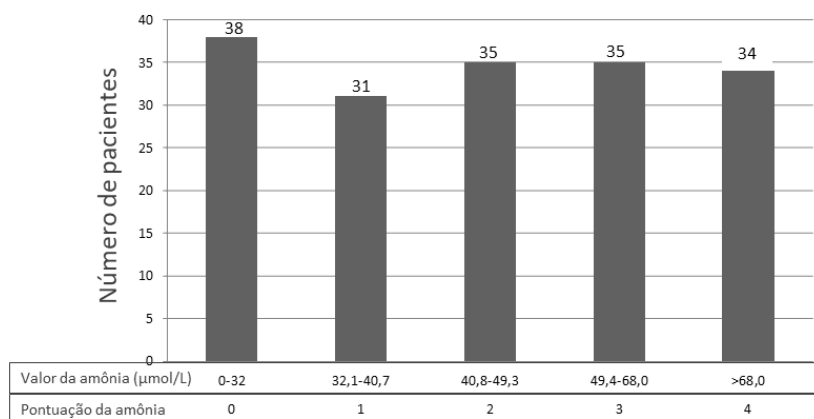
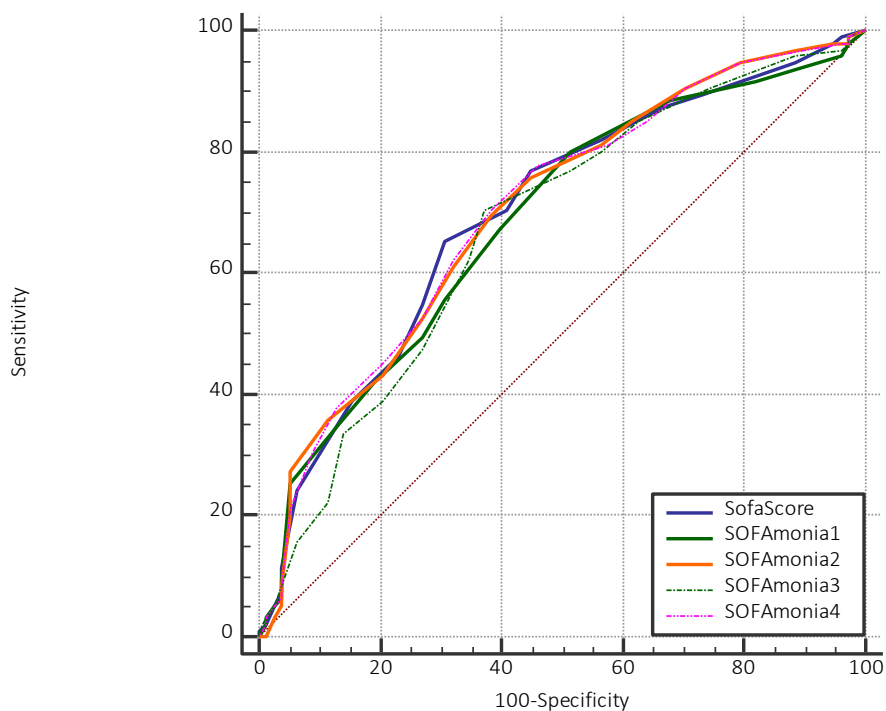


Tabela 1. Características clínicas e de desfecho entre sobreviventes não sobreviventes

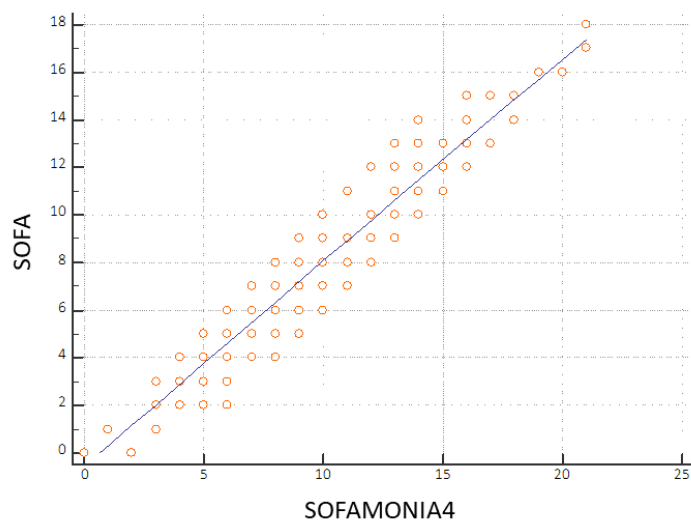
Característica	Geral (n=173)	Sobreviventes (n=78)	Óbitos (n=95)	Valor de p
Idade – anos	59 (40,7-72)	48,5 (30-62)	68 (53-74,75)	< 0,0001
Sexo masculino	105 (60,7%)	55 (70,5%)	50 (52,6%)	0,0169
Categoria diagnóstica				0,0545
Cirurgia eletiva	27 (15,6%)	15 (19,2%)	12 (12,6%)	
Cirurgia de urgência	50 (28,9%)	28 (35,9%)	22 (23,2%)	
Clínico	72 (41,6%)	24 (30,8%)	48 (50,5%)	
Grande queimado	24 (13,9%)	11 (14,1%)	13 (13,7%)	
APACHE II (DP)	22,9 (10,1)	18 (8,5)	26,9 (9,5)	< 0,0001
SOFA (ITQ)	8 (5-12)	6 (3-10)	10 (7-12)	< 0,0001
SOFAMONIA1	7 (5-10,2)	6 (4-9)	8 (6-11,75)	< 0,0001
SOFAMONIA2	10 (6-13,2)	8 (5-12)	12 (9-15)	< 0,0001
SOFAMONIA3	9 (5,7-12,2)	8 (4-11)	10 (8-13)	0,0001
SOFAMONIA4	10 (7-14)	8 (5-12)	12 (9-15)	< 0,0001
IRA	80 (46,2%)	24 (30,8%)	56 (58,9%)	0,0002
Vasopressor	90 (52,0%)	30 (38,5%)	60 (63,2%)	0,0013
Hemodiálise	33 (19,1%)	10 (12,8%)	23 (24,2%)	0,0585
Ventilação mecânica	130 (75,1%)	49 (62,8%)	81 (85,3%)	0,0007
Permanência hospitalar (dias)	24 (13-36)	26 (17-44)	21 (11-31)	0,0106
Permanência na UTI (dias)	10 (5-17)	8,5 (4-15)	11 (6-17)	0,2213
Amônia (µmol/L)	44 (33,7-62,5)	43 (33-54)	48 (34,2-66)	0,0799
Lactato (mmol/L)	1,8 (1,2-2,8)	1,65 (1,1-2,3)	1,90 (1,5-3,2)	0,0118
pH arterial	7,34 (7,25-7,40)	7,35 (7,31- 7,40)	7,30 (7,20-7,38)	0,0008
Bicarbonato (mEq/L)	22,8 (19,1-26,6)	23,5 (19,8-26,6)	22,6 (17,6-26,3)	0,3381
Escala de coma de Glasgow	6 (3-14)	10 (3-15)	3 (3-10,7)	< 0,0001
Creatinina (mg/dL)	1,4 (0,9-2,23)	1,05 (0,9-1,6)	1,6 (1,1-2,5)	0,0004
Bilirrubina (mg/dL)	0,6 (0,32-0,9)	0,62 (0,31-1)	0,59 (0,3-0,9)	0,4770

