

Leandro Utino Taniguchi^{1,2}, Ellen Maria Campos Pires¹, José Mauro Vieira Jr.¹, Luciano Cesar Pontes de Azevedo^{1,2}

Critérios para síndrome de resposta inflamatória sistêmica e predição de mortalidade hospitalar em pacientes críticos: estudo retrospectivo de coorte

Systemic inflammatory response syndrome criteria and the prediction of hospital mortality in critically ill patients: a retrospective cohort study

1. Instituto de Ensino e Pesquisa, Hospital Sírio-Libanês - São Paulo (SP), Brasil.
2. Disciplina de Emergências Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo - São Paulo (SP), Brasil.

RESUMO

Objetivo: Determinar se os critérios para definição de síndrome de resposta inflamatória sistêmica podem prever a mortalidade hospitalar em uma coorte brasileira de pacientes críticos.

Métodos: Conduzimos um estudo retrospectivo de coorte em um hospital terciário privado localizado na cidade de São Paulo (SP). Extraímos as informações da base de dados de uma unidade de terapia intensiva para adultos (Sistema EpimedTM). Comparamos o SAPS 3 e o modelo da síndrome de resposta inflamatória sistêmica de forma dicotomizada (≥ 2 critérios, para síndrome de resposta inflamatória sistêmica positiva, em comparação com zero a um critério, para síndrome de resposta inflamatória sistêmica negativa) e variáveis ordinais de zero a 4 (segundo o número de critérios preenchidos para síndrome de resposta inflamatória sistêmica) para predição de mortalidade hospitalar por ocasião da admissão à unidade. A discriminação do modelo foi comparada com uso da área sob a curva *receiver operating characteristics* (ASCROC).

Resultados: Entre janeiro e dezembro de 2012, estudamos 932 pacientes (60,4% deles eram síndrome de resposta

inflamatória sistêmica positiva). Os pacientes positivos para síndrome de resposta inflamatória sistêmica estavam em estado crítico mais grave do que os negativos, e tiveram mortalidade hospitalar mais elevada (16,9% *versus* 8,1%; $p < 0,001$). Na análise ajustada, ser síndrome de resposta inflamatória sistêmica positivo aumentou de forma independente o risco de óbito em 82% (OR 1,82; IC95% 1,12 - 2,96; $p = 0,016$). Entretanto, a ASCROC para os critérios do modelo SAPS 3 foi mais elevada (0,81; IC95% 0,78 - 0,85) em comparação ao modelo síndrome de resposta inflamatória sistêmica, tendo os critérios para síndrome de resposta inflamatória sistêmica de forma dicotomizada (0,60; IC95% 0,55 - 0,65) e como variável ordinal (0,62; IC95% 0,57 - 0,68; $p < 0,001$) para mortalidade hospitalar.

Conclusão: Embora a síndrome de resposta inflamatória sistêmica se associe com mortalidade hospitalar, os critérios para esta síndrome tiveram baixa acurácia para predição da mortalidade, quando comparados ao SAPS 3.

Descritores: Síndrome de resposta inflamatória sistêmica; Mortalidade; Prognóstico; Infecção; Sepsis

Conflitos de interesse: Nenhum.

Declaração: Leandro Utino Taniguchi, Editor de Seção da Revista Brasileira de Terapia Intensiva, e Luciano Cesar Pontes de Azevedo, Editor Associado da Revista Brasileira de Terapia Intensiva, não se envolveram na avaliação e nem na decisão de publicar o presente artigo.

Alguns resultados deste estudo foram apresentados no 36th *International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine 2016*, em Bruxelas, Bélgica.

Submetido em 11 de dezembro de 2016
Aceito em 18 de abril de 2017

Autor correspondente:

Leandro Utino Taniguchi
Instituto de Educação e Pesquisa, Hospital Sírio-Libanês
Rua Daher Cutait, 69
CEP: 01308-060 - São Paulo (SP), Brasil
E-mail: leandrout@hotmail.com

Editor responsável: Flávia Ribeiro Machado

DOI: 10.5935/0103-507X.20170047

INTRODUÇÃO

Foi publicado, em 1992, um consenso norte-americano no qual se definia a síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SRIS) e incluía-se uma definição de sepsis como a presença desta resposta inflamatória sistêmica em resultado de infecção.⁽¹⁾ Desde então, mais de cem ensaios clínicos utilizaram tais critérios para inclusão de pacientes,⁽²⁾ inclusive estudos recentemente publicados.⁽³⁻⁵⁾ No entanto,

a utilidade dos critérios para SRIS na seleção dos grupos com pacientes mais graves, com expectativa de se beneficiarem da identificação precoce e da intervenção em tempo oportuno, ainda é controversa. Em 1995, Rangel-Frausto et al. demonstraram que até 64% dos pacientes na enfermaria têm SRIS durante seu tempo de permanência no hospital.⁽⁶⁾ Recentemente, Churpek et al. demonstraram incidência de SRIS de aproximadamente 50% em pacientes de enfermaria.⁽⁷⁾ Tais achados dão suporte a uma baixa especificidade dos critérios para SRIS na seleção de pacientes em maior risco de óbito, pois a maior parte dos pacientes hospitalizados desenvolve SRIS em algum momento do seu tempo de permanência no hospital. Finalmente, Kaukonen et al. concluíram que os critérios para SRIS deixam de identificar um em cada oito pacientes com sepse grave, o que desafia a noção de elevada sensibilidade dos critérios disponíveis para definição de sepse nesses casos.⁽⁸⁾

