



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE MEDICINA**

LARISSA RODRIGUES CARDOSO

ADAPTAÇÃO E VALIDAÇÃO BRASILEIRA DO *MURINE SEPSIS SCORE*

ARACAJU

2019

ADAPTAÇÃO E VALIDAÇÃO BRASILEIRA DO *MURINE SEPSIS SCORE*

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Departamento de Medicina como requisito parcial para a obtenção do título de graduação no curso de Medicina pela Universidade Federal de Sergipe.

Aracaju/SE

2019

ADAPTAÇÃO E VALIDAÇÃO BRASILEIRA DO *MURINE SEPSIS SCORE*

Monografia apresentada ao Departamento de Medicina da Universidade Federal de Sergipe como exigência parcial para a obtenção do grau de Bacharel em Medicina.

Orientadora: Profa. Dra. Patricia Rabelo dos Santos

Coorientador: Prof. Dr. Daniel Badauê Passos Júnior

Autor: Larissa Rodrigues Cardoso

Orientadora: Prof^ª. Dra. Patricia Rabelo dos Santos

ARACAJU

2019

LARISSA RODRIGUES CARDOSO

ADAPTAÇÃO E VALIDAÇÃO BRASILEIRA DO *MURINE SEPSIS SCORE*

Monografia apresentada à Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial à conclusão da graduação de Medicina do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde.

Aprovada em: ____ de _____ de 2018.

BANCA EXAMINADORA:

Universidade Federal de Sergipe

Universidade Federal de Sergipe

Universidade Federal de Sergipe

AGRADECIMENTOS

*Agradeço a todos que direta e indiretamente contribuíram para minha formação.
Especialmente a minha família que me possibilitaram sonhar, amigos e namorado por todo
companheirismo. A minha orientadora serei eternamente grata.*

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

APACHE II	Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation)
AUC	Area Under the Curve
CCI	Coefficiente de Correlação Intraclasse
CEPA	Comitê de Ética em Pesquisa com Animais
CLP	Cecal Ligation and Puncture
CONCEA	Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal
ILAS	Instituto Latino Americano de Sepsis
LANBAC	Laboratório de Neuroendocrinologia Básica e Comportamental
M-CASS	Mouse Clinical Assessment Score for Sepsis
MMS	Murine Sepsis Score
SIRS	Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
qSOFA	Quick SOFA
ROC	Receiver Operating Characteristic
VB	Versão brasileira
VB-MSS	Versão Brasileira do Murine Sepsis Score
UTI	Unidade de Terapia Intensiva

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

Figura 1: Curva de Característica de Operação do Receptor (*ROC- Receiver Operating Characteristic*) da versão do *MSS* traduzida para o português brasileiro

Tabela 1: Avaliação da consistência interna dos 7 itens da versão traduzida para o português brasileiro do Murine Sepsis Score (MSS).

Tabela 2: Coeficientes de Correlação Intraclasse (CCI) do Tipo 3 (IC de 95%) para o Escore Geral e itens isolados da versão traduzida para o português brasileiro do Murine Sepsis Score (MSS).

Tabela 3: Coeficiente de responsividade da versão traduzida para o português brasileiro do Murine Sepsis Score (MSS).

SUMÁRIO

1 REVISÃO DE LITERATURA	9
1.1 Sepse, choque séptico, sepse grave e sirs.....	9
1.2- Escores	11
1.3- Variáveis psicométricas	14
REGRAS DE PUBLICAÇÃO	19
RESUMO	34
INTRODUÇÃO.....	34
MATERIAL E MÉTODOS	36
RESULTADOS	41
DISCUSSÃO	42
CONCLUSÃO.....	46

1-REVISÃO DE LITERATURA

1.1 SEPSE, SIRS, CHOQUE SÉPTICO, SEPSE GRAVE

Sepse é uma das mais antigas síndromes da história da medicina (ANGUS; VAN DER POLL, 2013). Hipócrates definiu que a sepsé como o processo pelo qual a carne apodrece e feridas supuras (ANGUS; VAN DER POLL, 2013). No entanto, ainda hoje continua a ser uma das principais causas de morte nos Estados Unidos (CAWCUTT; PETERS, 2014). No Brasil, tem-se uma das maiores taxas de mortalidades por sepsé do mundo. Estudo multicêntrico demonstrou uma mortalidade global dos pacientes sépticos de 46,6% (SALES JÚNIOR et al., 2006). Daí vem sua importância clínica, social e epidemiológica, sendo questão de saúde pública.

O conceito de sepsé encontra divergências na literatura, mas pode ser definido como uma disfunção orgânica que pode ser fatal, causada por uma resposta desregulada do hospedeiro à infecção (RHODES et al., 2017).

A sepsé tradicionalmente inclui desde uma resposta inflamatória aguda na linha de base até uma infecção sistêmica associada a mais de um dos seguintes fatores: temperatura elevada (> 38 °C) ou baixa (inferior a 36 °C), frequência cardíaca superior a 90 batimentos por minuto, taxa respiratória superior a 20 respirações por minuto ou hiperventilação, alteração na contagem de glóbulos brancos, ou a presença de mais de 10 por cento de neutrófilos imaturos (BONE et al., 1992).

E para descrever um processo inflamatório, independente de sua causa a literatura sugere uma nova expressão: *síndrome da resposta inflamatória sistêmica* (SIRS) (BONE et al., 1992). Pelo novo consenso SEPSIS-3, SIRS é classificada como Suspeita/Documentação de

Infecção associado a pontuação 2 ou 3 no qSOFA ou aumento de 2 ou mais no SOFA (SINGER et al., 2016)

Já outro termo com uso consolidado é choque séptico. Esse quadro clínico pode ser entendido como um subconjunto da sepse e que está associado à presença disfunção circulatória e celular/metabólica e por isso há um maior risco de mortalidade (DELLINGER et al., 2013)

A *sepse grave* cursa clinicamente com hipoperfusão ou hipotensão induzida pela sepse associada a disfunção ou anormalidade orgânica (BONE et al., 1992). A hipoperfusão tecidual induzida por sepse seria a base do lactato elevado ou oligúria (DELLINGER et al., 2013). Este conceito entrou em desuso, mas é ainda amplamente empregado na prática clínica.

Sepse é considerado um grande problema de saúde pública, cada ano mata até um em cada quatro pacientes nas UTI's, sendo encontrado prevalência maior em alguns estudos (RHODES et al., 2017). Com uma incidência estimada em mais de 19 milhões de casos de sepse e 5 milhões de mortes relacionadas à sepse anualmente, a maioria em países de baixa e média renda (RUDD et al., 2018). As despesas relacionados aos cuidados de pacientes com sepse representaram mais de US \$ 23 bilhões em 2013, sendo 6,2% de todos os custos nacionais de saúde nos Estados Unidos (BARBARA et al., 2018).

Diante desta realidade, de crescente incidência e prevalência, até mesmo nos casos mais graves, novos avanços de suporte clínico vêm ocorrendo. O rastreamento microbiano tornou-se mais eficaz, variáveis hemodinâmicas e das técnicas de suporte orgânico foram otimizadas. Buscando melhor controle metabólico dos internados, melhor monitorização e diagnóstico do paciente. Somou-se a isso, novas medicações que visam interferir na cascata inflamatória e da coagulação, atuando sistemicamente (SALES JÚNIOR et al., 2006).

Diante disso, o IIAs (Instituto Latino Americano de Sepse) vem realizando campanhas para divulgação de protocolos clínicos que orientem as ações na sepse de crianças e adultos, tendo em vista que os próprios profissionais de saúde necessitam de melhores atualizações

clínicas constantes afim de facilitar a identificação precoce e a quantificação precisa da sepse (SINGER et al., 2016).

Todos os dados corroboram para o aumento de pesquisas para elucidação dos mecanismos fisiopatológicos e dos meios de prevenção, diagnóstico e novas abordagens terapêuticas da sepse. Isso com o objetivo de diminuir o tempo do paciente na UTI, a incidência e prevalência (SALES JÚNIOR et al., 2006), promovendo saúde e também diminuindo gastos públicos com os enfermos, já que pacientes com sepse tem custado 6 vezes mais do que pacientes sem sepse em UTI (SOGAYAR et al., 2008).

1.2- ESCORES

O qSOFA (*quick Sequential Organ Failure Assessment*) é considerado como uma abordagem inicial, fornecendo dados para solicitar uma investigação mais aprofundada da sepse (SEYMOUR et al., 2016a). É principalmente em ambientes com recursos limitados (BARBARA et al., 2018), por se tratar de um escore mais rápido e com menos insumos. As variáveis de avaliação do qSOFA são: pressão arterial sistólica menor que 100 mmHg, frequência respiratória maior que 22/min e alteração do estado mental (GCS < 15). Para cada variável descrita presente é dada uma pontuação de 1 se presente, assim a escala varia de 0-3 e quanto ao prognóstico, 2 ou 3 indicam maior risco de mortalidade ou permanência prolongada na UTI (SINGER et al., 2016).

Outra importante escala de avaliação clínica é o SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*) (SEYMOUR et al., 2016a; VINCENT et al., 1996), que difere do qSOFA por ser mais completo, podendo prever melhor a gravidade e, conseqüentemente, a probabilidade de mortalidade. Trata-se de um escore que necessita incluir maior quantidade de dados, além dos parâmetros utilizados pelo qSOFA. Sendo assim, o SOFA inclui valores de exames

laboratoriais, como PaO₂, plaquetas, creatinina e bilirrubinas. Anormalidades no organismo e intervenções clínicas também são levadas em conta (SINGER et al., 2016).

Estudos apontam que em pacientes admitidos em UTI com suspeita de infecção, a validade preditiva do *SOFA* para mortalidade hospitalar é estatisticamente maior do que o *qSOFA*, apoiando seu uso. Entre as suspeitas de infecção fora da UTI, a validade para prever a mortalidade intra-hospitalar de *qSOFA* foi estatisticamente maior que *SOFA* firmando seu uso como um alerta para predizer possível sepse (SEYMOUR et al., 2016b).