Legenda: APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*), SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*), SOFAMONIA (escore SOFA modificado), IRA (injúria renal aguda), UTI (unidade de terapia intensiva)

Figura 3. Curva ROC para SOFA e SOFAMONIA 1, 2, 3 e 4**Tabela 2.** Análise da AUC ROC para SOFA e SOFAMONIA 1, 2, 3 e 4

	AUC	SE	IC 95%
SOFA (original)	0,697	0,0401	0,623 to 0,765
SOFAMONIA1 (substituição da ECG)	0,684	0,0405	0,610 to 0,753
SOFAMONIA2 (substituição da bilirrubina)	0,701	0,0398	0,626 to 0,768
SOFAMONIA3 (substituição da creatinina/diurese)	0,674	0,0413	0,598 to 0,743
SOFAMONIA4 (adição da amônia ao SOFA)	0,702	0,0398	0,628 to 0,769

Legenda: AUC (área sob a curva), ROC (*receiver operating characteristic*), SE (*standart error*), IC (intervalo de confiança), SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*), SOFAMONIA (escore SOFA modificado)

Figura 4. Correlação SOFA e SOFAMonia 4

Legenda: SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*), SOFAMONIA4 (escore SOFA modificado, a adição de pontuação para concentrações de amônia sérica no escore SOFA padrão)

Tabela 3. Comparação par a par das AUC pelo método de DeLong (*P*-valores)

	SOFAMONIA1	SOFAMONIA2	SOFAMONIA3	SOFAMONIA4
SOFA	0,571	0,813	0,189	0,733
SOFAMONIA1		0,231	0,586	0,187
SOFAMONIA2			0,026	0,72
SOFAMONIA3				0,008

Tabela 4. Regressão logística para variáveis independentemente associadas ao óbito hospitalar

	Odds ratio não ajustado	IC 95%	valor de p	Odds ratio ajustado	IC 95%	valor de p
Idade	1,0462	1,0274-1,0653	<0,0001	1,0658	1,0402-1,0920	<0,0001
Sexo MASCULINO	0,4646	0,2470-0,8739	0,0174	0,3367	0,1450-0,7821	0,0114
Tipo de internação						
Cirurgia eletiva (referência)	1					
Cirurgia de urgência	0,9821	0,3827-2,5202	0,9701			
Clínico	2,5000	1,0129-6,1707	0,0468			
Queimado	1,4773	0,4893-4,4601	0,4889	5,0066	1,3650-18,3637	0,0151
VM na admissão	3,4242	1,6504-7,1045	0,0009			
Amônia	1,0113	0,9992-1,0237	0,0682			
IRA na admissão	3,2308	1,7188-6,0729	0,0003	2,4006	1,0798-5,3369	0,0317
Vasopressor na admissão	2,7429	1,4785-5,0884	0,0014			
Hemodiálise na admissão	2,172	0,9634-4,8978	0,0615			
Glasgow na admissão	0,8733	0,8188-0,9315	<0,0001	0,8287	0,7591-0,9047	<0,0001
Creatinina na admissão	1,2060	0,9759-1,4903	0,0829			
Bilirrubina na admissão	0,8920	0,6217-1,2799	0,5350			
pH	0,0075	0,0005-0,1237	0,0006	0,0022	0,0001-0,0907	0,0013
Lactato	1,2043	0,9958-1,4565	0,0553			

Tabela 5. Regressão logística para variáveis independentemente associadas ao óbito hospitalar com escore SOFA e APACHE II

	Odds ratio não ajustado	IC 95%	valor de p	Odds ratio ajustado	IC 95%	valor de p
Idade	1,0462	1,0274-1,0653	<0,0001	1,0544	1,0295-1,0798	<0,0001
Sexo MASCULINO	0,4646	0,2470-0,8739	0,0174	0,3158	0,1391-0,7170	0,0059
Tipo de internação						
Cirurgia eletiva (referência)	1					
Cirurgia de urgência	0,9821	0,3827-2,5202	0,9701			
Clínico	2,5000	1,0129-6,1707	0,0468			
Queimado	1,4773	0,4893-4,4601	0,4889	10,0742	2,4654-41,1655	0,0013
VM na admissão	3,4242	1,6504-7,1045	0,0009			
Apache II	1,1133	1,0703-1,1581	<0,0001	1,1003	1,0372-1,1673	0,0015
SofaScore	1,1900	1,0973-1,2907	<0,0001	1,1491	1,0059-1,3127	0,0408

Tabela 6. Regressão logística para variáveis independentemente associadas ao óbito hospitalar com escore SOFAMONIA2 e APACHE II

	Odds ratio não ajustado	IC 95%	valor de p	Odds ratio ajustado	IC 95%	valor de p
Idade	1,0462	1,0274-1,0653	<0,0001	1,0547	1,0297-1,0803	<0,0001
Sexo MASCULINO	0,4646	0,2470-0,8739	0,0174	0,3103	0,1366-0,7045	0,0052
Tipo de internação						
Cirurgia eletiva (referência)	1					
Cirurgia de urgência	0,9821	0,3827-2,5202	0,9701			
Clínico	2,5000	1,0129-6,1707	0,0468			
Queimado	1,4773	0,4893-4,4601	0,4889	9,5813	2,4260-37,8404	0,0013
VM na admissão	3,4242	1,6504-7,1045	0,0009			
Apache II	1,1133	1,0703-1,1581	<0,0001	1,0989	1,0347-1,1670	0,0021
SOFAMONIA2	1,1780	1,0915-1,2713	<0,0001	1,1371	1,0048-1,2868	0,0417

Tabela 7. Regressão logística para variáveis independentemente associadas ao óbito hospitalar com escore SOFAMONIA4 e APACHE II

