

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Faculdade de Medicina

Ciências da Saúde, Infectologia e Medicina Tropical

**FATORES PREDITORES DE MORBIDADE E MORTALIDADE EM UM
GRUPO DE PACIENTES COM SEPSE GRAVE OU CHOQUE SÉPTICO
ADMITIDOS NA UNIDADE DE CUIDADOS INTENSIVOS DE UM
HOSPITAL PÚBLICO DE ENSINO**

ARGENIL JOSÉ ASSIS DE OLIVEIRA

BELO HORIZONTE – MG

2013

FATORES PREDITORES DE MORBIDADE E MORTALIDADE EM UM
GRUPO DE PACIENTES COM SEPSE GRAVE OU CHOQUE SÉPTICO
ADMITIDOS NA UNIDADE DE CUIDADOS INTENSIVOS DE UM
HOSPITAL PÚBLICO DE ENSINO

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Infectologia e Medicina Tropical da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial a obtenção do Grau de Mestre.

Área de concentração: Infectologia e Medicina tropical

Orientador: Prof. Fernando Antônio Botoni

Coorientadora: Profa. Juliana de Assis Silva Gomes Estanislau

Belo Horizonte

Faculdade de Medicina – UFMG

2013



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE - INFECTOLOGIA E
MEDICINA TROPICAL

UFMG

ATA DA DEFESA DA DISSERTAÇÃO DO ALUNO ARGENIL JOSE ASSIS DE OLIVEIRA

Realizou-se, no dia 29 de julho de 2013, às 14:00 horas, PG, da Universidade Federal de Minas Gerais, a defesa de dissertação, intitulada *FATORES PREDITORES DE MORBIDADE E MORTALIDADE EM UM GRUPO DE PACIENTES COM SEPSE GRAVE OU CHOQUE SÉPTICO ADMITIDOS NA UNIDADE DE CUIDADOS INTENSIVOS DE UM HOSPITAL PÚBLICO DE ENSINO*, apresentada por ARGENIL JOSE ASSIS DE OLIVEIRA, número de registro 2011660844, graduado no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em CIÊNCIAS DA SAÚDE - INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL, à seguinte Comissão Examinadora: Prof(a). Fernando Antonio Botoni - Orientador (Faculdade de Medicina-UFMG), Prof(a). Marcus Vinícius de Melo Andrade (Faculdade de Medicina-UFMG), Prof(a). Jose Carlos Serufo (Faculdade de Medicina -UFMG).

A Comissão considerou a dissertação:

- Aprovada
 Aprovada condicionalmente, sujeita a alterações, conforme folha de modificações, anexa
 Reprovada

Finalizados os trabalhos, lavrei a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada por mim e pelos membros da Comissão.

Belo Horizonte, 29 de julho de 2013.

Prof(a). Fernando Antonio Botoni
Doutor - UFMG

Prof(a). Marcus Vinícius de Melo Andrade
Doutor - USP

Prof(a). Jose Carlos Serufo
Doutor - UFMG

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor

Prof. Clélio Campolina Diniz

Vice-Reitora

Prof^a. Rocksane de Carvalho Norton

Pró-Reitor de Pós-Graduação

Prof. Ricardo Santiago Gomez

Pró-Reitor de Pesquisa

Prof. Renato de Lima dos Santos

Diretor da Faculdade de Medicina

Prof. Francisco José Penna

Vice-Diretor da Faculdade de Medicina

Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Coordenador do Centro de Pós-Graduação

Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha

Subcoordenadora do Centro de Pós-Graduação

Profa. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Chefe do Departamento de Clínica Médica

Prof. Ricardo de Menezes Macedo

Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde:

Infectologia e Medicina Tropical

Prof. Vandack Alencar Nobre Júnior

Sub-coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde:

Infectologia e Medicina Tropical

Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha

Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde:

Infectologia e Medicina Tropical

Prof. Vandack Alencar Nobre Júnior

Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha

Prof. Antônio Luiz Pinho Ribeiro

Profa. Mariângela Carneiro

Profa. Denise Utsch Gonçalves

Paula Souza Lage Carvalho- representante discente

Lourena Emanuele Costa- representante discente

A natureza e suas maravilhas.

A minha mãe, pelo amor, exemplo e oportunidades.

A minha esposa e aos meus filhos, pelo amor e os sacrifícios nesta jornada.

AGRADECIMENTOS

Ao professor e amigo Fernando Antônio Botoni, pela generosidade. Não sou o mais brilhante dos discípulos, mas provavelmente o mais grato pelo aprendizado do exercício diário da humildade e respeito ao ser humano e às suas limitações. Provavelmente, a serenidade na aceitação das próprias limitações é o meu mais caro e maior aprendizado.

Aos mestres que ao longo da minha formação contribuíram para este momento de mais um esforço de construção, antes de tudo, de uma pessoa melhor. Em especial ao Professor Mário Lopes e ao Professor Ricardo Menezes de Macedo. Com o primeiro, a primazia do exercício sacerdotal da medicina, com um respeito intransigente ao paciente, e com o segundo, os aspectos sociológicos e antropológicos da medicina em tempos difíceis, onde o exercício da atividade médica se confunde com práticas no mínimo, condenáveis.

Ao Hospital Risoleta Tolentino Neves, ambiente de informação e formação, onde o cuidado ao paciente grave tenta harmonizar as objetividades com as subjetividades, procurando sempre a melhor evidência para o doente em particular.

Aos pacientes que contribuíram para a realização deste projeto, com mais um ato de generosidade num momento de sofrimento intenso.

“ Na verdade não sou de forma alguma um homem de ciência, nem um observador, nem um experimentador, nem um pensador. Sou, por temperamento, nada mais que um conquistador – um aventureiro, em outras palavras – com toda a curiosidade, ousadia e tenacidade características desse tipo de homem”

Freud.

Resumo

Introdução: Sepsé representa grande impacto médico e social, desafiando a ciência há décadas. Seu conhecimento fisiopatológico e evolutivo no diagnóstico e tratamento da sepsé grave e choque séptico é objeto de muitos estudos. Objetiva-se analisar fatores preditores de mortalidade na sepsé grave e no choque séptico.

Métodos: Foram incluídos pacientes com sepsé grave e choque séptico nas primeiras 24 horas de internação no CTI. Os critérios de inclusão foram apresentar três ou mais critérios gerais e um ou mais critérios inflamatórios de SIRS (ACCP/ACCM/2003). Foram excluídos aqueles cujas patologias confundissem as conclusões clínicas e laboratoriais. Parâmetros referentes ao APACHE II e SOFA, além de biomarcadores, foram avaliados até alta ou óbito pelo modelo de Cox.

Resultados: 72 pacientes, 64% masculinos, idade 52 ± 19 anos, 22% apresentavam sepsé grave, 79% choque séptico. O APACHE II foi de 27 (16-37), e o SOFA 6 (5-10). A mortalidade geral foi 18%, sendo 85% por choque séptico. A análise univariada observou-se significância estatística para as variáveis: sexo, idade, hipotensão, leucopenia, balanço hídrico em 24 horas, amina vasoativa, frequência cardíaca, tempo de ventilação mecânica, hemodiálise, procalcitonina e lactato. Permaneceram no modelo final multivariado de Cox com impacto positivo no óbito, sexo masculino, hipotensão, leucopenia e balanço hídrico positivo ($p < 0,038$). A taquipnéia foi protetora com relação ao óbito ($p < 0,036$). O controle glicêmico e o uso precoce de antibiótico não foram relevantes. Entretanto, o uso de corticóide relacionou-se ao óbito.

Conclusão: Em resumo, a precocidade no diagnóstico e tratamento, o uso judicioso de fluídos e a individualização do cuidado apresentaram benefícios na assistência de pacientes com infecção grave.

Palavras-chave: SIRS; SEPSE; sepsé grave; choque séptico; balanço hídrico; hipotensão; leucopenia; taquipnéia; procalcitonina; lactato

Abstract

Introduction: Sepsis represents a major medical and social impact and has defied science for decades. His knowledge pathophysiological evolution in the diagnosis and treatment of severe sepsis and septic shock is the subject of many studies. Aims to analyze predictors of mortality in severe sepsis and septic shock.

Methods: Patients with severe sepsis and septic shock in the first 24 hours of ICU admission. Inclusion criteria were defined as three or more general criteria and one or more criteria inflammatory of SIRS (ACCP/ACCM/2003). We excluded those whose pathologies confound clinical findings and laboratory. Parameters of the APACHE II and SOFA, and biomarkers were evaluated until discharge or death by Cox model.