Outro escore utilizado principalmente nas UTI's, que relaciona gravidade levando em conta variáveis como temperatura interna, frequência cardíaca, frequência respiratória, oxigenação, pH arterial, sódio, potássio, creatinina, hematócrito, glóbulos brancos e *Glasgow* pontuação de coma, é o APACHE II (*Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation*) (KNAUS et al., 1985).

São descritos na literatura outros escores para diagnóstico e prognóstico da sepse em humanos. No entanto, em modelos animais, pouco se é documentado no Brasil e no mundo, gerando assim uma dificuldade na comparação entre os resultados dos trabalhos com sepse em animais, além disso uma escala robusta muitas vezes evitaria sofrimento através da eutanásia.

No contexto internacional, destaca-se o *MSS* (*Murine Sepsis Score*), desenvolvida, validada e publicada por *Shrum et al. (2014)*, que contempla sete variáveis clínicas (i. aparência; ii. nível de consciência; iii. atividade; iv. resposta a estímulos; v. olhos; vi. frequência respiratória; vii. qualidade respiratória), cada uma graduando em uma escala de pontuação de 0 a 4. A partir da soma de pontos de cada critério chega-se ao escore final da avaliação do estado clínico do animal, podendo assumir valores entre 0 e 28 pontos. Para validação da escala, a sepse polimicrobiana foi induzida em camundongos pela administração intraperitoneal de suspensão fecal (*fecal slurry*) (SHRUM et al., 2014a). Com esse estudo, assim, os autores entregaram à sociedade científica um instrumento de avaliação da gravidade de animais sépticos

confiável e consistente, com grande sensibilidade e especificidade para não somente prever o aparecimento de sepse grave, mas também a probabilidade de mortalidade durante o decurso temporal experimental (SHRUM et al., 2014b). Dessa forma, o estadiamento do quadro clínico pelo *MSS* pode ser utilizado como uma alternativa mais aceitável e ética para o prolongamento do evento “morte”, minimizando o desconforto e sofrimento dos animais em estudo.

Anteriormente à publicação do *MSS*, Huet et al. (2013), desenvolveram e validaram um sistema de escore para acompanhamento do quadro clínico de animais em modelos de sepse. Denominado *M-CASS* (*mouse clinical assessment score for sepsis*), o sistema de escore possui oito critérios de análise (i. aspecto da pelagem; ii. atividade; iii. postura; iv. comportamento; v. movimentos torácicos; vi. sons torácicos; vii. abertura ocular; viii. perda de massa corpórea) e para cada um estão descritos quatro estágios clínicos que representam a evolução de um animal saudável para um gravemente doente e cuja pontuação de cada critério varia de 1 a 4. O escore total pode, então, variar de 1 a 32 e pode ser utilizado para avaliar a gravidade da sepse e prever com precisão a morte, evitando sofrimento desnecessário dos animais de dois modelos de choque séptico (pneumonia induzida por *K. pneumoniae* e injeção ip de LPS) (HUET et al., 2013).

No contexto internacional, comparado ao *M-CASS*, o *MSS* tem sido mais amplamente utilizado nas pesquisas experimentais (BELKACEM et al., 2017; BUSCHER et al., 2016; EL-ASSAAD et al., 2017; HELMS et al., 2017; MEI et al., 2018). Apesar do desenvolvimento tecnológico da pesquisa experimental, é sabido que estudos pré-clínicos envolvendo animais antecedem os testes de novos tratamentos em ensaios clínicos. Mas na perspectiva do desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas para a sepse os estudos pré-clínicos tem sido bastante controversos, principalmente devido às limitações metodológicas e inconsistências com as condições clínicas (ZINGARELLI et al., 2019).

Ainda de acordo com esses autores, uma conferência foi realizada em 2017 com o objetivo de propor diretrizes para padronização dos modelos animais de estudo pré-clínicos. Nessa mesma conferência, uma revisão de 260 artigos (publicados entre os anos 2003-2012) utilizando modelos de sepse evidenciou que em 79% dos estudos foram utilizados

camundongo como espécie animal experimental e, apenas, em 9% dos estudos o critério para eutanásia havia sido definido (ZINGARELLI et al., 2019).

No Brasil ainda não há um sistema de pontuação confiável, adaptado e validado à disposição dos pesquisadores que trabalham com modelos experimentais de sepse para que possam utilizar para o monitoramento desses animais, obtenção de dados padronizados que permitam uma melhor comparação entre os estudos (nacionais e internacionais) e maior translação para a prática clínica, conforme problemática abordada por Zingarelli et al., (2019). Além do apelo ético para a prática da eutanásia em animais com determinada pontuação indicada pela escala, em detrimento da observância passiva do evento “morte” como *endpoint* experimental.

1.3- VARIÁVEIS PSICOMÉTRICAS

A aplicação de questionários vem aumentando a medida que o número de pesquisas também cresce (SOUZA et al., 2017). Assim, é necessário cada vez mais adequação para que os resultados sejam de qualidade. Para verificação é realizado o estudo das variáveis psicométricas. Dentre elas estão: confiabilidade, validade, responsividade, que auxiliam no desenvolvimento e validação de protocolos e pesquisas.

A confiabilidade se trata da aferição dos erros de medição (HEINL et al., 2016). Assim, a confiabilidade representa a fidedignidade. Está relacionado diretamente com a reprodutibilidade dos escores das variáveis que compõe a escala (consistência interna), que é o quanto os itens do trabalho são inter-relacionados e da concordância entre os avaliadores a respeito das avaliações (confiabilidade interavaliadores).

A validade é a medida com a qual um instrumento afere os aspectos importantes de conceitos que os desenvolvedores ou usuários se propõem avaliar (PATRICK et al., 2011). Pode -se assim considerar um instrumento válido quando o conteúdo é um reflexo adequado do que foi medido (TERWEE et al., 2018).

Outra variável psicométrica que vem aumentando seu uso nos últimos anos é a responsividade, que corresponde a uma medida estatística adequada para avaliar mudanças, ainda que pequenas nos modelos analisados (REVICKI et al., 2006). Portanto, uma variável se torna responsiva quando pequenas mudanças já são detectáveis. Esse indicador é utilizado muito na prática clínica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANGUS, Derek C.; VAN DER POLL, Tom. **Severe Sepsis and Septic Shock.**

<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1208623>. Disponível em:

<https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1208623?url_ver=Z39.88-

2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dwww.ncbi.nlm.nih.gov>.

Acesso em: 15 out. 2018.

BARBARA, Paul; GRAZIANO, Christopher; CAPUTO, William; *et al.* The quick sequential organ failure assessment (qSOFA) identifies septic patients in the out-of-hospital setting. **The American Journal of Emergency Medicine**, v. 36, n. 6, p. 1022–1026, 2018.

BELKACEM, Nouria; SERAFINI, Nicolas; WHEELER, Richard; *et al.* Lactobacillus paracasei feeding improves immune control of influenza infection in mice. **PLoS ONE**, v. 12, n. 9, 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5607164/>>.

Acesso em: 24 mar. 2018.

BONE, Roger C.; BALK, Robert A.; CERRA, Frank B.; *et al.* Definitions for Sepsis and Organ Failure and Guidelines for the Use of Innovative Therapies in Sepsis. **Chest**, v. 101, n. 6, p. 1644–1655, 1992.

BUSCHER, Konrad; WANG, Huiyu; ZHANG, Xueli; *et al.* Protection from septic peritonitis by rapid neutrophil recruitment through omental high endothelial venules. **Nature Communications**, v. 7, 2016. Disponível em:

<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4785224/>>.

Acesso em: 24 ago. 2017.

CAWCUTT, Kelly A.; PETERS, Steve G. Severe Sepsis and Septic Shock: Clinical Overview and Update on Management. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 89, n. 11, p. 1572–1578, 2014.

DELLINGER, R. Phillip; LEVY, Mitchell M.; RHODES, Andrew; *et al.* Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. **Critical Care Medicine**, v. 41, n. 2, p. 580–637, 2013.

EL-ASSAAD, Fatima; QI, Miao; GORDON, Alice Kizny; *et al.* Beta 2-glycoprotein I protects mice against gram-negative septicaemia in a sexually dimorphic manner. **Scientific Reports**, v. 7, 2017. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5557990/>>. Acesso em: 24 mar. 2018.

HELMS, Julie; CLERE-JEHL, Raphaël; BIANCHINI, Elsa; *et al.* Thrombomodulin favors leukocyte microvesicle fibrinolytic activity, reduces NETosis and prevents septic shock-induced coagulopathy in rats. **Annals of Intensive Care**, v. 7, 2017. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5722785/>>. Acesso em: 24 mar. 2018.

HUET, Olivier; RAMSEY, Debbie; MILJAVEC, Sandra; *et al.* Ensuring Animal Welfare While Meeting Scientific Aims Using a Murine Pneumonia Model of Septic Shock. **Shock**, v. 39, n. 6, p. 488–494, 2013.

KNAUS, W. A.; DRAPER, E. A.; WAGNER, D. P.; *et al.* APACHE II: a severity of disease classification system. **Critical Care Medicine**, v. 13, n. 10, p. 818–829, 1985.

MEI, Jie; RIEDEL, Nico; GRITNER, Ulrike; *et al.* Body temperature measurement in mice during acute illness: implantable temperature transponder versus surface infrared thermometry. **Scientific Reports**, v. 8, 2018. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5824949/>>. Acesso em: 24 mar. 2018.

RHODES, Andrew; EVANS, Laura E.; ALHAZZANI, Waleed; *et al.* Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. **Intensive Care Medicine**, v. 43, n. 3, p. 304–377, 2017.

RUDD, Kristina E.; KISSOON, Niranjan; LIMMATHUROTSAKUL, Direk; *et al.* The global burden of sepsis: barriers and potential solutions. **Critical Care (London, England)**, v. 22, n. 1, p. 232, 2018.