	Odds ratio não ajustado	95% CI	valor de p	Odds ratio ajustado	95% CI	valor de p
Idade	1,0462	1,0274-1,0653	<0,0001	1,0552	1,0301-1,0809	<0,0001
Sexo MASCULINO	0,4646	0,2470-0,8739	0,0174	0,3101	0,1364-0,7048	0,0052
Tipo de internação						
Cirurgia eletiva (referência)	1					
Cirurgia de urgência	0,9821	0,3827-2,5202	0,9701			
Clínico	2,5000	1,0129-6,1707	0,0468			
Queimado	1,4773	0,4893-4,4601	0,4889	9,8917	2,4872-39,3386	0,0011
VM na admissão	3,4242	1,6504-7,1045	0,0009			
Apache II	1,1133	1,0703-1,1581	<0,0001	1,0984	1,0347-1,1659	0,0021
SOFAMONIA4	1,1731	1,0886- 1,2641	<0,0001	1,1389	1,0100-1,2843	0,0339

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo traz uma contribuição quanto à forma de usar a amônia na avaliação das inúmeras disfunções orgânicas que ocorrem em pacientes críticos. Deve-se levar em consideração que este tipo de avaliação é um desafio constante frente à heterogenicidade destes pacientes e a forma dinâmica como evoluem. Embora se trate ainda de estudo em único centro, com amostragem relativamente reduzida, este é primeiro estudo que avaliou a amônia como marcador de disfunção orgânica substituindo parâmetros de um escore classicamente usado em UTIs.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS (citadas nos itens 1 e 3)

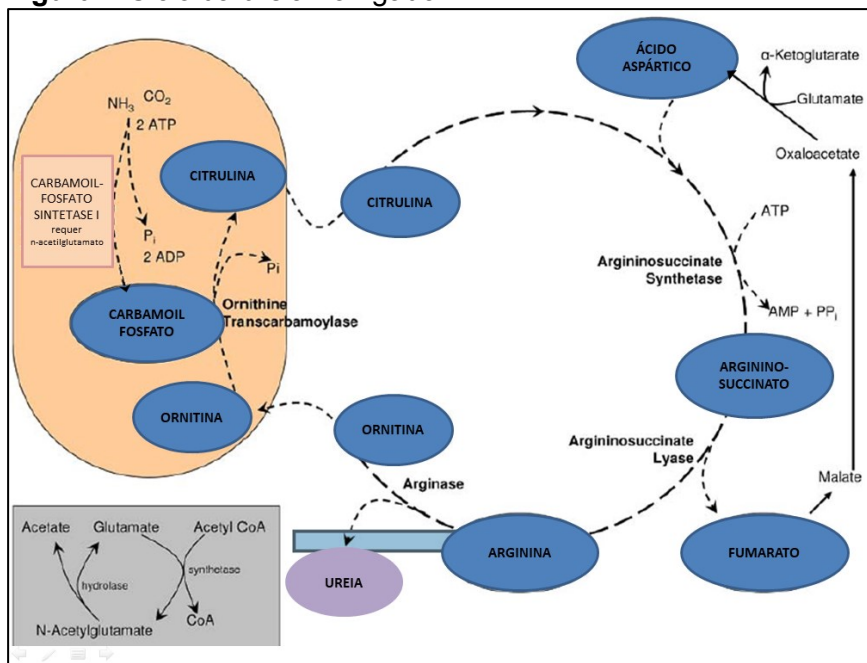
1. Lee H-W, Osis G, Handlogten ME, Guo H, Verlander JW, Weiner ID. Effect of dietary protein restriction on renal ammonia metabolism. *Am J Physiol-Ren Physiol*. 2015;308(12):F1463–73.
2. LaBuzetta JN, Yao JZ, Bourque DL, Zivin J. Adult Nonhepatic Hyperammonemia: A Case Report and Differential Diagnosis. *Am J Med*. 2010;123(10):885–91.
3. Spacek LA, Strzepka A, Saha S, Kotula J, Gelb J, Guilmain S, et al. Repeated Measures of Blood and Breath Ammonia in Response to Control, Moderate and High Protein Dose in Healthy Men. *Sci Rep*. 2018;8(1):2554–61.
4. Clay AS, Hainline BE. Hyperammonemia in the ICU. *Chest*. 2007;132(4):1368–78.
5. Butterworth RF. Pathogenesis of Hepatic Encephalopathy and Brain Edema in Acute Liver Failure. *J Clin Exp Hepatol*. 2015;5:S96–103.
6. Lorangeira AS, Tanita MT, Dias MA, Filho OFF, Delfino VDA, Cardoso LTQ, et al. Analysis of cerebral blood flow and intracranial hypertension in critical patients with non-hepatic hyperammonemia. *Metab Brain Dis*. 2018;33(4):1335–42.
7. Maldonado C, Guevara N, Queijo C, González R, Fagiolino P, Vázquez M. Carnitine and/or Acetylcarnitine Deficiency as a Cause of Higher Levels of Ammonia. *BioMed Res Int*. 2016;2016:1–8.
8. Prado FA, Delfino VDA, Grion CMC, de Oliveira JA. Hyperammonemia in ICU patients: A frequent finding associated with high mortality. *J Hepatol*. 2015;62(5):1216–8.
9. Tapper EB, Jiang ZG, Patwardhan VR. Refining the Ammonia Hypothesis. *Mayo Clin Proc*. 2015;90(5):646–58.
10. Weiner ID, Mitch WE, Sands JM. Urea and Ammonia Metabolism and the Control of Renal Nitrogen Excretion. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(8):1444–58.
11. Weiner ID, Verlander JW. Ammonia Transporters and Their Role in Acid-Base Balance. *Physiol Rev*. 2017;97(2):465–94.