Alguns autores defenderam que a documentação sistemática de condição de SRIS na admissão ao hospital pode orientar as decisões quanto à presença de infecção e ao prognóstico.⁽⁹⁾ Entretanto, a SRIS pode ocorrer em associação com condições não infecciosas comuns, como cirurgia de alto risco⁽¹⁰⁾ e trauma.⁽¹¹⁾ Na verdade, as taxas de mortalidade são similares entre condições infecciosas e não infecciosas associadas a SRIS.⁽¹²⁾ Assim, os critérios para SRIS isoladamente podem não discriminar, de maneira eficaz, pacientes infectados e não infectados.

Os objetivos do presente estudo foram determinar se os critérios para definição de SRIS podem prever a mortalidade hospitalar em uma coorte brasileira de pacientes críticos.

MÉTODOS

Conduzimos um estudo retrospectivo no qual analisamos uma coorte de pacientes admitidos à unidade de terapia intensiva (UTI) mista (médico-cirúrgica) do Hospital Sírio-Libanês, com 30 leitos. Trata-se de um hospital terciário privado com um centro de câncer dedicado, localizado na capital do Estado de São Paulo. Os pacientes de cirurgia cardíaca eram tratados em uma unidade à parte. O hospital tinha uma unidade semi-intensiva com 31 leitos e a presença de intensivista por 24 horas ao dia, e uma maior proporção de enfermagem por paciente do que nas enfermarias normais. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética médica local (número CAAE: 42763115.7.0000.5461), que dispensou a necessidade de se obter a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido em razão da natureza observacional do estudo.

Nossa análise utilizou dados administrativos coletados de forma prospectiva quando da admissão à UTI a partir de

um programa de base de dados (Sistema Epimed™; www.epimedmonitor.com). A população do estudo consistiu de todos os pacientes consecutivos adultos (idade acima de 18 anos), admitidos entre 1º de janeiro de 2012 e 31 de dezembro de 2012, que tinham todas as variáveis para o critério de SRIS coletadas por ocasião da admissão à UTI. Os critérios de exclusão foram: tempo de permanência na UTI inferior a 24 horas (para excluir os pacientes admitidos para procedimentos de pequena monta, como cateterismo cardíaco), gravidez e pacientes com decisão de evitar procedimentos invasivos por estarem sob cuidados paliativos. Os pacientes transferidos de outros hospitais também foram excluídos. Apenas a primeira admissão foi considerada nos pacientes admitidos mais de uma vez durante o período de inclusão.

Definiu-se síndrome de resposta inflamatória sistêmica como o preenchimento de pelo menos dois dos quatro seguintes critérios: (1) febre acima de 38,0°C ou hipotermia com temperatura abaixo de 36,0°C; (2) taquicardia acima de 90 batimentos por minuto; (3) taquipneia acima de 20 respirações por minuto; e (4) leucocitose acima de $12 \times 10^9/L$ ou leucopenia abaixo de $4 \times 10^9/L$.⁽¹⁾ Os sinais vitais foram obtidos por enfermeiro registrado quando da admissão à UTI. As amostras de sangue para contagem de leucócitos foram coletadas dentro das primeiras horas após a admissão. A documentação da presença de suspeita ou comprovação de infecção se baseou na avaliação clínica dentro do primeiro dia após admissão à UTI e incluiu exames clínicos, assim como avaliação radiológica, e os casos em que o médico da unidade de terapia intensiva suspeitava de infecção ou a mesma era indicada por culturas de sangue, urina e outras.⁽⁹⁾ Para verificar a concordância entre as informações sobre infecção na base de dados e a ficha clínica do paciente, um dos autores auditou aleatoriamente 300 fichas clínicas de forma cega quanto aos critérios para SRIS. A concordância entre a base de dados e a ficha clínica do paciente para suspeita de infecção quando da admissão à UTI foi observada em 290 fichas clínicas (96,6%). Todos os pacientes com suspeita de infecção receberam antibióticos no primeiro dia da admissão.

Os dados registrados foram idade, sexo, pontuação segundo o *Simplified Acute Physiology Score 3* (SAPS 3),^(13,14) unidade de origem, procedimentos cirúrgicos antes da admissão, presença e tipos de comorbidades, tempo de permanência no hospital antes da admissão à UTI, presença e tipo de critérios para SRIS, e uso de recursos na admissão à UTI (ventilação mecânica invasiva, fármacos vasoativos, ou terapia de substituição renal). O seguimento de pacientes em nossa base de dados foi determinado com relação à duração da permanência na UTI e no hospital, e a mortalidade hospitalar.