SALES JÚNIOR, João Andrade L.; DAVID, Cid Marcos; HATUM, Rodrigo; *et al.* Sepse Brasil: estudo epidemiológico da sepse em Unidades de Terapia Intensiva brasileiras. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 18, n. 1, p. 9–17, 2006.

SEYMOUR, Christopher W.; LIU, Vincent X.; IWASHYNA, Theodore J.; *et al.* Assessment of Clinical Criteria for Sepsis. **JAMA**, v. 315, n. 8, p. 762–774, 2016.

SEYMOUR, Christopher W.; LIU, Vincent X.; IWASHYNA, Theodore J.; *et al.* Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). **JAMA**, v. 315, n. 8, p. 762–774, 2016.

SHRUM, Bradly; ANANTHA, Ram V.; XU, Stacey X.; *et al.* A robust scoring system to evaluate sepsis severity in an animal model. **BMC Research Notes**, v. 7, n. 1, p. 233, 2014.

SHRUM, Bradly; ANANTHA, Ram V.; XU, Stacey X.; *et al.* A robust scoring system to evaluate sepsis severity in an animal model. **BMC Research Notes**, v. 7, p. 233, 2014.

SINGER, Mervyn; DEUTSCHMAN, Clifford S.; SEYMOUR, Christopher Warren; *et al.* The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). **JAMA**, v. 315, n. 8, p. 801–810, 2016.

TERWEE, C. B.; PRINSEN, C. A. C.; CHIAROTTO, A.; *et al.* COSMIN methodology for evaluating the content validity of patient-reported outcome measures: a Delphi study. **Quality of Life Research**, v. 27, n. 5, p. 1159–1170, 2018.

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

ZINGARELLI, Basilia; COOPERSMITH, Craig M.; DRECHSLER, Susanne; *et al.* Part I: Minimum Quality Threshold in Preclinical Sepsis Studies (MQTiPSS) for Study Design and Humane Modeling Endpoints. **Shock (Augusta, Ga.)**, v. 51, n. 1, p. 10–22, 2019.

2- REGRAS DE PUBLICAÇÃO

Escopo e política

A Revista Brasileira de Terapia Intensiva (RBTI), ISSN 0103-507X, publicada trimestralmente, é a revista científica da Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB) e da Sociedade Portuguesa de Cuidados Intensivos (SPCI). Tem como objetivo publicar pesquisas relevantes, que visem melhorar o cuidado dos pacientes agudamente doentes, por meio da discussão, da distribuição e da promoção de informação baseada em evidências, aos profissionais envolvidos com medicina intensiva. Nela, são publicados artigos de pesquisas, revisões, comentários, relatos de casos e cartas ao editor, em todas essas áreas do conhecimento, relacionadas aos cuidados intensivos do paciente grave.

RBTI endossa todas as recomendações da *International Committee of Medical Journal Editors - Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals*, atualizada em Abril de 2010 e disponível em http://www.icmje.org/urm_main.html.

Qualquer contribuição a RBTI deve ser original e o manuscrito, ou parte dele, não deve estar em avaliação em qualquer outro periódico. Ainda, os autores não devem submeter um mesmo manuscrito em diferentes idiomas para diferentes periódicos. Os autores devem declarar qualquer potencial publicação que contenha dados ou partes do manuscrito enviado para avaliação do Editor. Os manuscritos enviados a RBTI estão sujeitos a avaliação através de

ferramentas para detectar plágio, duplicação ou fraude, e sempre que estas situações forem identificadas, o Editor contatará os autores e suas instituições. Se tais situações forem detectadas, os autores devem preparar-se para uma recusa imediata do manuscrito. Se o Editor não estiver ciente desta situação previamente a publicação, o artigo será retratado na próxima edição da RBTI.

Processo de submissão

A Revista Brasileira de Terapia Intensiva/Brazilian Journal of Intensive Care (RBTI/BJIC), ISSN 0103-507X, publicada trimestralmente, é a revista científica da Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB) e da Sociedade Portuguesa de Cuidados Intensivos (SPCI). Tem por objetivo publicar pesquisas relevantes, que visam melhorar o cuidado dos pacientes agudamente doentes por meio da discussão, distribuição e promoção de informação baseada em evidências, aos profissionais envolvidos com medicina intensiva. Nela são publicados artigos de pesquisas, revisões, comentários, relatos de casos e cartas ao editor, em todas estas áreas do conhecimento, relacionadas aos cuidados intensivos do paciente grave.

RBTI endossa todas as recomendações da International Committee of Medical Journal Editors - Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals, atualizada em Abril de 2010 e disponível em http://www.icmje.org/urm_main.html.

Todo o conteúdo da Revista Brasileira de Terapia Intensiva/Brazilian Journal of Intensive Care está licenciado sob uma Licença Creative Commons (CCBY) Atribuição 4 Internacional (https://creativecommons.org/licenses/?lang=pt_br).

O periódico on-line é de acesso aberto e gratuito.

Processo de submissão

Os manuscritos podem ser submetidos em português, inglês ou espanhol. A RBTI é publicada na versão impressa em português e em formato eletrônico em português e inglês. Os autores não são submetidos à taxa de submissão de artigos e de avaliação. Os artigos submetidos em português (ou espanhol) serão traduzidos para o inglês e os submetidos em inglês serão traduzidos para o português gratuitamente pela revista. Todos os artigos devem ser submetidos eletronicamente em: <http://mc04.manuscriptcentral.com/rbti-scielo>

Os autores deverão encaminhar à Revista:

Carta ao editor (Cover letter) -A carta deve conter uma declaração de que o artigo é inédito, não foi ou não está sendo submetido à publicação em outro periódico. Os autores também devem declarar que o estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa (CEP) da instituição onde o mesmo foi realizado (ou o CEP de referência) fornecendo o número de aprovação do mesmo e, caso apropriado, uma declaração de que o consentimento informado foi obtido ou sua não obtenção foi aprovada pelo CEP. Se necessário, durante o processo de revisão, os autores podem ser solicitados a enviar uma cópia da carta de aprovação do CEP.

Declaração de Conflito de Interesse - Os autores devem obter o formulário apropriado (disponível aqui) e, depois da assinatura pelos autores, anexá-lo durante o processo de submissão. A Declaração de Conflito de Interesses, segundo Resolução do Conselho Federal de Medicina nº 1595/2000, veda que em artigo científico seja feita promoção ou propaganda de quaisquer produtos ou equipamentos comerciais.

Financiamento - Informações sobre eventuais fontes de financiamento da pesquisa serão requisitadas durante o processo de submissão bem como na página de rosto do artigo.

Transferência de direitos autorais e autorização para publicação - Após aceitação do artigo, uma autorização assinada por todos os autores para publicação e transferência dos direitos autorais à revista deve ser enviada a Revista (disponível aqui).

Informação de pacientes - Para todos os manuscritos que incluem informação ou fotografias clínicas onde os pacientes possam ser identificados individualmente, deve ser enviado termo de consentimento escrito e assinado de cada paciente ou familiar.

Processo de revisão

Todos os artigos submetidos são objeto de cuidadosa revisão. A submissão inicial será inicialmente revisada pela equipe técnica da revista para garantir que a mesma está em acordo com os padrões exigidos pela revista e ao atendimento de todas as normas requeridas para envio dos originais, incluindo os requisitos éticos para experimentos em humanos e animais. Após essa conferência inicial, o artigo poderá ser devolvido aos autores para readequação.

Posteriormente, os manuscritos submetidos para apreciação serão encaminhados ao Editor, que fará uma análise inicial. Aqueles que não apresentarem mérito, que contenham erros significativos de metodologia, ou não se enquadrem na política editorial da revista, serão rejeitados sem processo formal de revisão por pares. O tempo médio para essa resposta é de uma semana.

Após aprovação pelo Editor chefe ou de um dos editores por ele designados, o artigo será encaminhado para avaliação por dois ou mais revisores. Os revisores serão sempre de instituições diferentes da instituição de origem do manuscrito, sendo o anonimato garantido em todo processo editorial. O prazo para a primeira resposta aos autores é de 30 dias apesar de um tempo mais longo ser por vezes necessário. Os editores podem emitir uma das seguintes opiniões: aceite, revisões mínimas, revisões significativas, rejeição com possibilidade de

resubmissão ou rejeição. A taxa de aceitação de artigos é atualmente de 30%. Nos últimos 12 meses, o tempo médio entre submissão a primeira decisão foi de 28 dias.

Após o recebimento dos pareceres dos revisores, os autores terão o prazo de 60 dias para submeter a versão com as modificações sugeridas bem como a resposta ponto a ponto para cada um dos revisores. Os autores podem contactar a revista solicitando extensão desse prazo. Caso essa submissão não ocorra num período de 6 meses o artigo será retirado do banco de dados e uma eventual re-submissão seguirá os trâmites de uma submissão inicial. Após a re-submissão, os editores podem escolher entre enviar o manuscrito novamente para revisão externa ou decidir com base em sua expertise.

As opiniões expressas nos artigos, inclusive as alterações solicitadas pelos revisores, serão de responsabilidade única dos autores.

Ética

Quando relatando estudos em humanos, os autores devem indicar se os procedimentos do estudo estão de acordo com os padrões éticos definidos pelo Comitê responsável por estudos em humanos (institucional ou nacional, se aplicável) e de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, revisada em 2000. Quando se tratar de estudos em animais, os autores devem indicar se as diretrizes institucionais e/ou nacionais para cuidados e uso de animais de laboratório foram seguidas. Em qualquer pesquisa, clínica ou experimental, em humanos ou animais, essas informações devem constar da sessão Métodos.

A preceitos éticos da Revista Brasileira de Terapia Intensiva podem ser encontrados em nosso site ethical statements.