12. Sakusic A, Sabov M, McCambridge AJ, Rabinstein AA, Singh TD, Mukesh K, et al. Features of Adult Hyperammonemia Not Due to Liver Failure in the ICU: *Crit Care Med*. 2018;1.
13. Becker S, Dam G, Hvas CL. Refeeding encephalopathy in a patient with severe hypophosphataemia and hyperammonaemia. *Eur J Clin Nutr*. 2015;69(2):279–81.
14. Albrecht J, Norenberg MD. Glutamine: A Trojan horse in ammonia neurotoxicity. *Hepatology*. 2006;44(4):788–94.
15. Jayakumar AR, Rama Rao KV, Schousboe A, Norenberg MD. Glutamine-induced free radical production in cultured astrocytes. *Glia*. 2004;46(3):296–301.
16. Balata S. Induced hyperammonemia alters neuropsychology, brain MR spectroscopy and magnetization transfer in cirrhosis. *Hepatology*. 2003;37(4):931–9.
17. Nott L, Price TJ, Pittman K, Patterson K, Fletcher J. Hyperammonemia encephalopathy: An important cause of neurological deterioration following chemotherapy. *Leuk Lymphoma*. 2007;48(9):1702–11.
18. Gupta S, Fennes AZ, Hootkins R. The Role of RRT in Hyperammonemic Patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(10):1872–8.
19. Chicharro AV, de Marinis AJ, Kanner AM. The measurement of ammonia blood levels in patients taking valproic acid: Looking for problems where they do not exist? *Epilepsy Behav*. 2007;11(3):361–6.
20. Amanat S, Shahbaz N, Hassan Y. Valproic acid induced hyperammonaemic encephalopathy. *J Pak Med Ass*. 2013;63:72–75.
21. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Wilatts S, Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med*. 1996;(210):707–10.
22. Vincent J-L, Mendonca A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter P, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: Results of a multicenter, prospective study. *Crit Care Med*. 1998;26(11):1793–800.
23. Ferreira FL, Bota DL, Bross A, Mélot C, Vincent J-L. Serial Evaluation of the SOFA Score to Predict Outcome in Critically Ill Patients. *JAMA*. 2001;286(14):1754–8.
24. Baradari AG, Sharifi H, Firouzian A, Daneshiyan M, Aarabi M, Kiakolaye YT, et al. Comparison of Proposed Modified and Original Sequential Organ Failure Assessment Scores in Predicting ICU Mortality: A Prospective, Observational, Follow-Up Study. *Scientifica*. 2016;2016:1–5.
25. Moreno R, Vincent J-L, Matos R, Mendonca A, Cantraine F, Thijs L, et al. The use of maximum SOFA score to quantify organ dysfunction/failure in intensive care. Results of a prospective, multicentre study. *Intensive Care Med*. 1999;25(7):686–696.
26. Granholm A, Møller MH, Krag M, Perner A, Hjortrup PB. Predictive Performance of the Simplified Acute Physiology Score (SAPS) II and the Initial Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) Score in Acutely Ill Intensive Care Patients: Post-Hoc Analyses of the SUP-ICU Inception Cohort Study. *Dowdy DW, organizador. PLOS ONE*. 2016;11(12):e0168948.

27. Jalan R, Saliba F, Pavesi M, Amoros A, Moreau R, Ginès P, et al. Development and validation of a prognostic score to predict mortality in patients with acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol*. 2014;61(5):1038–47.
28. Choudhury A, Maiwall R, Sharma MK, Sharma BC, Pamecha V, Mahtab M, et al. Liver failure determines the outcome in patients of acute-on-chronic liver failure (ACLF): comparison of APASL ACLF research consortium (AARC) and CLIF-SOFA models. *Hepatol Int*. 2017;11(5):461–71.
29. Bittencourt BL, Zollinger CC, Lopes EPA. *Manual de Cuidados Intensivos em Hepatologia*. 2º ed. Barueri-SP: Manole; 2017.
30. 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;315(8):801.
31. 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*. 23 de fevereiro de 2016;315(8):762.
32. 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;317(3):290.

ILUSTRAÇÕES DA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Figura I. Ciclo da ureia no fígado.



Adaptado de LaBuzetta, The Am J Med, 2010.

Quadro I. Causas de Hiperamonemia em adultos

Excreção de amônia diminuída	Produção de Amônia elevada
Hepatopatia	Infecções por bactérias produtoras de urease (<i>Proteus sp</i> , <i>Klebsiela sp</i>)
Hepatite Fulminante	Infecções por herpes vírus
Cirrose hepática descompensada	Aumento da oferta proteica ou catabolismo aumentado
Shunt trans-hepático/intrajugular	Atividade física intensa
Shunt portossistêmico	Crises convulsivas
Medicamentos	Trauma ou queimaduras
Glicina	Uso de corticóides
Valproato	Quimioterapia
Carbamazepina	Inanição
Rifabutín	<i>Bypass</i> gástrico
Salicilatos	Hemorragias digestivas
Erros inatos do metabolismo	Produção aumentada de amônia renal
Deficiência de ornitina transcarbamoylase	Produção aumentada de amônia esplâncica
Deficiência de carbamyl-sintetase	Deficiência de aminoácidos essenciais
Deficiência de n-acetilglutamato-sintetase	Nutrição parenteral total
Hiperotitinemia, homocitrinúria, lisinúria com intolerância a proteínas	Neoplasias (mieloma múltiplo)
Acidúrias orgânicas	
Idiopática	

Adaptado de Clay, CHEST - Contemporary Reviews In Critical Care Medicine, 2007

Tabela I. Escore SOFA original

Variáveis	0	1	2	3	4
Respiratória PaO ₂ /FiO ₂ , mmHg	> 400	≤ 400	≤ 300	≤ 200*	≤ 100*
Coagulação Plaquetas x 10 ³ /μL	> 150	≤ 150	≤ 100	≤ 50	≤ 20
Hepática Bilirrubina total, mg/dL	< 1,2	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	≥ 12
Cardiovascular Hipotensão	Sem hipotensão	PAM < 70 mmHg	Dopamina ≤ 5 ou dobutamina (qualquer dose)†	Dopamina >5 ou epinefrina ≤1 ou norepinefrina ≤1†	Dopamina >15 ou epinefrina >1 ou norepinefrina >1†
Neurológica Escala de Coma de Glasgow	15	13-14	10-12	6-9	< 6
Renal Creatinina, mg/dL ou débito urinário mL/dia	< 1,2	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9 ou <500	> 5,0 ou < 200

*Valores que pontuam apenas se paciente estiver em ventilação mecânica

† Drogas adrenérgicas administradas por ao menos 1 hora na velocidade de infusão em μg/kg/minuto

Adaptado de Ferreira FL, JAMA, 2001

ANEXO - Guia aos autores da revista científica *Critical Care os Medicine*


Society of
Critical Care Medicine

The Intensive Care Professionals

Critical Care Medicine is the official journal of the Society of Critical Care Medicine and is published monthly by the Society of Critical Care Medicine and Wolters Kluwer.

SCCM COUNCIL PRESIDENT

Jerry J. Zimmerman, MD, PhD, FCCM

Faculty in Pediatric Critical Care Medicine
Seattle Children's Hospital
University of Washington School of Medicine
Seattle, Washington, USA

PRESIDENT-ELECT

Heatherlee Bailey, MD, FCCM

Durham VA Medical Center
Department of Emergency Medicine
Durham, North Carolina, USA

SECRETARY

Greg S. Martin, MD, MSc, FCCM

Associate Professor of Medicine
Grady Memorial Hospital
Atlanta, Georgia, USA

TREASURER

Lewis J. Kaplan, MD, FCCM

Section Chief, Surgical Critical Care
Corporal Michael J. Crescenz VA Medical Center
Associate Professor of Surgery
Perelman School of Medicine, University of
Pennsylvania
Philadelphia, Pennsylvania, USA

PAST PRESIDENT

Ruth M. Kleinpell, RN-CS, PhD, FAAN, FCCM

Assistant Dean for Clinical Scholarship & Professor
Vanderbilt University School of Nursing
Nashville, Tennessee, USA
Professor
Rush University College of Nursing
Chicago, Illinois, USA