Análise estatística

A normalidade da distribuição foi aferida com o teste Kolmogorov-Smirnov para variáveis contínuas. Os dados são apresentados como média mais ou menos desvio padrão (DP) e mediana (25° - 75° percentis), respectivamente, para variáveis paramétricas e não paramétricas. As variáveis categóricas são apresentadas como taxas ou porcentagens. A comparação de variáveis paramétricas entre os grupos foi conduzida com o teste *t* de *Student* não pareado, e a comparação dentro dos grupos foi conduzida com o teste *t* de *Student* pareado. As variáveis não paramétricas foram comparadas com utilização do teste de Mann-Whitney. Todas as avaliações estatísticas foram bicaudais, sendo considerado estaticamente significativo um valor de $p < 0,05$.

Os pacientes foram classificados quando da admissão à UTI como positivos para SRIS e negativos para SRIS, respectivamente, se apresentassem dois ou mais critérios de SRIS, ou então um ou nenhum. Para identificação das diferenças independentes na admissão à UTI entre os pacientes SRIS positivos e os negativos, realizamos regressão logística multivariável, tendo SRIS positiva como desfecho. As variáveis com valor de $p < 0,1$ na análise univariada foram incluídas no modelo logístico. O modelo foi refinado com uso do método *backward stepwise likelihood-ratio*, excluindo em cada fase a variável menos significativa. Com utilização deste modelo de predição, estimamos a probabilidade de ser positivo e negativo para SRIS, como previamente realizado.⁽⁸⁾

Para avaliar a capacidade preditiva independente dos critérios para SRIS na identificação de um maior risco de óbito, realizamos uma análise de regressão logística multivariada, tendo mortalidade hospitalar como fator dependente. A SRIS foi considerada no modelo como variável categórica dicotômica (SRIS positiva *versus* SRIS negativa) e ordinal (zero a quatro, refletindo o número de critérios de SRIS preenchidos). Neste modelo, ajustamos quanto à severidade da doença, com utilização de estimativa modificada de risco de óbito ("SAPS 3 modificado", ou seja, o modelo original SAPS 3 sem temperatura corpórea, frequência cardíaca e leucócitos, pois são também critérios para SRIS), em conjunto com a probabilidade de ser SRIS positiva, para ajustar quanto às diferenças basais.⁽⁸⁾ O modelo foi também refinado com uso do método *backward stepwise likelihood-ratio*, com exclusão da variável menos significativa em cada fase. Todas as variáveis incluídas tiveram menos de 3% de dados faltantes, não se tendo feito imputações para os valores faltantes. A discriminação do modelo para mortalidade hospitalar foi avaliada com uso

da área sob a curva (ASC) *receiver operating characteristics* (ROC). A comparação foi feita entre os modelos de critérios para SRIS como variáveis categóricas e ordinais, sem ajustes, e SAPS 3. A comparação entre as ASC foi realizada conforme DeLong et al.⁽¹⁵⁾ Finalmente, avaliamos a capacidade preditiva dos critérios para SRIS para a presença de infecção suspeita ou confirmada quando da admissão à UTI, com utilização dos valores de sensibilidade, especificidade, valores preditivos e proporções de probabilidade (*likelihood ratios* - LR) dos critérios para SRIS. Os dados foram analisados com utilização dos pacotes estatísticos IBM *Statistical Package for Social Science* (SPSS) for Windows, versão 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, Estados Unidos) e MedCalc Statistical Software, versão 16.8 (MedCalc Software, Ostend, Bélgica).

RESULTADOS

Durante o período do estudo, foram admitidos 2.332 pacientes, que não tinham qualquer critério de exclusão (Figura 1). Quando da admissão à UTI, foi possível avaliar a condição quanto à SRIS em 932 (40%) pacientes. A condição quanto à SRIS era desconhecida em 1.400 pacientes, em grande parte em razão da falta de dados a respeito da leucocitose em nossa base de dados (Material Eletrônico Suplementar, Tabela S1). Houve uma diferença no valor de SAPS 3 pequena, mas significativamente diferente, porém não a mortalidade hospitalar entre os pacientes com condição conhecida e desconhecida quanto à SRIS (Material Eletrônico Suplementar, Tabela S1). Os resultados aqui apresentados se referem aos pacientes cuja condição de SRIS foi identificável por ocasião da admissão à UTI.

A tabela 1 apresenta as características gerais dos pacientes. Dentre os participantes cuja condição quanto à SRIS era conhecida por ocasião da admissão à UTI, 563 (60,4%) eram positivos para SRIS e 369 (39,6%) negativos. Os pacientes que eram positivos quanto à SRIS eram mais frequentemente do sexo masculino, com maior severidade da doença (SAPS 3 mais alto e mais procedimentos invasivos, como ventilação mecânica invasiva e fármacos vasoativos) do que os negativos. Os pacientes positivos quanto à SRIS eram também mais frequentemente oriundos da enfermaria por causas clínicas após um maior tempo de permanência no hospital antes da admissão à UTI do que os pacientes SRIS negativos. A presença de infecção também foi mais prevalente quando da admissão à UTI, e a mortalidade hospitalar foi mais elevada nos pacientes positivos para SRIS do que nos negativos. Os fatores independentes de risco para ser SRIS positivo são apresentados na tabela S2 do Material Eletrônico Suplementar.