Política antiplágio

Qualquer contribuição à RBTI deve ser original e o manuscrito, ou parte dele, não deve estar em avaliação em qualquer outro periódico. Ainda, os autores não devem submeter um mesmo manuscrito em diferentes idiomas para diferentes periódicos. Os autores devem declarar qualquer potencial publicação que contenha dados ou partes do manuscrito enviado para avaliação do Editor. Os manuscritos enviados a RBTI estão sujeitos a avaliação através de ferramentas para detectar plágio, duplicação ou fraude, e sempre que estas situações forem identificadas, o Editor contactará os autores e suas instituições. Se tais situações forem detectadas, os autores devem preparar-se para uma recusa imediata do manuscrito. Se o Editor não estiver ciente desta situação previamente a publicação, o artigo será retratado na próxima edição da RBTI.

Critérios para autoria

Somente pessoas que contribuíram diretamente para o conteúdo intelectual do artigo devem ser consideradas autoras, de acordo com os critérios:

1. elaborou a ideia inicial e planejou o trabalho ou interpretou os resultados finais OU
2. escreveu o artigo ou revisou sucessivas versões E
3. aprovou a versão final do artigo.

Posições administrativas, coleta de dados e estímulo não são considerados critérios para autoria e, quando cabível, devem constar apenas na sessão de agradecimentos.

Preparo dos manuscritos

Todos os artigos devem incluir:

Página título:

Título completo do artigo

Nomes completos, por extenso, de todos os autores

Afiliação institucional de cada autor (apenas a principal, ou seja, aquela relacionada a instituição onde o trabalho foi produzido). O endereço completo (incluindo telefone, fax e e-mail) do autor para correspondência.

O nome da instituição que deve ser considerada como responsável pelo envio do artigo.

Fonte financiadora do projeto.

Running title - Deve ser fornecido um título alternativo para o artigo, com no máximo 60 caracteres (com espaços). Esse nome deverá constar no cabeçalho de todas as folhas do artigo.

Título de capa - Nos casos em que o título do artigo tenha mais de 100 caracteres (com espaços), deve ser fornecido um título alternativo, com no máximo 100 caracteres (com espaços) para constar da capa da revista.

Resumo e Abstract

Resumo: O resumo deve conter no máximo que 250 palavras, evitando-se ao máximo o uso de abreviaturas. Deve ser estruturado com os mesmos capítulos usados no texto principal (Objetivo, Métodos, Resultados e Conclusão) refletindo acuradamente o conteúdo do texto principal. Quando se tratar de artigos de revisão e relatos de casos o resumo não deve ser estruturado. Para Comentários o resumo não deve exceder 100 palavras.

Abstract: O resumo em inglês deverá ser feito apenas para aqueles artigos submetidos nessa língua. Artigos submetidos em português terão seu resumo traduzido para o inglês pela revista.

Descritores

Devem ser fornecidos seis termos em português e inglês, que definam o assunto do trabalho. Devem ser, obrigatoriamente, baseados no MeSH (Medical SubjectHeadings) da National Library of Medicine, disponíveis no endereço eletrônico: <http://www.nlm.nih.gov/mesh>.

Texto

Os artigos devem ser submetidos em arquivo Word, com letra 12 Times New Roman e espaço duplo, inclusive em tabelas, legendas e referências. Em todas as categorias de artigos, as citações no texto devem ser numéricas, sobrescritas e sequenciais.

Artigos Originais

Os artigos originais são aqueles que trazem resultados de pesquisas. Devem ter no máximo 3.500 palavras no texto, descontados folha de rosto, resumo, tabelas e referências. Artigos com maior número de palavras necessitam ser aprovados pelo editor. O número máximo de autores recomendado é de oito. Caso haja necessidade de incluir mais autores, deve vir acompanhado de justificativa, com explicitação da participação de cada um na produção do mesmo. Artigos originais deverão conter:

Introdução - esta sessão deve ser escrita de forma a se dirigir a pesquisadores sem conhecimento específico na área e deve claramente oferecer - e, se possível, ilustrar - a base para a pesquisa e seus objetivos. Relatos de pesquisa clínica devem, sempre que apropriado, incluir um resumo da pesquisa da literatura para indicar porque o estudo foi necessário e o que o estudo visa contribuir para o campo. Esta sessão deve terminar com uma breve declaração do que está sendo relatado no artigo.

Métodos - Deve incluir o desenho do estudo, o cenário, o tipo de participantes ou materiais envolvidos, a clara descrição das intervenções e comparações, e o tipo de análise usada, incluindo o poder de cálculo, se apropriados.

Resultados - Os resultados devem ser apresentados em sequência lógica e clara. Os resultados da análise estatística devem incluir, quando apropriado, riscos relativo e absoluto ou reduções de risco, e intervalos de confiança.

Discussão - Todos os resultados do trabalho devem ser discutidos e comparados com a literatura pertinente.

Conclusão - Deve discorrer claramente as conclusões principais da pesquisa e fornecer uma clara explicação da sua importância e relevância.

Referências - devem ser ordenadas por sequência de citação no texto e limitar-se a um máximo 40 referências. Ver abaixo normas para elaboração das referências.

Artigos de revisão

O artigo de revisão é uma descrição compreensiva de certo aspecto de cuidado de saúde relevante ao escopo da revista. Deve conter não mais que 4.000 palavras (descontados folha de rosto, resumo, tabelas e referências) e até 50 referências. Devem ser redigidos por autores de reconhecida experiência na área e o número de autores não deve exceder três, salvo justificativa a ser encaminhada a revista. As revisões podem ser sistemáticas ou narrativas. Nas revisões é recomendado haver, também, o capítulo "Métodos" que relaciona as fontes de evidências usadas e as palavras chave usadas para realizar a busca da bibliografia. Revisões sistemáticas da literatura, que contenham estratégia de busca e resultados de forma apropriada, são consideradas artigos originais.

Relato de casos

Relata casos de uma determinada situação médica, especialmente rara, descrevendo seus aspectos, história, condutas, etc., incluindo resumo não estruturado, breve introdução e revisão da literatura, descrição do caso e breve discussão. Deverá ter no máximo 2.000 palavras, com cinco autores e até dez referências.

Comentários

São artigos de opinião escritos por especialistas e lidos pela comunidade médica em geral. Usualmente são feitos a convite dos editores, contudo, os não solicitados são bem-vindos e serão rotineiramente avaliados para publicação. O objetivo do comentário é destacar algo, expandindo os assuntos destacados, e sugerir a sequência. Qualquer declaração deve ser acompanhada por uma referência, mas prefere-se que a lista de referências não exceda a 15. Para a leitura, as sentenças devem ser curtas e objetivas. Usar subtítulos para dividir o comentário em sessões. Devem ser curtos, com no máximo 800 a 1.000 palavras, excluindo o resumo e as referências. O número de autores não deve exceder dois, salvo justificativa.

Cartas ao editor

Comentários em qualquer artigo publicado na revista, cabendo geralmente uma resposta do autor ou do editor. Não é permitida tréplica. Devem ter no máximo 500 palavras e até cinco referências. O artigo da RBTI ao qual a carta se refere deve ser citado no texto e nas referências. Os autores devem também enviar seus dados de identificação e endereço completo (incluindo telefone, fax e e-mail). Todas as cartas são editadas e enviadas para os autores antes da publicação.

Diretrizes

A Revista publica regularmente as diretrizes e recomendações produzidas tanto pela Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB) quanto pela Sociedade Portuguesa de Cuidados Intensivos (SPCI).

Agradecimentos

Os autores devem usar esta sessão para agradecer financiamentos da pesquisa, ajuda de organismos acadêmicos; de instituições de fomento; de colegas ou outros colaboradores. Os autores devem obter permissão de todos os mencionados nos agradecimentos. Devem ser concisos não excedendo a 4 linhas.

Referências

Devem ser atualizadas contendo, preferencialmente, os trabalhos mais relevantes publicados nos últimos cinco anos, sobre o tema. Não devem conter trabalhos não referidos no texto ou não publicados. As referências deverão ser numeradas consecutivamente, na ordem em que são mencionadas no texto e identificadas com algarismos arábicos. A apresentação deverá seguir o formato denominado "Vancouver Style", conforme modelos abaixo. Os títulos dos periódicos deverão ser abreviados de acordo com o estilo apresentado pela National Library of Medicine, disponível em "ListofJournalIndexed in Index Medicus" no endereço eletrônico: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=journals>.

Para todas as referências, citar todos os autores até seis. Quando em número maior, citar os seis primeiros autores seguidos da expressão et al.

Artigos em formato impresso

Dellinger RP, Vincent JL, Silva E, Townsend S, Bion J, Levy MM. Surviving sepsis in developing countries. Crit Care Med. 2008;36(8):2487-8.

Levy MM, Vincent JL, Jaeschke R, Parker MM, Rivers E, Beale R, et al. Surviving Sepsis Campaign: Guideline Clarification. Crit Care Med. 2008;36(8):2490-1.

Artigos em formato eletrônico

Buerke M, Prondzinsky R. Levosimendan in cardiogenic shock: better than enoximone! Crit Care Med [Internet]. 2008 [cited 2008 Aug 23];36(8):2450-1. Available from: <http://www.ccmjournal.com/pt/re/ccm/abstract.00003246-200808000-00038.htm>

Hecksher CA, Lacerda HR, Maciel MA. Características e evolução dos pacientes tratados com drotrecogina alfa e outras intervenções da campanha "Sobrevivendo à Sepse" na prática clínica. Rev Bras Ter Intensiva [Internet]. 2008 [citado 2008 Ago 23];20(2):135-43. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbti/v20n2/04.pdf>

Artigo de Suplemento

Walker LK. Use of extracorporeal membrane oxygenation for preoperative stabilization of congenital diaphragmatic hernia. Crit Care Med. 1993;21 (Suppl. 1):S379-S380.

Livro

Doyle AC. Biological mysteries solved. 2nd ed. London: Science Press; 1991.

Capítulo de livro

Lachmann B, van Daal GJ. Adult respiratory distress syndrome: animal models. In: Robertson B, van Golde LM. Pulmonary surfactant. 2nd ed. Amsterdam: Elsevier; 1992. p. 635-66.

Resumo publicado

Varvinski AM, Findlay GP. Immediate complications of central venous cannulation in ICU [abstract]. CritCare. 2000;4(Suppl 1):P6.