Jeffrey F. Barletta, PharmD, FCCM

Daniel R. Brown, MD, PhD, FCCM

Cherylee W. Chang, MD, FCCM

Laura E. Evans, MD, MS, FCCM

Anthony T. Gerlach, PharmD, FCCM

Wendy R. Greene, MD, FACS, FCCM

Kyle J. Gunnerson, MD

Sandra L. Kane-Gill, PharmD, MS, FCCM

M. Michele Moss, MD, FCCM

Vinay M. Nadkarni, MD, FCCM

Pauline K. Park, MD, FCCM

Jose J. Pascual, MD, PhD, FACS

Lauren R. Sorce, ACNP, CCRN, FCCM

Antoinette Speretz, MD, FACP, FCCM

Samuel A. Tisherman, MD, FCCM

CHIEF EXECUTIVE OFFICER/ EXECUTIVE VICE PRESIDENT

David Julian Martin, CAE

SCCM STAFF LIAISON

Diana Hughes, CAE

www.sccm.org



Instructions for Authors

Critical Care Medicine is an international, peer-reviewed journal that is interested in publishing the highest quality scientific studies in the field of critical care medicine. Studies may include basic, translational, clinical, and implementation science that bear on the field. Approximately 20% of the original manuscripts submitted to the journal are accepted for publication.

MANUSCRIPT SUBMISSION

Manuscripts are submitted through Editorial Manager®, a Web-based manuscript tracking system in use by the Society of Critical Care Medicine (SCCM). This system allows authors to add a new manuscript or check the status of a submitted manuscript, while shortening the time needed for processing manuscripts in the Editorial Office and through peer review. To submit manuscripts for consideration, go to www.editorialmanager.com/ccmed. Once you reach the Editorial Manager® home page, log on to the system by creating an account or entering through your existing account.

Editorial Manager® will easily guide authors through the manuscript submission process. Required information pertaining to the manuscript includes the name, address, telephone number, and e-mail address for the first author and all contributing authors; affiliated institutions; title of the manuscript; abstract; and key words. An author comment explaining the significance of the work will be required. If authors wish, they may provide optional information that includes author's suggested reviewers and author's nonpreferred reviewers. The Editorial Office will automatically be notified of the submission and will send an e-mail confirming the submission of the manuscript to the author(s). If notice has not been received, the manuscript has not been completely submitted. After editorial office review of the submission and verification that it is complete, a manuscript number will be assigned to each submitted manuscript, which will be used in all correspondence.

Each manuscript submission should designate one corresponding author and all contributing authors. The number of authors should be restricted to only those persons who have truly participated in the conception, design, execution, and writing of the manuscript. Authors must disclose any potential financial or ethical conflicts of interest regarding the contents

of the submission on the title page of the manuscript.

SCCM accepts no responsibility for manuscripts that are lost or destroyed through electronic or computer problems. Authors are encouraged to keep copies of submitted manuscripts, including figures. If an author does not receive confirmation of submission into Editorial Manager® within 48 hours, he or she should contact the Editorial Office at journals@sccm.org.

Copyright. Each author must complete and submit the journal's copyright transfer agreement, which includes a section on the disclosure of potential conflicts of interest based on the recommendations of the International Committee of Medical Journal Editors, "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" (www.icmje.org/update.html). The form must be completed by each author. When the corresponding author submits the manuscript, the co-authors are automatically sent an email containing a link to complete the form online. For additional information about electronically signing this form, go to <http://links.lww.com/2L/AT/A.106>.

Compliance With NIH and Other Research Funding Agency Accessibility Requirements. A number of research funding agencies now require or request authors to submit the post-print (the article after peer review and acceptance but not the final published article) to a repository that is accessible online by all without charge. As a service to our authors, Wolters Kluwer will identify to the National Library of Medicine (NLM) articles that require deposit and will transmit the post-print of an article based on research funded in whole or in part by the National Institutes of Health, Wellcome Trust, Howard Hughes Medical Institute, or other funding agencies to PubMed Central. The revised Copyright Transfer Agreement provides the mechanism.

Financial Disclosure and Conflicts of Interest. Authors must state all possible conflicts of interest in the manuscript, including financial, consultant, institutional, and other relationships that might lead to bias or a conflict of interest. If there is no conflict of interest, this should also be explicitly stated on the title page as none declared. All sources of funding should be acknowledged in the manuscript. All relevant conflicts of interest and sources of funding should be included on the title page of the manuscript with the heading

"Conflicts of Interest and Source of Funding." For example:

Conflicts of Interest and Source of Funding: "Author A" has received honoraria from "Company 1." "Author B" is currently receiving a grant (#12345) from "Organization Y," and is on the speaker's bureau for "Organization X"—the CME organizers for Company 1. The remaining authors have disclosed that they do not have any conflicts of interest.

Human and Animal Subjects. All studies of human subjects must contain a statement within the Materials and Methods section indicating approval of the study by the Institutional Review Board (or institutional review body) that subjects have signed written informed consent, or that the Institutional Review Board waived the need for informed consent. **Before your submission can be sent out for peer review, it is necessary that you address this issue of institutional review approval.** This is in accordance with the International Committee of Journal Editors uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Please see <http://www.icmje.org> for more details. All animal studies must contain a statement within the Materials and Methods section confirming approval by the Institutional Animal Care and Use Committee and that the care and handling of the animals were in accord with National Institutes of Health guidelines or other internationally recognized guideline for ethical animal treatment.

Statistical Review. Any study containing quantitative data and statistical inference should be reviewed by a consultant with formal statistical training and experience.

Although this journal does not provide specific guidance on statistical reporting, compliance with generally accepted recommendations (e.g., Ballar JC III, Mosteller F: Guidelines for statistical reporting in articles for medical journals: Amplifications and explanations. *Ann Intern Med* 1988; 108:266-273) is suggested.

Clinical Trials. This journal has adopted the definition and recommendations of the International Committee of Medical Journal Editors (see <http://www.icmje.org>) pertaining to registration of clinical trials. All clinical trials must be registered.

A clinical trial is any research project that prospectively assigns people or a group of people to an intervention, with or without concurrent comparison or control groups, to study the cause-and-effect relationship between a health-related intervention and a health outcome. Health-related interventions are those used to modify a biomedical or health-related outcome; examples include drugs, surgical

procedures, devices, behavioral treatments, educational programs, dietary interventions, quality improvement interventions, and process-of-care changes. Health outcomes are any biomedical or health-related measures obtained in patients or participants, including adverse events. This journal exempts trials in which the primary goal is to determine pharmacokinetics from the registration requirement.

This journal accepts registration in any registry that is a primary register of the World Health Organization (WHO) International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) (<http://www.who.int/ictcp/network/primary/en/index.html>) or in ClinicalTrials.gov (<http://ClinicalTrials.gov>), which is a data provider to the WHO ICTRP. The registration number and registry name must be included with the manuscript submission.