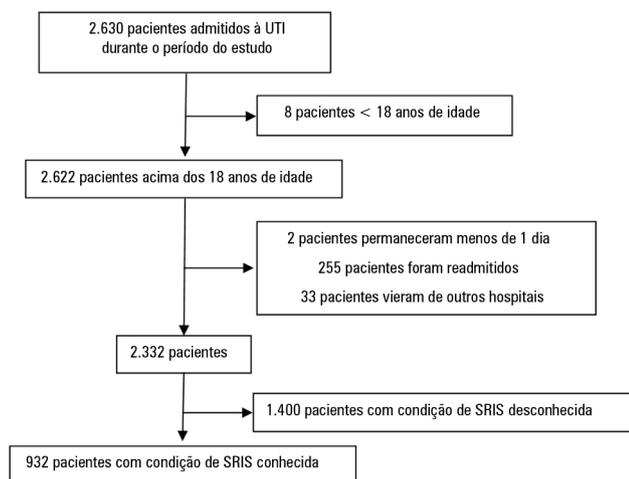


Figura 1 - Fluxograma de pacientes do estudo. UTI - unidade de terapia intensiva; SRIS - síndrome de resposta inflamatória sistêmica.

A distribuição dos critérios para SRIS é apresentada na tabela 2. Os critérios positivos mais frequentes para os pacientes SRIS positivos foram frequência respiratória, seguida de contagem de leucócitos e frequência cardíaca. O critério isolado mais comumente encontrado nos pacientes SRIS negativos foi frequência cardíaca, seguido de contagem de leucócitos e temperatura. Os valores medianos para os critérios observados são mostrados na tabela 2.

A taxa bruta de mortalidade hospitalar (16,9%) nos pacientes positivos para SRIS foi mais elevada do que a observada nos pacientes SRIS negativos (8,1%; $p < 0,001$). À medida que aumentou o número de critérios preenchidos para SRIS, também cresceu a mortalidade hospitalar bruta, exceto entre os grupos com três e quatro critérios (provavelmente em razão do baixo número de pacientes com quatro critérios para SRIS, Figura 2). Na regressão

Tabela 1 - Características gerais dos pacientes quando da admissão à unidade de terapia intensiva e taxas de mortalidade hospitalar

	Todos os pacientes	SRIS positivos	SRIS negativos	Valor de p*
N	932	563 (60,4)	369 (39,6)	
Idade (DP) (anos)	66,2 (17,8)	65,6 (17,7)	67,1 (18)	0,19
Masculino	520 (55,8)	309 (54,9)	211 (57,2)	0,001
SAPS 3	42 [33 - 53]	45 [34 - 56]	39 [31 - 50]	< 0,001
Tipo de admissão				< 0,001
Clínica	453 (48,6)	306 (54,2)	159 (43,1)	
Cirurgia de emergência	96 (10,3)	57 (10,2)	33 (9,0)	
Cirurgia eletiva	383 (41,1)	200 (35,6)	177 (47,9)	
Origem da admissão [†]				< 0,001
Enfermaria	109 (11,7)	79 (14)	30 (8,1)	
Pronto-socorro	186 (20)	113 (20,1)	73 (19,8)	
Centro cirúrgico	442 (47,4)	242 (43)	200 (54,2)	
Terapia semi-intensiva	66 (7,1)	47 (8,4)	23 (6,3)	
Tempo de permanência no hospital antes da admissão à UTI (dias)	1 [0 - 2]	1 [0 - 3]	1 [0 - 2]	0,012
Comorbidades não onco-hematológicas				0,50
0	730 (78,3)	441 (78,4)	300 (81,3)	
1	160 (17,2)	99 (17,5)	55 (14,9)	
≥ 2	42 (4,5)	23 (4,1)	14 (3,8)	
Câncer	466 (50)	289 (51,3)	177 (48)	0,10
Infecção na admissão [‡]	183 (19,6)	132 (23,4)	50 (13,5)	< 0,001
Ventilação mecânica	198 (21,2)	138 (24,5)	60 (16,3)	0,001
Fármacos vasoativos	326 (35)	221 (39,3)	105 (28,5)	< 0,001
Diálise	57 (6,1)	39 (6,9)	18 (4,9)	0,15
Mortalidade hospitalar	125 (13,4)	95 (16,9)	30 (8,1)	< 0,001

SRIS - síndrome de resposta inflamatória sistêmica; DP - desvio padrão; SAPS 3 - *Simplified Acute Physiology Score 3*. * Valor de p para a comparação entre os grupos de síndrome de resposta inflamatória sistêmica positivo e negativo; [†] 13,8% dos pacientes eram de outras áreas do mesmo hospital (por exemplo, sala de intervenção radiológica); [‡] infecção na admissão comprovada ou suspeitada pelos médicos responsáveis. Síndrome de resposta inflamatória sistêmica positiva foi definida como pacientes com dois ou mais critérios para síndrome de resposta inflamatória sistêmica. Síndrome de resposta inflamatória sistêmica negativa foi definida como pacientes com um ou sem nenhum critério. Resultados expressos por N (%) ou mediana [25° - 75°].