Artigo "In press"

Giannini A. Visiting policies and family presence in ICU: a matter for legislation? Intensive Care Med. In press 2012.

Tabelas e figuras

Todas as figuras e tabelas devem ser numeradas e mencionadas no texto na ordem que são citadas. Tabelas e figuras devem ser colocadas ao final do texto, após as referências, uma em cada página, sendo as últimas idealmente feitas em Microsoft Excel®, Tif ou JPG com 300 DPI. Figuras que necessitem melhor resolução podem ser submetidas em arquivos separados. Figuras que contenham textos devem vir em arquivos abertos para que possam ser traduzidas. Caso isso não seja possível, o autor se responsabilizará pela tradução.

As grandezas, unidades e símbolos utilizados nas tabelas devem obedecer a nomenclatura nacional. As figuras devem vir acompanhadas de legenda explicativa dos resultados, permitindo a compreensão sem a consulta do texto.

A legenda das tabelas e figuras deve ser concisa, porém autoexplicativa, permitindo a compreensão sem a consulta do texto. As unidades de medida devem vir no corpo da tabela e os testes estatísticos indicados na legenda.

Fotografias de cirurgia e de biópsias, onde foram utilizadas colorações e técnicas especiais, serão consideradas para impressão colorida, sendo o custo adicional de responsabilidade dos

autores. Se as ilustrações já tiverem sido publicadas, deverão vir acompanhadas de autorização por escrito do autor ou editor.

A reprodução de figuras, quadros, gráficos e ou tabelas que não de origem do trabalho, devem mencionar a fonte de onde foram extraídas.

Abreviaturas e siglas

O uso de abreviaturas deve ser evitado no título do trabalho, no resumo e no título das tabelas e figuras. Seu uso deve ser minimizado em todo o texto. Devem ser precedidas do nome completo quando citadas pela primeira vez no texto. No rodapé das figuras e tabelas devem ser discriminados o significado das abreviaturas, símbolos e outros sinais.

Envio do manuscrito

Os artigos deverão ser submetidos eletronicamente no endereço:
<http://mc04.manuscriptcentral.com/rbti-scielo>.

ADAPTAÇÃO E VALIDAÇÃO BRASILEIRA DO *MURINE SEPSIS SCORE (MSS)*

Larissa Rodrigues Cardoso ¹; Daniel Barba Cavalcanti ¹; Marina Inês de Oliveira Prado ¹; Daniel Badauê-Passos Jr.; Patrícia Rabelo dos Santos ¹

1: Universidade Federal de Sergipe (UFS), São Cristóvão, Sergipe, Brasil.

Correspondência para: Patricia Rabelo dos Santos, Departamento de Fisiologia, Universidade Federal de Sergipe. Av. Marechal Rondon, s/n. São Cristóvão, SE, Brasil. CEP: 49100-000. E-mail: patricia.rabelo7@gmail.com .

Instituição responsável pelo envio do artigo: Universidade Federal de Sergipe (UFS)

Título alternativo: Hipotireoidismo gestacional e resposta à sepse na prole.

FONTES DE AUXÍLIO À PESQUISA

Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPQ)

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores não têm quaisquer conflitos reais ou potenciais de interesse ou interesses financeiros para declarar concorrentes

RESUMO

Introdução: Estudos pré-clínicos envolvendo modelos animais de sepse são utilizados amplamente em todo Brasil, no entanto, não há ainda, em português brasileiro, um sistema de escore para a avaliação da condição clínica de animais submetidos a modelos de sepse, como o *Murine Sepsis Score (MSS)*. **Objetivos:** Adaptar e validar o MSS para o português brasileiro. **Métodos:** Foram utilizados 78 camundongos da linhagem Swiss (6-9 semanas) para a indução da sepse por ligação e perfuração do ceco. A gravidade da sepse foi avaliada por meio da versão do MSS inicialmente traduzida e adaptada para o português brasileiro durante o tempo experimental por duas duplas de avaliadores. Em seguida o estudo psicométrico da Versão Brasileira do MSS (VB – MSS) foi realizado. Estimou-se a confiabilidade através do alfa (α) de Cronbach e coeficiente de correlação intra-classe (CCI). A validade foi estimada pela construção da curva ROC e quantificação da área sob a curva (AUC). **Resultados:** A VB- MSS apresentou excelentes consistência interna (α de Cronbach = 0,945), confiabilidade interavaliadores [CCI Escore Geral = 0,922 (IC de 95%: 0,911 – 0,932)], poder discriminatório, AUC (IC 95%) = 0,921 (0,878 – 0,965), $p < 0,001$ e grande responsividade. O escore geral e por item estão relacionados à probabilidade de sobrevida ($p < 0,05$). O escore de 4,75 é o ponto cut off. **Conclusão:** A VB-MSS possui ótima performance discriminatória, é altamente confiável, replicável e válida para ser utilizada em países de língua portuguesa para avaliação do status clínico de animais sépticos.

Palavras-chave: Sepse; Escore; Choque Séptico; Modelo Animal; Camundongo; Ética Animal

Keywords: Sepsis; Score; Septic shock; Animal model; Mice; Animal ethics

1 INTRODUÇÃO

Hipócrates (460-377 AD), já fazia alusão à sepse quando utilizou o termo “ferida putrefata” para figurar as suas manifestações clínicas ¹. E há pelo menos 80 anos modelos experimentais de animais foram criados e aperfeiçoados para investigar o desenvolvimento, o manejo e o tratamento da sepse ² e eses foram elucidativos em diversas esferas.

Atualmente, sepse é um dos principais problemas de saúde, a cada ano mata um em cada quatro pacientes, sendo encontrado prevalência maior em alguns estudos ³. No Brasil destacou que a sepse é o maior problema de saúde pública nas Unidades de Terapia Intensiva (UTI's), com alta taxa de morbidade, mortalidade (SILVA et al., 2004; SOGAYAR et al., 2008), gerando causa elevado gasto público, já que pacientes com sepse tem custado 6 vezes mais do que pacientes sem sepse em UTI ⁴

Os modelos animais que tentam imitar as complexidades da sepse em ambiente de laboratório produziram novas ideias sobre os mecanismos fisiopatológicos e moleculares desta doença. Diante disso, elevaram pedidos para um exame mais atento/detalhado dos modelos animais convencionais de sepse ⁵.

O tratamento de pacientes sépticos depende muito do monitoramento de sinais vitais e pacientes com maior risco de morte podem ser identificados através de escores de alerta precoce, visualizados no SOFA (*Simplified Acute Physiology Score*) e o qSOFA (*quick Simplified Acute Physiology Score*). Há também protocolos mais utilizados em pacientes na UTI (Unidade de Terapia Intensiva) como o APACHE (*Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation*) ⁶ para seguimento clínico.

Nos últimos anos se utiliza o sistema de indução por CLP (ligadura e punção do ceco) para indução de sepse moderada em animais. Surgiu então em 2014 o *Murine Sepsis Score* que é uma escala clínica que avalia a sobrevida e a gravidade da sepse por Shrum et al (2014) em animais sépticos por CLP, e também surgiu em modelo de indução de sepse por pneumonia o

modelo de M-CASS (mouse clinical assessment score for sepsis), por Huet et al. (2013), escore clínico por eles desenvolvido e validado, mas com certa subjetividade de avaliação.

No Brasil, não existe um escore clínico produzido ou adaptado/validado para o acompanhamento do quadro clínico de animais submetidos a modelos de sepse, como o *Murine Sepsis Score (MSS)*. Portanto, buscou-se traduzir, adaptar e validar o *Murine Sepsis Score (MSS)* para o português brasileiro utilizando um modelo experimental de sepse polimicrobiana em camundongos.

MATERIAL E MÉTODOS

Animais

Foram utilizados no experimento camundongos machos heterogênicos da linhagem Swiss (6-9 semanas), provenientes do Biotério do Laboratório de Neuroendocrinologia Básica e Comportamental (LANBAC) da Universidade Federal de Sergipe (UFS) e mantidos em ambiente com temperatura ($23 \pm 2^{\circ}\text{C}$) e ciclo claro/escuro (12h/12h) controlados. Todos os animais tiveram acesso à alimentação por livre demanda, assim como a ingesta hídrica, durante o tempo experimental.

Aspectos éticos

Todos os procedimentos foram submetidos à apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa com Animais (CEPA) da UFS e aprovado sob o protocolo de nº 44/2015. Todo o grupo envolvido esteve ciente: da lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008 (Lei Arouca), das normas e princípios éticos da Diretriz Brasileira para o Cuidado e a Utilização de Animais para Fins Científicos e Didáticos (DBCA, 2016), das Diretrizes da Prática de Eutanásia (2018), criada pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), das normas e princípios éticos da *International Guiding Principles for Biomedical Research Involving Animals*.

O modelo experimental da sepse

Para a indução da sepse foi utilizado um modelo proposto por Shrum et al. (2014)⁷, que consiste em uma perfuração e ligação do ceco, chamado CLP (*Cecal Ligation Puncture*). Os animais foram inicialmente anestesiados (Quetamina (100 mg/kg e xilazina 15 mg/kg de massa corpórea). Após tricotomia e assepsia local, uma incisão de 1 centímetro na região abdominal para acesso à cavidade peritoneal. O ceco foi exteriorizado, obstruído e ligado com um fio de nylon estéril (4.0) na região correspondente a 50% do ceco, abaixo da válvula ileocecal. Em seguida, para indução de sepse moderada foi realizada uma única perfuração, transpassou-se o ceco com agulha estéril 22 gauge⁸. Logo após, o ceco foi levemente comprimido, até ser observado extravasamento do conteúdo fecal e, em seguida, recolocado na cavidade abdominal⁹. O abdome foi suturado com agulha de nylon (4.0) e, na sequência receberam uma reposição volêmica com 1 mL de salina estéril (37°C) por via subcutânea. No grupo controle (Sham) houve a exteriorização do ceco, sem ligação e/perfuração, recolocando-o na cavidade abdominal após seu manuseio. A constituição dos grupos foi feita de maneira randomizada por pesquisador que não esteve envolvido na coleta de dados.