MANUSCRIPT PREPARATION

Manuscripts must conform to *Critical Care Medicine* Instructions for Authors and/or the "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals," which can be found on the International Committee of Medical Journal Editors web site, www.icmje.org. Manuscripts must be double-spaced with pages numbered consecutively, beginning with the title page. Each paragraph should be indented with a tab. The text portion of each manuscript should be in Microsoft Word format, including references and figure legends. Figures can be saved in .tif or .eps format in 300 DPI or higher. Tables should be submitted as Microsoft Word files; spreadsheets are not acceptable. Figures should be saved as separate files and uploaded after the text upload is complete. Specific guidelines for figure formatting are found on the Editorial Manager® home page. Documents submitted in .pdf format are not acceptable.

When uploading the text, tables, and figures into Editorial Manager®, there is the option of entering files for review and files for production. Files for review are viewable by the editorial staff, the editor, and the reviewers. These documents should include all text, tables, and figures, as well as any special referenced material. Files for production are only seen by the editorial staff and will not be seen by reviewers.

MANUSCRIPT CONTENT

Title Page. The title page should contain 1) the title; 2) first name, middle initial, and last name of each author; 3) highest academic degree, fellowship designations, and institutional affiliation for each author; 4) name of the institution(s) where the work was

performed; 5) the address for reprints and a statement regarding whether reprints will be ordered; and 6) financial support used for the study, including any institutional departmental funds. The authors should also provide six key words for indexing, using terms from the Medical Subject Headings list of *Index Medicus*. **Structured abstracts are required for all manuscripts (except editorials, letters, and book reviews) submitted to Critical Care Medicine.**

Editorial Manager® will prompt authors to input the above information into specific fields as they are submitting their manuscript. Authors should also upload their title page and structured abstract with the body of the manuscript. It is also important to note that if there is formatted text or Greek letters or symbols in the title or abstract, special coding is necessary and the Character Palette in Editorial Manager® will need to be used. *It is not necessary to code special characters and formats in the actual manuscript.*

Abstracts. Abstracts should be no more than 300 words in length and must have the following headings: Objective, Design, Setting, Patients (for Clinical Investigations) or Subjects (for Laboratory Investigations), Interventions, Measurements and Main Results, and Conclusions. Review Articles, Special Articles, and Case Reports should use these headings in the abstract: Objective, Data Sources, Study Selection, Data Extraction, Data Synthesis, and Conclusions. For details regarding the preparation of structured abstracts, refer to the *American Medical Association Manual of Style, Tenth Edition* (pp. 20–23).

Text Material. The text should be written in standard scientific English. Authors should carefully proofread their text prior to submission. Text that is poorly written will lead to summary rejection. The text should be organized into the following sections: Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion, and Conclusions followed by Acknowledgments, References, Figure Legends, and Tables. Secretarial and editorial assistance are not acknowledged. Results may be presented in the text, in the figures, or in the tables. The Discussion section should interpret the results without unnecessary repetition. References to related studies should be included in the text section.

In addition, the following should be observed:

- Abbreviations should be minimized and avoided wherever possible. The full term for which an abbreviation stands should be used at its first occurrence in the text unless it is a standard unit of measure. The abbreviation should appear in parentheses after the full term. Abbreviations should not be in the title, figure legends, or table titles.

- Do not use values that are more significant than your analysis is capable of accurately measuring (e.g., P_{aO_2} 84 torr [11.2 kPa], not 83.7 torr).

References. All references should be cited in sequential order in the text and typed on a separate sheet of paper. References should be identified in text, tables, and legends by full-size Arabic numerals on the line and in parentheses. Do not use wordprocessing footnote, endnote, or paragraph numbering functions to make a list of references. Titles of journals should be set in italics and abbreviated according to the style used in *Index Medicus*. If journal titles are not listed in *Index Medicus*, they should be spelled out. Unpublished data or personal communications should be noted parenthetically within the text but not in the References section. Inclusive page numbers (e.g., p. 1-10) should be used for all references. Listed below are samples of standard references; however, a complete listing of references can be found on the International Committee of Medical Journal Editors web site, www.icmje.org.

Standard Journal Article: Bone RC, Fisher CI, Cemmer TP, et al: Sepsis syndrome: A valid clinical entity. *Crit Care Med* 1989; 17:389-393

Standard Book with Authors: Cvetta JM, Taylor RW, Kirby RR: *Critical Care*. Third Edition. Philadelphia, Lippincott, Williams & Wilkins, 1996

Standard Book with Editors: Norman II, Refern SJ (Eds): *Mental Health Care for Elderly People*. New York, Churchill Livingstone, 1996

Standard Chapter in a Book: Phillips SJ, Whisnant JP: Hypertension and stroke. In: *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management*. Second Edition. Laragh JH, Brenner BM (Eds). New York, Raven Press, 1995, pp 465-478

Standard Web Site/Electronic Format: Marion DW, Domeier R, Dunham CM, et al: Practice management guidelines for identifying cervical spine injuries following trauma. Available at: <http://www.east.org>. Accessed July 1, 2000

Equations. Equations should be created as normal text or as images. The use of equation editors or utilities may not convert correctly during the manuscript submission process and their use is discouraged.

Tables and Figures. The number of figures and tables should be appropriate for the length of the manuscript and should not exceed a total of 5 figures and tables (e.g., 3 figures and 2 tables); additional figures and tables can be submitted as Supplemental Digital Content. Tables should be num-

bered consecutively with no A or B add ons. All tables expanding more than 8 columns wide and 40 rows in length must be submitted as Supplemental Digital Content. Tables that are found to be too extensive to fit on a single printed page will be sent back to the author to reclassify as Supplemental Digital Content. Materials reproduced from another published source must be labeled "Reproduced with permission from..." In addition, a letter granting permission to reproduce the materials from the copyright holder must be received by SCCM when the manuscript is submitted for review. If the manuscript is accepted for publication, it will not be able to be printed unless this permission letter has been submitted. Adapted figure or table materials must be labeled "Adapted with permission from..." Letters of permission are also required for adapted materials. A sample of a permission request can be found on Editorial Manager® in the instruction section.

Tables. Tables expanding more than 8 columns wide and 40 rows in length should be submitted as Supplemental Digital Content. If, when processing your manuscript, we find that your tables do not comply, the manuscript will be sent back for correction. Every table submitted must have applicable table headings and a table title (a short and to the point explanation of what the table is and not a full description, that should be reserved for the text). Do not use tabs to create tables and do not use table editors. Table building utilities will convert, providing that no special images were inserted. Do not reiterate tabular data in the text. Do not use abbreviations in table titles. Do not use all capital letters in table headings and text. Do not use center, decimal tab, and justification commands. Do not use spaces to separate columns. Use a single tab, not a space, on either side of the \pm symbol. Do not underline or draw lines within tables. Footnoted information should be referenced using italicized, superscript, lower case letters (i.e., ⁻³) in alphabetical order (reading from left to right). Avoid lengthy footnotes and insert descriptive narratives in the text or in the Supplemental Digital Content as appropriate.

