



UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE LONDRINA

ANA LUIZA MEZZAROBA

**AVALIAÇÃO DE FATORES ASSOCIADOS AO TEMPO
PARA O ÓBITO DE PACIENTES CRÍTICOS EM UM
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PÚBLICO**

Londrina
2020

ANA LUIZA MEZZAROBA

**AVALIAÇÃO DE FATORES ASSOCIADOS AO TEMPO
PARA O ÓBITO DE PACIENTES CRÍTICOS EM UM
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PÚBLICO**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Estadual de Londrina, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutora.

Orientadora: Profa. Dra. Cintia Magalhães Carvalho Grion

Londrina
2020

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

Mezzaroba, Ana Luiza.

Avaliação de fatores associados ao tempo para o óbito de pacientes críticos em um hospital universitário público / Ana Luiza Mezzaroba. - Londrina, 2020. 95 f. : il.

Orientador: Cintia Magalhães Carvalho Grion.

Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) - Universidade Estadual de Londrina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, 2020.

Inclui bibliografia.

1. Unidade de terapia intensiva - Tese. 2. Mortalidade hospitalar - Tese. 3. Síndrome de disfunção de múltiplos órgãos - Tese. 4. Hospital universitário - Tese. I. Magalhães Carvalho Grion, Cintia. II. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. III. Título.

CDU 61

ANA LUIZA MEZZAROBA

**AVALIAÇÃO DE FATORES ASSOCIADOS AO TEMPO
PARA O ÓBITO DE PACIENTES CRÍTICOS EM UM
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PÚBLICO**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Estadual de Londrina, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutora.

BANCA EXAMINADORA

Orientadora: Profa. Dra. Cintia Magalhães
Carvalho Grion
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Prof. Dra. Cláudia Maria Dantas de Maio
Carrilho
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Profa. Dra. Lucienne Tibery Queiroz Cardoso
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Prof. Dr. Silvio Henrique Maia de Almeida
Universidade Estadual de Londrina - UEL

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

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

Profa. Dra. Gilselena Kerbauy Lopes
Universidade Estadual de Londrina

Londrina, 01 de setembro de 2020.

AGRADECIMENTOS

À minha mãe Leda, meu tudo: agradeço por ser minha mãe, a melhor mãe, por ter me criado, por ter lutado tanto pelas suas e pelas minhas conquistas, por ter estado comigo em todos os momentos, por ter me ensinado tudo que sei e tudo que sou, por sempre ter me incentivado a estudar, trabalhar e buscar crescer na vida. Só cheguei aqui hoje graças a você. Sempre presente, sempre ao meu lado, obrigada pelo apoio, pelo amor, por tudo! Obrigada pelo que faz por mim e pelos meus filhos, sempre com todo o amor do mundo! Sei que às vezes sou meio chata mas saiba que te amo infinito universo!

Aos meus amados e inesquecíveis avós, Albino e Terezinha: agradeço por ter tido a honra de conviver bastante com vocês; cada um de sua maneira, cada um com seu olhar e sua palavra de orientação, sempre ajudaram no meu crescimento pessoal e profissional, também sempre me incentivando a seguir em frente e buscar o melhor. Acho que não há um dia em que não nos lembramos de algum comentário que um dos dois fazia sobre uma situação. Nas adversidades da vida, sempre me lembro da célebre frase: “Tem que ser forte, tem que enfrentar”. Lamento muito não estarem mais aqui pertinho.

Ao meu marido, José Antônio, meu amor: agradeço pela sua presença na minha vida, pelo apoio, pela confiança, pela amizade, pela paciência, pelo carinho e amor, pelos risos e sorrisos, todos os dias. Agradeço pela força, incentivo e companheirismo sempre. Agradeço ainda mais pela ajuda nas partes finais da tese, quando cuidava da nossa baby para eu poder me dedicar.

Aos meus filhos, minhas vidinhas! Maria Beatriz, minha princesa, sempre alegre, sorridente, carinhosa, me ensina dia a dia o que é ser mãe, o amor de mãe! Consegue me tirar um sorriso tão fácil! E este ano ganhei mais um presente de Deus, meu pequeno José Eduardo! Que também me tira sorrisos diários mesmo de dentro da barriga! Vocês são o que tenho de mais importante na vida!

À Deus e Nossa Senhora, agradeço por me abençoarem e iluminarem diariamente, me protegendo e guiando em todas as etapas.

À querida orientadora Dra Cintia, agradeço pela paciência, pelos ensinamentos, pelo apoio nos momentos de insegurança e medo, por estimular em mim o desejo pelo aprendizado e pelo estudo; agradeço por ser essa pessoa e profissional admirável.

À Dra Tiemi, por toda a ajuda e solicitude na temida análise estatística.

Aos amigos de trabalho e convivência diária, em especial à Josi, obrigada pelo incentivo e apoio sempre. Aos colegas pesquisadores que participaram da coleta dos dados: obrigada pela disposição!

E, finalmente, agradeço aos pacientes do Hospital Universitário de Londrina, sem vocês este estudo não seria possível. Espero que, através da melhoria do atendimento, este trabalho seja revertido em seu próprio benefício.

MEZZARROBA, A.L. **Avaliação de fatores associados ao tempo para o óbito de pacientes críticos em um hospital universitário público.** 2020. 96 f. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina. 2020.

RESUMO

Introdução: Entre os pacientes não sobreviventes internados em unidade de terapia intensiva (UTI), uma parte apresenta mortalidade mais precoce e geralmente relacionada à gravidade do diagnóstico inicial da internação e os demais possuem evolução favorável quanto à doença inicial mas morrem mais tardiamente por complicações relacionadas à internação. A sepse destaca-se como uma das principais causadoras de disfunção de múltiplos órgãos e determinante de mortes precoces e tardias em pacientes críticos. O conhecimento dos fatores associados ao tempo para o óbito de pacientes internados em UTI possui implicações organizacionais e éticas. O reconhecimento desses fatores poderia melhorar a avaliação prognóstica dos pacientes e auxiliar no tratamento e otimização de recursos, com atuação mais agressiva e direta sobre fatores específicos mais comumente relacionados ao óbito. **Objetivo:** Identificar os fatores associados ao tempo para o óbito de pacientes críticos em uma UTI geral de um hospital universitário público terciário. **Métodos:** Estudo longitudinal retrospectivo realizado por meio da coleta de dados dos prontuários dos pacientes internados na UTI do Hospital Universitário da Universidade Estadual de Londrina (HU/UEL), entre janeiro de 2008 e dezembro de 2017. Dados gerais foram coletados de todos os pacientes inseridos no estudo até o desfecho hospitalar e também foram coletados dados da internação na UTI, como presença de doença crônica, necessidade de ventilação mecânica e de diálise, uso de drogas vasoativas e os escores *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II* (APACHE II), *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) do primeiro dia de internação na UTI e *Therapeutic Intervention Scoring System 28* (TISS 28). Para a análise estatística, algumas definições foram estabelecidas. Os pacientes não sobreviventes na UTI foram divididos em três grupos conforme o tempo para o óbito após admissão na UTI: precoce (até 5 dias), intermediário (6 a 28 dias) e tardio (mais de 28 dias). Foram considerados sépticos os pacientes que tinham o diagnóstico de sepse anotado na admissão na UTI. **Resultados:** Foram analisados dados de 6.596 pacientes. A mediana de idade dos pacientes internados foi de 60 (intervalo interquartilico-ITQ 45-73) anos, com predomínio do sexo masculino (56,9%) e a maioria proveniente da sala de emergência (56,2%). A mediana do escore SOFA foi 6 (ITQ 3-11). Os pacientes avaliados tiveram mortalidade de 32,9% na UTI e 43,3% de mortalidade hospitalar. Foi observado que quanto maior o número de disfunções orgânicas à admissão na UTI, maiores as taxas de mortalidade. Entre as disfunções orgânicas analisadas, nenhuma se destacou com maior associação com morte em comparação às outras. As maiores taxas de morte ocorreram no grupo intermediário (47,9%). O diagnóstico de sepse na admissão da UTI foi associado com maior taxa de mortalidade na UTI (48,8%) e hospitalar (61,6%). O diagnóstico de sepse não foi associado com diferença na proporção de mortes precoces ou tardias quando comparado aos outros diagnósticos. A análise multivariada identificou idade maior que 60 anos (*hazard ratio*-HR 1,009; intervalo de confiança-IC95% 1,005-1,013; $p < 0,001$), sexo

masculino (HR 1,192; IC95% 1,046-1,358; $p=0,009$), uso de ventilação mecânica na admissão na UTI (HR 1,476; IC95% 1,161-1,876; $p=0,001$), realização de diálise na UTI (HR 2,297; IC95% 1,966-2,684; $p<0,001$) e SOFA de admissão na UTI maior que 6 (HR 1,319; IC 95% 1,292-1,345; $p<0,001$) como fatores de risco para morte na UTI. **Conclusões:** Foi descrito o perfil epidemiológico dos pacientes atendidos na UTI de um hospital terciário ao longo de dez anos. A proporção de mortes intermediárias e tardias foi maior do que a morte precoce nos pacientes analisados e o diagnóstico de sepse não foi associado a mudanças nesse padrão. Entre as disfunções orgânicas analisadas, nenhuma se destacou com maior associação com morte em comparação às outras. O diagnóstico de sepse foi associado a maior mortalidade quando comparado a pacientes não sépticos.

Palavras-chave: unidade de terapia intensiva; mortalidade hospitalar; hospital universitário; síndrome de disfunção de múltiplos órgãos; falência de múltiplos órgãos; evolução fatal.

MEZZAROBA, Ana Luiza. **Evaluation of factors associated with time to death of critically ill patients in a public University Hospital.** 2020. 96 p. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina. 2020.

ABSTRACT

Introduction: Among the non-surviving patients admitted to the intensive care unit (ICU), part of them presents an early mortality and is generally related to the severity of the initial diagnosis of hospitalization and the others have a favorable evolution regarding the initial disease but die later due to complications related to hospitalization. Sepsis stands out as one of the main causes of multiple organ dysfunction and determinant of early and late deaths in critically ill patients. Knowledge of the factors associated with time to death in non-survivors admitted to the ICU has organizational and ethical implications. The recognition of these factors could improve the prognostic assessment of patients and could assist in the treatment and optimization of resources, with more aggressive and direct action on specific factors more commonly related to death. **Objective:** To identify the factors associated with time to death of critically ill patients in a general ICU of a tertiary public University Hospital. **Methods:** Retrospective longitudinal study with data collection from the medical records of patients admitted to the ICU of the University Hospital of the State University of Londrina (HU / UEL), between January 2008 and December 2017. General data were collected from all patients included in the study until hospital discharge and data from ICU admission were also collected, such as presence of chronic disease, need for mechanical ventilation and dialysis, use of vasoactive drugs and the following scores: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II), Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) at ICU admission and Therapeutic Intervention Scoring System 28 (TISS 28). For statistical analysis, some definitions have been established. The non-surviving patients in the ICU were divided into three groups according to the time to death after admission to the ICU: early (up to 5 days), intermediate (6 to 28 days) and late (more than 28 days). Patients with a diagnosis of sepsis noted at ICU admission were considered septic. **Results:** Data from 6.596 patients were analyzed. The median age of hospitalized patients was 60 (interquartile range-ITQ 45-73) years, with a predominance of males (56.9%) and the majority coming from the emergency room (56.2%). The median of the SOFA score was 6 (ITQ 3-11). The evaluated patients had a 32.9% mortality in the ICU and 43.3% in-hospital mortality. It was observed that the greater the number of organ dysfunctions on ICU admission, the greater the mortality rates. Among the organic dysfunctions analyzed, none stood out with a greater association with death compared to the others. The highest death rates occurred in the intermediate group (47.9%). The diagnosis of sepsis at ICU admission was associated with a higher ICU (48.8%) and hospital mortality rate (61.6%). The diagnosis of sepsis was not associated with a difference in the proportion of early or late deaths when compared to other diagnoses. The multivariate analysis identified age over 60 years (hazard ratio-HR 1.009; confidence interval-95%-95% CI 1.005-1.013; $p < 0.001$), male gender (HR 1.192; 95% CI 1.046-1.358; $p = 0.009$), use of mechanical ventilation at ICU admission (HR 1.476; 95% CI 1.161-1.876; $p = 0.001$), dialysis in the ICU (HR 2.297; 95% CI 1.966-2.684; $p < 0.001$) and SOFA at ICU admission greater than 6 (HR 1.319; 95% CI 1.292-1.345;

$p < 0.001$) as risk factors for death in the ICU. **Conclusions:** The epidemiological profile of ICU patients of a tertiary hospital over a period of ten years was described. The proportion of intermediate and late deaths was higher than early deaths in the patients analyzed and the diagnosis of sepsis was not associated with changes in this pattern. Among the organic dysfunctions analyzed, none stood out with a greater association with death compared to the others. The diagnosis of sepsis was associated with higher mortality when compared to non-septic patients.

Key words: intensive care units; hospital mortality; hospitals, university; multiple organ dysfunction syndrome; multiple organ failure; fatal outcome

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 – Fluxograma dos pacientes triados para análise do estudo	45
FIGURA 2 – Distribuição dos óbitos na unidade de terapia intensiva de acordo com o tempo desde a admissão.....	46
FIGURA 3 – Regressão linear da frequência de óbitos do grupo precoce ao longo dos anos do estudo	47
FIGURA 4 – Regressão linear da frequência de óbitos do grupo intermediário ao longo dos anos do estudo.....	48
FIGURA 5 – Regressão linear da frequência de óbitos do grupo tardio ao longo dos anos do estudo	49

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – Características dos pacientes na admissão na unidade de terapia intensiva.....	50
TABELA 2 – Comorbidades do <i>Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II</i> (APACHE II), quantidade de disfunções orgânicas do <i>Sequential Organ Failure Assessment</i> (SOFA) e escores avaliados dos pacientes na admissão na unidade de terapia intensiva, tempos de internação e desfechos	51
TABELA 3 – Mortalidade na unidade de terapia intensiva e hospitalar de acordo com a quantidade e tipos de disfunções orgânicas avaliados pelo escore SOFA no primeiro dia de internação.....	52
TABELA 4 – Tempo para óbito na unidade de terapia intensiva de acordo com a quantidade e tipos de disfunções orgânicas do SOFA no primeiro dia de internação	53
TABELA 5 – Taxas de mortalidade de acordo com a quantidade e tipos de disfunções orgânicas do SOFA admissional e da presença de sepse na admissão.....	54
TABELA 6 – Tempo para óbito após internação na unidade de terapia intensiva de acordo com a presença ou não de sepse na admissão.....	55
TABELA 7 – Modelo de regressão de Cox em função dos fatores de risco para morte na unidade de terapia intensiva no período do estudo	56

LISTA DE SIGLAS

APACHE	<i>Acute Physiology and Chronic Health Evaluation</i>
CEP-UEL	Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual de Londrina
DPOC	doença pulmonar obstrutiva crônica
DRCD	doença renal crônica dialítica
DVA	droga vasoativa
HR	<i>hazard ratio</i>
HU	Hospital Universitário de Londrina
IC	Insuficiência cardíaca
IC95%	intervalo de confiança 95%
ICU	<i>intensive care unit</i>
ITQ	intervalo interquartilico; <i>interquartile range</i>
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
PAM	pressão arterial média
qSOFA	<i>quick SOFA (Sequential Organ Failure Assessment)</i>
SAPS3	<i>Simplified Acute Physiology Score 3</i>
SEPSIS 3	Terceiro Consenso Internacional de Definições de Sepse e Choque Séptico
SNC	sistema nervoso central
SOFA	<i>Sequential Organ Failure Assessment</i>
SDMO	síndrome de disfunção de múltiplos órgãos
SIDA	síndrome da imunodeficiência adquirida
SSC	<i>Surviving Sepsis Campaign</i>
TISS	<i>Therapeutic Intervention Scoring System</i>
UTI	unidade de terapia intensiva
UTIs	unidades de terapia intensiva
UEL	Universidade Estadual de Londrina
VM	Ventilação mecânica

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
1.1	MEDICINA INTENSIVA	16
1.2	DISFUNÇÃO DE MÚLTIPLOS ÓRGÃOS.....	16
1.3	SEPSE.....	17
1.3.1	Fisiopatologia da Sepse	17
1.3.2	Disfunções Orgânicas Relacionadas à Sepse.....	18
1.4	ESCORES PROGNÓSTICOS EM PACIENTES CRÍTICOS	20
1.4.1	APACHE.....	21
1.4.2	SOFA.....	21
1.4.3	TISS.....	22
1.5	OTIMIZAÇÃO DE RECURSOS PARA ASSISTÊNCIA À SAÚDE.....	23
1.6	JUSTIFICATIVA	25
2	OBJETIVOS	26
2.1	OBJETIVO GERAL	26
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	26
3	MÉTODOS	27
3.1	DELINEAMENTO.....	27
3.2	POPULAÇÃO DE ESTUDO	27
3.3	AMOSTRAGEM E LOCAL DE ESTUDO.....	27
3.4	CRITÉRIOS DE SELEÇÃO.....	27
3.5	ASPECTOS ÉTICOS.....	27
3.6	ACOMPANHAMENTO.....	28
3.7	COLETA DE DADOS	28
3.8	DEFINIÇÕES.....	28
3.9	ANÁLISE ESTATÍSTICA	29
4	ARTIGO CIENTÍFICO	30
4.1	RESUMO	30
4.2	INTRODUÇÃO	32
4.3	MÉTODOS.....	33

4.4	RESULTADOS.....	34
4.5	DISCUSSÃO	37
4.6	CONCLUSÃO	41
4.7	REFERÊNCIAS.....	43
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS	57
6	REFERÊNCIAS CITADAS NOS ITENS 1 e 3.....	59
	ANEXOS	62

1 INTRODUÇÃO

1.1 Medicina Intensiva

O conceito de Medicina Intensiva surgiu durante a devastadora epidemia de poliomielite de 1952 em Copenhague, Dinamarca. Em dezembro de 1953, Bjorn Ibsen, o anestesista que sugeriu que a ventilação com pressão positiva deveria ser o tratamento de escolha durante a epidemia, criou a primeira Unidade de Terapia Intensiva (UTI) na Europa, agrupando médicos e pacientes graves no mesmo local. Nas décadas de 1960 e 1970 houve a propagação do conceito da Medicina Intensiva, com o estabelecimento de Unidades de Terapia Intensiva (UTIs) nos Estados Unidos e Europa [1]. Com o passar dos anos, a Medicina Intensiva tem se tornado uma especialidade cada vez mais abrangente e reconhecida, com atuação em diversas áreas da medicina.

A capacidade de substituir temporária ou permanentemente a função de órgãos e sistemas no ambiente de doentes críticos é a base sustentadora da Medicina Intensiva. Esta substituição possibilita a manutenção da vida enquanto o paciente se recupera da doença desencadeadora das disfunções de órgãos e sistemas e permite a reversão de estados críticos quase fatais [1-2].

Entretanto, apesar dos avanços tecnológicos, laboratoriais e medicamentosos, as taxas de mortalidade em UTI ainda são bastante variáveis e dependentes da população de pacientes avaliada, da gravidade da doença, dos motivos de internação e também da qualidade do serviço oferecido, sendo que essas taxas variam em torno de 6,4 a 40% [3-5].

1.2 Disfunção de múltiplos órgãos

A disfunção de múltiplos órgãos e sistemas é frequentemente relatada na literatura como a principal causa de morbimortalidade de pacientes internados em UTI. Outras causas menos frequentemente observadas são falência cardiovascular refratária, falência de sistema nervoso central, tumores em estágios terminais, entre outras [3,5]. É uma síndrome clínica com vários possíveis fatores desencadeantes e que possui em comum, independente da etiologia, hipoperfusão tecidual, hipóxia celular e disfunção metabólica. Contudo, nem sempre a disfunção de múltiplos órgãos e o óbito são decorrentes do motivo inicial da internação do paciente na UTI: entre os não sobreviventes internados em UTI, uma parte apresenta mortalidade mais precoce e geralmente relacionada à gravidade do diagnóstico inicial da internação e os demais

possuem evolução favorável quanto à doença inicial mas morrem mais tardiamente por complicações relacionadas à internação. Entre essas complicações, a sepse destaca-se como uma das principais causadoras de disfunção de múltiplos órgãos e determinante de aumento de mortalidade precoce e tardia em pacientes críticos [5].

1.3 Sepse

O reconhecimento da sepse como uma entidade clínica remete aos tempos da Grécia Antiga; o termo foi citado por trabalhos de Homer e Hipócrates, sendo que este descreveu a sepse como um processo de dano tecidual causador de doença e morte. O conceito de sepse mudou ao longo dos anos, sendo a mais recente definição a do Terceiro Consenso Internacional de Definições de Sepse e Choque Séptico (*Sepsis 3*), de 2016, que definiu sepse como uma disfunção orgânica ameaçadora à vida causada por uma resposta desregulada do hospedeiro à infecção [6-7]. Ainda no *Sepsis 3*, choque séptico ficou definido como um subgrupo da sepse, no qual há anormalidades circulatórias e do metabolismo celular suficientes para aumentar substancialmente a mortalidade e é diagnosticado por hipotensão persistente com necessidade de vasopressores para manutenção de pressão arterial média (PAM) maior ou igual a 65 mmHg associada a lactato sérico maior que 2 mmol/L apesar de adequada ressuscitação volêmica [7].

A sepse é um problema de saúde pública que em 2011, por exemplo, gerou gastos de mais de 20 bilhões de dólares nos Estados Unidos da América. A incidência da sepse está em ascensão, o que reflete o envelhecimento e consequente aumento de comorbidades da população e maior reconhecimento do diagnóstico. Apesar da incidência real ser desconhecida, há indícios de que a sepse lidera as causas de mortalidade e de doenças críticas no mundo. Ainda, há uma preocupação crescente com as sequelas físicas, psicológicas e cognitivas dos sobreviventes à sepse, com graves implicações sociais e nos cuidados de saúde [7].