Results: 72 patients, 64% male, age 52 ± 19 years, 22% had severe sepsis and 79% septic shock. APACHE was 28(18-35), and SOFA 6(5-10). Overall mortality was 18%, and 85% of these due to septic shock. The univariate statistical significance was observed for gender, hypotension, leukopenia, water balance within 24 hours, vasoactive amine, heart rate, duration of mechanical ventilation, dialysis, procalcitonin and lactate. Remained in the final multivariate Cox model with positive impact on mortality, male, hypotension, leukopenia, and positive fluid balance ($p < 0.038$). Tachypnea was protective with regard to death ($p < 0.036$). Glycemic control and the early use of antibiotics were not relevant. However, the use of corticosteroids was associated with the death.

Conclusion: In short, early in treatment, judicious use of fluids and individualization of the care benefits presented in treating patients with serious infections.

Key words: SIRS; SEPSIS; severe sepsis; septic shock; fluid balance; hypotension; leukopenia; taquipnea; lactate; procalcitonin

LISTA DE ABREVIATURAS

ABCDE - airway, breathing, circulation, disability e exposure

ac – área cardíaca

ACCP - American College of Chest Physicians

ACLS – Advanced Cardiologic Life Support

ALT - alanina aminotransferase

AP - ântero-posterior

APACHE II – Acute Physiology and Chronic health disease Classification System II

AST - aspartato amonitranferase

ATLS – Advanced Trauma Life Support

BH - balanço hídrico

BE - base excess

BNP - Brain natriuretic Peptide

bpm - batimentos por minuto

B3 - terceira bulha

B4 - quarta bulha

CARS - compensatory anti-inflammatory reponse syndrome

Cel - célula

CO₂ - gás carbônico

cm - centímetro

CTI - centro de tratamento intensivo

DAMP -damage-associated molecular pattern

dl - decilitro

DNA – deoxyribonucleic acid

DP - desvio padrão

DPOC - Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

EDTA – Ethylenediaminetetraacetic acid

EEUU - Estados Unidos

ELFA - Enzyme Linked Fluorescent Assay
GOLD - Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease
FC - frequência cardíaca
FEVE - fração de ejeção do ventrículo esquerdo
FIO₂ - fração inspirada de oxigênio
Fr - frequência respiratória
FMOS - falência múltipla de órgãos e sistemas
HRTN - Hospital Risoleta Tolentino Neves
HCO₃ - Bicarbonato de sódio
Kg - quilograma
ICB - Instituto de Ciências Biológicas
ICT - índice cardiorrespiratória
IL-1 β - interleucina 1 – 1 beta
IL-6 - interleucina 6
IL-8 - interleucina-8
iNOS – inducible Nitric oxide synthase
IPS - Infection Probability Score
irpm - incursão respiratória por minuto
L - litros
LDH - desidrogenase láctica
mg – miligramas
 μ g - microgramas
MHz - megahertz
ml - mililitros
mm³ - milímetros cúbicos
mmHg - milímetros de mercúrio
mmol – millimole
ng - nanogramas
NT-pro-BNP - N-terminal prohormone BNP

NYHA - New York heart Association
O2 - oxigênio
PaO2 - pressão parcial de oxigênio
PAM - pressão arterial média
PAMP - pathogen-associated molecular pattern
PCR - proteína C reativa
PCT - procalcitonina
PEEP - Positive End Expiratory Pressure
pg - picogramas
PPI - Pressão de Pico Inspiratório
RNI - Razão Normalizada Internacional
Sat.O2 - saturação de oxigênio
SCCM - Society of Critical Care Medicine
SCvO2 - Saturação venosa central de oxigênio
Seg - segundos
SIDA - Síndrome da Imunodeficiência Aguda
SIRS - Systemic Inflammatory Response Syndrome
SOAP - Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients
SOFA – Sequential Organ Failure Assessment
SNP - single nucleotide polymorphism
Tax - Temperatura axilar
TC -Tomografia de Tórax
TLR - Toll Like Receptor
TNF - Tumoral Necrosis Factor
UFC - Unidade Formadora de Colônia
UFMG - Universidade Federal de Minas Gerais
UFMT - Universidade Federal de Mato Grosso
VD - ventrículo direito
VE - ventrículo esquerdo

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Dados clínicos e laboratoriais utilizados metodologicamente nos pacientes com choque séptico ou sepse grave internados no CTI/HRTN no período de abril/2011 a outubro/2012 - página 71

Tabela 2 Características clínicas e demográficas observadas nos pacientes com choque séptico e sepse grave internados no CTI/HRTN no período de abril/2011 a outubro/2012 - página 81

Tabela 3 Origem da infecção observados nos pacientes com choque séptico e sepse grave internados no CTI/HRTN no período de abril/2011 a outubro/2012 - página 83

Tabela 4 Germes isolados por cultura nos pacientes com choque séptico e sepse grave internados no CTI/HRTN no período de abril/2011 a outubro/2012 - página 83

Tabela 5 Tabela de dados laboratoriais observados nos pacientes com choque séptico e sepse grave internados no CTI/HRTN no período de abril/2011 a outubro/2012 - página 85

Tabela 6 Variáveis clínicas e laboratoriais que se relacionaram com a mortalidade, observados nos pacientes com choque séptico e sepse grave internados no CTI/HRTN no período de abril/2011 a outubro/2012 ($n=72$)- página 86

Tabela 7 Análise univariada de variáveis associadas com óbito observados nos pacientes com choque séptico e sepse grave internados no CTI/HRTN no período de abril/2011 a outubro/2012 ($n=72$) - página 87

Tabela 8 Análise multivariada de variáveis associadas com óbito, observados nos pacientes com choque séptico e sepse grave internados no CTI/HRTN no período de abril/2011 a outubro/2012 ($n=72$) - página 89

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO-	página14
2 REVISÃO DA LITERATURA-	página 19
2.1 Epidemiologia da sepse grave e choque séptico-	página20
2.2 Sepse grave e choque séptico– conceitos-	página22
2.3 Fisiopatologia da sepse-	página 25
2.4 Aspectos clínicos, epidemiológicos, hemodinâmicos e laboratoriais	página30
2.4.1 Preditores de morbidade e mortalidade na sepse-	página 31
2.4.1.1 Clínicos e epidemiológicos-	página35
2.4.1.2 Laboratoriais-	página37
2.4.1.3 Cardiovasculares-	página40
2.4.1.4 Genético-	página45
3 HIPÓTESES E OBJETIVOS-	página 47
3.1 Justificativa do estudo-	página48
3.2 Objetivo geral-	página48
3.3 Objetivos específicos-	página48
4 CASUÍSTICA E MÉTODOS-	página51
4.1 Casuística-	página52
4.2 Métodos-	página61
5 ARTIGO-	página69
Resumo-	página70
Introdução-	página72
Métodos-	página76
Resultados-	página81
Discussão-	página89
Limitações do estudo-	página94
Conclusão-	página94
6 CONSIDERAÇÕES E PERSPECTIVAS FUTURAS-	página95
7REFERÊNCIAS-	página97
8ANEXOS-	página113
ANEXO 01 – Parecer do CEP	
ANEXO 02 – Tabela descritiva dos critérios de inclusão dos pacientes	
ANEXO 03 –Termo de consentimento livre e esclarecido	

1

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

É uma síndrome multifatorial, multiorgânica e multicelular influenciada por aspectos associados ao germe, ao hospedeiro e a fatores ambientais (Sales Júnior et al., 2006). Atualmente a conhecida síndrome séptica, foi substituída pela expressão Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS) com infecção associada. É a principal causa de morte nas unidades de terapia intensiva em todo mundo. Nos Estados Unidos da América (EEUU), afeta mais de 750.000 pessoas a cada ano, com mortalidade hospitalar de 28%. Apesar de vários esforços observa-se um aumento da incidência sem alteração significativa na mortalidade ao longo do tempo (Angus et al. 2001).

A sepse permanece como um grande desafio em todo o mundo e não é diferente em nosso país. O Estudo Sepse Brasil, estudo epidemiológico prospectivo realizado em 65 hospitais de todas as regiões do Brasil, revelou mais elevada mortalidade por choque séptico comparada com os EEUU e Europa, sendo também a principal causa de óbito nas nossas unidades de terapia intensiva. Num período de intervenção definido, 3.128 pacientes foram internados no CTI e destes, 521 (16,7%) foram diagnosticados como sepse, sepse grave ou choque séptico com idade média de 61,7 anos, predominantemente masculinos (55,7%). A mortalidade dos pacientes sépticos foi de 46,6%, e entre os pacientes com sepse grave e choque séptico

observou-se 34,4% e 65,3%, respectivamente. Em outro estudo epidemiológico, a mortalidade encontrada na sepse grave e choque séptico foi de 46,9% e 52,2%, respectivamente. (Sales Júnio et al., 2006).

A mortalidade atribuída a infecção não associada a nenhum critério de SIRS parece ser similar em pacientes com sepse ou não (Alberti C. et al., 2003).