Figures

A) Creating Digital Artwork

1. Learn about the publication requirements for Digital Artwork: <http://links.lww.com/ES/A42>

2. Create, scan, and save your artwork and compare your final figure to the Digital Artwork Guideline Checklist (below).

3. Upload each figure to Editorial Manager® in conjunction with your manuscript text and tables.

B) Digital Artwork Guideline Checklist

Here are the basics to have in place before submitting your digital art:

- Artwork should be saved as .tif or .eps files.
- Artwork is created as the actual size (or slightly larger) it will appear in the journal. (To get an idea of the size images should be when they print, study a copy of the journal to which you wish to submit. Measure the artwork typically shown and scale your image to match.)
- Crop out any white or black space surrounding the image.
- Diagrams, drawings, graphs, and other line art must be vector or saved at a resolution of at least 1200 dpi.
- Photographs, radiographs, and other halftone images must be saved at a resolution of at least 300 dpi.
- Photographs and radiographs with text must be saved as postscript or at a resolution of at least 600 dpi.
- Each figure must be saved and submitted as a separate file. Figures should not be embedded in the manuscript text file.

Remember:

- Cite figures consecutively in your manuscript.
- Number figures in the figure legend in the order in which they are discussed.
- Upload figures consecutively to the Editorial Manager® Web site and number figures consecutively in the Description box during upload.

For captions and variables within a figure, use Helvetica (or Arial) font, if possible, in upper and lower case letters. Radiographic prints must have arrows (if applicable) for clarity. Color photographs will occasionally be published in the journal if use of color is vital to making the point; authors will be charged the cost of color reproduction. Figures that do not conform to these specifications will be sent back to the corresponding author for correction. All abbreviations used in the figure must be spelled out in the legend.

Figure legends should contain enough information for the reader to understand the illustration without referring to the text, but should be concise and should not repeat information already stated in the text. Figure legends should be typed on a separate page. Figures must be referenced sequentially in the text. Authors must assume charges for changes made to figures after manuscripts are accepted.

Units of Measure. Authors should provide units of measurement in SI units. Authors should refer to the *American Medical Association*

tion Manual of Style, Tenth Edition (p 787) for details regarding SI units for laboratory data. Where customary or conventional units of measurements are clinically more familiar—such as hemodynamic measurements for pressure (typically reported in mm Hg) and gas tension measurements (typically reported in torr), the SI value and SI units should be reported in parentheses (e.g., Pao, 84 torr [11.2 kPa]). The units of vascular resistance are dyne.sec/cm⁵.

Manufacturer. Provide in parentheses the model number, name of manufacturer, their city, and state or country, for all equipment described in the paper.

Drug Names. Only generic drug names should be used. Trademark or brand names should not be used except in specific cases where the brand name is essential to reproduce or interpret the study. These exceptions should be noted in accompanying correspondence. The manufacturer with the city, state, and country must be provided for any brand name drugs.

Permissions. Any submitted materials that are to be reproduced (or adapted) from copyrighted publications must be accompanied by a written letter of permission from the copyright holder. Accepted manuscripts will be delayed if necessary permissions are not on file. A sample of a permission request can be found on Editorial Manager® in the instruction section.

Supplemental Digital Content: Authors may submit Supplemental Digital Content to enhance their article's text and to be considered for online-only posting. Supplemental Digital Content may include the following types of content: text documents (including software code), graphs, tables, figures, graphics, illustrations, audio, and video. Tables that are too long to fit on a single printed page of the journal should be submitted as Supplemental Digital Content. Any appendices being submitted should be submitted as Supplemental Digital Content. Cite all Supplemental Digital Content consecutively in the text. Citations should include the type of material submitted, should be clearly labeled as "Supplemental Digital Content," should include a sequential number, and should provide a brief description of the supplemental content. Provide a legend of Supplemental Digital Content at the end of the text. List each legend in the order in which the material is cited in the text. The legends must be numbered to match the citations from the text. Include a title and a brief summary of the content. For audio and video files, also include the author name, videographer, participants, length (minutes), and size (MB). Authors should mask patients' eyes and remove patients' names from Supplemental Digital Content unless they obtain written consent from the patients and submit written consent with the manuscript. Copyright and

Permission forms for article content including Supplemental Digital Content must be completed at the time of submission.

Supplemental Digital Content Size and File Type Requirements: To ensure a quality experience for those viewing Supplemental Digital Content, it is suggested that authors submit supplemental digital files no larger than 10 MB each. Documents, graphs, and tables may be presented in any format. Figures, graphics, and illustrations should be submitted with the following file extensions: .tif, .eps, .ppt, .jpg, .pdf, .gif. Audio files should be submitted with the following file extensions: .mp3, .wma. Video files should be submitted with the following file extensions: .wmv, .mov, .qt, .mpg, .mpeg, .mp4. Video files should also be formatted with a 320 x 240 pixel minimum screen size. For more information, please review publisher requirements for submitting Supplemental Digital Content: <http://links.lww.com/A142>.

MANUSCRIPT CATEGORIES

Guidelines for the most frequent types of articles submitted to the journal are summarized below.

Original Articles. These include randomized controlled trials, intervention studies, laboratory and animal research, outcome studies, cost-effectiveness analyses, and case-control series. The objective and hypothesis of these articles should be clearly stated. Information should be included about study design and methodology, including study setting and time setting; participants, including inclusion and exclusion criteria; any interventions; main outcome measures; main study results; discussion that puts the results in the context of other published literature; and conclusions. The recommended length for original manuscript is 3000 or fewer (12 or fewer typed, double-spaced pages), not including references, tables, or figures. Original articles should include not more than 5 tables and figures in total (e.g., 3 figures and 2 tables) and not more than 50 references. Additional figures, tables, and explanatory material should be submitted as Supplemental Digital Content, as noted above. Authors should include the word count on the title page.

Review Articles. These consist of critical assessment of literature and data pertaining to clinical topics. In these review articles, emphasis should be placed on cause, diagnosis, therapy, prognosis, and prevention. Information concerning the type of study or analysis, population, intervention, and outcome should be included for all data used. The selection process used for all data should be described using standard methodologies. Meta-analyses

will be considered as review papers. Review articles should not exceed 3000 words (12 typed, double-spaced pages) and should include not more than a total of 5 figures and tables (e.g., 3 figures and 2 tables). Additional figures, tables, and explanatory material should be submitted as Supplemental Digital Content, as noted above. Authors should include the word count on the title page.