1.3.1 Fisiopatologia da sepse

A fisiopatologia da sepse não é completamente estabelecida. Quando a resposta imunológica do hospedeiro é saudável e a virulência do microrganismo causador da infecção fica abaixo de um limite tolerável, a infecção fica restrita e existe a cura. Contudo, quando a ação do microrganismo supera a resposta imunológica do indivíduo, a infecção e suas consequências podem se expandir para outros órgãos. A sepse, em resumo, abrange um processo que envolve a ativação e desregulação das respostas

pró-inflamatórias e anti-inflamatórias do sistema imunológico, mudanças metabólicas e da cascata de coagulação, alterações hormonais, disfunção mitocondrial e disfunção epitelial e da microcirculação no combate à infecção. Apesar de cada uma dessas alterações poderem ser consideradas adaptativas, sua ativação desregulada cria um mecanismo de auto injúria ao hospedeiro, que tem como via final comum um profundo estresse celular oxidativo. Assim, os efeitos cumulativos da desregulação sistêmica e injúria celular produzem disfunções orgânicas significativas [8-9].

1.3.2 Disfunções orgânicas relacionadas à sepse

As disfunções orgânicas relacionadas à sepse são atribuíveis a uma complexa resposta do organismo do paciente que envolve vias imunológicas, endocrinológicas, vasculares e metabólicas, resultando na injúria do hospedeiro. A expressão clínica dessa síndrome reflete a interação de três fatores: a infecção por si só, a resposta do hospedeiro à infecção e as consequências positivas e negativas do suporte de terapia intensiva utilizado para manter a vida [6].

A síndrome de disfunção de múltiplos órgãos (SDMO) representa o desfecho mais grave de uma infecção que gerou sepse e choque séptico e é associada a altas taxas de mortalidade e morbidades significativas e a longo prazo para os sobreviventes. As falências orgânicas encontradas nos pacientes sépticos envolvem os sistemas circulatório, renal, pulmonar, gastrintestinal e hepático, hematológico e sistema nervoso central. A disfunção de múltiplos órgãos e sistemas é mais comum que a de um único sistema; entre os sistemas mais afetados encontram-se o circulatório e respiratório, enquanto falência hepática e disfunção neurológica são os menos comumente afetados [6].

Em relação aos sistemas orgânicos mais afetados, a disfunção respiratória na sepse é caracterizada por hipoxemia e piora na troca gasosa e seu tratamento, apesar de várias mudanças ao longo dos anos, consiste, de maneira geral, na ventilação mecânica protetora para os pulmões. Por sua vez, a disfunção do sistema circulatório é caracterizada por hipotensão e instabilidade hemodinâmica secundários à perda do tônus vascular pelo choque distributivo e seu tratamento é baseado em ressuscitação volêmica adequada e suporte com vasopressores para manter a perfusão tecidual [6,9].

Quanto aos demais sistemas, a disfunção renal ocorre em torno de 40% dos pacientes sépticos e manifesta-se, de maneira geral, com oligúria ou anúria. Além do fator pré-renal gerado pela hipoperfusão secundária ao choque distributivo, alterações da microcirculação, resposta inflamatória exacerbada e desarranjo do metabolismo também contribuem para esta disfunção [6,10]. Já a disfunção de sistema nervoso

central tem recebido maior atenção nos últimos anos no contexto da SDMO dado que pacientes que manifestam *delirium* possuem aumento importante do tempo de internação em UTI e de morbidades [6]. A disfunção gastrointestinal pode se apresentar de várias formas, como íleo adinâmico, pancreatite, colecistite acalculosa, estase biliar e úlceras pépticas. Por sua vez, apesar de infrequente e encontrada em torno de 10-13% dos pacientes sépticos, a disfunção hepática é caracterizada por colestase e aumento de bilirrubinas séricas, sendo um forte preditor de mortalidade elevada [6]. Estudos têm mostrado que as maiores taxas de mortalidade ocorrem em pacientes com disfunção hepática e/ou da coagulação, quando comparados a outros órgãos [5,9].

Finalmente, a principal manifestação de disfunção hematológica na sepse é alteração da coagulação, a qual é consequência de um estado de hipercoagulabilidade em conjunto com consumo de plaquetas e fatores de coagulação [6].

O desenvolvimento de coagulopatia é comum na sepse e é associado a piores prognósticos. No paciente séptico, a ativação da coagulação e geração de trombina ocorre pela expressão do fator tecidual nos monócitos ativadas e nas células endoteliais, o que é ineficazmente contrabalanceado pelas vias de inibição do fator tecidual. As vias fisiológicas de anticoagulação reduzidas pelas citocinas pró-inflamatórias juntamente com o aumento do fator inibidor da ativação do plasminogênio culminam no aumento da formação de fibrina. Essas mudanças da coagulação determinam a formação de coágulos na microvasculatura e contribuem para a isquemia tecidual e disfunções orgânicas na sepse [9, 11-12].

Estudos mostram que as plaquetas não são células atuantes somente na hemostasia, mas também são parte do sistema imune inato. Através do reconhecimento de patógenos e transdução de sinais por meio de citocinas, estas células participam do recrutamento de neutrófilos e ativação leucocitária na sepse e choque séptico [13,14].

A literatura descreve relação das plaquetas com a síndrome da angústia respiratória aguda, a mais grave disfunção respiratória associada à sepse. A plaquetopenia relaciona-se com redução do recrutamento de neutrófilos no interstício pulmonar e o aumento da ativação dos mesmos [15]. Ainda, aprisionamento e ativação plaquetárias nos capilares pulmonares alimentam os eventos pró-coagulantes e inflamatórios nos pulmões [16].

Em relação à injúria renal aguda, apesar da permanência da hipoperfusão renal como uma clássica etiologia, o papel da resposta inflamatória está sendo cada vez mais reconhecido. Pela importante vascularização renal, a interação entre as plaquetas e o endotélio renal e o aumento de citocinas pró-inflamatórias ganham importância mais específica [15-16].

Por fim, acredita-se ainda que haja relação das plaquetas até mesmo com a

disfunção miocárdica relacionada à sepse. A incubação *in vitro* de micropartículas derivadas de plaquetas em músculos papilares mostraram redução da contração muscular [15].

A coagulação intravascular disseminada é a via final dessa desregulação da coagulação, síndrome na qual ocorre trombocitopenia e consumo dos fatores de coagulação pelos coágulos formados no endotélio da macro e microvasculatura [11]. Juntamente com o pior prognóstico do paciente séptico com coagulopatia, trombocitopenias menores que 50.000/dL também determinam maior mortalidade [11-12, 15]. Além da trombocitopenia secundária ao sequestro de plaquetas nos microcoágulos endoteliais, outras causas desta citopenia na sepse são redução da produção medular de plaquetas associada a drogas, toxinas e mediadores inflamatórios e redução da meia vida plasmática dessas células devido a mecanismos imunológicos exacerbados [16].

A otimização do manejo e redução da mortalidade relacionada à sepse ao longo dos anos têm sido confrontados pelo aumento de sua incidência em pacientes críticos internados, como resultado do envelhecimento da população e de doenças associadas ao envelhecimento, como câncer, imunossupressão, diabetes mellitus e doenças orgânicas crônicas [17-18]. Atualmente, a combinação de terapias antimicrobianas com medidas intensivas de suporte para falências orgânicas graves frequentemente permite a estabilização da condição clínica inicial, porém há exposição então, dos sobreviventes, a complicações relacionadas à internação em UTI [17]. Ainda, sabe-se que a mortalidade precoce de pacientes internados em UTI por sepse pode, algumas vezes, ser reduzida através da aplicação de “pacotes de tratamento” (*bundles*) pré-estabelecidos, os quais simplificam, otimizam e padronizam o processo do cuidado dos pacientes; contudo, a mortalidade tardia desses pacientes é multifatorial e de mais difícil controle [18-20].

1.4 Escores prognósticos em pacientes críticos

A aplicação de escores prognósticos em pacientes críticos permite o estabelecimento de estimativas de evolução clínica de determinadas populações de pacientes internados e permite também a avaliação da qualidade dos cuidados em UTI, comparações entre diferentes UTI e planejamento de recursos hospitalares. Cada um dos escores prognósticos mais comumente utilizados foi aplicado e validado em várias populações de pacientes e condições clínicas e, quando usados em conjunto, geram uma linguagem em comum para o estudo da gravidade das doenças dos pacientes críticos [21-24].

1.4.1 APACHE

Um dos primeiros escores padronizados foi o *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation* (APACHE), publicado em 1981, desenvolvido com base na hipótese de que a gravidade de doenças agudas poderia ser mensurada através da quantificação do grau de anormalidade de múltiplas variáveis fisiológicas. O APACHE atribui pontos de zero a quatro a 34 variáveis fisiológicas aferidas nas primeiras 24 horas após admissão do paciente em UTI, considerando os piores valores dessas variáveis. Posteriormente, em 1985, o número de variáveis foi reduzido de 34 para 12 (temperatura, pressão arterial média, frequência respiratória, frequência cardíaca, pressão arterial de oxigênio, pH arterial, sódio sérico, potássio sérico, creatinina, hematócrito, leucócitos totais, escala de coma de Glasgow), criando-se assim o APACHE II, um dos escores mais utilizados atualmente na prática clínica. Para variáveis não aferidas ou não registradas, atribuem-se zero pontos. Como idade avançada e doenças crônicas mostraram reduzir a reserva fisiológica do organismo, ambos foram incluídos no APACHE II. Pacientes com doenças crônicas graves e admitidos por motivos clínicos ou admitidos após cirurgias de emergência recebem cinco pontos a mais, enquanto pacientes com as mesmas doenças, mas admitidos após cirurgias eletivas ganham dois pontos. A pontuação final do APACHE II é obtida através da soma do “*Acute Physiological Score*”, dos pontos atribuídos a cada faixa etária e dos pontos atribuídos com base na presença de doenças crônicas, somando no máximo 71 pontos. Este escore permite estratificar pacientes agudamente doentes quanto ao prognóstico através do risco de óbito, sendo os maiores valores de APACHE correspondentes ao maior risco de óbito intra-hospitalar. A probabilidade de óbito hospitalar é calculada utilizando-se o escore APACHE II, a principal categoria diagnóstica pela qual o paciente foi admitido na UTI e se o paciente foi ou não submetido a cirurgia de emergência [25-26]. (ANEXO 1)

1.4.2 SOFA

Já em 1994 foi criado o escore *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA), o qual tem o objetivo de quantificar da maneira mais objetiva possível o grau de disfunções e falências orgânicas ao longo dos dias de internação dos pacientes críticos. Mesmo tendo sido criado inicialmente para a avaliação somente de pacientes sépticos, com nome inicial de “*Sepsis-related Organ Failure Assessment*”, ao longo dos anos seu uso estendeu-se a todos os pacientes críticos, com atualização do nome para “*Sequential Organ Failure Assessment*” [23-24, 27-28].

As disfunções orgânicas não devem ser vistas como fenômenos isolados, mas sim como alterações contínuas de um processo dinâmico. Diferente do APACHE e APACHE II, o SOFA não foi criado para prever prognóstico, mas sim para descrever a sequência de complicações dos pacientes graves. Apesar de qualquer ferramenta que avalie morbidade poder ser correlacionada à mortalidade, o objetivo principal do SOFA não se enquadra neste perfil. O SOFA avalia a função de 6 sistemas ou órgãos (sistema respiratório, coagulação, hepático, cardiovascular, sistema nervoso central e renal) e atribui pontos de 0 (normal) a 4 (o mais anormal) conforme os piores valores dos exames usados na avaliação desses sistemas diariamente. Contudo, enquanto a mortalidade hospitalar mantém-se como um dos mais importantes desfechos primários em estudos clínicos, morbidade deve ser levada em consideração por diversos aspectos. O melhor acesso das morbidades dos pacientes críticos permite melhor entendimento dos mecanismos das disfunções orgânicas e das próprias doenças. Além disso, como as falências orgânicas podem acabar prolongando o tempo de internação dos pacientes em UTI, o melhor conhecimento das morbidades é importante para análise de custo-efetividade das intervenções terapêuticas [23-24, 27-28]. (ANEXO 2)

Ainda, segundo o Sepsis-3, uma elevação no SOFA score maior ou igual a 2 pontos secundária a infecção é considerada critério diagnóstico de sepse. O SOFA basal do paciente deve ser considerado zero caso não tenha disfunção orgânica preexistente conhecida. Um SOFA score maior ou igual a 2 reflete um risco de morte de aproximadamente 10% na população com infecção suspeita em hospitais gerais [7].

O mais novo consenso de definição em sepse ainda sugere o uso de uma nova ferramenta de mensuração de disfunções orgânicas, conhecida como *quick* SOFA (*qSOFA*). Um modelo de regressão logística multivariado identificou que pelo menos duas de três variáveis clínicas possuem validade preditiva similar ao SOFA score completo para pacientes com suspeita de infecção tratados fora de Unidades de Terapia Intensiva (UTI). Portanto, o *qSOFA* não define sepse, mas provê critérios simples de avaliação a beira leito para identificar adultos com infecção suspeita que apresentam maiores chances de morte. Tais critérios são: frequência respiratória maior ou igual a 22 incursões respiratórias por minuto, alteração do estado mental e pressão arterial sistólica menor ou igual a 100mmHg [7].

1.4.3 TISS

Ainda em relação à gravidade clínica dos pacientes críticos mas sob outra perspectiva de avaliação, o score *Therapeutic Intervention Scoring System* (TISS), publicado inicialmente em 1974 e revisado e simplificado em 1996 com redução de 76

para 28 do número de itens avaliados (TISS 28), relaciona a gravidade dos pacientes com a carga de trabalho de enfermagem em seus cuidados. O TISS 28 é dividido em sete categorias maiores (atividades básicas, suporte ventilatório, suporte cardiovascular, suporte renal, suporte neurológico, suporte metabólico e intervenções específicas), dentro das quais existem subitens que possuem diferentes pontuações e que dependem da carga de trabalho de enfermagem dispendida naquela atividade. Apesar de pontuações maiores de TISS 28 de maneira geral serem associadas à maior carga de trabalho da enfermagem secundária à maior gravidade clínica dos pacientes, deve-se levar em conta, nesta avaliação, o aumento do uso de ferramentas de monitorização e assistência aos pacientes consequente ao avanço da Medicina Intensiva, o que não necessariamente representa uma maior gravidade clínica dos pacientes [29]. (ANEXO 3)

1.5 Otimização de recursos para assistência à saúde

A otimização de recursos para assistência à saúde é uma grande preocupação em todo o mundo; em alguns países, os esforços para salvar vidas podem ser gravemente comprometidos pela ausência de recursos. Ainda, o alcance financeiro dos hospitais pode influenciar diretamente o tempo de internação hospitalar. Se por um lado os hospitais com maior alcance financeiro conseguem manter suporte terapêutico intensivo e sustentar medidas substitutivas das disfunções orgânicas por longos períodos de tempo, por outro lado deve-se lembrar que estes recursos podem, algumas vezes, representar ferramentas terapêuticas fúteis e gastos excessivos com pacientes sem perspectiva de recuperação clínica, sem perspectiva de receberem alta hospitalar ou com previsão de má qualidade de vida após a alta hospitalar. O objetivo das discussões sobre limitação de suporte terapêutico é retirar tratamentos que não trazem mais benefícios aos pacientes e que somente prolongam o processo de morte em pacientes com doenças em estágio terminal. Um dos principais desafios dos administradores de serviços hospitalares é manter a qualidade do atendimento com redução dos custos, o que inclui maior direcionamento de recursos para pacientes com maior perspectiva de recuperação [30-31].

Muitos dos óbitos que ocorrem em curto período de tempo após a admissão do paciente crítico em UTI relacionam-se à elevada gravidade da doença aguda que gerou a internação; contudo, entre aqueles que sobrevivem ao insulto inicial e apresentam mortalidade mais tardia, geralmente o óbito é relacionado à disfunção de múltiplos órgãos e, algumas vezes, associado à limitação de suporte terapêutico [30].

O processo de discussão sobre limitação de suporte terapêutico em situações de final de vida é complexo e deve levar em consideração múltiplos fatores como gravidade e reversibilidade da doença aguda, reserva fisiológica, idade, questões legais, presença e gravidade de comorbidades, qualidade de vida prévia, avaliação subjetiva dos benefícios e malefícios de ferramentas de suporte de vida e preferências e crenças culturais e religiosas do médico, paciente e sua família [30].

Além disso, deve-se considerar que, em algumas ocasiões, os esforços para manutenção da vida em pacientes que sobreviveram à doença inicial vão de encontro à disponibilidade de recursos financeiros em determinados hospitais e países [30]. A implantação ética de discussões que possam levar a decisões de limitação de suporte terapêutico, com o objetivo de evitarem-se esforços fúteis de manutenção de vida, pode possibilitar a otimização do uso de recursos materiais e humanos. Os recursos aplicados na saúde são grande parte do orçamento de uma sociedade e todos os esforços para otimizar o seu uso vão ao encontro dos princípios éticos da justiça e equidade.

Um estudo internacional multicêntrico do ano de 2017 que incluiu 9.524 pacientes mostrou que aproximadamente 13% dos pacientes de todas as UTIs, quase 40% dos não sobreviventes e 5% dos sobreviventes tiveram uma decisão sobre manutenção ou suspensão de medidas de suporte clínico durante a internação na UTI. Ainda, foi demonstrado que esses pacientes tiveram maior mortalidade no desfecho hospitalar ou mesmo dentro da UTI. Foi descrito que os pacientes que mais tiveram decisões sobre manutenção ou suspensão de medidas de suporte clínico foram aqueles internados por problemas clínicos ou trauma, pacientes com maiores escores de gravidade de doenças, pacientes com comorbidades mais graves e aqueles com 2 ou mais disfunções orgânicas. Por fim, os autores descreveram que esse tipo de decisão foi mais comum em países com maior renda bruta quando comparados aos de menor renda, fator que pode ser atribuído à maior abertura para decisões de fim de vida, melhor suporte legislativo e maior treinamento das equipes de saúde nesses países [31].

Neste contexto da busca sobre otimização de recursos terapêuticos dentro da área da saúde, sabe-se que, apesar da existência de diferentes escores úteis na avaliação de prognóstico de pacientes internados em UTI e de estudos que relacionam os insultos iniciais com mortalidade, pouco se conhece sobre os fatores específicos causadores finais da morte desses pacientes. Da mesma forma, pouco se conhece sobre os motivos associados ao tempo entre a entrada na UTI e o óbito. Tais fatores dificultam o estabelecimento de estratégias de investimento em medidas agressivas de suporte terapêutico ou de sua suspensão [3].

1.6 Justificativa

Os avanços da Medicina Intensiva e Infectologia, relacionados respectivamente às medidas de suporte e substituição para falências orgânicas graves e terapias antimicrobianas, têm contribuído, de maneira geral, para a estabilização e superação da condição clínica inicial de pacientes criticamente enfermos internados em UTI [17]. Nos dias subsequentes dessas internações, contudo, os sobreviventes ficam expostos a outros riscos, que geralmente são complicações relacionadas à própria internação.

Apesar da existência de vários estudos que relacionaram o uso de escores prognósticos à mortalidade hospitalar, devido à diversidade e diferenças entre os perfis das UTIs no mundo há poucos estudos na literatura que mostram os fatores associados ao tempo para o óbito de pacientes internados em UTI. Ainda, nestes estudos, a definição de “morte precoce” e “morte tardia” conforme o tempo entre a internação dos pacientes na UTI e seu óbito é inconsistente, uma vez que não há consenso sobre esta definição e as UTIs divergem muito em relação à mediana de tempo para o óbito de acordo com seus perfis epidemiológicos [32].

Sabe-se que longos períodos de estadia em UTI implicam em custos elevados de tratamento, o que recai não somente sobre o paciente e seus familiares, mas como sobre toda a sociedade [33].

O conhecimento dos fatores associados ao tempo para o óbito de pacientes internados em UTI possui implicações organizacionais e éticas. O reconhecimento desses fatores poderia melhorar a avaliação prognóstica dos pacientes e auxiliar no tratamento e otimização de recursos, com atuação mais agressiva e direta sobre fatores específicos mais comumente relacionados ao óbito [3,17]. Essa compreensão ainda pode colaborar com a otimização do fluxo de leitos de UTI: a possível transferência de pacientes sem perspectiva de recuperação clínica para unidades de cuidados paliativos pode aumentar a disponibilidade de leitos de UTI e, portanto, reduzir o tempo para o acesso dos pacientes críticos.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

O objetivo deste estudo é analisar o tempo para o óbito de pacientes críticos em uma Unidade de Terapia Intensiva geral de um hospital universitário público terciário.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Caracterizar os aspectos epidemiológicos dos pacientes internados em unidade de terapia intensiva geral no período do estudo;
2. Avaliar a relação entre quantidade e tipos de disfunções orgânicas na admissão na UTI e taxas de mortalidade na UTI e hospitalar;
3. Analisar a proporção entre óbitos precoces, intermediários e tardios entre os pacientes críticos internados em UTI;
4. Analisar a relação entre a quantidade e tipos de disfunções orgânicas na admissão na UTI com tempo para óbito na UTI;
5. Comparar as taxas de mortalidade na UTI e hospitalar entre os pacientes sépticos e não sépticos internados em UTI;
6. Avaliar se há diferença no tempo para óbito entre pacientes sépticos e não sépticos internados em UTI;
7. Identificar fatores de risco para morte de pacientes internados na UTI.

3 MÉTODOS

3.1 Delineamento

Estudo longitudinal retrospectivo.

3.2 População de estudo

Pacientes adultos internados na Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Universitário de Londrina.

3.3 Amostragem e local de estudo

Amostragem de conveniência dos pacientes adultos admitidos na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) do Hospital Universitário de Londrina (HU), no período de janeiro de 2008 a dezembro de 2017. O HU é um órgão suplementar da Universidade Estadual de Londrina (UEL), atualmente com cerca de 291 leitos e constitui o maior hospital geral público que atende o município de Londrina - Paraná e região. O número de leitos da UTI adulto deste hospital variou de 17 a 20 leitos no período do estudo e nela são internados pacientes clínicos e cirúrgicos.

3.4 Critérios de seleção

- Inclusão: todos os pacientes adultos admitidos na unidade de terapia intensiva no período de estudo.
- Exclusão: pacientes menores de 18 anos, pacientes com idade ignorada, pacientes com dados faltantes, readmissões na UTI.