Entretanto, outros estudos demonstram que quanto mais critérios de SIRS forem preenchidos maior é a mortalidade (Rangel-Frausto MS et al., 1995; Sprung CL et al., 2006; Alberti C et al., 2003). Todavia, não há consenso nestas observações.

A morbidade e mortalidade associada à sepse tem vários preditores clínicos e laboratoriais envolvidos. O diagnóstico, início de tratamento e reposição volêmica precoce estariam envolvidos com melhora da assistência. Em trabalho prospectivo e randomizado, direcionado para terapia precoce da sepse grave ou choque séptico, objetivando otimizar o tratamento nas primeiras 6 horas de assistência para objetivos definidos de melhora da perfusão, observou-se significativa redução da mortalidade em relação ao grupo controle (Rivers et al., 2001). Baseado neste trabalho e em outros estudos, onde a precocidade no tratamento, tais como, terapia antibiótica apropriada, uso de corticóide no choque séptico, controle estrito da glicemia, drotrecogina alfa e estratégias protetoras na ventilação pulmonar, poderiam reduzir a mortalidade de pacientes com sepse como orientado no Surviving Sepsis Campaign (SSC) Guidelines (Berbard GR et al., 2001; Van Den

Berghe G et al., 2001; Annane D et al., 2002; Garnacho-Montero et al., 2003; Dellinger et al. 2004). A partir destas orientações, dois planos terapêuticos foram criados, um com objetivos a serem alcançados nas primeiras 6 horas de tratamento (reposição) e outro nas primeiras 24 horas de apresentação (manutenção) na sepse. A implementação destes planos associou-se com diminuição da mortalidade (Barochia et al., 2010; Ferrer et al., 2008; Levy et al., 2010). Portanto a monitoração de parâmetros fisiológicos, a precocidade no tratamento e o uso judicioso da reposição volêmica (Lakshmi and Gregory, 2008), e o início rápido e adequado de antibiótico (Kumar et al., 2006), tem importância no resultado da assistência aos pacientes sépticos (Funk et al., 2009).

Várias atualizações a essas diretrizes foram feitas a partir da sua publicação. Uma em 2008 e a última em 2012 (Dellinger et al., 2004; Dellinger et al., 2008; Dellinger et al., 2013). Nesta última, várias recomendações foram colocadas em questionamento, como por exemplo, o controle estrito da glicemia, o uso de dotrecogina alfa , o uso de corticóide e a reposição volêmica permissiva nas primeiras 6 horas, permanecendo ainda como fortes evidências, a precidade e a individualização do tratamento(Dellinger et al., 2012).

Intensivistas rotineiramente assistem pacientes com síndrome séptica. Esta síndrome complexa é caracterizada por desregulação da resposta do hospedeiro a uma infecção (Martin et al., 2003). Apesar de uma melhora no

conhecimento da fisiopatologia, entretanto, mesmo o tratamento de pacientes com sepse centrado em torno do diagnóstico e tratamento precoce dos pacientes com antibióticos e resolução do foco primário, reposição volêmica e redução das iatrogenias não alteraram significativamente a mortalidade (Kumar et al., 2006; Dellinger et al., 2008).

Por conseguinte, o conhecimento de parâmetros clínicos, epidemiológicos e hemodinâmicos na sua evolução, diagnóstico e tratamento, ainda hoje é importante objeto de estudo. Os critérios diagnósticos de sepse grave e choque séptico são muito sensíveis, incorporando patologias inflamatórias sem infecção associada, dificultando a padronização das informações em vários estudos trabalhos científicos. Portanto, este estudo tem como objetivo avaliar fatores preditores de morbidade e mortalidade na sepse grave ou choque séptico em uma unidade terapia intensiva.

2

**REVISÃO
DA
LITERATURA**

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Importância clínica e epidemiológica da sepse

A palavra sepse tem origem do grego, significando "decomposição de animal, vegetal ou matéria orgânica na presença de bactérias". O primeiro uso da palavra sepse no contexto médico ocorre há 2.700 anos no poema de Homero. Neste, o termo sepse origina-se da palavra sepo, que significa podridão. O termo é também encontrado nos escritos de Hipócrates (400 ac) no seu "Corpus Hippocraticum" (Duane et al., 2009).

É uma síndrome multifatorial, multiorgânica e multicelular influenciada por aspectos associados ao germe, ao hospedeiro e a fatores ambientais (João et al., 2006). Atualmente a conhecida síndrome séptica, foi substituída pela expressão Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS) com infecção associada. Representa a principal causa de morte nas unidades de terapia intensiva em todo mundo. Nos Estados Unidos da América (EEUU), afeta mais de 750.000 pessoas a cada ano, com mortalidade hospitalar de 28%. Apesar de vários esforços observa-se um aumento da incidência sem alteração significativa na mortalidade ao longo do tempo (Angus et al., 2001).

A sepse permanece como um grande desafio em todo o mundo e não é diferente em nosso país. O Estudo Sepse Brasil, estudo epidemiológico prospectivo realizado em 65 hospitais de todas as regiões do Brasil, revelou

mais elevada mortalidade por choque séptico comparada com os EEUU e Europa, sendo também a principal causa de óbito nas nossas unidade de terapia intensiva. Foram identificados neste estudo 3.128 pacientes internados no CTI. Destes, 521(16,7%) foram diagnosticados como sepse, sepse grave ou choque séptico com idade média de 61,7 anos, predominantemente masculinos (55,7%). A mortalidade global dos pacientes sépticos foi de 46,6%, e entre os pacientes com sepse grave e choque séptico observou-se 34,4% e 65,3%, respectivamente. Em outro estudo epidemiológico, a mortalidade encontrada na sepse grave e choque séptico foi de 46,9% e 52,2%, respectivamente. Este estudo, também brasileiro, apresenta dados epidemiológicos semelhantes ao Sepse Brasil, incluindo idade, predominância do sexo masculino, valores do escore de prognóstico e disfunção orgânica (APACHE II e SOFA) e predominância do sítio pulmonar como foco primário de infecção. Há uma tendência ao aumento da incidência com o aumento da faixa etária e a uma diferença pouco relevante em relação aos gêneros (Andrade et al., 2006).

A mortalidade atribuída a infecção não associada a nenhum critério de SIRS parece ser similar em pacientes com sepse ou não (Alberti C. et al., 2003). Entretanto, outros estudos demonstram que quanto mais critérios de SIRS forem preenchidos maior é a mortalidade (Rangel-Frausto MS et al., 1995; Alberti C et al., 2003; Sprung CL et al., 2006). Todavia, não há consenso nestas observações.

2.2 Conceitos de SIRS, sepse, sepse grave e choque séptico

Em 1991, a ACCP (American College of Chest Physicians) e a SCCM (Society of Critical Care Medicine) realizaram uma conferência com o objetivo de formular um consenso para as definições de síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS), sepse, sepse associada a disfunção orgânica (sepse grave) e choque séptico. O desenvolvimento do termo SIRS foi importante, porque colocou em um mesmo conceito uma complexa miríade de achados clínicos e laboratoriais que refletiam uma reação inflamatória não específica para vários insultos. Sob a liderança de Roger C. Bone, o objetivo era aumentar a capacidade de diagnosticar, monitorar e tratar a sepse. Havia também a necessidade de uma padronização na terminologia para a realização de pesquisas de sepse que incluíssem protocolos padronizados. Na sepse, uma complexa rede de mediadores contribuem para mudanças nos parâmetros fisiológicos de homeostasia, e a monitorização destes parâmetros pode contribuir para identificar pacientes no diagnóstico, tratamento e evolução de afecções infecciosas graves (Bone et al., 1992; Levy et al., 2003).

As definições formuladas em 1992 foram revisadas em 2001. Essencialmente foram mantidas, incluindo uma lista de outros possíveis sinais de inflamação sistêmica em resposta a infecção. Um elemento mantido é a baixa especificidade e alta sensibilidade diagnóstica (Bone et al.,

1992; Levy et al., 2003), que tem como propósito aumentar as chances de diagnóstico e tratamento precoces.

O termo SIRS é utilizado, desde a sua definição, com grande frequência na prática clínica e por pesquisadores (Brun-Buisson C., 2000; Sprung CL et al., 2006). Como os critérios não são específicos para sepse, diversos estudos avaliaram a utilidade dos critérios de SIRS para o diagnóstico de sepse. O estudo Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients (SOAP), que avaliou pacientes internados em CTI, mostrou que pacientes críticos preenchiam todos os critérios para SIRS, independentemente de terem um quadro infeccioso ou não. Na admissão, 87% dos pacientes tinham dois ou mais critérios de SIRS, sendo 87% associados a frequência respiratória e 71% a frequência cardíaca. Há, entretanto, um alta frequência de três ou quatro critérios de SIRS versus dois critérios de SIRS em pacientes infectados e não infectados, respectivamente. Todos os pacientes infectados tinham pelo menos dois critérios de SIRS. Apesar dos critérios serem muito sensíveis e estarem presentes na grande maioria dos pacientes, sendo os seus critérios limitados para o diagnóstico de sepse, pacientes com dois ou mais critérios de SIRS devem ser avaliados para o diagnóstico de infecção associada. Esta mudança reflete o fato que é muito difícil identificar uma infecção baseado na característica clínica de sinais e sintomas. Isto torna a sua definição problemática, com a recomendação de tomar como diagnóstico de sepse

quando a infecção é fortemente suspeita, mesmo na carência de documentação (Sprung et al., 2006).