Tabela 2 - Distribuição dos critérios para síndrome de resposta inflamatória sistêmica entre pacientes positivos ou negativos

	Todos pacientes	SRIS positiva	SRIS negativa	Valor de p*
Crítérios para SRIS				
Aumento da frequência cardíaca	368 (39,5)	323 (57,4)	45 (12,2)	< 0,001
Aumento da frequência respiratória	499 (53,5)	397 (70,5)	102 (27,6)	< 0,001
Temperatura anormal	312 (33,5)	255 (45,3)	57 (15,4)	< 0,001
Contagem de leucócitos anormal	439 (47,1)	373 (66,3)	66 (17,9)	< 0,001
Número de critérios para SRIS				
Zero	99 (10,6)	-	99 (26,8)	< 0,001
Um	270 (29)	-	270 (73,2)	< 0,001
Dois	375 (40,2)	375 (66,6)	-	< 0,001
Três	154 (16,5)	154 (27,4)	-	< 0,001
Quatro	34 (3,6)	34 (6)	-	< 0,001
Crítérios para SRIS				
Frequência cardíaca (batimentos/minuto)	84 [73 - 98]	94 [79,8 - 107]	77 [68 - 85]	< 0,001
Frequência respiratória (respirações/minuto)	20 [16 - 24]	22 [19 - 26]	17 [15 - 20]	< 0,001
Temperatura (°C)	36,2 [35,8 - 36,6]	36 [35,6 - 36,6]	36,3 [36 - 36,6]	< 0,001
Leucócitos × 10 ³ /mm ³	10,4 [7,4 - 14,1]	12,5 [8,14 - 16,3]	8,8 [7,0 - 11,0]	< 0,001

SRIS - síndrome de resposta inflamatória sistêmica. * Valor de p para a comparação entre os grupos de síndrome de resposta inflamatória sistêmica positiva e negativa. Os pacientes podiam ter mais de um critério. Resultados expressos por N (%) ou mediana [25° - 75°].

logística multivariada com mortalidade hospitalar como variável dependente, e que incluiu a probabilidade de ser positivo para SRIS (para diferenças basais ajustadas), SAPS 3 modificado, e condição de SRIS (positiva ou negativa), ser SRIS positivo foi um fator independente de risco para mortalidade (*odds ratio* - OR 1,82; intervalo de confiança de 95% - IC95% 1,12 - 2,96; p = 0,016). Em um modelo similar, com SRIS como variável ordinal (zero a quatro, segundo o número de critérios preenchidos), observou-se aumento de 29% na mortalidade hospitalar para cada critério (OR 1,29; IC95% 1,03 - 1,60; p = 0,024) (Tabela S3 no Material Eletrônico Suplementar). No entanto, a discriminação para mortalidade hospitalar foi maior para modelo SAPS 3 (ASC 0,81; IC95% 0,78 - 0,85) do que para os critérios para SRIS como variável dicotômica (ASC 0,60; IC95% 0,55 - 0,65) e como variável ordinal (ASC 0,62; IC95% 0,57 - 0,68; p < 0,001 para a comparação entre os modelos SAPS 3 e critérios para SRIS; Figura 3). O ponto de corte comumente utilizado de dois critérios para SRIS teve sensibilidade de 76% (IC95% 67,5 - 83,2) e especificidade de 44% (IC95% 40,3 - 47,7) em nossa coorte para predição de mortalidade hospitalar.

A comparação entre critérios para SRIS e presença de suspeita de infecção na admissão é mostrada na tabela 3.

DISCUSSÃO

Em nosso estudo retrospectivo de coorte, observamos que a SRIS estava presente na maioria dos pacientes