3.5 Aspectos éticos

O presente estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual de Londrina (CEP-UEL) conforme parecer substanciado do CEP-UEL no. 1.791.251; CAAE 61125316.7.0000.5231, data da relatoria 25/10/2016. Devido ao delineamento e objetivo do estudo foi solicitada a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. O autor se comprometeu a desenvolver a pesquisa de acordo com a Resolução do Conselho Nacional de Saúde/MS nº 466 de 12 de dezembro de 2012.

3.6 Acompanhamento

Dados completos foram coletados de todos os pacientes inseridos no estudo até o desfecho hospitalar. O desfecho primário foi considerado óbito na saída da UTI.

3.7 Coleta de dados

Os dados gerais coletados para todas as admissões na UTI foram idade, sexo, data de internação no hospital e na UTI, diagnóstico principal de admissão na UTI, setor de origem, data da alta da UTI e do hospital, desfecho à saída da UTI e do hospital.

Os dados coletados para todos os pacientes durante a internação na UTI foram: presença de doença crônica, necessidade de ventilação mecânica, necessidade de diálise, uso de drogas vasoativas e os escores *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II* (APACHE II), *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) do primeiro dia de internação na UTI e *Therapeutic Intervention Scoring System 28* (TISS 28). Outras variáveis importantes coletadas foram o tempo de permanência hospitalar e tempo de permanência na UTI.

As fontes utilizadas para a coleta de dados foram os prontuários dos pacientes e o banco de dados eletrônico do hospital. Todos os dados para os cálculos dos escores foram coletados como dados brutos, utilizando-se os extremos de anormalidade durante as primeiras 24 horas de internação na UTI. Os cálculos dos escores foram efetuados segundo as definições dos respectivos sistemas. Para o escore APACHE II, aos dados ausentes foram imputados valores normais, como originalmente descrito por Knaus e colaboradores [26].

3.8 Definições

Os pacientes internados na UTI no período do estudo foram divididos entre sobreviventes e não sobreviventes com base no desfecho da internação da UTI.

Os pacientes não sobreviventes na UTI foram divididos em três grupos de estudo conforme o tempo para o óbito após admissão na UTI: grupo precoce (até 5 dias), grupo intermediário (6 a 28 dias) e grupo tardio (mais de 28 dias). Esta divisão foi baseada em uma análise *post-hoc* de um banco de dados internacional que incluiu 10.069 pacientes, realizada em 2016, a qual foi escolhida para que os resultados pudessem ser comparáveis [30].

Além disso, os pacientes não sobreviventes na UTI e no hospital foram também divididos entre sépticos e não sépticos, sendo que os sépticos foram aqueles que tinham

o diagnóstico de sepse anotado na admissão na UTI. O conceito de sepse seguiu o consenso vigente na época, no qual sepse era considerada a síndrome clínica definida pela presença de infecção e resposta inflamatória sistêmica [34]. Foi considerada disfunção orgânica no SOFA de admissão na UTI quando o SOFA score foi maior que 2 para o órgão em questão.

3.9 Análise Estatística

Os resultados das variáveis contínuas foram descritos pela média, mediana e intervalos interquartílicos (ITQ) e apresentados em tabelas. Os dados categóricos foram apresentados como frequência e apresentados em tabelas e gráficos. A associação entre as variáveis categóricas foi avaliada com o teste de qui-quadrado.

Foi realizada análise por regressão linear simples para avaliar associação entre tempo para morte ao longo dos anos do estudo. A regressão de Cox multivariada foi utilizada para avaliar os fatores de risco para o desfecho na UTI.

O nível de significância utilizado foi de 5% e as análises foram realizadas utilizando-se o programa SPSS Statistics for Windows, Version 19.0 (Armonk, NY: IBM Corp.).

4 ARTIGO CIENTÍFICO A SER SUBMETIDO À REVISTA *INTENSIVE CARE MEDICINE* (instruções aos autores: ANEXO 4)

TÍTULO: Avaliação de fatores associados ao tempo para o óbito após admissão em unidade de terapia intensiva em um hospital universitário

4.1 Resumo

Objetivo: identificar fatores associados ao tempo para o óbito após admissão em uma Unidade de Terapia Intensiva (UTI) de um hospital universitário público.

Métodos: estudo longitudinal retrospectivo realizado entre janeiro/2008 e dezembro/2017. Foram coletados dados diagnósticos, demográficos e os escores prognósticos *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II* (APACHE II), *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) do primeiro dia de internação na UTI e *Therapeutic Intervention Scoring System 28* (TISS 28) na admissão da UTI. Para a análise estatística, algumas definições foram estabelecidas. Os pacientes não sobreviventes foram divididos em grupos conforme o tempo para o óbito após admissão na UTI: precoce (0-5 dias), intermediário (6-28 dias) e tardio (> 28 dias). Foram considerados sépticos os pacientes que tinham este diagnóstico anotado na admissão na UTI.

Resultados: foram analisados 6.596 pacientes. A mediana do escore SOFA foi 6 (ITQ 3-11). Os pacientes tiveram mortalidade de 32,9% na UTI e 43,3% hospitalar. Foi observado que quanto mais disfunções orgânicas à admissão na UTI, maiores as taxas de mortalidade, e, entre as disfunções orgânicas analisadas, nenhuma se destacou com maior associação com morte em comparação às outras. A maior proporção das mortes ocorreu no grupo intermediário (47,9%). O diagnóstico de sepse foi associado com maior taxa de mortalidade na UTI (48,8%) e hospitalar (61,6%). Este diagnóstico não foi associado com diferença na proporção de mortes precoces ou tardias quando comparado aos outros diagnósticos. A análise multivariada identificou idade > 60 anos (HR 1,009; IC95% 1,005-1,013; $p < 0,001$), sexo masculino (HR 1,192; IC95% 1,046-1,358; $p = 0,009$), ventilação mecânica na admissão na UTI (HR 1,476; IC95% 1,161-1,876; $p = 0,001$), diálise na UTI (HR 2,297; IC95% 1,966-2,684; $p < 0,001$) e SOFA > 6 (HR 1,319; IC 95% 1,292-1,345; $p < 0,001$) como fatores de risco para morte na UTI.

Conclusões: a proporção de mortes intermediárias e tardias foi maior do que a morte precoce e o diagnóstico de sepse não foi associado a mudanças nesse padrão. Entre as disfunções orgânicas analisadas, nenhuma se destacou com maior associação com

morte em comparação às outras. O diagnóstico de sepse foi associado a maior mortalidade quando comparado a pacientes não sépticos.

Descritores: Unidade de Terapia Intensiva; Mortalidade Hospitalar; Hospital Universitário; Síndrome de Disfunção de Múltiplos Órgãos; Evolução Fatal

4.2 Introdução

Apesar dos avanços tecnológicos, laboratoriais e medicamentosos, as taxas de mortalidade em unidades de terapia intensiva (UTIs) ainda são bastante variáveis e dependentes da população de pacientes avaliada, da gravidade da doença, dos motivos de internação e também da qualidade do serviço oferecido, sendo que essas taxas variam em torno de 6,4 a 40% [1-3].

Entre os não sobreviventes internados em UTIs, uma parte apresenta mortalidade mais precoce e geralmente relacionada à gravidade do diagnóstico inicial da internação e os demais possuem evolução favorável quanto à doença inicial, mas morrem mais tardiamente por complicações relacionadas à internação. Entre essas complicações, a sepse destaca-se como uma das principais causadoras de disfunção de múltiplos órgãos e determinante de aumento de mortalidade precoce e tardia em pacientes críticos [3].

As disfunções orgânicas relacionadas à sepse são atribuíveis a uma complexa resposta do organismo do paciente que envolve vias imunológicas, endocrinológicas, vasculares e metabólicas, resultando na injúria do hospedeiro. A expressão clínica dessa síndrome reflete a interação de três fatores: a infecção por si só, a resposta do hospedeiro à infecção e as consequências positivas e negativas do suporte de terapia intensiva utilizado para manter a vida [4].

Apesar da existência de vários estudos que relacionaram o uso de escores prognósticos à mortalidade hospitalar, devido à diversidade e diferenças entre os perfis das UTIs no mundo há poucos estudos na literatura que mostram os fatores associados ao tempo para o óbito em pacientes internados em UTIs [5]. Ainda, nestes estudos, a definição de “morte precoce” e “morte tardia” conforme o tempo entre a internação dos pacientes na UTI e seu óbito é inconsistente, uma vez que não há consenso sobre esta definição e as UTIs divergem muito em relação à mediana de tempo para o óbito de acordo com seus perfis epidemiológicos [5].

O conhecimento dos fatores associados ao tempo para o óbito de pacientes internados em UTIs possui implicações organizacionais e éticas [6]. O reconhecimento desses fatores poderia melhorar a avaliação prognóstica dos pacientes e auxiliar no tratamento e otimização de recursos, com atuação mais agressiva e direta sobre fatores específicos mais comumente relacionados ao óbito [1,7]. Essa compreensão ainda pode colaborar com a otimização do fluxo de leitos de UTI: a possível transferência de pacientes sem perspectiva de recuperação clínica para unidades de cuidados paliativos pode aumentar a disponibilidade de leitos de UTI e, portanto, reduzir o tempo para o acesso dos pacientes críticos.

O objetivo deste estudo é analisar os fatores associados ao tempo para o óbito de pacientes críticos em uma Unidade de Terapia Intensiva geral de um hospital universitário público.

4.3 Métodos

Estudo longitudinal retrospectivo realizado por amostragem de conveniência dos pacientes adultos admitidos na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) do Hospital Universitário de Londrina (HU), no período de janeiro de 2008 a dezembro de 2017. O HU é um órgão suplementar da Universidade Estadual de Londrina (UEL), atualmente com cerca de 291 leitos e constitui o maior hospital geral público que atende o município de Londrina - Paraná e região. O número de leitos da UTI adulto deste hospital variou de 17 a 20 leitos no período do estudo e nela são internados pacientes clínicos e cirúrgicos. Foram excluídos da análise os pacientes menores de 18 anos, pacientes com idade ignorada, pacientes com dados faltantes e readmissões na UTI.

Dados completos foram coletados de todos os pacientes inseridos no estudo até o desfecho hospitalar. O desfecho primário foi considerado óbito na saída da UTI.

Os dados gerais coletados para todas as admissões na UTI foram idade, sexo, data de internação no hospital e na UTI, diagnóstico principal de admissão na UTI, setor de origem, data da alta da UTI e do hospital, desfecho à saída da UTI e do hospital.

Os dados coletados para todos os pacientes durante a internação na UTI foram: presença de doença crônica, necessidade de ventilação mecânica, necessidade de diálise, uso de drogas vasoativas e os escores *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II* (APACHE II), *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) do primeiro dia de internação na UTI e *Therapeutic Intervention Scoring System 28* (TISS 28). Outras variáveis importantes coletadas foram o tempo de permanência hospitalar e tempo de permanência na UTI.

As fontes utilizadas para a coleta de dados foram os prontuários dos pacientes e o banco de dados eletrônico do hospital. Todos os dados para os cálculos dos escores foram coletados como dados brutos, utilizando-se os extremos de anormalidade durante as primeiras 24 horas de internação na UTI. Os cálculos dos escores foram efetuados segundo as definições dos respectivos sistemas. Para o escore APACHE II, aos dados ausentes foram imputados valores normais, como originalmente descrito por Knaus e colaboradores [8].

Os pacientes internados na UTI no período do estudo foram divididos entre sobreviventes e não sobreviventes com base no desfecho da internação da UTI.

Os pacientes não sobreviventes na UTI foram divididos em três grupos de estudo conforme o tempo para o óbito após admissão na UTI: grupo precoce (até 5 dias), grupo intermediário (6 a 28 dias) e grupo tardio (mais de 28 dias). Esta divisão foi baseada em uma análise *post-hoc* de um banco de dados internacional que incluiu 10.069 pacientes, realizada em 2016, a qual foi escolhida para que os resultados pudessem ser comparáveis [6].

Além disso, os pacientes não sobreviventes na UTI e no hospital foram também divididos entre sépticos e não sépticos, sendo que os sépticos foram aqueles que tinham o diagnóstico de sepse anotado na admissão na UTI, de acordo com a definição de consenso vigente [9]. Foi considerada disfunção orgânica no SOFA de admissão na UTI quando o SOFA score foi maior que 2 para o órgão em questão.

Os resultados das variáveis contínuas foram descritos pela média, mediana e intervalos interquartílicos (ITQ) e apresentados em tabelas. Os dados categóricos foram apresentados como frequência e apresentados em tabelas e gráficos. A associação entre as variáveis categóricas foi avaliada com o teste de qui-quadrado.

Foi realizada análise por regressão linear simples para avaliar associação entre tempo para morte ao longo dos anos do estudo. A regressão de Cox multivariada foi utilizada para avaliar os fatores de risco para o desfecho na UTI.

O nível de significância utilizado foi de 5% e as análises foram realizadas utilizando-se o programa SPSS Statistics for Windows, Version 19.0 (Armonk, NY: IBM Corp.).

4.4 Resultados

Foram coletados dados de 7.158 pacientes internados na UTI adulto do HU/UEL no período de estudo, com exclusão de 159 pacientes menores de 18 anos ou com idade ignorada, 5 pacientes com dados faltantes e 398 pacientes que foram readmitidos na UTI, totalizando 562 exclusões (7,8%) e restando dados de 6.596 pacientes para análise estatística (figura 1).

Houve média de 660 internações na UTI por ano ao longo dos 10 anos do estudo. A mediana de idade dos pacientes internados foi de 60 (ITQ 45-73) anos, com predomínio de 56,9% do sexo masculino. A maioria dos pacientes foi admitida proveniente da sala de emergência (56,2%), e, quando classificados entre os tipos de admissão, 62,4% apresentavam diagnósticos cirúrgicos (37,6% do total de pacientes após cirurgias eletivas e 24,8% do total após cirurgias de urgência) e 37,6% com diagnósticos clínicos (Tabela 1). Ainda na tabela 1, são apresentadas as frequências de uso de medidas de suporte intensivo invasivo durante a internação na UTI.

Em relação aos escores coletados no primeiro dia de internação na UTI, a mediana do APACHE II foi de 19 (ITQ 13-28), a do TISS-28 26 (ITQ 20-32) e a do SOFA 6 (ITQ 3-11). Ainda em relação ao APACHE II, na análise das doenças crônicas graves que pontuam neste escore, 14,4% dos pacientes internados apresentavam tais comorbidades. Quando analisado o escore SOFA de admissão na UTI, 40,5% dos pacientes apresentavam funções orgânicas dentro da normalidade e 59,5% tinham uma ou mais disfunções. (Tabela 2)

A mediana do tempo de internação na UTI foi de 4 (ITQ 1-10) dias, enquanto a mediana do tempo de internação hospitalar foi de 16 (ITQ 8-29) dias. Os pacientes avaliados tiveram mortalidade de 32,9% na UTI e 43,3% de mortalidade hospitalar (Tabela 2).

A tabela 3 traz uma análise da relação entre as taxas mortalidades na UTI e hospitalar com a quantidade e tipos de disfunções orgânicas apresentadas pelos pacientes no primeiro dia de internação na UTI no escore SOFA. Tanto a mortalidade na UTI quanto a hospitalar aumentaram progressivamente conforme o número de disfunções orgânicas na admissão da UTI. A mortalidade na UTI foi de 6,8% para pacientes sem disfunções orgânicas à 87,8% para pacientes com mais de três disfunções ($p < 0,001$). Em relação à mortalidade hospitalar, a variação foi de 13,5% para pacientes sem disfunções à 92% para pacientes com mais de três disfunções ($p < 0,001$).

A presença de qualquer um dos seis tipos de disfunções orgânicas do SOFA (cardiovascular, respiratória, sistema nervoso central, renal, coagulação e hepática), tanto sozinhas quanto combinadas, foram determinantes para aumento da mortalidade na UTI e mortalidade hospitalar ($p < 0,001$), quando comparados com pacientes que não apresentavam tais disfunções. Entre as disfunções avaliadas, a presença da disfunção do sistema de coagulação foi a que apresentou maiores taxas de mortalidade na UTI e hospitalar quando comparada com a mortalidade de pacientes que não apresentavam esta disfunção, com taxas de 68,3% e 74,9% respectivamente. Contudo, entre as seis disfunções orgânicas analisadas, nenhuma se destacou com maior associação significativa com morte em comparação às outras. (Tabela 3).

Conforme apresentado na figura 2 e na tabela 4, os 2.167 pacientes que faleceram na UTI foram divididos em três grupos, conforme o tempo para óbito desde sua admissão na UTI: grupo precoce (até 5 dias: 42,8%), grupo intermediário (6 – 28 dias: 47,9%) e grupo tardio (mais de 28 dias: 9,3%). Em pacientes com zero a duas disfunções orgânicas do SOFA na admissão na UTI, houve predomínio de óbitos no grupo intermediário ($p < 0,001$). Entre os pacientes com três ou mais de três disfunções na admissão, a maioria das mortes foi no grupo precoce ($p < 0,001$).

Ainda em relação a esses grupos, houve diferença significativa ($p < 0,001$) no tempo para óbito na presença das disfunções cardiovascular, respiratória, renal, coagulação e hepática, sozinhas ou combinadas. A presença dessas disfunções determinou maior mortalidade no grupo precoce. A diferença não foi significativa apenas nos pacientes que apresentavam disfunção de sistema nervoso central. As taxas de mortalidade para o grupo precoce foram de 47,6% para os pacientes que apresentavam disfunção cardiovascular, 49,6% naqueles em que havia disfunção respiratória, 54,4% nos pacientes com disfunção renal, 64,9% nos pacientes com disfunção do sistema de coagulação e 67,6% naqueles com disfunção hepática (Tabela 4).

Na tabela 5, os 6.596 pacientes que entraram para análise estatística foram divididos em dois grupos de acordo com o diagnóstico ou não de sepse na admissão na UTI, sendo que 3.704 (56,1%) tinham este diagnóstico. Optou-se pela análise comparativa da mortalidade na UTI e hospitalar dos dois grupos conforme a quantidade e tipos de disfunções orgânicas presentes. Houve diferença significativa da taxa de mortalidade na UTI e hospitalar quando comparados os grupos de pacientes sépticos e não sépticos. A taxa de mortalidade na UTI foi de 48,8% para pacientes sépticos e de 12,4% para pacientes não sépticos, enquanto a mortalidade hospitalar foi de 61,6% para pacientes sépticos e 19,9% para pacientes não sépticos ($p < 0,001$).

As taxas de mortalidade na UTI e hospitalar também tiveram diferença significativa quando levada em consideração a quantidade de disfunções orgânicas presentes na admissão na UTI entre os grupos de pacientes sépticos e não sépticos, sendo maiores no grupo de pacientes sépticos. Assim como na tabela 3, pode-se observar que as taxas de mortalidade aumentaram progressivamente quanto maior a quantidade de disfunções orgânicas à admissão na UTI, nos dois grupos analisados. Contudo, as diferenças entre as taxas de mortalidade entre os grupos de pacientes sépticos e não sépticos reduziu progressivamente quanto maior a quantidade de disfunções orgânicas. Na ausência de disfunções orgânicas, a mortalidade do grupo séptico na UTI foi de 17,8% e do grupo não séptico foi de 2,5%, enquanto as taxas de mortalidade hospitalar para esses grupos foram de 29% e 7,5% respectivamente. Por outro lado, quando havia mais de três disfunções orgânicas à admissão, a mortalidade na UTI foi de 88,6% para os pacientes sépticos e de 81,3% para os não sépticos, enquanto a mortalidade hospitalar foi de 93,1% e de 83,3% para os respectivos grupos ($p < 0,001$) (Tabela 5).

A presença das disfunções cardiovascular, respiratória, de sistema nervoso central e renal, sozinhas ou combinadas, determinaram diferenças significativas ($p < 0,001$) de mortalidade na UTI e hospitalar quando comparados os grupos de pacientes sépticos e não sépticos, com maiores taxas para o primeiro grupo. (Tabela 5).

A presença de disfunção de coagulação determinou taxas de mortalidade na UTI de 74,6% em pacientes sépticos ($p<0,001$) e de 32% para pacientes não sépticos ($p=0,003$); já as taxas de mortalidade hospitalar para os dois grupos foram respectivamente de 79,6% e 48% ($p<0,001$). (Tabela 5)

Em relação à presença da sexta disfunção analisada, a hepática, houve diferença significativa de mortalidade na UTI para o grupo de pacientes sépticos, sendo a taxa de mortalidade de 67,6% ($p<0,001$). No grupo não séptico, a taxa de mortalidade na UTI foi de 25% ($p=0,087$). Para a mortalidade hospitalar, as taxas de mortalidade foram de 75,5% para o grupo séptico e de 40% para o grupo sem sepse ($p=0,003$ e $p=0,024$) (Tabela 5).

Conforme consta na tabela 6, foi verificado que não houve diferença no tempo para óbito (precoce, intermediário ou tardio) após internação na UTI quando comparados o grupo de pacientes com diagnóstico de sepse na admissão na UTI com o grupo de pacientes sem sepse ($p=0,139$).

Foi realizada regressão linear simples dos 3 grupos conforme tempo para óbito na UTI ao longo dos anos do estudo. A regressão linear do grupo precoce resultou em $r=0,49$ e $p=0,152$, a do grupo intermediário em $r=0,47$ e $p=0,171$ e a do grupo tardio em $r=0,19$ e $p=0,590$ (Figuras 3,4 e 5).

Na regressão de Cox para analisar fatores de risco para óbito na UTI no período do estudo, idade maior que 60 anos, sexo masculino, uso de ventilação mecânica à admissão na UTI, realização de diálise durante a internação na UTI e SOFA de admissão na UTI maior que 6 foram significativos, como mostra a Tabela 7.

4.5 Discussão

O presente estudo avaliou o perfil epidemiológico geral e o tempo para óbito de pacientes internados em uma unidade de terapia intensiva de um hospital universitário ao longo de dez anos.