Brief Reports. These should be short reports of original studies or evaluations. They should contain a short, structured abstract and no more than 10 references and 1 to 2 figures or tables. Brief Reports should be no more than 1500 words (6 typed, double-spaced pages). Authors should include the word count on the title page.

Case Reports. Case reports will be considered for publication only rarely, and then only if the case is unique with respect to the problem or novel with respect to management. Case reports should be approximately less than 2000 words (up to 8 typed, double-spaced pages). They must include a structured abstract. The number of references, tables, and figures should be appropriate for the overall length of the paper. In general, no more than 2 tables or 2 figures are necessary.

Letters to the Editor. Letters to the Editor are encouraged. Letters must specifically address a recent article published in *Critical Care Medicine* and may not report any new, unreviewed data. They should be no more than 500 words (2 typed, double-spaced pages) with 5 references.

Invited Editorial. These represent commentaries addressing newly published articles in the journal and are by invitation only. Invited editorials should be no more than 1500 words (6 typed double-spaced pages) with a maximum of 15 references and a maximum of 2 figures and/or tables. See "Writing Editorials for *Critical Care Medicine*" on the main Editorial Manager® login page under Files and Resources.

Invited Viewpoint. These represent opposing positions taken in a point/counterpoint format and are by invitation only. Suggestions for topics and presenters for point/counterpoint segments may be submitted to journals@sccm.org. Suggestions will be reviewed by the editors. Invited viewpoints should be no more than 1500 words (6 typed double-spaced pages) with a maximum of 25 references and a maximum of 3 figures and/or tables.

EDITORIAL REVIEW

All manuscripts will be reviewed by Editorial Board members or consultants selected by the

editor-in-chief. Initial editorial reviews usually are completed within 4 weeks of manuscript submission. The time required for review of revised manuscripts is variable. For further information, please see the Foreword to the May 2015 issue of *Critical Care Medicine*, entitled "The Review Process", which can be found on the main Editorial Manager® login page under Files and Resources.

ACCEPTANCE

All information regarding the accepted manuscript and its publication date are confidential. No information regarding the manuscript can appear in print, on the television or radio, or in any electronic form until the day before its publication date. It cannot be released to the media until the day before the publication date.

Manuscripts accepted for publication are copyedited and returned to the author for approval. Authors are responsible for all statements published in their work, including any changes made by the copy editor. Authors are encouraged to proofread all edited manuscripts carefully. The journal reserves the right to charge authors for excessive changes made to the text and figures at the page proof stage.

Permissions

For permission and/or rights to use content for which the copyright holder is the Society of Critical Care Medicine or Wolters Kluwer, Inc., please go to the journal's Web site and after clicking on the relevant article, click on the "Get Content & Permissions" link under the "Article Tools" box that appears on the right side of the page. For questions about the Rightslink service, e-mail customer-care@copyright.com or call 877-622-5543 (U.S. Only) or 978-777-9929. Permissions FAQs and information on author's permission requests are available at <https://shop.lww.com/journal-permission>. For additional permission inquiries, please contact Permissions@LWW.com.

For translation rights requests, contact TranslationRights@wolterskluwer.com. For license to republish and distribute requests, contact HealthLicensing@wolterskluwer.com.

For special projects and reprints (U.S./Canada), contact Alan Moore at Alan.Moore@wolterskluwer.com or [\[wolterskluwer.com\]\(mailto:wolterskluwer.com\). For special projects and reprints \(non-U.S./Canada\), contact Avia Potashnik at \[Avia.Potashnik@wolterskluwer.com\]\(mailto:Avia.Potashnik@wolterskluwer.com\) or \[InternationalReprints@wolterskluwer.com\]\(mailto:InternationalReprints@wolterskluwer.com\).](mailto:reprintsolutions@</p>
</div>
<div data-bbox=)

OPEN ACCESS

Authors of accepted peer-reviewed articles have the choice to pay a fee to allow perpetual unrestricted online access to their published article to readers globally, immediately upon publication. Authors may take advantage of the open access option at the point of acceptance to ensure that this choice has no influence on the peer review and acceptance process. These articles are subject to the journal's standard peer-review process and will be accepted or rejected based on their own merit.

The article processing charge (APC) is charged on acceptance of the article and should be paid within 30 days by the author, funding agency or institution. Payment must be processed for the article to be published open access. For a list of journals and pricing, please visit our Wolters Kluwer Open Health Journals page (<http://www.wkopenhealth.com/journals.php>).

Authors Retain Copyright

Authors retain their copyright for all articles they opt to publish open access. Authors grant Wolters Kluwer an exclusive license to publish the article and the article is made available under the terms of a Creative Commons user license. Please visit our Open Access Publication Process page (<http://www.wkopenhealth.com/process.php>) for more information.

Creative Commons License

Open access articles are freely available to read, download and share from the time of publication under the terms of the Creative Commons License Attribution-Non-Commercial No Derivative (CC BY-NC-ND) license (<http://creativecommons.org/licenses/>). This license does not permit reuse for any commercial purposes nor does it cover the reuse or modification of individual elements of the work (such as figures, tables, etc.) in the creation of derivative works without specific permission.

Compliance with Funder Mandated Open Access Policies

An author whose work is funded by an organization that mandates the use of the Creative

Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/>) is able to meet that requirement through the available open access license for approved funders. Information about the approved funders can be found here: <http://www.wkopenhealth.com/inst-fund.php>

When an OA option is chosen after acceptance, the Corresponding Author (on behalf of all authors) will also sign a License to Publish.

The authors will retain the copyright.

It is the responsibility of the Corresponding Author to inform the *Critical Care Medicine* Editorial Office that they have RCUK or Wellcome Trust funding. Neither the SCCM nor Wolters Kluwer, Inc., will be held responsible for retroactive deposits to PMC if the author has not completed the proper forms.

FAQ for Open Access

<http://www.wkopenhealth.com/openaccessfaq.php>

REPRINTS

Authors will receive an e-mail notification with a link to the order form soon after their article publishes in the journal (<https://shop.lww.com/author-reprint>). Reprints are normally shipped 6-8 weeks after publication of the issue in which the article appears. E-mail authorreprints@wolterskluwer.com with any questions.

CONTACT

Questions regarding the status of submitted manuscripts are best answered by logging on to the FAQ section of Editorial Manager®. The assigned manuscript number will allow authors to view the status of their manuscript. If authors need additional information regarding a manuscript, please send an e-mail to journals@sccm.org and include your manuscript number in the request, or call (847) 827-6869 Monday through Friday, from 0800 to 1700, Central Standard Time.

Correspondence can also be sent to: Timothy G. Buchman, PhD, MD, MCCM Editor-in-Chief, *Critical Care Medicine* Society of Critical Care Medicine 500 Midway Drive Mount Prospect, IL 60056