As definições do consenso são sumarizadas a seguir:

2.1.1- **Critérios do consenso de SIRS, sepse , sepse grave e choque séptico:**

2.1.1.1-**SIRS** - definida como a presença de dois ou mais dos seguintes sinais:

- Febre (temperatura corporal $> 38^{\circ} \text{C}$) ou Hipotermia (temperatura corporal $< 36^{\circ} \text{C}$);
- Taquicardia (frequência cardíaca $\geq 90 \text{ bpm}$);
- Taquipnéia (frequência respiratória $\geq 20 \text{ irpm}$) ou Hiperventilação ($\text{PaCO}_2 \leq 32 \text{ mmHg}$);
- Leucocitose ($>12.000/\text{mm}^3$) ou Leucopenia ($< 4.000/\text{mm}^3$);

2.1.1.2 - **Infecção:** processo patológico causado pela invasão de tecidos, fluidos ou cavidades corporais normalmente estéreis por microorganismos patogênicos ou potencialmente patogênicos.

2.1.1.3 - **Sepse:** SIRS com infecção associada.

2.1.1.4 - **Sepse grave** - Sepse com disfunção orgânica associada. Variáveis associadas à disfunção orgânica:

- Hipoxemia arterial ($\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 < 300$);
- Oligúria aguda (débito urinário $< 0,5 \text{ mL/kg/hr}$);
- Aumento da creatinina sérica $> 0,5 \text{ mg/dL}$ em relação a exame de base;
- Anormalidade na coagulação ($\text{RNI} > 1.5$ ou $\text{PTT}_a < 60 \text{ seg}$);
- Íleo (sons abdominais ausentes);
- Trombocitopenia (plaquetas $< 100.000/\text{mm}^3$);

- Hiperbilirrubinemia (bilirrubina total plasmática > 4mg/dL);
- Hipotensão (pressão arterial sistólica < 90 mmHg, PAM <65 mmHg ou uma pressão arterial sistólica diminuída de 40 mmHg em adultos ou 2 desvio padrão (DP) abaixo do normal para a idade);
- Hiperlactatemia > 1mmol/L
- Tempo de enchimento capilar reduzido

2.1.1.5- **Choque séptico** - Sepses associada a estado de insuficiência circulatória aguda caracterizada por hipotensão arterial persistente não explicada por outras causas apesar de reposição volêmica.

2.3 Fisiopatologia da sepsis

O modelo original da sepsis é a resposta imune para a endotoxina, um lipopolissacarídeo (LPS) encontrado na parede celular das bactérias negativas ao gram, sendo a resposta similar para outros patógenos como bactérias positivas ao gram, vírus e fungos (Ulevitch and Tobias, 1999). A endotoxina é um excelente exemplo de PAMP (pathogen-associated molecular pattern). Células da defesa inatas, como macrófagos têm receptores que reconhecem diferentes tipos de PAMP (Kumar et al., 2011). Toll-like receptor (TLR) e receptores de lecitina na superfície celular reconhecem uma variedade de substâncias associadas a bactérias no espaço extracelular. De fato, o receptor de LPS foi o primeiro TLR encontrado em mamíferos. Outros tipos de receptores no citoplasma reconhecem peptidoglicanos e/ou ácido nucléicos. Quando ligados a bactérias e microorganismos, estes receptores estimulam macrófagos a

produziremcitocinas tais como, fator de necrose tumoral (TNF), interleucina-1 β (1L-1 β) e interleucina 6(IL-6). Estas três citocinas pró-inflamatórias produzem uma resposta inflamatória sistêmica que é característica da fase precoce da sepse, e por muitos anos os médicos acreditaram que a sepse essencialmente representava um reação robusta não usual do sistema imune para uma infecção bacteriana (Kumar et al., 2011;Faix, 2013;).

A maioria dos pesquisadores credita a Roger C. Bone, o reconhecimento que havia mais do que uma resposta inflamatória exuberante aguda para a sepse (Balk and Bone, 2011). A partir dessas pesquisas formulou-sea definição da CARS(compensatory anti-inflammatory reponse syndrome),que frequentemente acontece em seguida a fase hiper-inflamatória, especialmente em pacientes com a sepse na sua forma grave (Bone et al., 1992; Bone et al., 1997; Levy et al., 2003).

A causa da disfunção orgânica na sepse ainda não é completamente compreendida, mas assemelha-se a falência de múltiplos órgãos e sistemas (FMOS) presente em pacientes sobreviventes de lesões traumáticas graves (Choileain and Redmond, 2006). Neste modelo, o sistema imune inato inicialmente gera um estado pró-inflamatório em resposta a PAMP, ou no caso de lesão tecidual, em resposta a moléculas similares chamadas de DAMP (damage-associated molecular pattern), que são originadas do dano celular ao hospedeiro. Na maioria dos pacientes, a resposta é autolimitada, mesmo na ausência de tratamento efetivo. Mas, nos pacientes que

desenvolvem sepse, a resposta é exagerada (hiper-inflamatória) e associa-se a uma auto-regulação do sistema inflamatório.

A mais expressiva das disfunções orgânicas é a miocardiopatia associada a sepse. Os principais mecanismos da fisiopatologia da disfunção miocárdica dão suporte a um papel mais proeminente para as anormalidades funcionais que para as estruturais (Rudiger and Singer, 2007) sendo que, dentre estes, estariam envolvidos a disfunção microvascular com redução do fluxo microcirculatório e aumento da heterogeneidade, tão bem como uma limitação na extração de oxigênio do miocárdio; desregulação autonômica de receptores β -adrenérgicos e depressão da via de sinalização pós-receptor; desordens metabólicas mediadas através de receptores β_1 -adrenérgicos e a ação dependente do iNOS; disfunção mitocondrial; aumento da liberação de citocinas pro-inflamatórias com TNF-alfa, IL-6 e IL-1; redução dos níveis de cálcio citoplasmático; redução da liberação de cálcio do retículo sarcoplasmático (Dong et al., 2001; Doerschug et al., 2007; Lancel et al., 2009; Ackland et al., 2010; dos Santos et al., 2010; Rudiger, 2010; Stengl et al., 2010; Chopra et al., 2011; Lichtenstern et al., 2012).

A complexa síndrome séptica desenvolve-se quando a resposta inicial do hospedeiro é insuficiente ou inadequada para conter o processo primário do sítio de infecção (Hotchkiss et al., 2003). Um corpo de evidências sugere que a sepse impede a função imune por induzir uma redução na imunidade inata (Cohen et al., 2002). Em particular, há destacada redução no

recrutamento neutrofílico durante a sepse grave, caracterizado por insuficiência de migração para o sítio de infecção, adicionado a um inapropriado sequestro destas células em órgãos como pulmão, fígado, rins e coração. O impedimento da migração neutrofílica para o sítio primário de infecção compõe a patogênese da sepse e deve estar envolvido na frequência de mortalidade associada à mesma (Alves-Filho et al., 2005; 2006; 2008).

Não está claro porque alguns pacientes são acometidos pelo quadro e outros não. Um grande fator de risco pode ser a disfunção do sistema imune pré-existente. Não obstante, pacientes idosos e imunocomprometidos tem alta incidência de sepse e mortalidade associada a ela. A predisposição genética pode estar envolvida (Chung and Watered, 2011).

Variações na sequência de DNA que ocorrem em mais que 1% da população são chamadas de polimorfismos. Apesar de inserções e deleções de sequências de DNA existirem, a maioria das variações genéticas entre indivíduos são conhecidas como single nucleotide polymorphism (SNP). Estas são mudanças naturais no arranjo das quatro bases que compõem o DNA. É principalmente destas variações que se explora a correlação entre a presença de certas sequências no cromossomo com a predisposição ou a gravidade de doenças, e com a variabilidade na resposta a drogas. Essas publicações do mapa das SNP do genoma humano representaram um inicial e importante divisor de águas nos esforços para melhor caracterizar e correlacionar as sequências genéticas associadas a fenômenos complexos

como sepse grave e choque séptico (Allen et al. 2008). Além de olharmos para as SNP como marcadores de doenças complexas, há pesquisas em direção à análise das variações do DNA para a descoberta da base genética da resposta dos pacientes a determinadas drogas (Alain et al. 2002).