O projeto chamado UTIs Brasileiras tem como objetivo caracterizar o perfil epidemiológico das UTIs brasileiras e compartilhar informações que possam ser úteis para orientar políticas de saúde e estratégias para melhorar o cuidado dos pacientes críticos no Brasil [10]. Optou-se pela comparação dos dados epidemiológicos do estudo com os deste Projeto pois ele fornece dados coletados de 2010 até 31/01/2020, de 551 hospitais brasileiros e 1.023 UTIs, inclusive com a diferenciação de alguns dados entre hospitais públicos e privados, o que melhora o poder de comparação com os dados coletados pelo estudo.

O perfil demográfico dos pacientes analisados neste estudo é semelhante ao descrito no site do Projeto UTIs Brasileiras, com predomínio do sexo masculino e mediana de idade por volta dos 60 anos. A distribuição do número de internações foi semelhante ao longo dos anos do estudo. Houve diferença deste estudo quando comparado ao Projeto UTIs Brasileiras em relação aos tipos de internação: enquanto no Projeto em todos os anos coletados houve predomínio de internações clínicas, neste estudo houve predomínio de pacientes com diagnósticos cirúrgicos. Em relação ao uso de suportes invasivos, a frequência do uso de ventilação mecânica foi maior no presente estudo, tanto à admissão na UTI quanto ao longo da internação na UTI, do que aquela relatada em hospitais públicos do Projeto UTIs Brasileiras (44,06%). Foram também maiores as taxas de diálise e uso de drogas vasoativas, quando comparadas às taxas de 9,27% e 30,44% dos hospitais públicos do Projeto [10].

O tempo de internação na UTI e hospitalar dos pacientes desse estudo foi menor quando comparado aos hospitais públicos do Projeto UTIs Brasileiras, que tiveram médias de internação de 7,25 dias e 24,11 dias respectivamente. Contudo, a taxa de mortalidade na UTI e hospitalar deste estudo foi maior em relação às taxas de mortalidade dos hospitais públicos do Projeto, que foram respectivamente de 21,80% e 31,72%. É possível explicar parcialmente essa mortalidade aumentada devido ao elevado escore de disfunção orgânica desses pacientes à admissão na UTI, sendo que quase 40% dos pacientes tinham 2 ou mais disfunções à admissão.

Este estudo confirma achados prévios de que quanto maior o número de disfunções orgânicas à admissão na UTI, maiores as mortalidades na UTI e hospitalar [1,3, 6-7,11]. Entre as disfunções orgânicas analisadas, nenhuma se destacou com maior associação com morte em comparação às outras como relatado previamente para os sistemas neurológico, cardiovascular [1] e para os sistemas hepático e de coagulação [3,6]. Apesar disso, pode-se observar que as disfunções hepática e de coagulação, apesar de menos frequentes, apresentaram mortalidade elevada semelhante às outras disfunções. É possível que nossos resultados sejam diferentes dos outros autores por termos mensurado somente o escore SOFA de admissão na UTI, e que as disfunções desses sistemas orgânicos de pior prognóstico tenham início tardio.

No presente estudo, a maior proporção das mortes ocorreu no grupo intermediário quando considerado o tempo para óbito desde a admissão na UTI. A maior proporção de mortes nesse grupo pode refletir complicações que ocorrem após a sobrevivência ao insulto inicial, especialmente a possibilidade de infecções relacionadas à assistência à saúde. Apesar da gravidade dos pacientes na admissão na UTI e da possibilidade de certa limitação de acesso a recursos terapêuticos por tratar-se de hospital público, as mortes precoces foram menos frequentes do que as intermediárias

e tardias em nossa instituição, refletindo qualidade de assistência do tratamento inicial. Ainda assim, as taxas de morte precoce podem ser consideradas elevadas em nosso serviço, porém são menores do que as de 52% encontradas na literatura para o mesmo tempo para óbito, o que também pode ser considerado reflexo de assistência adequada. A reduzida taxa de morte tardia é compatível com a literatura e pode refletir decisões sobre suspensão de suporte artificial de vida no tempo intermediário. Em países desenvolvidos, a maior proporção de mortes tardias pode estar relacionada a tempo prolongado de internação pela disponibilidade de tecnologias manutenção prolongada de funções orgânicas e equipamentos [6].

A presença de nenhuma, uma ou duas disfunções orgânicas à admissão na UTI foi relacionada à maior taxa de morte no grupo intermediário; já o acúmulo de 3 ou mais disfunções na admissão da UTI foi associado à maior taxa de morte precoce. Ainda, enquanto a literatura mostra que as disfunções de sistema nervoso central, cardiovascular, respiratória e renal determinaram maior taxa de mortes precoces e as disfunções de coagulação e hepática foram mais relacionadas a mortes nos grupos intermediário e tardio [6], este estudo demonstrou maiores taxas de morte no grupo precoce na presença de qualquer uma dessas disfunções, exceto do sistema nervoso central, que não foi significativo.

Esses achados podem refletir a demora do acesso a leito especializado de UTI em nossa população. O HU é um hospital terciário que atende Londrina e região, no qual vê-se frequentemente que os pacientes chegam com muitos dias de história de suas doenças e após já terem sido atendidos em vários serviços previamente. Muitos deles, apesar de terem indicação de admissão em Unidades de Terapia Intensiva ao internarem no HU, permanecem internados em enfermarias ou Pronto-Socorros pela escassez de vagas de UTI disponíveis. Por fim, quando conseguem acessar a UTI, muitas vezes os pacientes já estão em quadros avançados de suas doenças e disfunções orgânicas, o que diminui as chances de recuperação. A demora na admissão na UTI está associada a aumento importante das taxas de mortalidade, uma vez que existem evidências de que cada hora de atraso para admissão do paciente em UTI eleva a mortalidade hospitalar [12].

Apesar das regressões lineares do presente estudo mostrarem aparente inversão do padrão das taxas de morte de acordo com o tempo para óbito e associação invertida das taxas de morte precoce ao longo dos anos, não foi possível demonstrar redução significativa dessas taxas. Possivelmente, com um aumento no tempo de observação, poderíamos comprovar essa redução e o aumento das taxas de mortes intermediárias e tardias, como reflexo da maior adesão aos *bundles* de tratamento na sepse e melhora progressiva da qualidade do cuidado ao paciente grave.

A real incidência de sepse é desconhecida. As incidências reportadas dependem de vários fatores como por exemplo a definição de sepse utilizada, os mecanismos de registro desse diagnóstico, entre outros. Sepse e choque séptico são associados a elevadas morbidade e mortalidade (em torno de 25-30% para sepse e 40-60% para choque séptico). Já que a sepse é uma patologia muito sensível ao tempo para início do tratamento, uma estratégia importante para redução das mortes associadas à sepse é seu reconhecimento e tratamento precoces [7, 13-14].

O diagnóstico de sepse na admissão da UTI foi associado com maior taxa de mortalidade na UTI e hospitalar, na presença de qualquer um dos tipos de disfunção orgânica e independentemente da quantidade de disfunções orgânicas presentes. Contudo, pode-se observar que as diferenças nas taxas de mortalidade na UTI e hospitalar entre os grupos séptico e não séptico foi reduzindo quanto maior a quantidade de disfunções orgânicas. Tais dados são semelhantes aos encontrados na literatura, uma vez que a mortalidade da SDMO é muito elevada independente da presença de sepse [3,7]. Pode ser observado ainda que a maior parte dos pacientes sépticos que morreram na UTI apresentava 2 ou mais disfunções orgânicas na admissão da UTI, o que pode refletir o atraso no acesso a leito especializado de Terapia Intensiva.

Os fatores de risco associados a morte na UTI no período do estudo refletem a importância do acesso rápido a leito especializado de UTI a partir do momento em que há a indicação clínica. O manejo precoce dos quadros de insuficiência respiratória na tentativa de reduzir a necessidade de ventilação mecânica, da disfunção renal para reduzir a necessidade de diálise e a prevenção e tratamento precoces das demais disfunções orgânicas poderiam ser estratégias importantes para reduzir o risco de morte nos pacientes deste estudo.

Por fim, há de se considerar a preocupação crescente com as sequelas físicas, psicológicas e cognitivas dos sobreviventes à sepse, com graves implicações sociais e nos cuidados de saúde [15]. Sobreviventes de doenças críticas apresentam um período pós internação de elevada morbidade e baixa qualidade de vida [13, 16-17].

Com base nos dados apresentados referentes ao perfil epidemiológico geral e aos fatores associados a tempo para óbito de pacientes internados em uma unidade de terapia intensiva de um hospital universitário público terciário ao longo de dez anos, algumas propostas podem ser sugeridas, como:

- Ampliação do número de leitos especializados em Terapia Intensiva para redução do tempo para entrada de pacientes críticos na UTI;
- Estratégias para tentar aumentar a rotatividade dos leitos de UTI, como a organização de unidades de tratamento semi-intensivo para tratamento de pacientes com elevada morbidade e risco de complicações após a alta da UTI e a organização de

Unidade de Cuidados Paliativos para adequado suporte de pacientes fora de possibilidade terapêutica;

- Treinamentos para equipes de unidades básicas de saúde e hospitais secundários quanto à necessidade de encaminhamento precoce para hospitais terciários de pacientes criticamente enfermos e com necessidade de internação em leitos de UTI;

- Esclarecimento das equipes sobre a importância do reconhecimento e tratamento precoces de pacientes críticos;

- Treinamento das equipes para reconhecimento e tratamento precoces de pacientes sépticos;

- Otimização do tratamento de quadros de insuficiência respiratória e disfunções renais na tentativa de reduzir a necessidade de ventilação mecânica e hemodiálise e

- Com o objetivo de otimizar o tratamento e avaliação prognóstica dos pacientes críticos, inserção do uso de tecnologias de Inteligência Artificial que aplicam algoritmos para analisar dados de registros médicos eletrônicos e podem prever mortalidade na UTI e tempo de internação e ainda destacar pacientes sob maior risco de progressão da doença ou complicações clínicas [18].

As limitações deste estudo devem ser consideradas. Trata-se de estudo descritivo e realizado em centro único, o que reduz sua validade externa. O presente estudo foi realizado com base em dados coletados por um grupo de pesquisadores treinados, porém existe risco de erros de coleta principalmente pelo número elevado de pacientes incluídos. Além disso, foi realizada análise do escore SOFA apenas no momento da admissão dos pacientes na UTI, o que impede a avaliação sequencial das disfunções orgânicas. Ainda, os resultados relacionados à sepse devem ser interpretados com cautela, uma vez que esse diagnóstico foi considerado somente no momento da admissão na UTI. No futuro, um estudo que avaliasse o escore SOFA e acompanhasse a evolução de possíveis novas sepSES durante toda a internação na UTI poderia trazer informações complementares e maior relevância clínica.

A força deste estudo apoia-se em ser um dos poucos estudos com dados da América Latina a descrever os fatores associados a óbito no paciente crítico por um período de 10 anos e com número elevado de pacientes analisados.

4.6 Conclusão

Foi descrito o perfil epidemiológico dos pacientes atendidos pela Unidade de Terapia Intensiva de um hospital terciário ao longo de dez anos. Os índices de mortalidade na UTI e hospitalar descritos para os pacientes atendidos foram elevados,

porém compatíveis com o nível de gravidade dos pacientes internados. Houve maior taxa de mortalidade na UTI e hospitalar quanto maior a quantidade de disfunções orgânicas mensuradas pelo escore SOFA na admissão na UTI, porém sem destaque para nenhuma disfunção específica. Houve maior mortalidade na UTI e hospitalar entre pacientes com diagnóstico de sepse à admissão na UTI quando comparado com os não sépticos. A proporção de mortes intermediárias e tardias foi maior do que a morte precoce nos pacientes analisados e o diagnóstico de sepse não foi associado a mudanças nesse padrão. Os fatores de risco associados a morte na UTI foram idade maior de sessenta anos, sexo masculino, uso de ventilação mecânica à admissão na UTI, realização de diálise durante internação na UTI e escore SOFA maior que 6 à admissão na UTI.

4.7 Referências

1. Mayr VD, Dünser MW, Greil V, Jochberger S, Luckner G, Ulmer H, et al. Causes of death and determinants of outcome in critically ill patients. *Crit Care*. 2006;10(6):1–13. Available from: <http://ccforum.com/content/10/6/R154>.
2. Brinkman S, Bakhshi-Raiez F, Abu-Hanna A, Jonge E De, De Keizer NF. Determinants of mortality after hospital discharge in ICU patients: Literature review and dutch cohort study. *Crit Care Med*. 2013;41(5):1237–51. doi: 10.1097/CCM.0b013e31827ca4f9.
3. Sakr Y, Lobo SM, Moreno RP, Gerlach H, Ranieri VM, Michalopoulos A, et al. Patterns and early evolution of organ failure in the intensive care unit and their relation to outcome. *Crit Care*. 2012;16(6):R222. Available from: <http://ccforum.com/content/16/6/R222>.
4. Ziesmann MT, Marshall JC. Multiple Organ Dysfunction: The Defining Syndrome of Sepsis. *Surg Infect*. 2018;19(2):1-7. doi:1.1089/sur.217.298.
5. Machado FR, Salomão R, Rigato O, Ferreira EM, Schettino G, Mohovic T et al. Late recognition and illness severity are determinants of early death in severe septic patients. *Clinics*. 2013; 68(5):586–91. doi:106061/clinics/2013(05)02.
6. Martin-Loeches I, Wunderink RG, Nanchal R, Lefrant JY, Kapadia F, Sakr Y, et al. Determinants of time to death in hospital in critically ill patients around the world. *Intensive Care Med*. 2016;42(9):1454–60. doi:10.1007/s00134-016-4479.
7. Daviaud F, Grimaldi D, Dechartres A, Charpentier J, Geri G, Marin N, et al. Timing and causes of death in septic shock. *Ann Intensive Care*. 2015;5(1): 1-9. doi:10.1186/s13613-015-0058-8.
8. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. Apache II: A severity of disease classification system. *Crit Care Medicine*. 1985; 13 (10): 818-29.
9. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*. 2003;31(4):1250–6. doi:10.1097/01.CCM.0000050454.01978.3B.
10. Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB) [Internet]. São Paulo: UTIs brasileiras. Registro Nacional de Terapia Intensiva. Perfil das UTIs. Available from: <http://www.utisbrasileiras.com.br/uti-adulto/caracteristicas-das-utis-participantes/>
11. Soo A, Zuege DJ, Fick GH, Niven DJ, Berthiaume LR, Stelfox HT, et al. Describing organ dysfunction in the intensive care unit: A cohort study of 20,000 patients. *Crit Care*. 2019;23(1):1–15. doi:10.1186/s13054-019-2459-9.
12. Cardoso LTQ, Grion CMC, Matsuo T, Anami EHT, Kaus IAM, Seko L. Impact of

delayed admission to intensive care units on mortality of critically ill patients : a cohort study. *Crit Care* [Internet]. 2011;15(1):R28. Available from: <http://ccforum.com/content/15/1/R28>.

13. Cecconi M, Evans L, Levy M, Rhodes A. Sepsis and septic shock. *Lancet* [Internet]. 2018;392(10141):75–87. doi:10.1016/S0140-6736(18)30696-2.
14. Herwanto V, Shetty A, Nalos M, Chakraborty M, McLean A, Eslick GD, et al. Accuracy of Quick Sequential Organ Failure Assessment Score to Predict Sepsis Mortality in 121 Studies Including 1,716,017 Individuals. *Crit Care Explor*. 2019;1(9):e0043. doi: 10.1097/CCE.000000000000043.
15. Singer M, Deutschman CS, Seymour C, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-10.doi:10.1001/jama.2016.0287.
16. Gayat E, Cariou A, Deye N, Vieillard-Baron A, Jaber S, Damoiseil C, et al. Determinants of long-term outcome in ICU survivors: Results from the FROG-ICU study. *Crit Care*. 2018;22(1):1-10.doi:10.1186/s13054-017-1922-8.
17. Wilhelms SB, Walther SM, Sjöberg F, De Geer L. Causes of late mortality among ICU-treated patients with sepsis. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2020;00:1–6.doi:10.1111/aas.1392.
18. Gutierrez G. Artificial Intelligence in the Intensive Care Unit. *Crit Care*. 2020;24(101):1-9. doi: 10.1186/s13054-020-2785-y.

FIGURA 1 – Fluxograma dos pacientes triados para análise do estudo

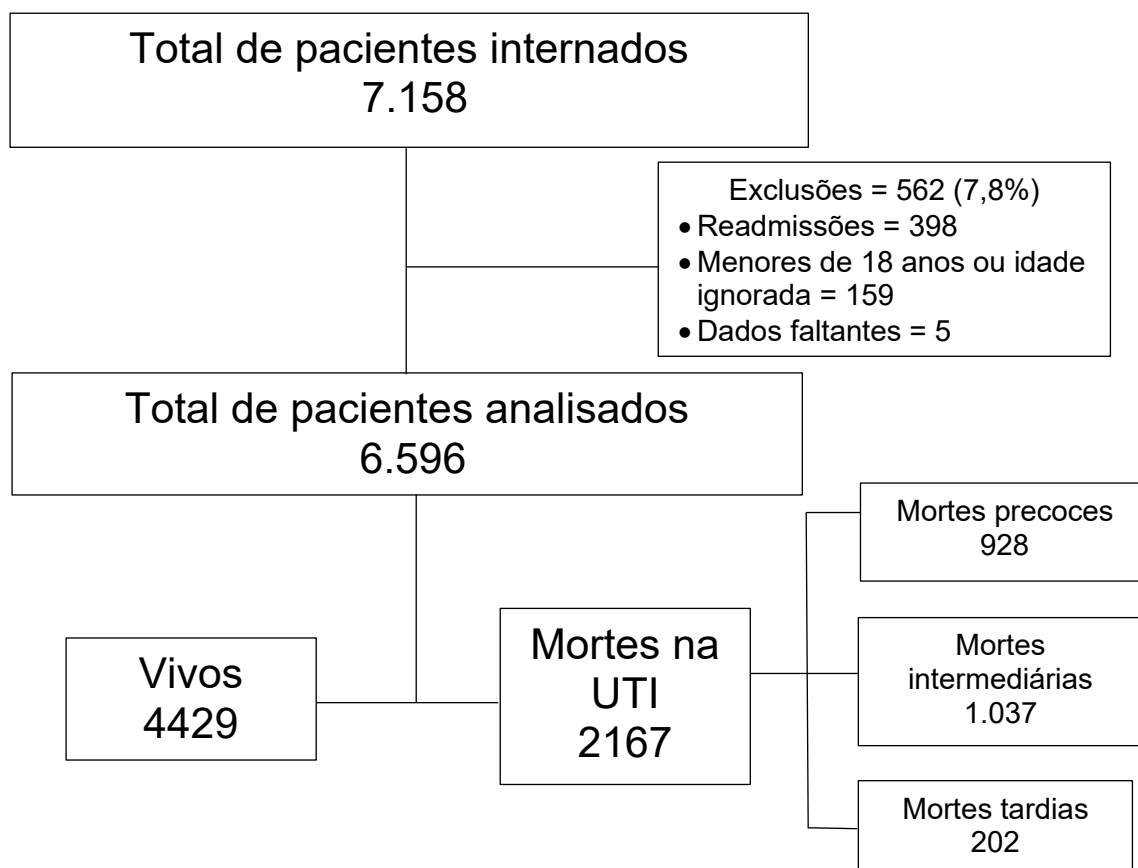
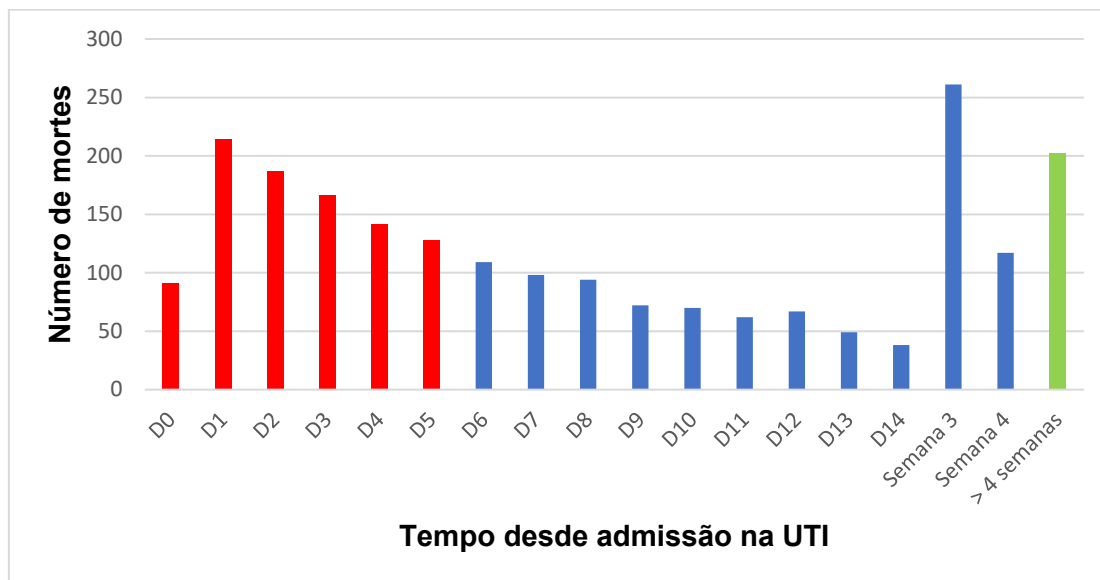


FIGURA 2 – Distribuição dos óbitos na unidade de terapia intensiva de acordo com o tempo desde a admissão



Legenda: o número de mortes é representado dia a dia nas primeiras duas semanas e, após, por semana. D0 à D5 = grupo precoce; D6 à semana 4 = grupo intermediário; > 4 semanas = grupo tardio. UTI = unidade de terapia intensiva

FIGURA 3 – Regressão linear da frequência de óbitos do grupo precoce ao longo dos anos do estudo