Tradução e adaptação do MSS para o português brasileiro

Criado e validado Shrum e colaboradores (2014), o *Murine Sepsis Score (MSS)*, avalia a gravidade da sepse induzida pela administração intraperitoneal de suspensão fecal (*fecal slurry*). O MSS contempla sete variáveis clínicas (i. aparência; ii. nível de consciência; iii. atividade; iv. resposta a estímulos; v. olhos; vi. frequência respiratória; vii. qualidade respiratória), cada uma com uma escala de pontuação de 0 a 4. A partir da soma de pontos de cada critério chega-se ao escore final do animal, podendo assumir valores entre 0 e 28 pontos.

A adaptação transcultural do *MSS* para o português brasileiro baseou-se nas etapas propostas por Beaton et al. (2000) (tradução, síntese, retrotradução, revisão e teste da versão final).

Tradução:

Inicialmente, para evitar discrepâncias, ambiguidades e/ou descontextualizações foram utilizados três tradutores denominados T1, T2 e T3. Cada um responsável por uma tradução de forma independente, produzindo uma VB-MSS. Eles foram responsáveis por evitar falhas no tradução da versão original do *MSS*¹⁰, escrita em inglês, e produzir, cada um, a sua versão no português brasileiro. O T1 foi um pesquisador *in locus* (T1) com domínio da língua inglesa e vasta experiência em pesquisa experimental. O T2 foi um professor de língua inglesa experiente, não considerado pesquisador ou acadêmico, para assim perceber as particularidades linguísticas que poderiam ser despercebidos por tradutores com influência técnica científica-biológica. O T3 foi um mestrando da área biológica, com razoável experiência em pesquisa experimental e proficiência plena em língua inglesa, adequados para a tradução.

Síntese:

Juntamente com um pesquisador a parte das três etapas de tradução, os tradutores em posse das 3 em português brasileiro, conduziram a síntese e a produção do intitulado ‘Versão Brasileira (VB) do *Murine Sepsis Score* (VB – *MSS*)’ (Quadro 1)

Retrotradução

A fim de testar a consistência interna e compatibilidade de conteúdo entre as versões, após a síntese, a VB – *MSS* foi retrotraduzida do português para o inglês. Foi responsável um outro tradutor blindado, sem contato com os processos anteriores de tradução.

Revisão

Para fazer a constatação da equivalência entre a VB-MSS e o MSS, uma equipe de pesquisadores e tradutores das versões, analisaram a proposta da escala traduzida sob a perspectiva semântica, idiomática e conceitual. Após a avaliação e sem grandes modificações, a versão foi aprovada.

Teste da VB – MSS

Durante a avaliação do quadro clínico pela VB-MSS os animais foram mantidos dentro das gaiolas, mas sem tampas, para melhor visualização. O monitoramento foi realizado por duas duplas de investigadores que se alternaram durante o tempo experimental, blindados aos grupos experimentais. Cada avaliação de examinador foi protegida em relação à avaliação do parceiro. As avaliações foram realizadas 1h antes da indução da sepse, a cada 6h após a cirurgia durante 24h e, após isso, a cada 24h durante 7 dias. Assim, o escore geral e por item da VB-MSS, de cada investigador, para cada animal ao longo do tempo foram computados para posterior estudo de variáveis psicométricas, a saber: medidas de confiabilidade, validade e responsividade ¹¹.

Análise estatística

Tal como a escala original do MSS ¹⁰, a intitulada Versão Brasileira do *Murine Sepsis Score* (VB – MSS) é constituída por 7 variáveis clínicas a serem avaliadas, cada variável assumiu valores de 0 a 4. A confiabilidade da escala foi avaliada por meio do cálculo da consistência interna e da confiabilidade interavaliador. A consistência interna entre as sete variáveis da VB-MSS foi avaliada pelo coeficiente alfa (α) de *Cronbach*. Adicionalmente, retirando-se os itens da escala, um a um, o α de *Cronbach* foi recalculado com o objetivo de identificar os itens mais discrepantes. A medida de confiabilidade interavaliadores foi quantificada tanto para o escore geral como para os itens individuais da escala, através do Coeficiente de Correlação Intra-classe (CCI). Para tanto, foram comparadas as pontuações

dadas por cada avaliador das duas duplas, independentemente, para cada animal (Sham e Sepsis), nos tempos experimentais pré determinadas (1 hora antes da indução da sepsis, 6, 12, 18, 24, 48, 72, 96, 120, 144, 168 horas após a indução).

Para investigar a capacidade da VB – MSS em diferenciar animais sham de sépticos, bem como detectar diferenças na gravidade da sepsis entre os grupos de animais desse estudo foi utilizado a curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*), curva de Característica de Operação do Receptor. Ademais, é definido uma área dentro da ROC a AUC (*AUC*, do inglês, *Area Under the Curve*) através da qual avaliação poder discriminatório da escala em prever a sobrevivência ao final das 24 horas. Traçado a curva ROC, dois pontos escolhidos α e β correspondentes, respectivamente, a sensibilidade e especificidade, foram utilizados pela expressão algébrica $y = 1 - (\alpha + \beta)$ significando o Índice de Youden (*Youden Index*). Assim, com base nas coordenadas da curva ROC, calculou-se o melhor *Youden Index*, aquele cujo valor mais se aproxima do 1. Este representou a menor proporção de erros de discriminação, e por meio desse índice obteve-se a pontuação da escala que utilizou-se como ponto de *cut off*¹².

Para verificar a capacidade da VB - MSS de detectar as mudanças do estado de sepsis do animal durante o experimento, foi utilizado o coeficiente de responsividade (CR). O teste foi o resultado entre a subtração do escore médio basal, o escore 24 horas pós cirurgia, dividido pelo desvio padrão (DP) da média do escore em condições basais. Os coeficientes foram interpretados à luz da faixa de referência proposta por *Wright et al (1997)*, onde foram definidos intervalo de pequena responsividade quando o valor é $< 0,2$; valores entre 0,5 e 0,8 indicam moderada responsividade e ; valores $> 0,8$ grande responsividade.

Para registro dos dados e posterior análise estatística foram utilizados os programas SPSS versão 22.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL).

RESULTADOS

Medidas de Confiabilidade

Para verificação da consistência interna dos itens presentes na VB-MSS, foi utilizado o coeficiente alfa (α) de Cronbach (Tabela 1). No geral, os sete itens foram considerados com consistência excelente (α de Cronbach = 0,945). Após a retirada dos itens, um a um, verificou-se participação uniforme (α de Cronbach entre 0,928-0,939). Mas pode ser observado que com a retirada do item ‘Resposta a Estímulos’ da análise, obteve-se o maior coeficiente: 0,951, demonstrando, assim, que esse foi o item que menos contribuiu para o constructo.

Para estimar o grau de variabilidade de respostas das duplas de observadores (confiabilidade interavaliadores), foi utilizado o CCI (coeficiente de correlação intraclasse). Na Tabela 2 estão os valores de CCI para o escore clínico geral e para cada item da escala, individualmente. Foi obtido uma excelente confiabilidade interavaliadores para o escore clínico geral [CCI_{Escore Geral} = 0,922 (IC de 95%: 0,911 – 0,932)]. Para as variáveis de análise ‘Atividade’, ‘Aparência’, ‘Nível de Consciência’, ‘Olhos’, ‘Frequência Respiratória’ o CCI foi indicativo de boa confiabilidade [CCI_{Atividade} = 0,882 (IC de 95%: 0,866 - 0,897); CCI_{Aparência} = 0,742 (IC de 95%: 0,709 - 0,772); CCI_{Nível de Consciência} = 0,829 (IC de 95%: 0,805 - 0,849); CCI_{Olhos} = 0,829 (IC de 95%: 0,805 - 0,849) e CCI_{Frequência Respiratória} = 0,845 (IC de 95%: 0,824 - 0,864)]. Já as variáveis ‘Qualidade Respiratória’ e ‘Resposta a estímulos’ apresentaram índice moderado [CCI_{Qualidade Respiratória} = 0,705 (IC de 95%: 0,668 - 0,738); CCI_{Resposta a Estímulos} = 0,477 (IC de 95%: 0,421 - 0,530)].

Medida de Validade

Para verificar o poder discriminatório da versão traduzida do MSS em prever aqueles animais que tendem à morte em 24 horas, uma curva de Característica de Operação do Receptor

(ROC- Receiver Operating Characteristic) foi construída (Figura 1). A área sob a curva (AUC – Area Under the Curve) (com intervalo de confiança de 95%) calculada foi 0,921 (0,878 – 0,965) com valor de $p < 0,0001$, sugerindo que a versão traduzida do MSS possui um excelente poder discriminatório.

Para estimar o *cutoff* indicativo de menor proporção de erro em classificar os animais que progridem para óbito em 24h subsequentes a uma avaliação, o critério adotado foi o cálculo do índice de Youden, a partir das coordenadas de sensibilidade e especificidade da curva ROC. O VB – MSS de 4,75 (Índice de Youden = 0,74) foi selecionado como melhor ponto *cutoff* para animais que progridem para morte nas 24 h subsequentes uma avaliação: com uma sensibilidade $\pm 95\%$ C.I. de 0,951 e especificidade ($\pm 95\%$ C.I.) de 0,79.

Medida de Responsividade

Para o cálculo da capacidade da VB-MSS para detectar as mudanças do quadro de gravidade dos animais Sépticos e Sham, dividiu-se a diferença entre as médias dos escores totais dos animais, no tempo 0 e 24 horas após a cirurgia, pelo desvio padrão dos animais antes da cirurgia (Tabela 3). A VB-MSS apresenta grande responsividade, com valor de 1,24 para comparações de animais Sham (entre 0 e 24 horas após a cirurgia) e valor de 39,28 para comparação dos animais sépticos nos mesmos tempos experimentais.