O polimorfismo genético representa desta forma, a variabilidade interindividual, e pode ajudar a explicar a predisposição do hospedeiro para o risco aumentado de sepse e evolução desfavorável. De forma similar aos estudos clínicos e epidemiológicos conduzidos por décadas para examinar se há uma associação entre as características demográficas e clínicas dos pacientes e a frequência de uma doença particular, o estudo de associação genética é uma investigação desenhada para determinar se há uma relação entre um marcador genético e a frequência ou gravidade de um traço particular. Nos últimos anos, mais que 30 genes tiveram seu polimorfismo estudado e relacionado à sepse ou processo inflamação (Angus et al. 2001).

As SNP escolhidas para avaliação envolvem genes implicados na fisiopatologia da sepse por pesquisa humana ou animal (também chamado de gene candidato). Apesar desta abordagem racional, muitos estudos foram prejudicados pelo tamanho das amostras e associações inconsistentes com diagnóstico e assistência da sepse (Clark et al. 2006).

A limitação dos estudos se dá pela complexidade da síndrome séptica. É provável que mais que um gene único ou via seja responsável pelo desenvolvimento ou assistência da sepse. De nota, tentativas para modular os

produtos bacterianos, tais como a endotoxina, não tiveram sucesso em melhorar a assistência. Estudos de susceptibilidade para sepse devem examinar a interação de diversos genes envolvidos com a resposta do hospedeiro ao patógeno ou a interação de genes com diferentes tratamentos (Natanson et al., 1994).

O conhecimento do genoma já pode delinear a assistência dos clínicos para pacientes com fibrose cística, onde a variação no gene regulador da condutância transmembrana, também como genes modificados podem afetar os sintomas e a sobrevida dos pacientes. Também pode ser importante para a assistência de pacientes que requerem terapia com warfarin, onde o genótipo foi associado com resposta à terapia (Buranawuti et al. 2007; Klei et al., 2009).

Evidência para a importância de fatores genéticos na doença infecciosa já existem há algum tempo. Fatores genéticos têm sido implicados na determinação da suscetibilidade e resistência para doenças infecciosas graves (Hill, 1998). Numerosos artigos de modelos animais, grupos étnicos, casos familiares, e estudos de gêmeos e indivíduos adotados tem provado definitivamente que o genótipo tem importante papel na infecção grave. Modelos animais, principalmente camundongos, são geneticamente bem definidos e podem ser modificados geneticamente para demonstrar a importância fisiológica de um gene definido. O valor destes estudos reside principalmente no fato de que a maioria dos genes envolvidos na resposta

para a infecção têm correspondentes homólogos humanos. A análise da susceptibilidade para certas doenças infecciosas em camundongos tem contribuindo para o mapeamento e identificação de alguns genes candidatos para estudos em humanos (Poltorak et al., 1998; Lorentz et al., 2000).

2.4 Aspectos clínicos, epidemiológicos, hemodinâmicos e laboratoriais

Os intensivistas assistem pacientes com síndrome séptica. Esta síndrome complexa é caracterizada por desregulação da resposta do hospedeiro a uma infecção (Martin et al., 2003). Apesar de uma melhora no conhecimento da fisiopatologia, o tratamento de pacientes com sepse centrado em torno do diagnóstico e tratamento precoce dos pacientes com antibióticos e resolução do foco primário, ressuscitação com volume e redução das iatrogenias - complicações nosocomiais - não tem alterado a mortalidade de forma significativa (Kumar et al., 2006; Dellinger et al. 2008).

As variáveis fisiológicas associadas a SIRS e a sepse não são importantes somente para diagnóstico e prognóstico, mas também para guiar o tratamento. Em 1997, um grupo de consenso da ACCP e SCCM formulou um conjunto de parâmetros hemodinâmicos para a assistência de pacientes com choque séptico (Bone et al, 1999). De acordo com este guia, a prioridade inicial deve ser manter uma pressão arterial média (PAM) para adequado suporte hemodinâmico. Esta medida como principal objetivo terapêutico é o mais frequente na prática do tratamento clínico. A manutenção de adequada

PAM pode ajudar a manter a perfusão tecidual e orgânica durante o tempo necessário para a detecção e tratamento do processo infeccioso causador da sepse (Dellinger RP, 2003).

Em 2004 houve uma versão atualizada dos parâmetros clínicos objetivos. A monitorização contínua de parâmetros fisiológicos para sepse continuou centrada na hipoperfusão e as definições clínicas incluíram pressão arterial sistólica menor que 90 mmHg, PAM menor que 65mmHg ou uma diminuição na pressão arterial sistólica menor que 40mmHg, e uma diminuição do débito urinário (Hollenberg SM et al., 2004). Outros parâmetros que podem ser monitorados de forma contínua em pacientes com sepse incluem temperatura corporal, frequência cardíaca, frequência respiratória, débito cardíaco, resistência vascular sistêmica, saturação de oxigênio venoso misto, débito urinário, e pressão e volume de enchimento ventricular direito (Rivers E et al., 2001; Dellinger RP, 2003; Hollenberg SM et al., 2004).

A morbimortalidade associada à sepse tem vários preditores clínicos e laboratoriais já bem conhecidos. O diagnóstico, início de tratamento e ressuscitação volêmica precoce estariam envolvidos com melhora da assistência. Em trabalho prospectivo e randomizado, direcionado para terapia precoce para sepse grave e choque séptico onde o tratamento inicial direcionado nas primeiras 6 horas de ressuscitação volêmica para objetivos definidos de melhora da perfusão, foi mostrada redução da mortalidade

significativa em relação ao grupo controle (Rivers et al., 2001). Baseado neste trabalho e em outros estudos onde o início precoce de tratamentos poderia diminuir a mortalidade de pacientes com sepse, ou seja, terapia antibiótica apropriada, uso de corticóide no choque séptico, controle estrito da glicemia, drotrecogina e estratégias protetoras na ventilação pulmonar. A partir dessas várias observações, foi desenvolvido um guia como parte de um plano estratégico para reduzir a mortalidade associadas a sepse, denominado Surviving Sepsis Campaign Guidelines (SSCG) (Van Den Berghe G et al., 2001; Annane D et al., 2002; Berbari GR et al., 2001; Garnacho-Montero et al., 2003; Dellinger et al. 2004).

Para melhorar os resultados da assistência aos pacientes com sepse, duas condutas de tratamento foram criadas. Uma com objetivos a serem alcançados dentro das primeiras 6 horas (reposição), e outra dentro das primeiras 24 horas de tratamento (manutenção), de pacientes com sepse grave ou choque séptico. A implementação dessas condutas foi associada com diminuição da mortalidade (Barochia et al., 2010; Ferrer et al., 2008; Levy et al., 2010).

Por causa do sucesso da implementação dos pacotes na fase precoce de detecção da sepse, a monitoração de parâmetros fisiológicos tem papel importante no manejo da sepse. O reconhecimento precoce de sepse é fundamental no cuidado de pacientes sépticos. Demora na identificação pode ser evitada quando utilizamos parâmetros a beira do leito de fácil aquisição

para identificar pacientes de risco e iniciar o tratamento rapidamente (Funk et al., 2009).

Estes parâmetros a beira do leito são considerados como os 10 sinais da vitalidade. Nove dos 10 sinais podem ser quantificados em minutos. O 10 sinal (déficit de base, lactato ou saturação venosa central (ScVO₂)) requer 15 minutos na maioria dos hospitais com recursos. Em um estudo de 500 pacientes, utilizando uma abordagem similar com um time de resposta rápida, 50% dos pacientes foram diagnosticados retrospectivamente com sepse. Os 10 sinais são temperatura, pulso, dor, frequência respiratória, Sat O₂, pressão arterial, nível de consciência, tempo de enchimento capilar, débito urinário e ScVO₂/déficit de base.

Esse guia SSCG, já teve duas atualizações. Uma em 2008 e a última em 2012 (Dellinger et al., 2008;2013). Nesta última revisão crítica, foram reconsideradas como propostas terapêuticas ou foram colocadas em questionamento todas as principais medidas de redução na mortalidade avaliadas no início da década de 2000 e largamente utilizadas desde então. Segundo Dellinger et al., o controle estrito da glicemia foi reavaliado, com valores maiores que 180 mg/dl considerados como ponto de corte do tratamento com insulina, objetivando valores menores ou iguais a este; o uso de dotrecogina alfa foi retirada como opção terapêutica; recomenda-se evitar o uso de corticóide em adultos com choque séptico se há manutenção da estabilidade hemodinâmica com ressuscitação volêmica e uso de

vasopressor; a ressuscitação volêmica quantitativa precoce dentro das primeiras 6 horas é uma opção com pequena força de evidência, devido a alta probabilidade de fatores de confusão na avaliação crítica posterior (Dellinger et al., 2013).