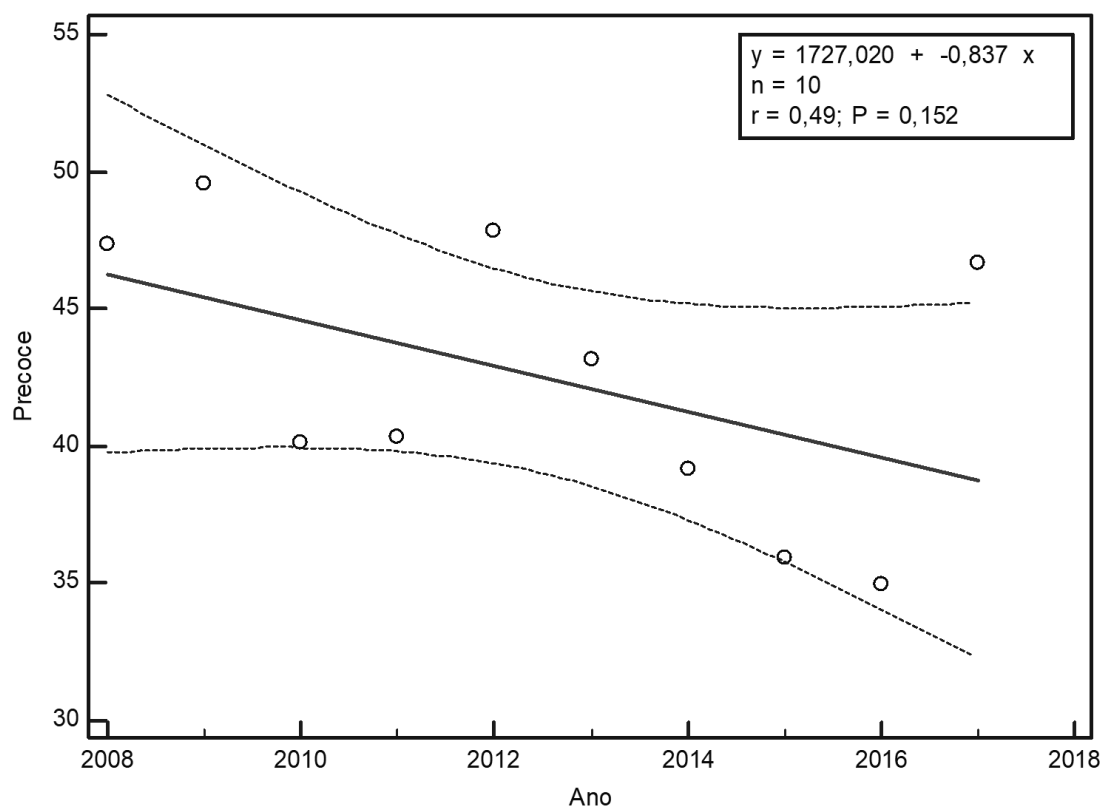


FIGURA 4 – Regressão linear da frequência de órbitos do grupo intermediário ao longo dos anos do estudo

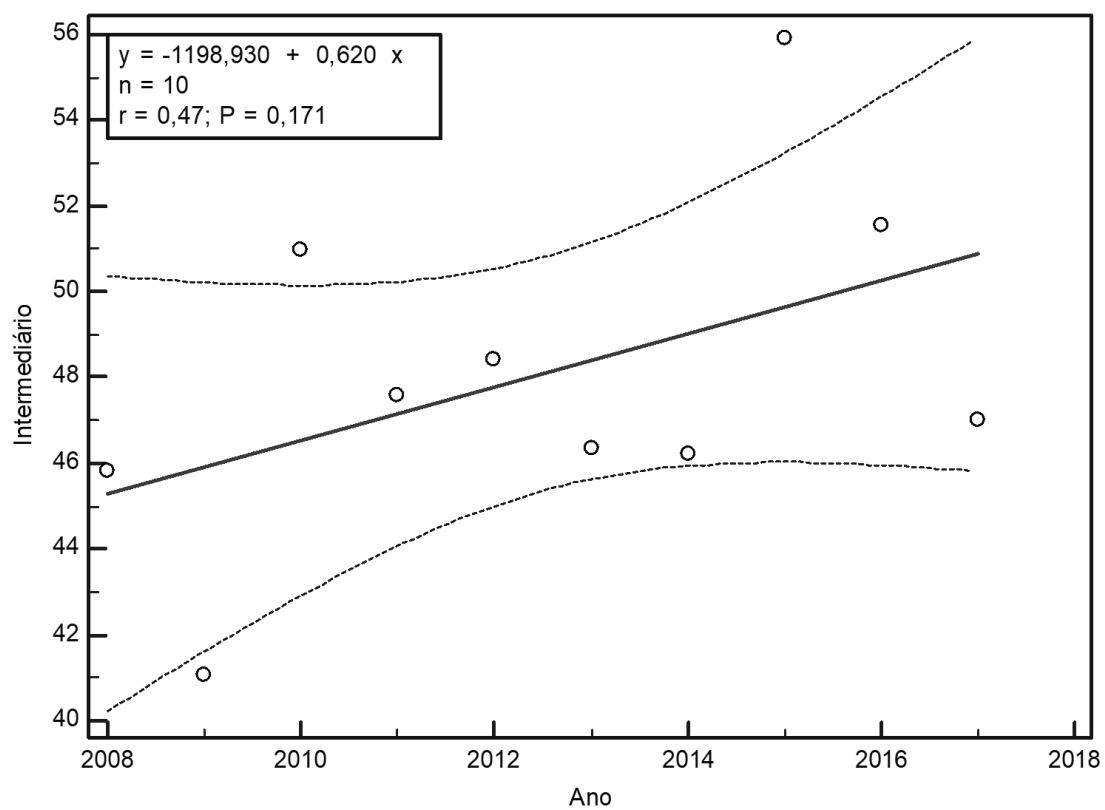


FIGURA 5 – Regressão linear da frequência de óbitos do grupo tardio ao longo dos anos do estudo

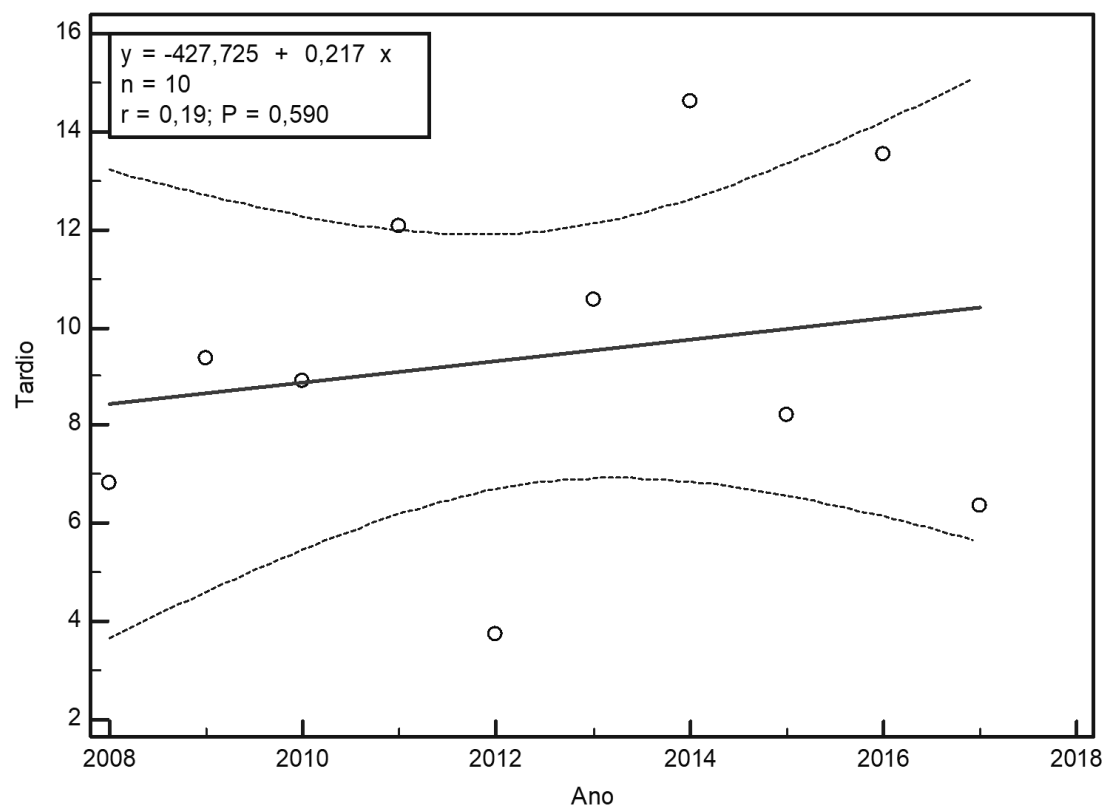


TABELA 1: Características dos pacientes na admissão na unidade de terapia intensiva

Número de pacientes analisados	6.596	
Número de Pacientes / ano	Média 660	
2008	707	10,7%
2009	653	9,9%
2010	690	10,5%
2011	640	9,7%
2012	631	9,6%
2013	624	9,5%
2014	562	8,5%
2015	552	8,4%
2016	711	10,8%
2017	826	12,5%
Idade (mediana, ITQ)	60	45 - 73
Sexo		
Masculino	3.753	56,9%
Feminino	2.843	43,1%
Procedência		
Emergência	3.705	56,2%
Centro cirúrgico	2.469	37,4%
Enfermaria	416	6,3%
Outros	6	0,1%
Tipo de Admissão		
Clínica	2.479	37,6%
Cirúrgica	4.117	62,4%
eletiva	2.483	37,6%
urgência	1.634	24,8%
Suporte intensivo invasivo		
VM no primeiro dia de UTI	3.480	52,8%
VM na internação na UTI	3.877	58,8%
Diálise na UTI	1.164	17,6%
DVA única na UTI	2.277	34,5%
DVA múltipla na UTI	2.211	33,5%

Legenda: ITQ = intervalo interquartil; VM = ventilação mecânica; UTI = unidade de terapia intensiva; DVA = droga vasoativa

TABELA 2: Comorbidades do *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II* (APACHE II), quantidade de disfunções orgânicas do *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) e escores avaliados dos pacientes na admissão na unidade de terapia intensiva, tempos de internação e desfechos

Comorbidades APACHE II		
Ausente	5.465	85,6%
Cirrose	118	1,8%
DPOC	166	2,5%
IC	232	3,5%
Imunodepressão	284	4,3%
DRCD	151	2,3%
Quantidade de disfunções do SOFA na admissão		
0	2.673	40,5%
1	1.379	20,9%
2	1.236	18,7%
3	883	13,4%
>3	425	6,4%
APACHE II (mediana, ITQ)	19	13 - 28
TISS-28 (mediana, ITQ)	26	20 - 32
SOFA admissão UTI (mediana, ITQ)	6	3 - 11
Tempo internação na UTI (mediana, ITQ)	4	1 - 10
Tempo de internação hospitalar (mediana, ITQ)	16	8 - 29
Mortalidade UTI	2.167	32,9%
Mortalidade hospitalar	2.859	43,3%

Legenda: APACHE = *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*; DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica; IC = insuficiência cardíaca; DRCD = doença renal crônica dialítica; SOFA = *Sequential Organ Failure Assessment*; ITQ = intervalo interquartil; TISS-28 = *Therapeutic Intervention Scoring System-28*; UTI = unidade de terapia intensiva

TABELA 3 - Mortalidade na unidade de terapia intensiva e hospitalar de acordo com a quantidade e tipos de disfunções orgânicas avaliados pelo escore SOFA no primeiro dia de internação

	Mortalidade na UTI	Mortalidade hospitalar
Quantidade de disfunções*		
0	181 (6,8%)	360 (13,5%)
1	368 (26,7%)	602 (43,7%)
2	636 (51,5%)	810 (65,5%)
3	609 (69,0%)	696 (78,8%)
>3	373 (87,8%)	391 (92,0%)
Total	2.167 (32,9%)	2.859 (43,3%)
Tipo de disfunção**	Mortalidade na UTI conforme disfunção presente / ausente	Mortalidade hospitalar conforme disfunção presente / ausente
Cardiovascular*	1.470 (60,7%) / 697 (16,7%)	1.723 (71,1%) / 1.136 (27,2%)
Respiratória*	902 (65,6%) / 1.265 (24,2%)	1.023 (74,3%) / 1.836 (35,2%)
SNC*	1.676 (59,0%) / 491 (13,1%)	2.052 (72,3%) / 807 (21,5%)
Renal*	850 (63,8%) / 1.317 (25,0%)	991 (74,3%) / 1.868 (35,5%)
Coagulação*	114 (68,3%) / 2.053 (31,9%)	125 (74,9%) / 2.734 (42,5%)
Hepática*	74 (60,7%) / 2.093 (32,3%)	85 (69,7%) / 2.774 (42,8%)

Legenda: SOFA = *Sequential Organ Failure Assessment*; UTI = unidade de terapia intensiva; SNC = sistema nervoso central

* Mortalidade na UTI e Mortalidade hospitalar: $p < 0,001$

** Sozinha ou combinada

TABELA 4 – Tempo para óbito na unidade de terapia intensiva de acordo com a quantidade e tipos de disfunções orgânicas do SOFA no primeiro dia de internação

	TEMPO PARA ÓBITO NA UTI		
	Precoce n=928 (42,8%)	Intermediário n=1037 (47,9%)	Tardio n=202 (9,3%)
Quantidade de disfunções*			
0 (n=181)	65 (35,9%)	99 (54,7%)	17 (9,4%)
1 (n=368)	111 (30,2%)	213 (57,9%)	44 (12,0%)
2 (n=636)	229 (36,0%)	345 (54,2%)	62 (9,7%)
3 (n=609)	275 (45,2%)	270 (44,3%)	64 (10,5%)
>3 (n=373)	248 (66,5%)	110 (29,5%)	15 (4,0%)
Tipo de disfunção**			
Cardiovascular*	700 (47,6%)	645 (43,9%)	125 (8,5%)
Respiratória*	447 (49,6%)	369 (40,9%)	86 (9,5%)
SNC***	736 (43,9%)	787 (47,0%)	153 (9,1%)
Renal*	462 (54,4%)	332 (39,1%)	56 (6,6%)
Coagulação*	74 (64,9%)	39 (34,2%)	1 (0,9%)
Hepática*	50 (67,6%)	24 (32,4%)	0 (0,0%)

Legenda: SOFA = *Sequential Organ Failure Assessment*; UTI = unidade de terapia intensiva; precoce = até 5 dias; intermediário = 6 – 28 dias; tardio = mais de 28 dias; SNC = sistema nervoso central

* $p < 0,001$

** Sozinha ou combinada

*** $p = 0,166$

TABELA 5 – Taxas de mortalidade de acordo com a quantidade e tipos de disfunções orgânicas do SOFA admissional e da presença de sepse na admissão

	Mortalidade na UTI		Mortalidade hospitalar	
	Sépticos n=3704	Não sépticos n=2892	Sépticos n=3704	Não sépticos n=2892
Total de óbitos*	1.808 (48,8%)	359 (12,4%)	2.282 (61,6%)	576 (19,9%)
Quantidade de disfunções*				
0	133 (17,8%)	48 (2,5%)	216 (29,0%)	144 (7,5%)
1	295 (33,5%)	73 (14,7%)	461 (52,3%)	141 (28,3%)
2	517 (54,6%)	119 (41,2%)	651 (68,7%)	159 (55,0%)
3	529 (70,3%)	80 (61,5%)	604 (80,2%)	92 (70,8%)
>3	334 (88,6%)	39 (81,3%)	351 (93,1%)	40 (83,3%)
Tipo de disfunção**				
Cardiovascular*	1.253 (65,4%)	217 (43,0%)	1.450 (75,6%)	273 (54,1%)
Respiratória*	792 (67,5%)	110 (54,2%)	896 (76,4%)	127 (62,6%)
SNC*	1.413 (61,5%)	263 (48,4%)	1.711 (74,5%)	341 (62,8%)
Renal*	739 (71,4%)	111 (37,2%)	850 (82,1%)	141 (47,3%)
Coagulação***	106 (74,6%)	8 (32,0%)	113 (79,6%)	12 (48,0%)
Hepática****	69 (67,6%)	5 (25,0%)	77 (75,5%)	8 (40,0%)

Legenda: SOFA = *Sequential Organ Failure Assessment*; UTI = unidade de terapia intensiva; SNC = sistema nervoso central

* Mortalidade na UTI e Mortalidade hospitalar: $p < 0,001$

** Sozinha ou combinada

*** Mortalidade na UTI e não sépticos: $p = 0,003$; demais: $p < 0,001$

**** Mortalidade na UTI e sépticos: $p < 0,001$; Mortalidade na UTI e não sépticos: $p = 0,087$; Mortalidade hospitalar e sépticos: $p = 0,003$, Mortalidade hospitalar e não sépticos: $p = 0,024$

TABELA 6 - Tempo para óbito após internação na unidade de terapia intensiva de acordo com a presença ou não de sepse na admissão

Óbito após internação na UTI*	Sepse	Não sepse
Óbito precoce (até 5 dias)	758 (41,9%)	170 (47,4%)
Óbito intermediário (6-28 dias)	876 (48,5%)	161 (44,8%)
Óbito tardio (> 28 dias)	174 (9,6%)	28 (7,8%)

Legenda: UTI = unidade de terapia intensiva

* $p=0,139$

TABELA 7 – Modelo de regressão de Cox em função dos fatores de risco para morte na unidade de terapia intensiva no período do estudo

Variáveis	Univariada			Multivariada*		
	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
Idade > 60 anos	1,009	1,005-1,013	<0,001	1,009	1,005-1,013	<0,001
Sexo masculino	1,190	1,044-1,356	0,009	1,192	1,046-1,358	0,009
Tipo de admissão**						
Cirurgia eletiva	0,966	0,817-1,141	0,682			
Cirurgia urgência	1,022	0,867-1,206	0,795			
VM na admissão***	1,474	1,158-1,877	0,002	1,476	1,161-1,876	0,001
Diálise na UTI	2,313	1,978-2,704	<0,001	2,297	1,966-2,684	<0,001
Sepse***	1,021	0,854-1,220	0,820			
SOFA > 6***	1,320	1,293-1,347	<0,001	1,319	1,292-1,345	<0,001
Uso de DVA na UTI	0,897	0,784-1,026	0,114			

Legenda: HR = *hazard ratio*; IC = intervalo de confiança; VM = ventilação mecânica; UTI = unidade de terapia intensiva; SOFA = *Sequential Organ Failure Assessment*; DVA = droga vasoativa

* Método *stepwise forward*

** Categoria de referência para análise estatística: tipo de admissão = clínica

*** Na admissão da UTI

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Mesmo com os avanços na área de Medicina Intensiva, as taxas de mortalidade em UTI ainda são bastante variáveis e variam nos estudos em torno de 6,4 a 40%. Contudo, nem sempre a morte é decorrente do motivo inicial da internação do paciente na UTI: entre os não sobreviventes internados em UTI, uma parte apresenta mortalidade mais precoce e geralmente relacionada à gravidade do diagnóstico inicial da internação e os demais possuem evolução favorável quanto à doença inicial mas morrem mais tardiamente por complicações relacionadas à internação. Entre essas complicações, a sepse destaca-se como uma das principais causadoras da síndrome de disfunção de múltiplos órgãos e determinante de aumento de mortalidade precoce e tardia em pacientes críticos.

Há poucos estudos na literatura que mostram os fatores específicos causadores finais da morte desses pacientes. Da mesma forma, pouco se conhece sobre os motivos associados ao tempo entre a entrada na UTI e o óbito. Tais fatores dificultam o estabelecimento de estratégias de investimento em medidas agressivas de suporte terapêutico ou de sua suspensão.

O presente estudo avaliou o perfil epidemiológico dos pacientes internados durante dez anos na UTI de um hospital universitário e os fatores que poderiam estar relacionados ao tempo para óbito após admissão na UTI. Foram demonstradas elevadas taxas de mortalidade na UTI e hospitalar e a maior mortalidade de pacientes sépticos quando comparados aos não sépticos. Apesar do número alto de pacientes analisados, não foi possível estabelecer destaque para nenhuma disfunção orgânica em relação ao tempo para óbito.

Apesar de se tratar de estudo realizado em centro único e baseado na coleta retrospectiva de dados, o que aumenta o risco de erros de coleta principalmente pelo número elevado de pacientes incluídos, este é um dos poucos estudos com dados da América Latina a descrever os fatores associados a óbito no paciente crítico por um período de dez anos e com número elevado de pacientes analisados.

Além disso, graças ao grande número de pacientes analisados, este estudo pode servir como guia para o direcionamento financeiro e de recursos humanos do hospital em que foi realizado. Ainda, podem ser sugeridas a necessidade de otimização do reconhecimento e tratamento precoces de pacientes sépticos, a ampliação do número de leitos especializados em Terapia Intensiva para redução do tempo para entrada de pacientes críticos na UTI, a organização de unidades de tratamento semi-intensivo para tratamento de pacientes com elevada morbidade e risco de complicações após a alta da UTI e a organização de Unidade de Cuidados Paliativos para adequado suporte de

pacientes fora de possibilidade terapêutica. Deve ser considerada também, com o objetivo de otimizar o tratamento e avaliação prognóstica dos pacientes críticos, a inserção do uso de tecnologias de Inteligência Artificial que aplicam algoritmos para analisar dados de registros médicos eletrônicos e podem prever mortalidade na UTI e tempo de internação e ainda destacar pacientes sob maior risco de progressão da doença ou complicações clínicas.

No futuro, um estudo que avaliasse o escore SOFA e acompanhasse a evolução de possíveis novas sepSES durante toda a internação na UTI poderia trazer informações complementares e maior relevância clínica.