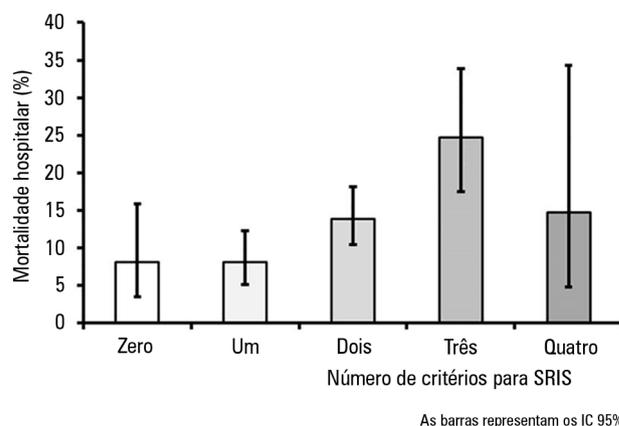
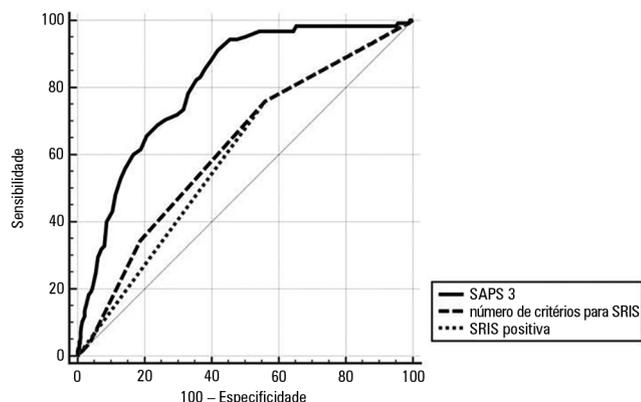


Figura 2 - Mortalidade segundo o número de critérios preenchidos para síndrome de resposta inflamatória sistêmica. SRIS - síndrome de resposta inflamatória sistêmica; IC95% - intervalo de confiança de 95%.

admitidos à UTI e se associou com o dobro da mortalidade bruta dos pacientes admitidos sem SRIS. Embora os critérios de SRIS tenham se associado de forma independente com mortalidade hospitalar, sua discriminação foi fraca, e significativamente menor do que a obtida com uso do SAPS 3. O ponto típico de corte de dois critérios para SRIS teve sensibilidade de 76% para identificar pacientes com maior mortalidade, com especificidade ainda pior (menos de 50%). Finalmente, os critérios para SRIS tiveram desempenho fraco na identificação de pacientes com suspeita de infecção.



	AUC	IC 95%
SAPS 3	0,81	0,78 - 0,85
SRIS positiva (categórica)	0,60*	0,55 - 0,65
Número de critérios para SRIS (ordinal)	0,62*	0,57 - 0,68

*p < 0,001 em comparação a SAPS 3

Figura 3 - Curvas característica de operação do receptor para a predição de mortalidade hospitalar. AUC - área sob a curva; IC95% - intervalo de confiança de 95%; SAPS 3 - Simplified Acute Physiology Score 3; SRIS - síndrome de resposta inflamatória sistêmica.

Tabela 3 - Critérios para síndrome de resposta inflamatória sistêmica e suspeita clínica de infecção

SRIS	Suspeita de infecção	Sem suspeita de infecção
Positiva	133	420
Negativa	56	323

SRIS - síndrome de resposta inflamatória sistêmica. Sensibilidade: 70%; especificidade: 43%; valor preditivo positivo: 24%; valor preditivo negativo: 82%; proporção de probabilidade positiva: 1,24; proporção de probabilidade negativa: 0,68.

Nossos resultados concordam com publicações prévias, que mostraram elevada prevalência da condição de SRIS em pacientes hospitalizados, particularmente na UTI.^(6,7,9,12) Em estudo seminal publicado em 1995, Rangel-Frausto et al. observaram uma taxa de densidade de incidência em pacientes admitidos em UTI clínicas e cirúrgicas, respectivamente, de 857 e 804 episódios por 1.000 pacientes-dias (ou seja, os pacientes eram positivos para SRIS em mais de 80% de seu tempo na unidade).⁽⁶⁾ Mais recentemente, Dulhunty et al. estudaram 23 UTI da Austrália e Nova Zelândia, e também observaram que não apenas 88,4% das admissões eram de pacientes SRIS positivos, mas que os critérios para SRIS foram cumpridos em 88,2% dos dias observados.⁽¹²⁾ Como a SRIS é altamente prevalente em pacientes críticos, é esperado que a especificidade seja fraca.⁽¹⁶⁾ Na verdade, em nosso estudo, a especificidade para mortalidade hospitalar foi de apenas 44%.

Nossos resultados sugerem associação independente de SRIS como variáveis dicotomizadas e ordinais, com

mortalidade, após controle quanto a outras diferenças basais. Este achado foi previamente demonstrado por alguns estudos,^(8,9) embora não por todos.^(6,17,18) Diferentes ambientes (pronto-socorro, enfermaria e UTI) e mesclas de casos (inclusão de todos os pacientes admitidos ou apenas os infectados, países diferentes e ano da aquisição dos dados) podem explicar estas discrepâncias entre os estudos. No entanto, mais importante, a discriminação (ou seja, a capacidade dos critérios de classificar de forma correta os pacientes com ou sem a condição) da condição de SRIS foi fraca em nosso estudo. A comparação com o SAPS 3 em nosso estudo pode não ser adequada, em razão de que este modelo prognóstico não foi especificamente desenvolvido para prever mortalidade hospitalar. No entanto, mesmo sem levar em conta o fato de que o SAPS 3 teve melhor desempenho do que os critérios para SRIS na predição de mortalidade, a ASC para SRIS mostrou IC muito baixos - de até 0,55. Assim, embora os critérios para SRIS se associem com desfechos piores, estes critérios não podem diferenciar com precisão se o paciente terá um maior risco de óbito. Isto pode levar a decisões de triagem e tratamento inadequadas. Alberti et al. sugeriram que valores de corte mais altos para alguns dos aspectos da SRIS (por exemplo, frequência cardíaca acima de 120 batimentos por minuto e temperatura acima de 38,2°C) são necessários com variáveis de disfunção de órgãos para modelar melhor a probabilidade de risco para progressão de sepse para sepse grave.⁽¹⁹⁾