O uso de líquidos numa fase tardia para tratamento do choque estaria envolvido com piora da evolução (Lakshmi and Gregory, 2008). A relação do momento do diagnóstico de sepse com o tempo de hipotensão e uso de amina vasoativa e o momento de início de antibiótico também pode ter influência na evolução e assistência (Kumar et al., 2006).

Portanto observa-se que o manejo precoce e individualizado é que realmente tem relevância na assistência ao paciente criticamente enfermo, incluindo aqueles com sepse grave ou choque séptico.

2.4.1 Preditores de Morbidade e mortalidade na sepse

2.4.1.1 Clínicos e epidemiológicos

Diversos estudos avaliaram, usando técnicas de regressão múltipla, os parâmetros fisiológicos associados com o diagnóstico e gravidade da sepse. Como os critérios de SIRS não têm especificidade específica para sepse, são encontrados em enfermidades como o trauma, pancreatite, hemorragia cerebral ou mesmo no infarto agudo do miocárdio (Circiumaru et al., 1999). As variáveis independentes significativas na maioria dos estudos foram taquicardia, febre, taquipnéia e hipotensão arterial (Peres et al., 2003;

Shapiro et al., 2003; Jaimes et al., 2004; Alberti et al., 2005; Varela et al., 2005;Giuliano et al., 2007;Falguera et al., 2009).

A medida da temperatura corporal é uma das mais antigas ferramentas utilizadas na prática clínica, sendo é considerada um sinal de infecção há séculos. Entretanto, um grande número de condições febris não infecciosas devem ser consideradas no diagnóstico diferencial(Circiumaru et al., 1999).

A infecção também pode estar presente sem febre, principalmente no idoso e no paciente gravemente enfermo (Gleckman et al., 1982). A temperatura normal pode refletir apenas uma incapacidade do hospedeiro de responder a insultos fisiopatológicos (Clemmer et al., 1992).

A taquicardia é outro importante sinal de SIRS e foi o melhor preditor de infecção no estudo Infection Probability Score (IPS), principalmente para valores acima de 140 bpm (Peres et al., 2003).Em adição,a hipotensão, por outro lado, é outro marcador fisiológico de SIRS. No choque séptico, a perda da capacidade de resposta simpática normal, resulta em diminuição do tônus vasomotor. Por conseguinte, a hipotensão nas primeiras 24 horas no CTI é altamente sugestiva de infecção, sendo considerada preditor independente de bacteremia em pacientes com pneumonia bacteriana (Giuliano et al., 2007;Falguera et al., 2009).

Com relação ao aparelho respiratório, a taquipnéia é reconhecida há anos como um sinal de sepse. Frequência respiratória maior que 30 irpm foi

considerada um preditor independente de bacteremia em paciente com pneumonia bacteriana (Falguera et al., 2009).

Portanto taquicardia, hipotensão e a presença de febre são consideradas como fatores de risco para piora da sepse, ou seja, risco de evolução para sepse grave e choque séptico (Alberti et al., 2005).

2.4.1.2 Laboratoriais

Um biomarcador ideal de infecção deve prover informações adicionais para o cenário clínico nos campos do diagnóstico, gravidade da doença, estratificação e prognóstico, assim como guiar a terapêutica (Marshall et al., 2009).

Dentre os marcadores laboratoriais medidos na rotina básica do cuidados aos doentes sépticos, a leucocitose é frequentemente presente. A leucopenia, quando presente, está associada com pior prognóstico (Georges et al., 1999). Todavia um valor discriminante na contagem de leucócitos é de pouco valor na avaliação destes pacientes, uma vez que a leucocitose pode ocorrer em muitas outras condições não infecciosas. No estudo IPS, dois valores de corte foram obtidos (12.000/mm³ e 5.000/mm³), sendo a pontuação mais elevada atribuída a leucopenia (Peres et al., 2003).

Como o modelo da patogênese da sepse tem evoluído ao longo do tempo e como diferentes estratégias de seu tratamento vem sendo testadas, diferentes biomarcadores são usados para o diagnóstico de sepse e monitoração do

tratamento. Na prática clínica, a proteína C reativa (PCR), um grupo de proteínas sintetizadas no fígado regulada pela IL-6 e a procalcitonina (PCT), um precursor do hormônio calcitonina, estão elevados em pacientes com infecções, e aparecem como potenciais biomarcadores (Karzai et al., 1997). A PCR foi primeiro descrita em 1930, quando foi identificado, em pacientes críticos com pneumonia lobar, uma substância derivada do polissacáride C do *Streptococcus pneumoniae*, que foi chamada de fração C (Tillett and Francis, 1930). Elevações de ambas foram adicionadas na versão atualizada das definições de sepse em 2003. No início da década de 2000, o lactato, um produto do metabolismo anaeróbico indicador de hipoperfusão tecidual, foi utilizado como marcador de gravidade e para guiar a terapia de pacientes com sepse grave ou choque séptico (Rivers et al., 2001). A partir de então, a monitorização de pacientes de risco com a dosagem sérica de lactato, tornou-se uma prática padrão.

Apesar de amplamente utilizados, nenhum dos dois biomarcadores tem especificidade e sensibilidade suficientes para serem utilizados rotineiramente no diagnóstico de sepse (Pierrakos and Vicent, 2010).

Há uma grande sobreposição de níveis de PCR entre pacientes infectados e sem infecção, particularmente em pacientes em CTI, onde outras causas de reação inflamatória estão presentes. Em muitos pacientes, principalmente idosos, comorbidades elevam o valor de base da PCR à admissão (Lannergard et al., 2005). Como foi observado num estudo observacional

prospectivo, o diagnóstico de infecção durante internação no CTI foi avaliado com medições diárias da PCR, com sensibilidade de 92,1% e especificidade de 71,4% para o diagnóstico de infecção, quando a variação foi maior que 4.1mg/dl (Povoa et al., 2006). Adicionalmente, como para o diagnóstico, um valor isolado de PCR tem pouco valor prognóstico, com baixa sensibilidade e especificidade nos estudos observacionais prospectivos. (Lobo et al., 2003; Menendez et al., 2008; Ho et al., 2006; 2008; Al-Subaie et al., 2010; Grandt et al., 2010).

Diversos estudos mostram uma correlação entre a redução da PCR e a melhora clínica, mas não existe evidência que a sua avaliação frequente (medição diária) durante a enfermidade, tenha benefício na redução da morbimortalidade (Yentis et al., 1995; Bruns et al., 2008; Lisboa et al., 2008; Schmit and Vicent, 2008).

Por outro lado a procalcitonina vem sendo reconhecida como relativamente mais específica para infecções bacterianas sistêmicas. Entretanto, níveis de PCT são também afetados por outras respostas inflamatórias de causa não infecciosa, como grandes procedimentos cirúrgicos, trauma, pancreatite e insuficiência renal (Meisner et al., 1998; Fritz et al., 2003; Rau et al., 2007; Schneider et al., 2009). Em uma recente revisão de 18 estudos no paciente crítico, concluiu-se que a PCT não diferencia sepse de outras condições inflamatórias (Tang et al., 2007).

A procalcitonina também é avaliada como marcador de tempo de uso de antibiótico, mas também com resultados conflitantes e força de evidência que não permite o seu uso na prática clínica diária (Nobre et al., 2008; Bouadma et al., 2010; Kopterides et al., 2010; Heyland et al., 2011; Jensen et al., 2011).

Portanto, o uso de PCT e PCR para avaliação prognóstica têm resultados conflitantes. Um estudo multicêntrico mostrou que a PCT é associada com a gravidade da doença nos pacientes com pneumonia em ventilação mecânica (Bloos et al, 2011). Noutro estudo com pacientes sépticos, PCT não foi preditiva para mortalidade (Guiamarellos-Bourboulia et al, 2002).

2.4.1.3 Disfunção cardíaca

Como já dito, choque séptico é definido como hipotensão refratária a administração de fluidos. Dentre as disfunções orgânicas associadas à sepse, a disfunção miocárdica é bem reconhecida atualmente (Kumar et al., 2000; Court et al. 2002).

A depressão miocárdica reversível em pacientes com choque séptico foi descrita inicialmente em 1984 com o uso de cineangiografia. Em uma série de 20 pacientes, 65% tiveram uma fração de ejeção $\leq 45\%$ (Parker et al., 1984). Em 1990, utilizando ecocardiograma transtorácico, outro estudo obteve os mesmos resultados (Jardin et al., 1990).