6 REFERÊNCIAS CITADAS NOS ITENS 1 e 3

1. Kelly FE, Fong K, Hirsch N, Nolan JP. Intensive care medicine is 60 years old: the history and future of the intensive care unit. *Clin Med. (Northfield Ill)*. 2014;14(4):376–9. doi: 10.7861/clinmedicine.14-4-376.
2. Villar J, Méndez S, Slutsky AS. Critical care medicine in the 21st century: From CPR to PCR. *Crit Care* 2001;5(3):125–30. Available from: <http://ccforum.com/content/5/3/125>.
3. Mayr VD, Dünser MW, Greil V, Jochberger S, Luckner G, Ulmer H, et al. Causes of death and determinants of outcome in critically ill patients. *Crit Care*. 2006;10(6):1–13. Available from:[http:// ccforum.com/content/10/6/R154](http://ccforum.com/content/10/6/R154).
4. Brinkman S, Bakhshi-Raiez F, Abu-Hanna A, Jonge E De, De Keizer NF. Determinants of mortality after hospital discharge in ICU patients: Literature review and dutch cohort study. *Crit Care Med*. 2013;41(5):1237–51. doi: 10.1097/CCM.0b013e31827ca4f9.
5. Sakr Y, Lobo SM, Moreno RP, Gerlach H, Ranieri VM, Michalopoulos A, et al. Patterns and early evolution of organ failure in the intensive care unit and their relation to outcome. *Crit Care [Internet]*. 2012;16(6):R222. Available from: <http://ccforum.com/content/16/6/R222>.
6. Ziesmann MT, Marshall JC. Multiple Organ Dysfunction: The Defining Syndrome of Sepsis. *Surg Infect*. 2018;19(2):1-7. doi:1.1089/sur.217.298.
7. Singer M, Deutschman CS, Seymour C, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (sepsis-3). *JAMA*.2016;315(8):801–10. doi:10.1001/jama.2016.0287.
8. Armstrong BA, Betzold RD, May AK. Sepsis and Septic Shock Strategies. *Surg Clin North Am*. 2017;97(6):1339–79. doi:10.1016/j.suc.2017.07.003.
9. Fujishima S. Organ dysfunction as a new standard for defining sepsis. *Inflamm Regen*. 2016;1–6. doi:10.1186/s41232-016-0029-y.
10. Peerapornratana S, Manrique-Caballero CL, Gómez H, Kellum JA. Acute kidney injury from sepsis: current concepts, epidemiology, pathophysiology, prevention and treatment. *Kidney Int*. 2019; 96:1083–99. doi: 0.1016/j.kint.2019.05.026.
11. Lyons PG, Micek ST, Hampton N, Kollef MH. Sepsis-Associated Coagulopathy Severity Predicts Hospital Mortality. *Crit Care Med*. 2018;(8):1. doi: 10.1097/CCM.0000000000002997.
12. Semeraro F, Colucci M, Caironi P, Masson S, Ammollo CT, Teli R, et al. Platelet Drop and Fibrinolytic Shutdown in Patients With Sepsis. *Crit Care Med*. 2017;1-7. doi: 10.1097/CCM.0000000000002919.

13. Lipińska-Gediga M. Platelets in sepsis — are there any new aspects? *Anesthesiol Intensive Ther.* 2017;49(2):167-72. doi:10.5603/AIT.a2017.0025.
14. Vardon-Bounes F, Ruiz S, Gratacap M, Garcia C, Payrastre B, Minville V. Platelets Are Critical Key Players in Sepsis. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20 (3494);1-13. doi:10.3390/ijms20143494.
15. Greco E, Lupia E, Bosco O, Vizio B, Montrucchio G. Platelets and multi-organ failure in sepsis. *Int J Mol Sci.* 2017;18(2200):1–10. doi: 10.3390/ijms18102200.
16. Dewitte A, Lepreux S, Villeneuve J, Rigothier C, Combe C, Ouattara A, et al. Blood platelets and sepsis pathophysiology: A new therapeutic prospect in critical ill patients? *Ann Intensive Care.* 2017;7(1). doi: 10.1186/s13613-017-0337-7.
17. Daviaud F, Grimaldi D, Dechartres A, Charpentier J, Geri G, Marin N, et al. Timing and causes of death in septic shock. *Ann Intensive Care.* 2015;5(16):1-9. doi:10.1186/s13613-015-0058-8.
18. Levy MM, Rhodes A, Phillips GS, Townsend SR, Schorr CA, Beale R, et al. Surviving sepsis campaign: association between performance metrics and outcomes in a 7.5-year study. *Intensive Care Med.*2014;40:1623-33.doi: 10.1007/s00134-014-3496-0.
19. Weisberg A, Park P, Cherry-Bukowiec JR. Early Goal-Directed Therapy: The History and Ongoing Impact on Management of Severe Sepsis and Septic Shock. *Surg Infect (Larchmt).* 2018;19(2):1-5. doi: 10.1089/sur.2017.221.
20. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Crit Care Med.* 2017;45(3):486–552. doi:10.1097/CCM.0000000000002225.
21. Elias KM, Moromizato T, Gibbons FK, Christopher KB. Derivation and validation of the acute organ failure score to predict outcome in critically ill patients: a cohort study. *Crit Care Med.* 2015;43(4):856–64. doi:10.1097/0000000000000858.
22. Haniffa R, Isaam I, de Silva AP, Donddorp AM, de Keizer NF. Performance of critical care prognostic scoring systems in low and middle income countries-a systematic review. *Crit Care.* 2018;22(18). doi:10.1186/s13054-017-1930-8.
23. Vincent J-L, Moreno R. Clinical review: Scoring systems in the critically ill. *Crit Care.* 2010;14(207):1-9. Available from: <http://ccforum/content/14/2/207>.
24. Rapsang A, Shyam D. Scoring systems in the intensive care unit: A compendium. *Indian J Crit Care Med.* 2014;18(4):220-8. doi:10.4103/0972-5229.130573.

25. Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP, Draper EA, Lawrence DE. APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. *Crit Care Med* [Internet]. 1981;9(8):591–7. doi: 10.1097/00003246-198108000-00008.
26. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. Apache II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985; 13(10): 818-29. Available from: file:///C:/Users/Usuario/Downloads/APACHE_II_a_severity_of_disease_classification_sys.pdf
27. Vincent J-L, Moreno R, Takala J, Willats S, de Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med*. 1996;22(7):707-10. Available from: https://www.iccueducation.org.uk/uploads/2/3/1/0/23109338/sofa_score.pdf
28. Vincent J-L, de Mendonça A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, 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.
29. Miranda DR, de Rijk A, Schaufeli W. Simplified Therapeutic Intervention Scoring System: The TISS-28 items - results from a multicenter study. *Crit Care Med*. 1996; 24 (1):64-73.
30. Martin-Loeches I, Wunderink RG, Nanchal R, Lefrant JY, Kapadia F, Sakr Y, et al. Determinants of time to death in hospital in critically ill patients around the world. *Intensive Care Med*. 2016;42(9):1454–60. doi:10.1007/s00134-016-4479-0.
31. Lobo SM, De Simoni FHB, Jakob SM, Estella A, Vadi S, Bluethgen A, et al. Decision-Making on Withholding or Withdrawing Life Support in the ICU: A Worldwide Perspective. *Chest* 2017;152(2):321–9. doi: 10.1016/j.chest.2017.04.176.
32. Machado FR, Salomão R, Rigato O, Ferreira EM, Schettino G, Mohovic T et al. Late recognition and illness severity are determinants of early death in severe septic patients. *Clinics*. 2013; 68(5):586–91. doi:10.6061/clinics/2013(05)02.
33. Gruenberg DA, Shelton W, Rose SL, Rutter AE, Rutter AE, Socaris S, et al. Factors influencing length of stay in the intensive care unit. *Am J Crit Care*. 2006;15(5): 502-09. doi:10.4037/ajcc2006.15.5.502.
34. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*. 2003;31(4):1250–6. doi:10.1097/01.CCM.000050454.01978.3B.

ANEXOS

ANEXO 1 – Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II)

THE APACHE II SEVERITY OF DISEASE CLASSIFICATION SYSTEM

PHYSIOLOGIC VARIABLE	HIGH ABNORMAL RANGE					LOW ABNORMAL RANGE				
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4	
TEMPERATURE — rectal (°C)	≥ 41*	39*–40.9*		38.5*–38.9*	36*–38.4*	34*–35.9*	32*–33.9*	30*–31.9*	< 29.9*	
MEAN ARTERIAL PRESSURE — mm Hg	≥ 180	130–159	110–129		70–109		50–69		< 49	
HEART RATE (ventricular response)	≥ 180	140–179	110–139		70–109		55–69	40–54	< 39	
RESPIRATORY RATE — (non-ventilated or ventilated)	≥ 50	35–49		25–34	12–24	10–11	6–9		≤ 5	
OXYGENATION: A-aDO ₂ or PaO ₂ (mm Hg)										
a. FIO ₂ ≥ 0.5 record A-aDO ₂	≥ 500	350–499	200–349		< 200					
b. FIO ₂ < 0.5 record only PaO ₂					PO ₂ > 70	PO ₂ 61–70		PO ₂ 55–60	PO ₂ < 55	
ARTERIAL pH	≥ 7.7	7.6–7.89		7.5–7.59	7.33–7.49		7.25–7.32	7.15–7.24	< 7.15	
SERUM SODIUM (mMol/L)	≥ 180	160–179	155–159	150–154	130–149		120–129	111–119	≤ 110	
SERUM POTASSIUM (mMol/L)	≥ 7	6.6–9		5.5–5.9	3.5–5.4	3.3–4	2.5–2.9		< 2.5	
SERUM CREATININE (mg/100 ml) (Double point score for acute renal failure)	≥ 3.5	2.3–4	1.5–1.9		0.6–1.4		< 0.6			
HEMATOCRIT (%)	≥ 60		50–59	46–49	30–45		20–29		< 20	
WHITE BLOOD COUNT (total/mm ³) (in 1,000s)	≥ 40		20–39	15–19	3–14		1–2		< 1	
GLASGOW COMA SCORE (GCS): Score = 15 minus actual GCS										
A Total ACUTE PHYSIOLOGY SCORE (APS): Sum of the 12 individual variable points										
Serum HCO ₃ (venous-mMol/L) [Not preferred, use if no ABGs]	≥ 52	41–51.9		32–40.9	22–31.9		18–21.9	15–17.9	< 15	

B AGE POINTS:

Assign points to age as follows:

AGE (yrs)	Points
< 44	0
45–54	2
55–64	3
65–74	5
> 75	6

C CHRONIC HEALTH POINTS

If the patient has a history of severe organ system insufficiency or is immuno-compromised assign points as follows:

- a. for nonoperative or emergency postoperative patients — 5 points
or
b. for elective postoperative patients — 2 points

DEFINITIONS

Organ insufficiency or immuno-compromised state must have been evident prior to this hospital admission and conform to the following criteria:

LIVER: Biopsy proven cirrhosis and documented portal hypertension; episodes of past upper GI bleeding attributed to portal hypertension; or prior episodes of hepatic failure/encephalopathy/coma

CARDIOVASCULAR: New York Heart Association Class IV.

RESPIRATORY: Chronic restrictive, obstructive, or vascular disease resulting in severe exercise restriction, i.e., unable to climb stairs or perform household duties; or documented chronic hypoxia, hypercapnia, secondary polycythemia, severe pulmonary hypertension (>40mmHg), or respirator dependency

RENAL: Receiving chronic dialysis

IMMUNO-COMPROMISED: The patient has received therapy that suppresses resistance to infection, e.g., immuno-suppression, chemotherapy, radiation, long term or recent high dose steroids, or has a disease that is sufficiently advanced to suppress resistance to infection, e.g., leukemia, lymphoma, AIDS

APACHE II SCORESum of **A** + **B** + **C****A** APS points**B** Age points**C** Chronic Health points

Total APACHE II

Fonte: Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. Apache II: A severity of disease classification system. Crit Care Med. 1985; 13(10): 818-29. Available from: file:///C:/Users/Usuario/Downloads/APACHE_II_a_severity_of_disease_classification_sys.pdf

ANEXO 2 – Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)

	SOFA Score				
	0	1	2	3	4
Respiration					
PaO ₂ /Fio ₂ (torr)	>400	≤400	≤300	≤200 With respiratory support	≤100 With respiratory support
Coagulation					
Platelets (×10 ⁹ /mm ³)	>150	≤150	≤100	≤50	≤20
Liver					
Bilirubin (mg/dL)	<1.2	1.2-1.9	2.0-5.9	6.0-11.9	>12.0
(μmol/L)	<20	20-32	33-101	102-204	>204
Cardiovascular					
Hypotension	No hypotension	MAP <70 mm Hg	Dopamine ≤5 or dobutamine (any dose)*	Dopamine >5 or epi ≤0.1 or norepi ≤0.1*	Dopamine >15 or epi >0.1 or norepi >0.1*
Central Nervous System					
Glasgow Coma Score	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal					
Creatinine (mg/dL)	<1.2	1.2-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9	>5.0
(μmol/L)	<110	110-170	171-299	300-440	>440
or urine output				or <500 mL/day	or <200 mL/day

epi, epinephrine; norepi, norepinephrine.

*Adrenergic agents administered for at least 1 hr (doses given are in μg/kg/min).

To convert torr to kPa, multiply the value by 0.1333.

Fonte: Vincent J-L, de Mendonça A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, 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.

ANEXO 3 – Therapeutic Intervention Scoring System-28 (TISS-28)

Table 1. Therapeutic Intervention Scoring System-28

	Points
Basic Activities	
Standard monitoring Hourly vital signs, regular registration and calculation of fluid balance	5
Laboratory. Biochemical and microbiological investigations	1
Single medication. Intravenously, intramuscularly, subcutaneously, and/or orally (e.g., gastric tube)	2
Multiple intravenous medication More than one drug, single shots, or continuously	3
Routine dressing changes. Care and prevention of decubitus and daily dressing change	1
Frequent dressing changes. Frequent dressing change (at least one time per each nursing shift) and/or extensive wound care	1
Care of drains All (except gastric tube)	3
Ventilatory Support	
Mechanical ventilation. Any form of mechanical ventilation/assisted ventilation with or without positive end-expiratory pressure, with or without muscle relaxants, spontaneous breathing with positive end-expiratory pressure	5
Supplementary ventilatory support Breathing spontaneously through endotracheal tube without positive end-expiratory pressure: supplementary oxygen by any method, except if mechanical ventilation parameters apply	2
Care of artificial airways. Endotracheal tube or tracheostoma	1
Treatment for improving lung function. Thorax physiotherapy, incentive spirometry, inhalation therapy, intratracheal suctioning	1
Cardiovascular Support	
Single vasoactive medication. Any vasoactive drug	3
Multiple vasoactive medication. More than one vasoactive drug, disregard type and doses	4
Intravenous replacement of large fluid losses. Fluid administration >3 L/m ² /day, disregard type of fluid administered	4
Peripheral arterial catheter	5
Left atrium monitoring Pulmonary artery flotation catheter with or without cardiac output measurement	8
Central venous line	2
Cardiopulmonary resuscitation after arrest; in the past 24 hrs (single precordial percussion not included)	3
Renal Support	
Hemofiltration techniques. Dialytic techniques	3
Quantitative urine output measurement (e.g., by urinary catheter à demeure)	2
Active diuresis (e.g., furosemide >0.5 mg/kg/day for overload)	3
Neurologic Support	
Measurement of intracranial pressure	4
Metabolic Support	
Treatment of complicated metabolic acidosis/alkalosis	4
Intravenous hyperalimentation	3
Enteral feeding. Through gastric tube or other gastrointestinal route (e.g., jejunostomy)	2
Specific Interventions	
Single specific intervention in the intensive care unit. Naso- or orotracheal intubation, introduction of pacemaker, cardioversion, endoscopies, emergency surgery in the past 24 hrs, gastric lavage. Routine interventions without direct consequences to the clinical condition of the patient, such as radiographs, echography, electrocardiogram, dressings, or introduction of venous or arterial catheters, are not included	3
Multiple specific interventions in the intensive care unit. More than one, as described above	5
Specific interventions outside the intensive care unit Surgery or diagnostic procedures	5

Criteria of exclusion are applied in four conditions: "Multiple intravenous medication" excludes "single medication", "mechanical ventilation" excludes "supplementary ventilatory support", multiple vasoactive medication" excludes "single vasoactive medication", "multiple specific interventions in the intensive care unit" excludes "single specific interventions in the intensive care unit "

Fonte: Miranda DR, de Rijk A, Schaufeli W. Simplified Therapeutic Intervention Scoring System: The TISS-28 items - results from a multicenter study. *Cri Care Med.* 1996; 24 (1):64-73.

ANEXO 4 – Instruções aos autores da *INTENSIVE CARE MEDICINE*

Disponível em: <https://www.springer.com/journal/134/submission-guidelines> (01/06/2020)

Instructions for Authors

General

All papers providing pre-clinical data (experimental, animal, in-vitro, bench studies or studies without patients) should be submitted to ICM Experimental [ICM Experimental](#). It is necessary for you to upload the appropriate EQUATOR checklist for your study. Please find the appropriate checklist at [EQUATOR Network](#).

All manuscripts undergo review. An initial check is conducted soon after submission to ensure that all manuscripts comply with the guidelines outlined in the Instructions for Authors. A pre-evaluation is then performed by the Editor-in-Chief and one or more Editors to determine which papers are sent for external peer review. Papers not sent out for review will be immediately rejected.

Research articles must meet the following criteria:

- The manuscript presents the results of primary scientific research.
- The results have not been published in full elsewhere.
- Analyses are performed to a high technical standard and are described in full in the manuscript.
- Conclusions are presented in a clear and concise manner and are supported by the data.
- Manuscripts must be written English using standard scientific terms.
- The research meets all applicable ethical standards.
- The article adheres to appropriate reporting guidelines and community standards for full data disclosure.
- All conflicts of interest should be clearly stated in the manuscript.
- According to the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals, designation as an author must satisfy three conditions. The author must have:

- Contributed substantially to the conception and design of the study, the acquisition of data, or the analysis and interpretation of the data.
- Drafted or provided critical revision of the article.
- Provided final approval of the version submitted for publication.
- Authors of original papers and reviews are requested to provide the following information:
 - A "Take-home message" (two-sentences) which summarizes how the manuscript adds to current knowledge. This will appear in the final published version of the paper.
 - A 140-character Tweet that may appear online via the Intensive Care Medicine website or social media platforms. This Tweet will not form part of the print version of the manuscript.
- The role of authors and contributors has recently been clarified by the ICMJE

Types of Papers

ICM is not accepting papers providing pre-clinical data (experimental, animal, in-vitro, bench studies or studies without patients). These manuscripts should be submitted to ICM Experimental

Original Papers

Research articles must meet the following criteria:

- The manuscript presents the results of primary scientific research
- The results have not been published in full elsewhere
- Analyses are performed to a high technical standard and are described in full in the manuscript
- Conclusions are presented in a clear and concise manner and are supported by the data
- Manuscripts must be written in English using standard scientific terms
- The research meets all applicable ethical standards
- The article adheres to appropriate reporting guidelines and community standards for full data disclosure. In general papers of studies that have been pre-registered or have a pre-published or approved protocol and analysis plan are prioritized

- All conflicts of interest should be clearly stated in the manuscript
- It is mandatory to upload the appropriate EQUATOR checklist for your study. Please find the appropriate checklist at [EQUATOR Network](#)
- According to the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals, designation as an author must satisfy three conditions. Each author must have:
 - Contributed substantially to the conception and design of the study, the acquisition of data, or the analysis and interpretation of the data
 - Drafted or provided critical revision of the article
 - Provided final approval of the version submitted for publication
- A statement detailing the role of each author in the study should be reported in an appropriate Authorship statement section of the manuscript in compliance with the ICMJE recommendations.
- At the Editor's discretion, authors may be asked to reduce the number of authors in the byline, whenever appropriate. The authors may add a study group name as an author in the byline and list the study group members in an appropriate footnote in the first page of the manuscript in order to have their names entered in PubMed as Collaborators.
- In addition to the abovementioned statements an Authorship and Conflict of Interest form should be completed, signed by each author and uploaded with the manuscript. The form can be downloaded [here](#).
- A 250-word abstract and 3-5 keywords are required
- Original papers must not exceed 3,000 words and should include no more than 5 illustrations and tables.
- Up to 50 references are permitted. If a higher number of references is needed, explain the reasons during the submission processes.
- When reporting the results of a randomized controlled trial, author(s) should use the CONSORT statement as a guide in preparing the manuscript.
- If the authors consider that their manuscript needs to be longer than 3,000 words or contain more figures or tables, the reasons for this should be justified in the cover letter to the Editor-in-Chief.
- Supplementary information can be published in electronic supplements without limitation.

- The journal considers only pre-registered trials. A statement should be reported in the manuscript.
- The journal does not consider single centre retrospective studies
- IRB/ethical committee approval and patient informed consent statements should be reported in the manuscript in the Materials and Methods section or in a separate section at the end of the manuscript
- Authors of original papers and reviews are requested to provide the following information:
 - A “Take-home message” (two sentences) which summarizes how the manuscript adds to current knowledge. This will appear in the final published version of the paper.
 - A 140-character Tweet that may appear online via the Intensive Care Medicine website or social media platforms. This Tweet will not form part of the print version of the manuscript

CONSORT-statement

7-Day Profile Publications

- Only high-quality manuscripts providing new findings from large prospective observational or interventional studies can be submitted as a 7-day profile publication, allowing important data to be rapidly available in the public domain
- 7-day profile publications are initially assessed by the Editor-in-Chief and Deputy Editors, and those deemed suitable for this format sent to external reviewers. A decision will be notified to the authors within 7 working days
- Manuscripts will either be provisionally accepted, rejected or transferred to the standard peer review process. In the case of provisional acceptance, authors will have one day to address the reviewers’ comments and resubmit a revised manuscript.
- From a manuscript preparation point of view, please comply with the instructions for Original Articles

Review Articles, Systematic Reviews, Meta-Analyses

- Review articles should only be submitted after prior consultation with the editors and are subject to the peer review process. The journal is primarily interested in receiving systematic reviews and meta-analyses that use high-quality methodology (pre-registered, published protocol, systematic search, selection and reporting paper) and address relevant clinical questions not already or completely addressed in the literature.

- Review articles must not exceed 4,000 words and 75 references. Supplementary information can be published in electronic supplements without limitation.
- Proposals for review articles should be submitted as a two-page outline so that content can be discussed at an early stage. Review articles must include original tables, figures, graphs, and other didactic materials. They must provide unique information not available elsewhere.
- Authorship should comply with the ICMJE recommendation for authorship and the role of each author should be specified in the first page of the manuscript below the byline.
- At the Editor's decision, authors may be asked to reduce the number of authors in the byline whenever appropriate. The authors may add a study group name as an author in the byline and list the study group members in an appropriate footnote in the first page of the manuscript in order to have their names entered in PubMed as Collaborators.
- In addition to the abovementioned statements an Authorship and Conflict of Interest form should be completed, signed by each author and uploaded with the manuscript. The form can be downloaded [here](#).
- Authors of original papers and reviews are requested to provide the following information:
 - A "Take-home message" (two sentences) which summarizes how the manuscript adds to current knowledge. This will appear in the final published version of the paper.
 - A 140-character Tweet that may appear online via the Intensive Care Medicine website or social media platforms. This Tweet will not form part of the print version of the manuscript

Two types of reviews are considered: Systematic Reviews and Meta-Analyses (or a combination of both). It is strongly recommended that systematic reviews and meta-analyses comply with the PRISMA Statement, which is available

Narrative/Scoping Reviews

Narrative/Scoping Reviews should only be submitted after prior consultation with the Editors and are subject to the peer-review process. They represent the state-of-the-art in a specific field of research and are prepared by senior authors with a broad knowledge of the field.