DISCUSSÃO

Em estudos pré-clínicos envolvendo modelos animais de sepse, existem poucas escalas validadas com o objetivo de auxiliar o pesquisador no acompanhamento do quadro clínico dos animais, bem como na avaliação de gravidade e predição de sobrevida. No mundo, é uma crescente a preocupação com a bioética das pesquisas. O interesse no assunto sepse aumentou,

trazendo visibilidade para os estudos em animais e humanos, assim, surgiu a demanda de sistemas de pontuação para avaliação da dor e gravidade de doença em camundongos. O M-CASS (*mouse clinical assessment score for sepsis*) foi um modelo utilizado para descrever um sistema de pontuação clínica para prever com precisão a morte e evitar um sofrimento desnecessário para os animais experimentais. Para conseguir isso, a observação sintomática foi escolhido em modelo com animais sépticos (pneumonia induzida por *K. pneumoniae* e injeção ip de LPS) ¹³. E o MSS (*Murine Sepsis Score*) envolve a observação de sete componentes: aparência, nível de consciência, atividade, resposta ao estímulo, olhos, frequência respiratória e qualidade respiratória. A pontuação estabelecida no MSS é a média desses sete componentes ⁵.

Já no Brasil, não há nenhum escore em português brasileiro que norteie as pesquisas impedindo a morte como ainda de ser usada como um ponto final em estudos de sepse em animais. Baseado nesta carência de um sistema de pontuação de confiança para o acompanhamento dos animais submetidos a modelos de sepse o Murine Sepsis Score (MSS), bastante utilizado no contexto internacional de pesquisa, foi traduzido, adaptado e validado para o português brasileiro ⁵.

Para a validação da escala para o português brasileiro, foi realizado uma criteriosa tradução, retrotradução e síntese das versões traduzidas. Após isso, foram utilizadas variáveis psicométricas semelhantes às utilizadas para validar a versão original, particularmente a validade, confiabilidade e responsividade.

A utilização de sistemas de pontuação para acompanhamento do quadro clínico dos animais ainda permitem um manejo mais ético, objetivo e reproduzível dos animais em estudo, podendo sucumbir a utilização da eutanásia em vez de agravamento do sofrimento ¹³.

Para se estimar a confiabilidade de um estudo, usa-se amplamente o α de Cronbach, que é a medida objetiva de confiabilidade (consistência interna) dos itens de um questionário. Como a medida de α de Cronbach é uma propriedade das pontuações em um teste de uma coorte específica é importante que ela seja estimada toda vez que for usada em diferentes coortes de estudo ¹⁴. Foi demonstrado que a VB-MSS possui índices excelentes de consistência interna ($\alpha = 0,945$), semelhante aos obtidos por Shrum et al. (2014) na versão original em inglês $\alpha = 0,92$. Os erros de medição podem afetar a análise estatística, interpretação e a discussão de um trabalho, portanto, é importante avaliar a quantidade de tal erro, calculando o coeficiente de correlação intraclasse (CCI), ou seja, medindo a confiabilidade interavaliador ¹⁵. O CCI do presente estudo possui confiabilidade interavaliador excelente (CCI = 0,92; Intervalo de Confiança de 95%: 0,91 - 0,93), similares aos obtidos por Shrum et al. (2014) (CCI = 0,96 com IC de 95%: 0,92 – 0,98).

Diante dos valores obtidos com o α de Cronbach e o CCI, avalia-se que a VB-MSS possui alta confiabilidade em avaliações realizadas por avaliadores diferentes, e constitui uma escala homogênea para avaliação da gravidade da sepse. Ou seja, a VB-MSS é uma escala de excelente reprodutibilidade e objetividade.

De forma pioneira, foi retirado item por item da escala e em seguida avaliado as alterações dos coeficientes de confiabilidade. Observamos que, após a exclusão do item 'Resposta a estímulos', o α de Cronbach passou de 0,94 para 0,95, ou seja, houve melhora na confiabilidade do instrumento. Isto pode ser devido a uma inconsistência e/ou subjetividade do item que alterou, de forma limitada, a consistência interna da escala. A avaliação de 'Resposta a estímulos' foi realizada através da produção de um estímulo sonoro proveniente da batida de duas barras metálicas do lado externo da caixa e de acordo com a reação do animal foi lhe atribuído uma pontuação que pode ser no mínimo '1'. Analisamos como viés da avaliação deste quesito, a subjetividade do entendimento de 'Resposta a estímulos' por cada avaliador, se seria

a movimentação da cabeça em direção à fonte sonora ou presença de uma reação de sobressalto do animal ou apenas o piscar de olhos, entre outros.

As recentes descobertas demonstram que o MSS é o mais útil dos sistemas de pontuação para distinguir entre os modelos de CLP moderada e grave e para prever a morte na sepse por CLP de camundongo ¹⁶. Apesar disso, M-CASS foi efetivo em prever a morte, mas foi mais variável que os outros escores para diferenciar a gravidade da doença em camundongos sépticos.

No entanto, apesar de todo avanço, entende-se que algumas das limitações enfrentadas por estudos comportamentais e escalas de observação podem incluir tendência a manipulação ou a estimulação dos animais limitando a classificação dos componentes pela subjetividade.

Ademais, a utilidade do M-CASS e do MSS deve ser validada também em estudos que empreguem modelos mais leves de CLP e com administração de antibióticos, a fim de determinar a ampla aplicabilidade desses sistemas de pontuação como marcadores substitutos de morte em estudos CLP ¹⁶.

Assim como no estudo de Shrum et al. (2014) e Mai et al. (2018), a AUC (IC de 95%) foi calculada a partir da curva ROC gerada e apresentou o valor de 0,92 (0,87 – 0,96), sugerindo excelente poder discriminatório da VB-MSS. No estudo de Mai et al. (2018), a AUC foi de 0,88 (95% de IC: 0,77-0,99), também considerada com excelente poder discriminatório. No artigo de Shrum et al. (2014), também houve excelente poder discriminatório, AUC = 0,82 (0,752 - 0,898).

Por Shrum et. al (2014) o índice do MSS de 3 (escore de Youden de 0,61) foi selecionado como ponto de corte para camundongos que progrediram para sepse grave sensibilidade (\pm 95% CI) e a especificidade (\pm 95% IC) deste escore foi 57% (47-67%) e 100% (82-100%), respectivamente. Neste estudo para diferenciar os animais que possuem melhor sobrevivência dos que estão progredindo para a morte o escore foi de 4,75 (Índice Youden de 0,74) para

camundongos que progridem para óbito dentro de 24 horas, com a menor proporção total de erros (95% de sensibilidade e 79% de especificidade). Pode-se confirmar que a VB-MSS é um instrumento válido para prever o desfecho do animal em 24 horas e, portanto, possui ótima performance discriminatória.

Assim, em consonância com os autores Shrum et. al (2014), Mai et. al (2018), Huet et.al (2013) e Langford et al. (2010) , as escalas clínicas que objetivam avaliar e propor alternativa a morte como último desfecho à sepse viabilizam a diminuição do sofrimento do animal, sendo uma alternativa eficaz, acessível, mais aceitável do ponto de vista ético.

Para análise da competência do teste em detectar pequenas mudanças ocorridas na amostra foi proposto o teste da confiabilidade da amostra. A VB-MSS demonstrou grande capacidade em detectar mudanças mínimas, porém significativas, no quadro clínico, tanto dos animais submetidos ao modelo de sepse por CLP (coeficiente = 39,580) quanto dos animais falso-operados Sham (coeficiente = 1,24).

CONCLUSÃO

O estudo psicométrico da Versão Brasileira do MSS (VB-MSS) demonstrou que a escala é altamente confiável, replicável e válida para ser utilizada no acompanhamento de animais submetidos à sepse. Além disso, possui ótima performance discriminatória para prever o desfecho do animal nas 24h subsequentes a uma avaliação. Assim, sua pontuação pode ser utilizada como um desfecho alternativo para estudos envolvendo modelos animais de sepse, permitindo comparações mais padronizadas entre os estudos, e, ao mesmo tempo, despontando como uma alternativa eticamente mais aceitável.

REFERÊNCIAS

1. Angus, D. C. & van der Poll, T. Severe Sepsis and Septic Shock. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1208623> (2013). doi:10.1056/NEJMra1208623
2. Clowes, G. H. *et al.* Observations on the pathogenesis of the pneumonitis associated with severe infections in other parts of the body. *Ann. Surg.* **167**, 630–650 (1968).
3. Rhodes, A. *et al.* Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* **43**, 304–377 (2017).
4. Sogayar, A. M. C. *et al.* A Multicentre, Prospective Study to Evaluate Costs of Septic Patients in Brazilian Intensive Care Units: *PharmacoEconomics* **26**, 425–434 (2008).
5. Shrum, B. *et al.* A robust scoring system to evaluate sepsis severity in an animal model. *BMC Res. Notes* **7**, 233 (2014).
6. Bone, R. C. *et al.* Definitions for Sepsis and Organ Failure and Guidelines for the Use of Innovative Therapies in Sepsis. *Chest* **101**, 1644–1655 (1992).
7. Wichterman, K. A., Baue, A. E. & Chaudry, I. H. Sepsis and septic shock—A review of laboratory models and a proposal. *J. Surg. Res.* **29**, 189–201 (1980).
8. Sônego, F. *et al.* MyD88-, but Not Nod1- and/or Nod2-Deficient Mice, Show Increased Susceptibility to Polymicrobial Sepsis due to Impaired Local Inflammatory Response. *PLoS ONE* **9**, (2014).
9. Rittirsch, D., Huber-Lang, M. S., Flierl, M. A. & Ward, P. A. Immunodesign of experimental sepsis by cecal ligation and puncture. *Nat. Protoc.* **4**, 31–36 (2009).
10. Shrum, B. *et al.* A robust scoring system to evaluate sepsis severity in an animal model. *BMC Res. Notes* **7**, 233 (2014).
11. Deyo, R. A., Diehr, P. & Patrick, D. L. Reproducibility and responsiveness of health status measures. Statistics and strategies for evaluation. *Control. Clin. Trials* **12**, 142S-158S (1991).
12. Youden, W. J. Index for rating diagnostic tests. *Cancer* **3**, 32–35 (1950).