A primeira característica da cardiomiopatia da sepse é o fato de ser aguda e reversível (Jardin et al., 1999; Bouhemad et al., 2009). A segunda característica, fundamental para o seu entendimento, é que a depressão da função sistólica está associada com pressões de enchimento normais ou baixas, ao contrário do modelo clássico de choque cardiogênico, onde as pressões de enchimento são elevadas. Isto pode explicar porque o cateter de artéria pulmonar por muito anos subestimou a incidência de disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (VE) (Jardin et al., 1999; Bouhemad et al., 2009). Os dois mecanismos associados a este achado são a disfunção de ventrículo direito (VD), que está frequentemente associada, e o aumento significativo da complacência do VE por dilatação (Parker et al., 1984; Vicente et al., 1989). Entretanto, a maioria dos estudos posteriores utilizando ecocardiograma, evidenciou discreto aumento no tamanho do VE, sugerindo uma pequena alteração no aumento na complacência (Vieillard et al., 2001; Ethecopar-Chevreuril et al., 2008; Bouhemad et al., 2009).

A incidência de disfunção sistólica do VE varia significativamente. Apesar de bem conhecida, devido a uma falta de definição amplamente aceita e a ausência de grandes estudos epidemiológicos, sua verdadeira frequência é incerta (Alain et al., 2007). A pós-carga tem papel importante na avaliação da função cardíaca e nessa variabilidade da incidência (Robotham et al., 1991). O mesmo valor de fração de ejeção do VE pode corresponder para diferentes níveis de contratilidade intrínseca (Robotham et al., 1991). A fração de

ejeção do VE refletiria mais a pós-carga que a contratilidade intrínseca. Dois estudos encontraram três incidências diferentes a depender do tempo do início do tratamento do choque. Com 6 horas, 24 horas e 48 e 72 horas de tratamento, a incidência foi de 18%, 40% e 60%, respectivamente. Estes achados são associados a restauração de uma pós-carga normal, pelo uso de fluidos e/ou amina vasoativa, ou pela evolução do processo infeccioso (Vieillard-Baron et al., 2001; 2008).

É difícil estabelecer quanto a cardiomiopatia associada a sepse afeta de forma independente o prognóstico de pacientes com choque séptico. Inicialmente considerou-se que o desenvolvimento de cardiomiopatia associada a sepse era protetora. Dez dos 13 pacientes que sobreviveram tinham uma fração de ejeção \leq a 40% (Parker et al., 1984). Diferentes resultados foram encontrados em outro estudo, onde três perfis foram formulados (hipocinético, normocinético e hipercinético), com diferentes mortalidades nos grupos de 43%, 23% e 100% nos hipercinéticos. Mais que um efeito protetor associado a disfunção sistólica do VE, este estudo conclui que o prognóstico é pior nos estados hipercinéticos (ventrículo esquerdo pequeno, taquicardia, fração de ejeção supranormal e alto índice cardíaco), refletindo a persistência do quadro clínico e profunda vasoplegia (Vieillard-Baron et al., 2001).

Poucos estudos examinaram o relaxamento ventricular esquerdo (VE) no choque séptico (Jafri et al., 1990; Poelaert et al., 1997; Munt et al., 1998). A

quantificação prospectiva da função sistólica em 54 pacientes com choque séptico através de ecocardiografia transesofágica, demonstrou que o impedimento reversível e isolado do relaxamento VE esteve presente em 20% dos pacientes. Este impedimento foi associado com significativo aumento na troponina I(cTnI), TNF-alpha e interleucina -8 (IL-8) (Balligand et al. 1993; Bouhemad et al. 2008).

Neste contexto, o peptídeo natriurético tipo B (BNP) é um marcador neuro-hormonal para disfunção cardíaca esquerda. O hormônio BNP é produzido principalmente pelos miócitos ventriculares. O principal estímulo para a sua liberação é o aumento do stress da parede miocárdica, especialmente a parede ventricular esquerda. Os efeitos fisiológicos do BNP incluem a diurese, o antagonismo do sistema renina-angiotensina-aldosterona e a vasodilatação (Hunt et al., 1996).

Concentrações aumentadas de BNP foram descritas em pacientes com insuficiência cardíaca. O BNP e o NT-proBNP (N-terminal prohormone BNP) possuem importância prognóstica nesta condição clínica ou após infarto do miocárdio (Richards et al., 1998; Stanek et al., 2001; Gardner et al. 2003; Fisher et al. 2003; Hatmann et al 2004).

Recentes estudos indicam que níveis elevados de peptídeo natriurético tipo-B(BNP) podem estar elevados em pacientes com choque séptico, mais notadamente em casos de disfunção miocárdica sistólica (Witthaut et al., 2003; Charpentier et al. 2004; Meyer et al., 2007). Entretanto ainda não foi

estabelecido qual a concentração de BNP na sepse que pode auxiliar a identificar pacientes com disfunção ventricular esquerda e se isto tem importância prognóstica, ou se existe associação entre a elevação do BNP e o diagnóstico de disfunção cardíaca sistólica na sepse. (Felix et al. 2008).

O complexo proteico da troponina (subunidade I, C e T) modula o acoplamento da actina-miosina mediada pelo cálcio em células musculares estriadas (Parmacek et al., 2004). As subunidades I e T são altamente específicas para contração miocárdica e lesão cardíaca (Adams et al., 1993; Thygesen et al., 2007). A elevação da troponina no doente crítico não é comum, mas é associada com piora da assistência em vários cenários clínicos, independentemente da clara presença de infarto agudo do miocárdio (Baillard et al., 2003; King et al., 2005; Babuin et al., 2008).

Diversos estudos documentaram um aumento do risco de morte em pacientes sépticos com troponina elevada (Arlati et al., 2000; ver Elst et al., 2000; Bajwa et al., 2007; John et al., 2010). Quanto a detecção de troponina na sepse grave ou choque séptico indica necrose miocárdica ou depressão miocárdica reversível é desconhecido, apesar da ausência de infarto agudo do miocárdio em autópsias de pacientes sépticos (Fernandes et al., 1999; ver Elst et al., 2000; Ammann et al., 2001; Wu et al., 2001; Ammann et al., 2003).

2.4.1.4 Genético

Em 1892, Sir William Osler escreveu em seu livro texto: "Se não fosse pela grande variabilidade entre os indivíduos, a medicina deveria ser considerada uma ciência e não uma arte." Mais de um século depois, o médico na terapia intensiva ainda é mais um artista que um cientista. Sepsis, esta síndrome única e em constante mudança para a pesquisa e a prática, ilustra este ponto de vista perfeitamente. Apesar de comum e associada com elevada frequência de óbito, é pobremente definida por um número de sintomas, sinais e parâmetros biológicos pouco específicos (Bone et al., 1992; Angus et al., 2001). Incertezas sobre o diagnóstico podem contribuir para resultados terapêuticos insatisfatórios e devem, em certa medida, explicar a alta mortalidade observada ao longo dos anos. O termo refere, assim, a estados de doença fenotipicamente similares com diferentes mecanismos fisiopatológicos de base. Não é incomum ver um paciente séptico com evolução desfavorável apesar da terapia teoricamente adequada, ou "inexplicavelmente" melhorar apesar de inicialmente ter avaliação prognóstica de evolução desfavorável. É tentador especular que esta discordância na resposta pode ter relação de causa e efeito associada à variabilidade genética. Estudos iniciais avaliaram esta possibilidade examinando a presença de uma mutação em um par único de base de nucleotídeo e sua associação com o desenvolvimento de sepsis ou influência na sua assistência (Stuber et al., 1996; Mira et al., 1999).

O genoma poderia, assim, prover ferramentas para elucidar o seu aspecto heterogêneo. Apesar dos pacientes terem sintomas e sinais clínicos similares, é provável que sua variabilidade genética tenha um papel em determinar quando eles desenvolvem sepse grave ou choque séptico e que variações implicariam em diferenças na fisiopatologia da doença (Bone et al. 1992).

Há mais de 20 anos, Sorensen e cols. reportaram que adultos adotados tinham um risco relativo de morte 5,81 vezes maior de morrer de infecção, se um de seus parentes biológicos morreu de infecção antes de 50 anos de idade. O risco excede o risco relativo de morrer de câncer ou doença cardiovascular, sugerindo uma significativa, mas inespecífica, susceptibilidade genética para infecções graves, e por extensão, para sepse (Sorensen et al., 1988).

3
HIPÓTESES
E
OBJETIVOS

3 HIPÓTESES E OBJETIVOS

3.1 Justificativa do estudo

A sepse permanece como um grande desafio em todo o mundo e não é diferente em nosso país. O Estudo Sepse Brasil, estudo epidemiológico prospectivo realizado em 65 hospitais de todas as regiões do Brasil, revelou mais elevada mortalidade por choque séptico comparada com os EEUU e Europa, sendo também a principal causa de óbito nas nossas unidades de terapia intensiva. Foram identificados neste estudo 3.128 pacientes internados no CTI. Destes, 521 (16,7%) foram diagnosticados como sepse, sepse grave ou choque séptico com idade média de 61,7 anos, predominantemente masculinos (55,7%). A mortalidade global dos pacientes sépticos foi de 46,6%, e entre os pacientes com sepse grave e choque séptico observou-se 34,4% e 65,3%, respectivamente. Por conseguinte, a sepse grave e o choque séptico são um problema clínico, epidemiológico e social com poucas informações em nosso meio, carecendo de mais estudos.