Finalmente, nossos resultados não encorajam o uso disseminado dos critérios para SRIS isoladamente para identificar episódios infecciosos. Observamos baixa especificidade dos critérios para SRIS. De forma semelhante, nossos achados também sugerem baixa utilidade clínica, com sensibilidade em torno de 70%. Embora se tenha observado um elevado valor preditivo negativo (85%), isto pode ser devido à baixa proporção (20%) de pacientes que se apresentaram com infecção suspeita ou confirmada. A razão de verossimilhança (uma variável de um teste diagnóstico que não é afetada pela prevalência) é próxima a um. Comstedt et al. encontraram uma associação apenas moderada da condição de SRIS com infecção na enfermaria do pronto-socorro clínico, porém não foi descrita a discriminação.⁽⁹⁾ Outro estudo mostrou que a presença de dois ou mais critérios para SRIS acrescentam pouco ao diagnóstico de infecção, com sensibilidade de 69%, especificidade de 35% e proporção de probabilidade positiva próxima a um.⁽²⁰⁾ Embora a força-tarefa do Sepsis-3 tenha sugerido que os critérios para SRIS ainda são úteis para identificar infecção,⁽²¹⁾ provavelmente a identificação correta dos pacientes com infecção não deve aplicar apenas critérios inflamatórios, mas também outros biomarcadores.

Nossos resultados têm algumas limitações. Primeiramente, este foi um estudo retrospectivo de coorte em um único centro em hospital privado, o que pode representar um viés em nossos resultados e limitar sua possibilidade de generalização. Nossa população teve alta proporção de pacientes de cirurgia eletiva, com baixa prevalência de procedimentos invasivos e baixa severidade da doença. Aconselha-se cautela antes de aplicar nossos resultados em UTI com diferentes mesclas de casos. Em segundo lugar, uma grande proporção de pacientes elegíveis foi excluída da análise em razão de dados faltantes quanto aos critérios para SRIS. Porém, pacientes com condição conhecida e desconhecida de SRIS mostraram características basais similares, e a maioria não foi incluída pela falta da contagem de leucócitos na admissão à UTI. Apesar disto, a maioria deles teve uma contagem de leucócitos nas primeiras 24 horas, ainda que os resultados não estivessem disponíveis em

nossa base de dados. Em terceiro lugar, avaliamos pacientes na admissão à UTI. Assim, não podemos fazer pressuposições a respeito dos eventos após este período, mas eles provavelmente estão associados aos desfechos. Finalmente, a precisão da condição de infecção não foi auditada de forma independente em todas as fichas clínicas, e alguns dos casos de infecção podem não ter sido confirmados mais tarde, durante a permanência na UTI. Entretanto, o diagnóstico de infecção junto ao leito é, em geral, confirmado de forma retrospectiva e o médico responsável precisa tomar decisões clínicas com base nos dados disponíveis.

CONCLUSÃO

A utilidade dos critérios para diagnóstico da síndrome de resposta inflamatória sistêmica para reconhecer a severidade da doença e predizer a mortalidade hospitalar pode ser limitada.

ABSTRACT

Objective: This study intended to determine whether the systemic inflammatory response syndrome criteria can predict hospital mortality in a Brazilian cohort of critically ill patients.

Methods: We performed a retrospective cohort study at a private tertiary hospital in São Paulo (SP), Brazil. We extracted information from the adult intensive care unit database (Sistema Epimed™). We compared the SAPS 3 and the systemic inflammatory response syndrome model as dichotomous (≥ 2 criteria: systemic inflammatory response syndrome -positive *versus* 0 - 1 criterion: systemic inflammatory response syndrome -negative) and ordinal variables from 0 to 4 (according to the number of systemic inflammatory response syndrome criteria met) in the prediction of hospital mortality at intensive care unit admission. Model discrimination was compared using the area under the receiver operating characteristics (AUROC) curve.

Results: From January to December 2012, we studied 932 patients (60.4% were systemic inflammatory response syndrome -positive). systemic inflammatory response syndrome

-positive patients were more critically ill than systemic inflammatory response syndrome -negative patients and had higher hospital mortality (16.9% *versus* 8.1%, $p < 0.001$). In the adjusted analysis, being systemic inflammatory response syndrome -positive independently increased the risk of death by 82% (odds ratio 1.82; 95% confidence interval [CI] 1.12 - 2.96, $p = 0.016$). However, the AUROC curve for the SAPS 3 model was higher (0.81, 95%CI 0.78 - 0.85) compared to the systemic inflammatory response syndrome model with the systemic inflammatory response syndrome criteria as a dichotomous variable (0.60, 95%CI 0.55 - 0.65) and as an ordinal variable (0.62, 95%CI 0.57 - 0.68; $p < 0.001$) for hospital mortality.