- Narrative reviews should not exceed 4,000 words and 80 references and should contain figures and tables
- Authorship should not exceed 3 authors, preferably from different centres/countries, although some exceptions can be made by the Editors on a case by case basis depending on the topic

- A statement detailing each Author's role in the study and conflict of interest is mandatory for all papers
- In addition to the abovementioned statements an Authorship and Conflict of Interest form should be completed, signed by each author and uploaded with the manuscript. The form can be downloaded [here](#).
- IRB/ethical committee approval and informed consent statements are not required
- A structured abstract is not required

Editorials

- Editorials are always commissioned by the Editors and comment on one or more articles in the same issue of the Journal. Editorials must not exceed 1,000 words and up to 15 references, and include a mandatory table or figure.
- Editorials have a maximum of 3 authors
- No abstract
- Conflict of interest disclosure is mandatory for all papers
- Conflict of interest disclosure is mandatory for all papers and should be accompanied by a form to be signed by each author. The form can be downloaded [here](#).

What's New in Intensive Care?

- What's New articles can only be submitted after invitation by an Editor
- Expert clinicians and scientists are invited to outline the most striking advances in their field of expertise. The manuscript should focus on the most recent knowledge and address ICM's global readership.
- What's New articles are in the format of editorials and typically entitled "What's New in ...". They must not exceed 1,000 words and up to 15 references, and include a mandatory table or figure. A maximum of three authors is permitted.
- Expert clinicians and scientists are invited to outline the most striking advances in their field of expertise. The manuscript should focus on the most recent knowledge and address ICM's global readership.
- No abstract

Understanding the Disease

"Understanding the disease" articles can only be submitted after invitation by an Editor. Authors should outline a clinical challenge in intensive care medicine and can include a specific disease state, a syndrome, and a clinical abnormality or an intervention. The

manuscript should communicate best practice in this field in a focused and structured way that is accessible to a broad group of clinical colleagues, while outlining the most recent advances.

- They are prepared in the format of editorials and must not exceed 1,000 words and up to 15 references.
- A single image is mandatory
- A maximum of three authors is permitted
- No abstract is required

Less is more in Intensive Care

„Less is more in Intensive Care“ articles can only be submitted upon invitation by an Editor.

They should not exceed 1,000 words and 20 references.

- A maximum of three authors is permitted, preferably from different centres/countries
- No abstract is required

Images

- Submission under the Image section must be of high scientific quality and value as well as providing didactic and self-explanatory lessons. They must be unique and adhere to ethical standards with patient/relative approval when appropriate, protection of patient identity and privacy, and local ethics approval as appropriate.
- The accompanying text must not exceed 200 words. A maximum of four authors is permitted.
- No abstract or references
- The section is not supposed for the publication of case-reports. The focus is on the images

Correspondence

Correspondence articles provide an opportunity to debate published articles on ICM. The Correspondence is aimed at commenting on an ICM article.

- The Correspondence article must not exceed 500 words, 5 references (including the ICM article which is referred) and 1 figure or table

- The total number of authors should not exceed 5
- At the Editor's discretion the authors of the commented original article may be invited to write a reply, which also should not exceed 500 words, 5 references (including the original ICM article and the related correspondence) and 1 figure or table

Letters to the Editor

- Letters to the editor provide an opportunity to present results of high scientific value where a short format is most appropriate. Typically, letters are dedicated to small pilot/feasibility studies and/or preliminary data. They must not exceed 500 words, 5 references and 1 figure or table.
- The journal does not consider case reports or brief reports for publication.
- Authorship of letters to the editor should be limited to 5 authors or less. In case of letters which stem from an original study with a higher number of authors, a choice must be made by the authors on the names that should appear in the byline and those that may appear in a footnote or in a study group
- Study group collaborating authors should be included in the front page but separate from the byline
- To the Editor's discretion the authors may be asked to specify the role of each author in the article preparation

From the Inside

- From the inside includes poetry, trivia, personal stories, thoughts and memories, sounding boards, obituaries or other qualitative materials that authors wish to share with colleagues.

Manuscript Submission

Manuscript Submission

Submission of a manuscript implies: that the work described has not been published before; that it is not under consideration for publication anywhere else; that its publication has been approved by all co-authors, if any, as well as by the responsible authorities – tacitly or explicitly – at the institute where the work has been carried out. The publisher will not be held legally responsible should there be any claims for compensation.

Permissions

Authors wishing to include figures, tables, or text passages that have already been published elsewhere are required to obtain permission from the copyright owner(s) for both the print and online format and to include evidence that such permission has been granted when submitting their papers. Any material received without such evidence will be assumed to originate from the authors.

Online Submission

Please follow the hyperlink “Submit online” on the right and upload all of your manuscript files following the instructions given on the screen.

Please ensure you provide all relevant editable source files. Failing to submit these source files might cause unnecessary delays in the review and production process.

Title page

Title Page

Please use this **template title page** for providing the following information.

The title page should include:

- The name(s) of the author(s)
- A concise and informative title
- The affiliation(s) of the author(s), i.e. institution, (department), city, (state), country
- A clear indication and an active e-mail address of the corresponding author
- If available, the 16-digit ORCID of the author(s)

If address information is provided with the affiliation(s) it will also be published.

For authors that are (temporarily) unaffiliated we will only capture their city and country of residence, not their e-mail address unless specifically requested.

Abstract

Please provide a structured abstract of 150 to 250 words which should be divided into the following sections:

- Purpose (stating the main purposes and research question)
- Methods
- Results
- Conclusion

For life science journals only (when applicable)

Trial registration number and date of registration

Trial registration number, date of registration followed by “retrospectively registered”

Keywords

Please provide 4 to 6 keywords which can be used for indexing purposes.

Declarations

All manuscripts must contain the following sections under the heading 'Declarations'.

If any of the sections are not relevant to your manuscript, please include the heading and write 'Not applicable' for that section.

To be used for non-life science journals

Funding (information that explains whether and by whom the research was supported)

Conflicts of interest/Competing interests (include appropriate disclosures)

Availability of data and material (data transparency)

Code availability (software application or custom code)

Authors' contributions (optional: please review the submission guidelines from the journal whether statements are mandatory)

To be used for life science journals + articles with biological applications

Funding (information that explains whether and by whom the research was supported)

Conflicts of interest/Competing interests (include appropriate disclosures)

Ethics approval (include appropriate approvals or waivers)

Consent to participate (include appropriate statements)

Consent for publication (include appropriate statements)

Availability of data and material (data transparency)

Code availability (software application or custom code)

Authors' contributions (optional: please review the submission guidelines from the journal whether statements are mandatory)

Please see the relevant sections in the submission guidelines for further information as well as various examples of wording. Please revise/customize the sample statements according to your own needs.

Please note:

- An abstract is not required for Editorials, Short articles such as 'Focus on, Less is More in Intensive Care, Understanding the Disease, etc.'
- For details, or to submit an outline of your manuscript, please contact the Intensive Care Medicine Managing Editor at intensivecaremedicine@unimib.it

Text

Text Formatting

Manuscripts should be submitted in Word.

- Use a normal, plain font (e.g., 10-point Times Roman) for text.
- Use italics for emphasis.
- Use the automatic page numbering function to number the pages.
- Do not use field functions.
- Use tab stops or other commands for indents, not the space bar.
- Use the table function, not spreadsheets, to make tables.
- Use the equation editor or MathType for equations.
- Save your file in docx format (Word 2007 or higher) or doc format (older Word versions).

Manuscripts with mathematical content can also be submitted in LaTeX.

Headings

Please use no more than three levels of displayed headings.

Abbreviations

Abbreviations should be defined at first mention and used consistently thereafter.

Footnotes

Footnotes can be used to give additional information, which may include the citation of a reference included in the reference list. They should not consist solely of a reference citation, and they should never include the bibliographic details of a reference. They should also not contain any figures or tables.

Footnotes to the text are numbered consecutively; those to tables should be indicated by superscript lower-case letters (or asterisks for significance values and other statistical data). Footnotes to the title or the authors of the article are not given reference symbols.

Always use footnotes instead of endnotes.

Acknowledgments

Acknowledgments of people, grants, funds, etc. should be placed in a separate section on the title page. The names of funding organizations should be written in full.

Zotero

If you use Zotero, the ICM styling template can be found here.

Scientific style

Generic names of drugs and pesticides are preferred; if trade names are used, the generic name should be given at first mention.

References

Citation

Reference citations in the text should be identified by numbers in square brackets. Some examples:

1. Negotiation research spans many disciplines [3].
2. This result was later contradicted by Becker and Seligman [5].
3. This effect has been widely studied [1-3, 7].

Reference list

The list of references should only include works that are cited in the text and that have been published or accepted for publication. Personal communications and unpublished works should only be mentioned in the text. Do not use footnotes or endnotes as a substitute for a reference list.

The entries in the list should be numbered consecutively.

- Journal article

Gamelin FX, Baquet G, Berthoin S, Thevenet D, Nourry C, Nottin S, Bosquet L (2009) Effect of high intensity intermittent training on heart rate variability in prepubescent children. *Eur J Appl Physiol* 105:731-738.
<https://doi.org/10.1007/s00421-008-0955-8>

Ideally, the names of all authors should be provided, but the usage of “et al” in long author lists will also be accepted:

Smith J, Jones M Jr, Houghton L et al (1999) Future of health insurance. *N Engl J Med* 341:325–329

- Article by DOI

Slifka MK, Whitton JL (2000) Clinical implications of dysregulated cytokine production. *J Mol Med*. <https://doi.org/10.1007/s001090000086>

- Book

South J, Blass B (2001) *The future of modern genomics*. Blackwell, London

- Book chapter

Brown B, Aaron M (2001) The politics of nature. In: Smith J (ed) *The rise of modern genomics*, 3rd edn. Wiley, New York, pp 230-257

- Online document

Cartwright J (2007) Big stars have weather too. IOP Publishing PhysicsWeb. <http://physicsweb.org/articles/news/11/6/16/1>. Accessed 26 June 2007

- Dissertation

Trent JW (1975) Experimental acute renal failure. Dissertation, University of California

Always use the standard abbreviation of a journal's name according to the ISSN List of Title Word Abbreviations, see

If you are unsure, please use the full journal title.

For authors using EndNote, Springer provides an output style that supports the formatting of in-text citations and reference list.

Please note:

References are not necessary for the following sections: Correspondences, Imaging, and From the inside.

Tables

- All tables are to be numbered using Arabic numerals.
- Tables should always be cited in text in consecutive numerical order.
- For each table, please supply a table caption (title) explaining the components of the table.
- Identify any previously published material by giving the original source in the form of a reference at the end of the table caption.
- Footnotes to tables should be indicated by superscript lower-case letters (or asterisks for significance values and other statistical data) and included beneath the table body.

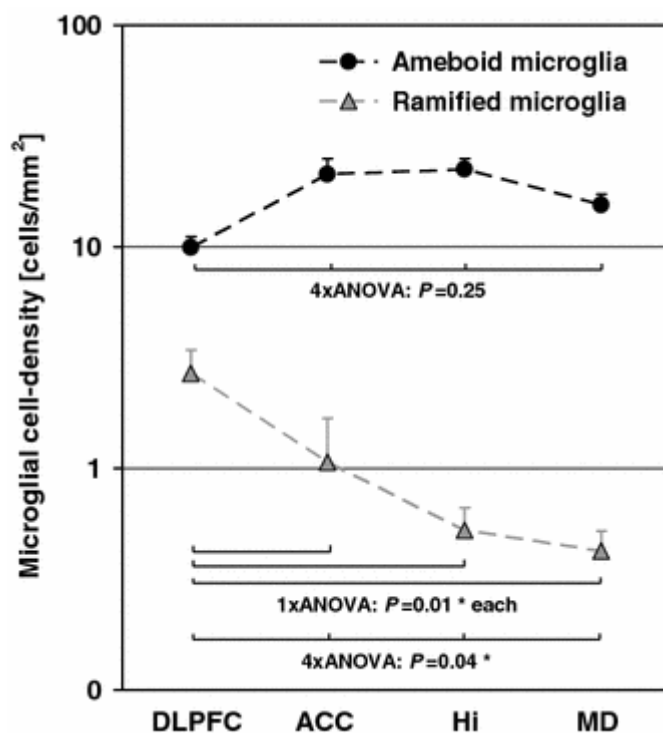
Tables for ICM publication should be prepared taking into account the current style of the journal. Tables that do not exceed the A4 width of a page (portrait format) are preferred. Decimals should be limited to two digits, unless data require to specify up to the third or fourth decimal digit (e.g. 0.0004). Unnecessary decimals should be avoided (e.g. 4.00 should be 4).

Artwork and Illustrations Guidelines

Electronic Figure Submission

- Supply all figures electronically.
- Indicate what graphics program was used to create the artwork.
- For vector graphics, the preferred format is EPS; for halftones, please use TIFF format. MSOffice files are also acceptable.
- Vector graphics containing fonts must have the fonts embedded in the files.
- Name your figure files with "Fig" and the figure number, e.g., Fig1.eps.

Line Art



- Definition: Black and white graphic with no shading.
- Do not use faint lines and/or lettering and check that all lines and lettering within the figures are legible at final size.
- All lines should be at least 0.1 mm (0.3 pt) wide.
- Scanned line drawings and line drawings in bitmap format should have a minimum resolution of 1200 dpi.
- Vector graphics containing fonts must have the fonts embedded in the files.

Halftone Art

- Definition: Photographs, drawings, or paintings with fine shading, etc.
- If any magnification is used in the photographs, indicate this by using scale bars within the figures themselves.
- Halftones should have a minimum resolution of 300 dpi.

Combination Art

- Definition: a combination of halftone and line art, e.g., halftones containing line drawing, extensive lettering, color diagrams, etc.
- Combination artwork should have a minimum resolution of 600 dpi.

Color Art

- Color art is free of charge for online publication.
- If black and white will be shown in the print version, make sure that the main information will still be visible. Many colors are not distinguishable from one another when converted to black and white. A simple way to check this is to make a xerographic copy to see if the necessary distinctions between the different colors are still apparent.
- If the figures will be printed in black and white, do not refer to color in the captions.

- Color illustrations should be submitted as RGB (8 bits per channel).

Figure Lettering

- To add lettering, it is best to use Helvetica or Arial (sans serif fonts).
- Keep lettering consistently sized throughout your final-sized artwork, usually about 2–3 mm (8–12 pt).
- Variance of type size within an illustration should be minimal, e.g., do not use 8-pt type on an axis and 20-pt type for the axis label.
- Avoid effects such as shading, outline letters, etc.
- Do not include titles or captions within your illustrations.

Figure Numbering

- All figures are to be numbered using Arabic numerals.
- Figures should always be cited in text in consecutive numerical order.
- Figure parts should be denoted by lowercase letters (a, b, c, etc.).
- If an appendix appears in your article and it contains one or more figures, continue the consecutive numbering of the main text. Do not number the appendix figures, "A1, A2, A3, etc." Figures in online appendices (Electronic Supplementary Material) should, however, be numbered separately.

Figure Captions

- Each figure should have a concise caption describing accurately what the figure depicts. Include the captions in the text file of the manuscript, not in the figure file.
- Figure captions begin with the term Fig. in bold type, followed by the figure number, also in bold type.
- No punctuation is to be included after the number, nor is any punctuation to be placed at the end of the caption.
- Identify all elements found in the figure in the figure caption; and use boxes, circles, etc., as coordinate points in graphs.
- Identify previously published material by giving the original source in the form of a reference citation at the end of the figure caption.

Figure Placement and Size

- Figures should be submitted separately from the text, if possible.
- When preparing your figures, size figures to fit in the column width.
- For large-sized journals the figures should be 84 mm (for double-column text areas), or 174 mm (for single-column text areas) wide and not higher than 234 mm.
- For small-sized journals, the figures should be 119 mm wide and not higher than 195 mm.

Permissions

If you include figures that have already been published elsewhere, you must obtain permission from the copyright owner(s) for both the print and online format. Please be aware that some publishers do not grant electronic rights for free and that Springer will not be able to refund any costs that may have occurred to receive these permissions. In such cases, material from other sources should be used.

Accessibility

In order to give people of all abilities and disabilities access to the content of your figures, please make sure that

- All figures have descriptive captions (blind users could then use a text-to-speech software or a text-to-Braille hardware)
- Patterns are used instead of or in addition to colors for conveying information (colorblind users would then be able to distinguish the visual elements)
- Any figure lettering has a contrast ratio of at least 4.5:1

Please note: General Guidelines

Some general guidelines to prepare figures in the style of the journal:

- Font: Helvetica
- Colours: navy blue #0c385c; light blue #1770b8; light mauve blue #d0d9f0; dark mauve blue #6b8ac5
- Tables should be preferably vertical within an A4 page. They may be horizontal if the table size is half an A4 page.

At the Editor's discretion some figures may be re-drawn. The authors may be asked to coordinate with the Managing Editor for figures to be re-drawn by the journal illustrator at no cost for the authors.

Color Art

Color illustrations: Publication of color illustrations is free of charge.

Electronic Supplementary Material

Springer accepts electronic multimedia files (animations, movies, audio, etc.) and other supplementary files to be published online along with an article or a book chapter. This feature can add dimension to the author's article, as certain information cannot be printed or is more convenient in electronic form.

Before submitting research datasets as electronic supplementary material, authors should read the journal's Research data policy. We encourage research data to be archived in data repositories wherever possible.

Submission

- Supply all supplementary material in standard file formats.
- Please include in each file the following information: article title, journal name, author names; affiliation and e-mail address of the corresponding author.
- To accommodate user downloads, please keep in mind that larger-sized files may require very long download times and that some users may experience other problems during downloading.

Audio, Video, and Animations

- Aspect ratio: 16:9 or 4:3
- Maximum file size: 25 GB

- Minimum video duration: 1 sec
- Supported file formats: avi, wmv, mp4, mov, m2p, mp2, mpg, mpeg, flv, mxf, mts, m4v, 3gp

Text and Presentations

- Submit your material in PDF format; .doc or .ppt files are not suitable for long-term viability.
- A collection of figures may also be combined in a PDF file.

Spreadsheets

- Spreadsheets should be submitted as .csv or .xlsx files (MS Excel).

Specialized Formats

- Specialized format such as .pdb (chemical), .wrl (VRML), .nb (Mathematica notebook), and .tex can also be supplied.

Collecting Multiple Files

- It is possible to collect multiple files in a .zip or .gz file.

Numbering

- If supplying any supplementary material, the text must make specific mention of the material as a citation, similar to that of figures and tables.
- Refer to the supplementary files as “Online Resource”, e.g., “... as shown in the animation (Online Resource 3)”, “... additional data are given in Online Resource 4”.
- Name the files consecutively, e.g. “ESM_3.mpg”, “ESM_4.pdf”.

Captions

- For each supplementary material, please supply a concise caption describing the content of the file.

Processing of supplementary files

- Electronic supplementary material will be published as received from the author without any conversion, editing, or reformatting.

Accessibility

In order to give people of all abilities and disabilities access to the content of your supplementary files, please make sure that

- The manuscript contains a descriptive caption for each supplementary material
- Video files do not contain anything that flashes more than three times per second (so that users prone to seizures caused by such effects are not put at risk)

Ethical Responsibilities of Authors

This journal is committed to upholding the integrity of the scientific record. As a member of the Committee on Publication Ethics (COPE) the journal will follow the COPE guidelines on how to deal with potential acts of misconduct.

Authors should refrain from misrepresenting research results which could damage the trust in the journal, the professionalism of scientific authorship, and ultimately the entire scientific endeavour. Maintaining integrity of the research and its presentation is helped by following the rules of good scientific practice, which include*:

- The manuscript should not be submitted to more than one journal for simultaneous consideration.
- The submitted work should be original and should not have been published elsewhere in any form or language (partially or in full), unless the new work concerns an expansion of previous work. (Please provide transparency on the re-use of material to avoid the concerns about text-recycling ('self-plagiarism').
- A single study should not be split up into several parts to increase the quantity of submissions and submitted to various journals or to one journal over time (i.e. 'salami-slicing/publishing').
- Concurrent or secondary publication is sometimes justifiable, provided certain conditions are met. Examples include: translations or a manuscript that is intended for a different group of readers.
- Results should be presented clearly, honestly, and without fabrication, falsification or inappropriate data manipulation (including image based manipulation). Authors should adhere to discipline-specific rules for acquiring, selecting and processing data.
- No data, text, or theories by others are presented as if they were the author's own ('plagiarism'). Proper acknowledgements to other works must be given (this includes material that is closely copied (near verbatim), summarized and/or paraphrased), quotation marks (to indicate words taken from another source) are used for verbatim copying of material, and permissions secured for material that is copyrighted.

Important note: the journal may use software to screen for plagiarism.

- Authors should make sure they have permissions for the use of software, questionnaires/(web) surveys and scales in their studies (if appropriate).
- Research articles and non-research articles (e.g. Opinion, Review, and Commentary articles) must cite appropriate and relevant literature in support of the claims made. Excessive and inappropriate self-citation or coordinated efforts among several authors to collectively self-cite is strongly discouraged.
- Authors should avoid untrue statements about an entity (who can be an individual person or a company) or descriptions of their behavior or actions that could potentially be seen as personal attacks or allegations about that person.
- Research that may be misapplied to pose a threat to public health or national security should be clearly identified in the manuscript (e.g. dual use of research). Examples include creation of harmful consequences of biological agents or toxins, disruption of immunity of vaccines, unusual hazards in the use of chemicals, weaponization of research/technology (amongst others).
- Authors are strongly advised to ensure the author group, the Corresponding Author, and the order of authors are all correct at submission. Adding and/or deleting authors during the revision stages is generally not permitted, but in some cases may be warranted. Reasons for changes in authorship should be explained

in detail. Please note that changes to authorship cannot be made after acceptance of a manuscript.