13. Huet, O. *et al.* Ensuring Animal Welfare While Meeting Scientific Aims Using a Murine Pneumonia Model of Septic Shock. *Shock* **39**, 488–494 (2013).
14. Dhillon, H. K. *et al.* Exploratory and Confirmatory Factor Analyses for Testing Validity and Reliability of the Malay Language Questionnaire for Urinary Incontinence Diagnosis (QUID). *Open J. Prev. Med.* **04**, 844 (2014).
15. Shrout, P. E. & Fleiss, J. L. Intraclass Correlations : Uses in Assessing Rater Reliability. 9
16. Mai, S. H. C. *et al.* Body temperature and mouse scoring systems as surrogate markers of death in cecal ligation and puncture sepsis. *Intensive Care Med. Exp.* **6**, (2018).

Quadro 1: Versão Brasileira (VB) do *Murine Sepsis Score* (VB-MSS)

ATIVIDADE	
	0 - Quantidade normal de atividade. Camundongo faz alguma das seguintes atividades: se alimenta, bebe, escala, corre ou luta.
	1 - Atividade levemente suprimida. Camundongo ainda se locomove no fundo da gaiola.
	2 - Atividade suprimida. Camundongo estacionário com movimentos investigativos ocasionais.
	3 - Nenhuma atividade. Camundongo totalmente estacionário.
	4 - Nenhuma atividade. Camundongo apresenta tremores, particularmente nos membros posteriores.
APARÊNCIA FÍSICA	
	0 - Pelagem uniforme rente ao corpo
	1 - Tufos em piloereção
	2 - Maior parte do dorso em piloereção
	3 - Piloereção pode ou não estar presente, mas o camundongo está com o dorso curvado e aspecto corporal avolumado.
	4 - Piloereção pode ou não estar presente, mas o camundongo parece raquítico.
NÍVEL DE CONSCIÊNCIA	
	0 - Camundongo está ativo
	1 - Camundongo está ativo, mas evita levantar sobre patas traseiras
	2 - A atividade do camundongo está notadamente lenta. O camundongo ainda se locomove.
	3 - Atividade está prejudicada. Camundongo apenas se move quando provocado. Movimentos ocorrem com tremores.
	4 - Atividade gravemente prejudicada. Camundongo permanece parado quando provocado, com possíveis tremores.
RESPOSTA A ESTÍMULOS	
	0 - Camundongo responde imediatamente a estímulo auditivo ou toque.
	1 - Resposta ausente ou lenta a estímulo auditivo; resposta forte ao toque (move-se para escapar)
	2 - Resposta ausente a estímulo auditivo; resposta moderada ao toque (move-se poucos passos)
	3 - Resposta ausente a estímulo auditivo; resposta leve ao toque (sem locomoção)
	4 - Resposta ausente a estímulo auditivo. Pequena ou nenhuma resposta ao toque. Ausência de reflexo postural.
OLHOS	
	0 - Abertos
	1 - Olhos não estão completamente abertos, possivelmente com secreções.
	2 - Menos da metade dos olhos fechados, possivelmente com secreções.
	3 - Metade ou mais da metade dos olhos fechados, possivelmente com secreções.
	4 - Olhos completamente fechados ou esbranquiçados.
FREQUÊNCIA RESPIRATÓRIA	

	0 - Respiração rápida, própria de camundongo.
	1 - Frequência respiratória com discreta redução (frequência não quantificável visualmente).
	2 - Frequência respiratória modernamente reduzida (frequência na faixa superior do que se pode quantificar visualmente)
	3 - Frequência respiratória severamente reduzida (frequência facilmente contável visualmente em intervalos de 0,5 s).
	4 - Frequência respiratória extremamente reduzida (>1 s entre movimentos respiratórios)
QUALIDADE DA RESPIRAÇÃO	
	0 - Normal
	1 - Curtos períodos de respiração dificultosa
	2 - Respiração dificultosa, não agônica
	3 - Respiração dificultosa entremeada por respiração agônica
	4 - Respiração agônica

Observações: _____

Versão Original publicada:

Shrum, B. et al. A robust scoring system to evaluate sepsis severity in an animal model. **BMC Research Notes** 2014, 7:233

Tabela 1: Avaliação da consistência interna dos 7 itens da versão traduzida para o português brasileiro do *Murine Sepsis Score (MSS)*.

Coefficiente α de Cronbach	Nº total de itens da Escala	Item retirado
0,945	7	Nenhum
0,939	6	Qualidade Respiratória
0,932	6	Frequência Respiratória
0,951	6	Resposta a Estímulos
0,930	6	Olhos
0,929	6	Nível de Consciência
0,944	6	Aparência
0,928	6	Atividade

Análise estatística: Coeficiente α de Cronbach. Valor de α de Cronbach entre 0,7 e 0,79 foi considerado como “satisfatório”, entre 0,8 e 0,89 foi considerado “bom” e maior do que 0,9 foi considerado excelente (LIU et al., 2018).

Tabela 2: Coeficientes de Correlação Intraclasse (CCI) do Tipo 3 (IC de 95%) para o Escore Geral e itens isolados da versão traduzida para o português brasileiro do *Murine Sepsis Score (MSS)*.

Item da Escala	CCI (IC de 95%)	F-Statistics			
		F	df1	df2	p
Escore Geral	0,922 (0,911 - 0,932)	24,779	767	768	< 0,0001 ****
Atividade	0,882 (0,866 - 0,897)	15,995	783	784	< 0,0001 ****
Aparência	0,742 (0,709 - 0,772)	6,763	785	786	< 0,0001 ****
Nível de Consciência	0,829 (0,805 - 0,849)	10,676	780	781	< 0,0001 ****
Olhos	0,829 (0,805 - 0,849)	14,090	783	784	< 0,0001 ****
Resposta a Estímulos	0,477 (0,421 - 0,530)	2,826	781	782	< 0,0001 ****
Frequência Respiratória	0,845 (0,824 - 0,864)	11,906	781	782	< 0,0001 ****
Qualidade Respiratória	0,705 (0,668 - 0,738)	5,773	783	784	< 0,0001 ****

Análise estatística: Coeficiente de Correlação intraclasse. (****) $p < 0,0001$. Valores de CCI menores que 0,5 atribuiu-se à escala uma confiabilidade interavaliadores pobre; entre 0,5 e 0,75, confiabilidade moderada; de 0,75 a 0,9, confiabilidade boa; e para valores de CCI maiores que 0,9 atribuiu-se uma confiabilidade interavaliadores excelente (JENSEN et al., 2017).

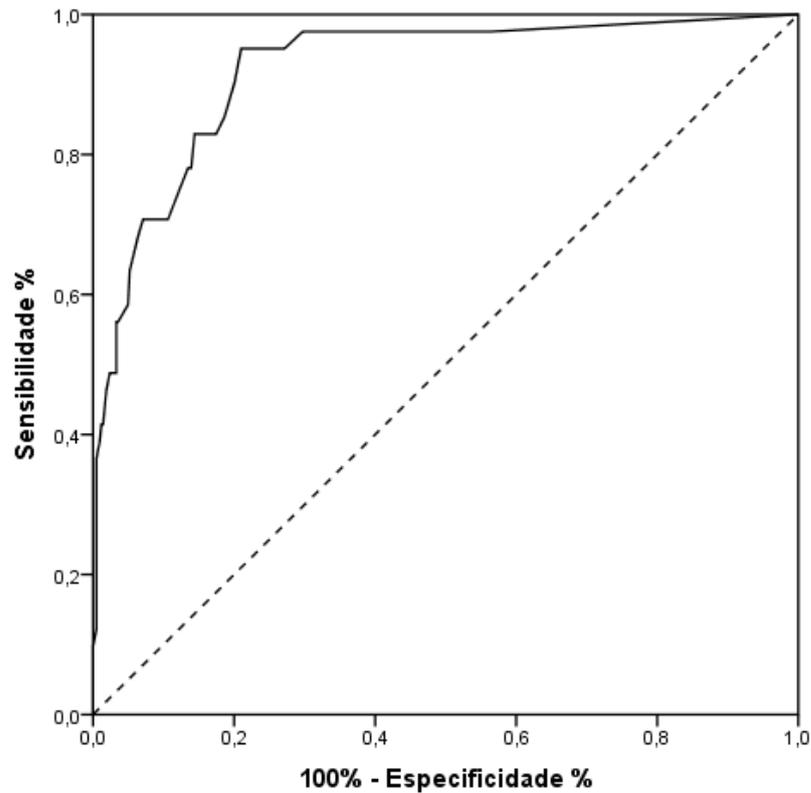


Figura 1: Curva de Característica de Operação do Receptor (ROC- Receiver Operating Characteristic) da versão do MSS traduzida para o português brasileiro. A partir dela a área sob a curva (AUC) foi calculada. Uma AUC entre 0,7 e 0,8 foi classificada como aceitável e para valores de AUC entre 0,8 e 0,9 atribuiu-se à curva ROC uma discriminação excelente (HANLEY; MCNEIL, 1982).

Tabela 1: Coeficiente de responsividade da versão traduzida para o português brasileiro do *Murine Sepsis Score* (MSS).

Tempo	SHAM			SEPSE		
	Média	DP	N	Média	DP	N
0	0,06	0,17	17	0,07	0,33	21
24	0,26	0,44	17	13,03	5,77	19
Coeficiente de Responsividade	1,24			39,58		

Os coeficientes foram interpretados à luz da faixa de referência proposta por WRIGHT e YOUNG (1997), onde valores < 0,20, 0,5 a 0,8 e > 0,8 indicam responsividade pequena, moderada e grande, respectivamente. SHAM: animais falso-operados; SEPSE: animais submetidos ao procedimento de sepse induzida por ligação e perfuração do ceco (CLP).