Conclusion: Although systemic inflammatory response syndrome is associated with hospital mortality, the systemic inflammatory response syndrome criteria show low accuracy in the prediction of mortality compared with the SAPS 3.

Keywords: Systemic inflammatory response syndrome; Mortality; Prognosis; Infection; Sepsis

REFERÊNCIAS

1. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*. 1992;101(6):1644-55.
2. Trzeciak S, Zanotti-Cavazzoni S, Parrillo JE, Dellinger RP. Inclusion criteria for clinical trials in sepsis: did the American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine consensus conference definitions of sepsis have an impact? *Chest*. 2005;127(1):242-5.
3. ProCESS Investigators, Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, Barnato AE, Weissfeld LA, et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med*. 2014;370(18):1683-93.
4. ARISE Investigators; ANZICS Clinical Trials Group, Peake SL, Delaney A, Bailey M, Bellomo R, Cameron PA, Cooper DJ, et al. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med*. 2014;371(16):1496-506.
5. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, Harrison DA, Sadique MZ, Grieve RD, Jahan R, Harvey SE, Bell D, Bion JF, Coats TJ, Singer M, Young JD, Rowan KM; ProMISE Trial Investigators. Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *N Engl J Med*. 2015;372(14):1301-11.

6. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costignan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA*. 1995;273(2):117-23.
7. Churpek MM, Zdravcevic FJ, Winslow C, Howell MD, Edelson DP. Incidence and prognostic value of the systemic inflammatory response syndrome and organ dysfunctions in ward patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(8):958-64.
8. Kaukonen KM, Bailey M, Pilcher D, Cooper DJ, Bellomo R. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *N Engl J Med*. 2015;372(17):1629-38.
9. Comstedt P, Storgaard M, Lassen AT. The Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) in acutely hospitalised medical patients: a cohort study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2009;17:67.
10. Bown MJ, Nicholson ML, Bell PR, Sayers RD. The systemic inflammatory response syndrome, organ failure, and mortality after abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg*. 2003;37(3):600-6.
11. Lenz A, Franklin GA, Cheadle WG. Systemic inflammation after trauma. *Injury*. 2007;38(12):1336-45.
12. Dulhunty JM, Lipman J, Finfer S; Sepsis Study Investigators for the ANZICS Clinical Trials Group. Does severe non-infectious SIRS differ from severe sepsis? Results from a multi-centre Australian and New Zealand intensive care unit study. *Intensive Care Med*. 2008;34(9):1654-61.
13. Metnitz PG, Moreno RP, Almeida E, Jordan B, Bauer P, Campos RA, lapichino G, Edbrooke D, Capuzzo M, Le Gall JR; SAPS 3 Investigators. SAPS 3--From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 1: Objectives, methods and cohort description. *Intensive Care Med*. 2005;31(10):1336-44.
14. Moreno RP, Metnitz PG, Almeida E, Jordan B, Bauer P, Campos RA, lapichino G, Edbrooke D, Capuzzo M, Le Gall JR; SAPS 3 Investigators. SAPS 3--From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 2: Development of a prognostic model for hospital mortality at ICU admission. *Intensive Care Med*. 2005;31(10):1345-55. Erratum in: *Intensive Care Med*. 2006;32(5):796.
15. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*. 1988;44(3):837-45.
16. Brun-Buisson C. The epidemiology of the systemic inflammatory response. *Intensive Care Med*. 2000;26 Suppl 1:S64-74.
17. Alberti C, Brun-Buisson C, Goodman SV, Guidici D, Granton J, Moreno R, Smithies M, Thomas O, Artigas A, Le Gall JR; European Sepsis Group. Influence of systemic inflammatory response syndrome and sepsis on outcome of critically ill infected patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(1):77-84.
18. Shapiro N, Howell MD, Bates DW, Angus DC, Ngo L, Talmor D. The association of sepsis syndrome and organ dysfunction with mortality in emergency department patients with suspected infection. *Ann Emerg Med*. 2006;48(5):583-90, 590.e1.
19. Alberti C, Brun-Buisson C, Chevret S, Antonelli M, Goodman SV, Martin C, Moreno R, Ochagavia AR, Palazzo M, Werdan K, Le Gall JR; European Sepsis Study Group. Systemic inflammatory response and progression to severe sepsis in critically ill infected patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(5):461-8.
20. Jaimes F, Garcés J, Cuervo J, Ramírez F, Ramírez J, Vargas A, et al. The systemic inflammatory response syndrome (SIRS) to identify infected patients in the emergency room. *Intensive Care Med*. 2003;29(8):1368-71.
21. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-10.