*All of the above are guidelines and authors need to make sure to respect third parties rights such as copyright and/or moral rights.

Upon request authors should be prepared to send relevant documentation or data in order to verify the validity of the results presented. This could be in the form of raw data, samples, records, etc. Sensitive information in the form of confidential or proprietary data is excluded.

If there is suspicion of misbehavior or alleged fraud the Journal and/or Publisher will carry out an investigation following COPE guidelines. If, after investigation, there are valid concerns, the author(s) concerned will be contacted under their given e-mail address and given an opportunity to address the issue. Depending on the situation, this may result in the Journal's and/or Publisher's implementation of the following measures, including, but not limited to:

- If the manuscript is still under consideration, it may be rejected and returned to the author.
- If the article has already been published online, depending on the nature and severity of the infraction:
 - an erratum/correction may be placed with the article
 - an expression of concern may be placed with the article
 - or in severe cases retraction of the article may occur.

The reason will be given in the published erratum/correction, expression of concern or retraction note. Please note that retraction means that the article is **maintained on the platform**, watermarked "retracted" and the explanation for the retraction is provided in a note linked to the watermarked article.

- The author's institution may be informed
- A notice of suspected transgression of ethical standards in the peer review system may be included as part of the author's and article's bibliographic record.

Fundamental errors

Authors have an obligation to correct mistakes once they discover a significant error or inaccuracy in their published article. The author(s) is/are requested to contact the journal and explain in what sense the error is impacting the article. A decision on how to correct the literature will depend on the nature of the error. This may be a correction or retraction. The retraction note should provide transparency which parts of the article are impacted by the error.

Suggesting / excluding reviewers

Authors are welcome to suggest suitable reviewers and/or request the exclusion of certain individuals when they submit their manuscripts. When suggesting reviewers, authors should make sure they are totally independent and not connected to the work in

any way. It is strongly recommended to suggest a mix of reviewers from different countries and different institutions. When suggesting reviewers, the Corresponding Author must provide an institutional email address for each suggested reviewer, or, if this is not possible to include other means of verifying the identity such as a link to a personal homepage, a link to the publication record or a researcher or author ID in the submission letter. Please note that the Journal may not use the suggestions, but suggestions are appreciated and may help facilitate the peer review process.

Authorship principles

These guidelines describe authorship principles and good authorship practices to which prospective authors should adhere to.

Authorship clarified

The Journal and Publisher assume all authors agreed with the content and that all gave explicit consent to submit and that they obtained consent from the responsible authorities at the institute/organization where the work has been carried out, **before** the work is submitted.

The Publisher does not prescribe the kinds of contributions that warrant authorship. It is recommended that authors adhere to the guidelines for authorship that are applicable in their specific research field. In absence of specific guidelines it is recommended to adhere to the following guidelines*:

All authors whose names appear on the submission

- 1) made substantial contributions to the conception or design of the work; or the acquisition, analysis, or interpretation of data; or the creation of new software used in the work;
- 2) drafted the work or revised it critically for important intellectual content;
- 3) approved the version to be published; and
- 4) agree to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

* Based on/adapted from:

ICMJE, Defining the Role of Authors and Contributors,

Transparency in authors' contributions and responsibilities to promote integrity in scientific publication, McNutt et al., PNAS February 27, 2018

Disclosures and declarations

All authors are requested to include information regarding sources of funding, financial or non-financial interests, study-specific approval by the appropriate ethics committee for research involving humans and/or animals, informed consent if the research involved

human participants, and a statement on welfare of animals if the research involved animals (as appropriate).

The decision whether such information should be included is not only dependent on the scope of the journal, but also the scope of the article. Work submitted for publication may have implications for public health or general welfare and in those cases it is the responsibility of all authors to include the appropriate disclosures and declarations.

Data transparency

All authors are requested to make sure that all data and materials as well as software application or custom code support their published claims and comply with field standards. Please note that journals may have individual policies on (sharing) research data in concordance with disciplinary norms and expectations. Please check the Instructions for Authors of the Journal that you are submitting to for specific instructions.

Role of the Corresponding Author

One author is assigned as Corresponding Author and acts on behalf of all co-authors and ensures that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately addressed.

The Corresponding Author is responsible for the following requirements:

- ensuring that all listed authors have approved the manuscript before submission, including the names and order of authors;
- managing all communication between the Journal and all co-authors, before and after publication;*
- providing transparency on re-use of material and mention any unpublished material (for example manuscripts in press) included in the manuscript in a cover letter to the Editor;
- making sure disclosures, declarations and transparency on data statements from all authors are included in the manuscript as appropriate (see above).

* The requirement of managing all communication between the journal and all co-authors during submission and proofing may be delegated to a Contact or Submitting Author. In this case please make sure the Corresponding Author is clearly indicated in the manuscript.

Author contributions

In absence of specific instructions and in research fields where it is possible to describe discrete efforts, the Publisher recommends authors to include contribution statements in the work that specifies the contribution of every author in order to promote transparency. These contributions should be listed at the separate title page.

Examples of such statement(s) are shown below:

- Free text:

All authors contributed to the study conception and design. Material preparation, data collection and analysis were performed by [full name], [full name] and [full name]. The

first draft of the manuscript was written by [full name] and all authors commented on previous versions of the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

- Conceptualization: [full name], ...; Methodology: [full name], ...; Formal analysis and investigation: [full name], ...; Writing - original draft preparation: [full name, ...]; Writing - review and editing: [full name], ...; Funding acquisition: [full name], ...; Resources: [full name], ...; Supervision: [full name],....

For **review articles** where discrete statements are less applicable a statement should be included who had the idea for the article, who performed the literature search and data analysis, and who drafted and/or critically revised the work.

For articles that are based primarily on the **student's dissertation or thesis**, it is recommended that the student is usually listed as principal author:

Affiliation

The primary affiliation for each author should be the institution where the majority of their work was done. If an author has subsequently moved, the current address may additionally be stated. Addresses will not be updated or changed after publication of the article.

Changes to authorship

Authors are strongly advised to ensure the correct author group, the Corresponding Author, and the order of authors at submission. Changes of authorship by adding or deleting authors, and/or changes in Corresponding Author, and/or changes in the sequence of authors are **not** accepted **after acceptance** of a manuscript.

- **Please note that author names will be published exactly as they appear on the accepted submission!**

Please make sure that the names of all authors are present and correctly spelled, and that addresses and affiliations are current.

Adding and/or deleting authors at revision stage are generally not permitted, but in some cases it may be warranted. Reasons for these changes in authorship should be explained. Approval of the change during revision is at the discretion of the Editor-in-Chief. Please note that journals may have individual policies on adding and/or deleting authors during revision stage.

Author identification

Authors are recommended to use their ORCID ID when submitting an article for consideration or acquire an ORCID ID via the submission process.

Deceased or incapacitated authors

For cases in which a co-author dies or is incapacitated during the writing, submission, or peer-review process, and the co-authors feel it is appropriate to include the author, co-

authors should obtain approval from a (legal) representative which could be a direct relative.

Authorship issues or disputes

In the case of an authorship dispute during peer review or after acceptance and publication, the Journal will not be in a position to investigate or adjudicate. Authors will be asked to resolve the dispute themselves. If they are unable the Journal reserves the right to withdraw a manuscript from the editorial process or in case of a published paper raise the issue with the authors' institution(s) and abide by its guidelines.

Confidentiality

Authors should treat all communication with the Journal as confidential which includes correspondence with direct representatives from the Journal such as Editors-in-Chief and/or Handling Editors and reviewers' reports unless explicit consent has been received to share information.

Compliance with Ethical Standards

To ensure objectivity and transparency in research and to ensure that accepted principles of ethical and professional conduct have been followed, authors should include information regarding sources of funding, potential conflicts of interest (financial or non-financial), informed consent if the research involved human participants, and a statement on welfare of animals if the research involved animals.

Authors should include the following statements (if applicable) in a separate section entitled "Compliance with Ethical Standards" when submitting a paper:

- Disclosure of potential conflicts of interest
- Research involving Human Participants and/or Animals
- Informed consent

Please note that standards could vary slightly per journal dependent on their peer review policies (i.e. single or double blind peer review) as well as per journal subject discipline. Before submitting your article check the instructions following this section carefully.

The corresponding author should be prepared to collect documentation of compliance with ethical standards and send if requested during peer review or after publication.

The Editors reserve the right to reject manuscripts that do not comply with the above-mentioned guidelines. The author will be held responsible for false statements or failure to fulfill the above-mentioned guidelines.

Please note:

Before submitting your article check also the specific instructions of ethical standard adherence for each type of article carefully. You may find such specific instructions in the chapter Types of Paper.

Disclosure of Potential Conflicts of Interest

Conflicts of interest of all authors must be disclosed in an appropriate section of the manuscript. In addition to the statement the corresponding author is required to collect all co-authors signatures and submit the pdf file upon manuscript submission. A template of the form is available [here](#).

Research involving human participants, their data or biological material

Ethics approval

When reporting a study that involved human participants, their data or biological material, authors should include a statement that confirms that the study was approved (or granted exemption) by the appropriate institutional and/or national research ethics committee (including the name of the ethics committee) and certify that the study was performed in accordance with the ethical standards as laid down in the 1964 Declaration of Helsinki and its later amendments or comparable ethical standards. If doubt exists whether the research was conducted in accordance with the 1964 Helsinki Declaration or comparable standards, the authors must explain the reasons for their approach, and demonstrate that an independent ethics committee or institutional review board explicitly approved the doubtful aspects of the study. If a study was granted exemption from requiring ethics approval, this should also be detailed in the manuscript (including the reasons for the exemption).

Retrospective ethics approval

If a study has not been granted ethics committee approval prior to commencing, retrospective ethics approval usually cannot be obtained and it may not be possible to consider the manuscript for peer review. The decision on whether to proceed to peer review in such cases is at the Editor's discretion.

Ethics approval for retrospective studies

Although retrospective studies are conducted on already available data or biological material (for which formal consent may not be needed or is difficult to obtain) ethics approval may be required dependent on the law and the national ethical guidelines of a country. Authors should check with their institution to make sure they are complying with the specific requirements of their country.

Ethics approval for case studies

Case reports require ethics approval. Most institutions will have specific policies on this subject. Authors should check with their institution to make sure they are complying with the specific requirements of their institution and seek ethics approval where needed. Authors should be aware to secure informed consent from the individual (or parent or guardian if the participant is a minor or incapable) See also section on Informed Consent.

Cell lines

If human cells are used, authors must declare in the manuscript: what cell lines were used by describing the source of the cell line, including when and from where it was obtained, whether the cell line has recently been authenticated and by what method. If cells were bought from a life science company the following need to be given in the

manuscript: name of company (that provided the cells), cell type, number of cell line, and batch of cells.

It is recommended that authors check the [NCBI database](#) for misidentification and contamination of human cell lines. This step will alert authors to possible problems with the cell line and may save considerable time and effort.

Further information is available from the [International Cell Line Authentication Committee \(ICLAC\)](#).

Authors should include a statement that confirms that an institutional or independent ethics committee (including the name of the ethics committee) approved the study and that informed consent was obtained from the donor or next of kin.

Research Resource Identifiers (RRID)

Research Resource Identifiers (RRID) are persistent unique identifiers (effectively similar to a DOI) for research resources. This journal encourages authors to adopt RRIDs when reporting key biological resources (antibodies, cell lines, model organisms and tools) in their manuscripts.

Clinical Trial Registration

The World Health Organization (WHO) definition of a clinical trial is "any research study that prospectively assigns human participants or groups of humans to one or more health-related interventions to evaluate the effects on health outcomes". The WHO defines health interventions as "A health intervention is an act performed for, with or on behalf of a person or population whose purpose is to assess, improve, maintain, promote or modify health, functioning or health conditions" and a health-related outcome is generally defined as a change in the health of a person or population as a result of an intervention.

To ensure the integrity of the reporting of patient-centered trials, authors must register prospective clinical trials (phase II to IV trials) in suitable publicly available repositories. For example www.clinicaltrials.gov or any of the primary registries that participate in the [WHO International Clinical Trials Registry Platform](#).

The trial registration number (TRN) and date of registration should be included as the last line of the manuscript abstract.

For clinical trials that have not been registered prospectively, authors are encouraged to register retrospectively to ensure the complete publication of all results. The trial registration number (TRN), date of registration and the words 'retrospectively registered' should be included as the last line of the manuscript abstract.

Purely observational trials will not require registration.

Standards of reporting

Springer Nature advocates complete and transparent reporting of biomedical and biological research and research with biological applications. Authors are recommended

to adhere to the minimum reporting guidelines hosted by the EQUATOR Network when preparing their manuscript.

Exact requirements may vary depending on the journal; please refer to the journal's Instructions for Authors.

Checklists are available for a number of study designs, including:

Randomised trials (CONSORT) and Study protocols (SPIRIT)

Observational studies (STROBE)

Systematic reviews and meta-analyses (PRISMA) and protocols (Prisma-P)

Diagnostic/prognostic studies (STARD) and (TRIPOD)

Case reports (CARE)

Clinical practice guidelines (AGREE) and (RIGHT)

Qualitative research (SRQR) and (COREQ)

Animal pre-clinical studies (ARRIVE)

Quality improvement studies (SQUIRE)

Economic evaluations (CHEERS)

Summary of requirements

The above should be summarized in a statement and placed in a “**Declarations**” section before the reference list under a heading of ‘**Ethics approval**’.

Please see the various examples of wording below and revise/customize the sample statements according to your own needs.

Examples of statements to be used when ethics approval has been obtained:

- All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments or comparable ethical standards. The study was approved by the Bioethics Committee of the Medical University of A (No. ...).
- This study was performed in line with the principles of the Declaration of Helsinki. Approval was granted by the Ethics Committee of University B (Date.../No. ...).

- Approval was obtained from the ethics committee of University C. The procedures used in this study adhere to the tenets of the Declaration of Helsinki.
- The questionnaire and methodology for this study was approved by the Human Research Ethics committee of the University of D (Ethics approval number: ...).

Examples of statements to be used for a retrospective study:

- Ethical approval was waived by the local Ethics Committee of University A in view of the retrospective nature of the study and all the procedures being performed were part of the routine care.
- This research study was conducted retrospectively from data obtained for clinical purposes. We consulted extensively with the IRB of XYZ who determined that our study did not need ethical approval. An IRB official waiver of ethical approval was granted from the IRB of XYZ.
- This retrospective chart review study involving human participants was in accordance with the ethical standards of the institutional and national research committee and with the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments or comparable ethical standards. The Human Investigation Committee (IRB) of University B approved this study.

Examples of statements to be used when no ethical approval is required/exemption granted:

- This is an observational study. The XYZ Research Ethics Committee has confirmed that no ethical approval is required.
- The data reproduced from Article X utilized human tissue that was procured via our Biobank AB, which provides de-identified samples. This study was reviewed and deemed exempt by our XYZ Institutional Review Board. The BioBank protocols are in accordance with the ethical standards of our institution and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

Authors are responsible for correctness of the statements provided in the manuscript. See also Authorship Principles. The Editor-in-Chief reserves the right to reject submissions that do not meet the guidelines described in this section.

Informed consent

All individuals have individual rights that are not to be infringed. Individual participants in studies have, for example, the right to decide what happens to the (identifiable) personal data gathered, to what they have said during a study or an interview, as well as to any photograph that was taken. This is especially true concerning images of vulnerable people (e.g. minors, patients, refugees, etc) or the use of images in sensitive contexts. In many instances authors will need to secure written consent before including images.

Identifying details (names, dates of birth, identity numbers, biometrical characteristics (such as facial features, fingerprint, writing style, voice pattern, DNA or other distinguishing characteristic) and other information) of the participants that were studied should not be published in written descriptions, photographs, and genetic profiles unless

the information is essential for scholarly purposes and the participant (or parent or guardian if the participant is incapable) gave written informed consent for publication. Complete anonymity is difficult to achieve in some cases. Detailed descriptions of individual participants, whether of their whole bodies or of body sections, may lead to disclosure of their identity. Under certain circumstances consent is not required as long as information is anonymized and the submission does not include images that may identify the person.

Informed consent for publication should be obtained if there is any doubt. For example, masking the eye region in photographs of participants is inadequate protection of anonymity. If identifying characteristics are altered to protect anonymity, such as in genetic profiles, authors should provide assurance that alterations do not distort scientific meaning.

Exceptions where it is not necessary to obtain consent:

- Images such as x rays, laparoscopic images, ultrasound images, brain scans, pathology slides unless there is a concern about identifying information in which case, authors should ensure that consent is obtained.
- Reuse of images: If images are being reused from prior publications, the Publisher will assume that the prior publication obtained the relevant information regarding consent. Authors should provide the appropriate attribution for republished images.

Consent and already available data and/or biologic material

Regardless of whether material is collected from living or dead patients, they (family or guardian if the deceased has not made a pre-mortem decision) must have given prior written consent. The aspect of confidentiality as well as any wishes from the deceased should be respected.

Data protection, confidentiality and privacy

When biological material is donated for or data is generated as part of a research project authors should ensure, as part of the informed consent procedure, that the participants are made what kind of (personal) data will be processed, how it will be used and for what purpose. In case of data acquired via a biobank/biorepository, it is possible they apply a broad consent which allows research participants to consent to a broad range of uses of their data and samples which is regarded by research ethics committees as specific enough to be considered "informed". However, authors should always check the specific biobank/biorepository policies or any other type of data provider policies (in case of non-bio research) to be sure that this is the case.

Consent to Participate

For all research involving human subjects, freely-given, informed consent to participate in the study must be obtained from participants (or their parent or legal guardian in the case of children under 16) and a statement to this effect should appear in the manuscript. In the case of articles describing human transplantation studies, authors must include a statement declaring that no organs/tissues were obtained from prisoners and must also name the institution(s)/clinic(s)/department(s) via which organs/tissues were obtained.

For manuscripts reporting studies involving vulnerable groups where there is the potential for coercion or where consent may not have been fully informed, extra care will be taken by the editor and may be referred to the Springer Nature Research Integrity Group.

Consent to Publish

Individuals may consent to participate in a study, but object to having their data published in a journal article. Authors should make sure to also seek consent from individuals to publish their data prior to submitting their paper to a journal. This is in particular applicable to case studies. A consent to publish form can be found

Summary of requirements

The above should be summarized in a statement and placed in a “**Declarations**” section before the reference list under a heading of ‘**Consent to participate**’ and/or ‘**Consent to publish**’.

Please see the various examples of wording below and revise/customize the sample statements according to your own needs.

Provide “**Consent to participate**” as a heading

Sample statements for consent to participate:

Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

Informed consent was obtained from legal guardians.

Written informed consent was obtained from the parents.

Verbal informed consent was obtained prior to the interview.

Sample statements for “**Consent to publish**”:

The authors affirm that human research participants provided informed consent for publication of the images in Figure(s) 1a, 1b and 1c.

The participant has consented to the submission of the case report to the journal.

Patients signed informed consent regarding publishing their data and photographs.

Sample statements if identifying information about participants is available in the article:

Additional informed consent was obtained from all individual participants for whom identifying information is included in this article.

Additional informed consent was obtained from all individual participants for whom identifying information is included in this article.

Authors are responsible for correctness of the statements provided in the manuscript. See also Authorship Principles. The Editor-in-Chief reserves the right to reject submissions that do not meet the guidelines described in this section.

Images will be removed from publication if authors have not obtained informed consent or the paper may be removed and replaced with a notice explaining the reason for removal.

After acceptance

Upon acceptance of your article you will receive a link to the special Author Query Application at Springer's web page where you can sign the Copyright Transfer Statement online and indicate whether you wish to order OpenChoice and offprints.

Once the Author Query Application has been completed, your article will be processed and you will receive the proofs.

Offprints

Offprints can be ordered by the corresponding author.

Color illustrations

Publication of color illustrations is free of charge.

Proof reading

The purpose of the proof is to check for typesetting or conversion errors and the completeness and accuracy of the text, tables and figures. Substantial changes in content, e.g., new results, corrected values, title and authorship, are not allowed without the approval of the Editor.

After online publication, further changes can only be made in the form of an Erratum, which will be hyperlinked to the article.

Online First

The article will be published online after receipt of the corrected proofs. This is the official first publication citable with the DOI. After release of the printed version, the paper can also be cited by issue and page numbers.

Copyright transfer

Authors will be asked to transfer copyright of the article to the Publisher (or grant the Publisher exclusive publication and dissemination rights). This will ensure the widest possible protection and dissemination of information under copyright laws.

Open Choice articles do not require transfer of copyright as the copyright remains with the author. In opting for open access, the author(s) agree to publish the article under the Creative Commons Attribution Noncommercial License.

Open Choice

In addition to the normal publication process (whereby an article is submitted to the journal and access to that article is granted to customers who have purchased a subscription), Springer provides an alternative publishing option: Springer Open Choice. A Springer Open Choice article receives all the benefits of a regular subscription-based article, but in addition is made available publicly through Springer's online platform SpringerLink.

Copyright and license term – CC BY-NC

Open Choice articles do not require transfer of copyright as the copyright remains with the author. In opting for open access, the author(s) agree to publish the article under the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License

English Language Editing

For editors and reviewers to accurately assess the work presented in your manuscript you need to ensure the English language is of sufficient quality to be understood. If you need help with writing in English you should consider:

- Asking a colleague who is a native English speaker to review your manuscript for clarity.
- Visiting the English language tutorial which covers the common mistakes when writing in English.
- Using a professional language editing service where editors will improve the English to ensure that your meaning is clear and identify problems that require your review. Two such services are provided by our affiliates Nature Research Editing Service and American Journal Experts. Springer authors are entitled to a 10% discount on their first submission to either of these services, simply follow the links below.

Please note that the use of a language editing service is not a requirement for publication in this journal and does not imply or guarantee that the article will be selected for peer review or accepted.

If your manuscript is accepted it will be checked by our copyeditors for spelling and formal style before publication.