3.2 Objetivo geral

Associar os fatores clínicos, laboratoriais e hemodinâmicos como fatores preditores de morbidade e mortalidade na sepse grave e choque séptico.

3.3 Objetivos específicos

3.3.1 Associar marcadores clínicos como frequência cardíaca, ritmo cardíaco, pressão arterial sistêmica, temperatura, frequência respiratória,

perfusão capilare edema periférico, como fatores preditores de morbidade e mortalidade na sepse.

3.3.2 Associar marcadores como saturação de O₂ por oximetria periférica, pressão de pico inspiratório, pressão positiva expiratória final e FIO₂/PaO₂, como fatores preditores de morbidade e mortalidade na sepse.

3.3.3 Associar o uso de amina vasoativa, dose média nas primeiras 24h, dose média utilizada durante o tratamento e tempo de seu uso no CTI em horas, como fatores preditores de morbidade e mortalidade na sepse.

3.3.4 Associar o balanço hídrico acumulado nas primeiras 24 horas e na primeira semana, como fatores preditores de morbidade e mortalidade na sepse.

3.3.6 Associar o tempo de início de antibiótico após o seu diagnóstico, como fator preditor de morbidade e mortalidade na sepse.

3.3.7 Associar o nível sérico do peptídeo natriurético tipo B (NT-pro-BNP) e troponina I à inclusão no projeto e os parâmetros funcionais cardíacos à ecocardiografia, como fatores preditores de morbidade e mortalidade na sepse.

3.3.8 Associar o nível sérico da contagem de plaquetas, hemoglobina, leucograma (leucocitose ou leucopenia) e eosinófilo; nível sérico de cortisol, ionograma, função hepática, glicemia, PCR, lactato, procalcitonina e função

renal à inclusão no projeto, como fatores preditores de morbidade e mortalidade na sepse.

3.3.9 Associar o uso de corticóide durante a internação no CTI como fator preditor de morbidade e mortalidade na sepse.

3.3.10 Associar as comorbidades como fatores preditores de morbidade e mortalidade na sepse.

3.3.13 Análise da mortalidade durante permanência no CTI e hospitalar.

4
CASUÍSTICA
E
MÉTODOS

4 Casuística e métodos

4.1 Casuística

Este é um estudo observacional prospectivo que avalia os fatores preditores clínicos, epidemiológicos, laboratoriais e hemodinâmicos em um grupo de pacientes com sepse grave ou choque séptico no período de abril de 2011 e outubro de 2012. Foram consecutivamente selecionados no Centro de Tratamento Intensivo do Hospital Risoleta Tolentino Neves da UFMG (CTI – HRTN, Belo Horizonte, MG, Brasil), pacientes com diagnóstico de sepse grave ou choque séptico conforme critérios estabelecidos, quando o diagnóstico foi inferior a 24 horas da admissão na CTI. O HRTN é um hospital de ensino onde, na média, são realizadas 1.200 internações/ano, nas enfermarias de clínica médica, cirurgia geral e do trauma, e maternidade de alta complexidade. No pronto socorro são atendidos 250 pacientes/dia com os mais variados diagnósticos clínicos e cirúrgicos. Possui serviço de cirurgia vascular que é referência no estado, e o serviço de cirurgia geral tem atuação, principalmente, no trauma por arma branca e arma de fogo. As patologias clínicas são as de maior prevalência presentes na população em geral. A UTI do HRTN é uma unidade mista de pacientes clínicos e cirúrgicos, conta com 30 leitos em que as internações em sua grande maioria são oriundas do pronto socorro do próprio hospital. Em média são internados aproximadamente 120 pacientes mês, sendo que desses, 64% são

clínicos e 34% cirúrgicos. A taxa de permanência é de nove dias, e a mortalidade geral média de 24% para um escore de gravidade APACHE mediano de 25. Cerca de 1400 internações são realizadas no período de um ano e dessas o diagnóstico de sepse é aproximadamente responsável por 20-25%.

4.1.2 Pacientes

Critérios de inclusão

Foram incluídos pacientes com parâmetros conceituais de sepse grave ou choque séptico maiores que 18 anos que apresentassem a admissão 1 ou mais critérios inflamatórios e 2 ou mais critérios gerais de SIRS (critérios de SIRS para este projeto), mais um foco infeccioso inequívoco (critérios de infecção para este projeto).

Diagnóstico de sepse grave ou choque até 24 horas de internação no CTI.

Critérios de SIRS para este projeto:

Tendo em vista a grande sensibilidade nos critérios de inclusão na SIRS, reiteramos (a presença de dois ou mais dos critérios a seguir: taquipnéia, taquicardia, leucocitose/leucopenia, febre/hipotermia), buscamos utilizar protocolo mais específico neste projeto, ou seja, três ou mais variáveis gerais e uma ou mais variáveis inflamatórias (Sprung et al., 2006).

Variáveis gerais:

- Febre (temperatura axilar ou central $> 38.3^{\circ} \text{C}$);

- Hipotermia (temperatura axilar ou central $< 36^{\circ} \text{C}$);
- Frequência cardíaca $> 90 \text{ bpm}$;
- Taquipnéia (frequência respiratória $> 20 \text{ irpm}$);
- Estado mental alterado;
- Edema significativo ou balanço hídrico positivo ($>20 \text{ mL/kg}$ em 24 hrs);
- Hiperglicemia (glicemia $> 120 \text{ mg/dL}$) na ausência de diabetes;

Variáveis inflamatórias:

- Leucocitose ($> 12.000/\text{mm}^3$);
- Leucopenia ($< 4.000/\text{mm}^3$);
- Global de Leucócitos com contagem normal com 10% ou mais de formas imaturas;
- PCR plasmática $> 2 \text{ DP}$ do valor normal do teste;
- PCT plasmática $> 2\text{DP}$ do valor normal do teste

Crítérios de Infecção para este projeto

Além de procurar diminuir a sensibilidade, procuramos associar critérios de infecção que tornassem a nossa amostra com uma alta especificidade para o diagnóstico de infecção. Uma dificuldade presente na maioria dos projetos científicos que estudam o doente com sepse, dada a sua alta sensibilidade diagnóstica.

Conforme critérios do CDC publicados em “Mandell, Douglas and Bennett’s Principles and Practice of Infectious Disease - 6th edition”:

1- Infecção do trato respiratório -infecção bronquial e pleuropulmonar:

Presença de história clínica associada a exame físico sugestivo (tosse produtiva, febre, dispnéia e dor torácica ventilatório-dependente) e infiltrado

radiológico novo associado ou não a derrame pleural à telerradiografia ou Tomografia computadorizada (TC) do tórax, ou exame do escarro - aspirado traqueal com gram e cultura quantitativa positiva, ou cultura de tecido pulmonar, ou alterações laboratoriais (bioquímica, citologia, gram e cultura) do líquido pleural. Será considerada positiva a cultura quantitativa de escarro ou aspirado traqueal se maior ou igual a 10^5 unidades formadoras de colônia (UFC) se a amostra for considerada relevante, ou seja, se ao gram for observado mais de 25 leucócitos com menos que 10 células epiteliais. O líquido pleural deverá demonstrar purulência, pH menor que 7.20, proteína maior que 3g/dl com relação proteína do líquido pleural/ sérica maior que 0,5, LDH maior que 200UI/L, glicose menor que 2/3 da sérica ou menor que 60mg/dl e presença de bactérias coráveis pelo gram ou cultura positiva

2- Infecção do sistema nervoso central:

Presença de história clínica e exame físico sugestivos (cefaléia, febre, sonolência, agitação ou hipoatividade, e rigidez de nuca) de infecção do sistema nervoso central com alterações patológicas à TC do crânio, ou alterações laboratoriais (bioquímica, citologia, gram e cultura no líquido), ou cultura tecido cerebral positiva. A análise citológica e bioquímica do líquido será positiva para infecção se apresentar pressão de abertura maior que 200 mm H₂O, leucocitose (mais do que 100cél/mm³ sendo a contagem de leucócitos maior que 80%), hipoglicorraquia (menor que 2/3 da glicemia

sérica ou menor que 40mg/dl), hiperproteinorraquia (proteinorraquia maior que 100 mg/dl), gram demonstrando bactérias e ou cultura liquórica positiva.

3- Infecção intra-abdominal:

Presença de história clínica associada a exame físico positivo (distensão abdominal, ausência de peristaltismo, descompressão dolorosa, equimose periumbilical de flanco e dorso), com alterações a radiologia simples de abdome (alça sentinela, pneumoperitônio, níveis hidroaéreos), ultrassonografia (líquido fora de alça, coleções interalças e em vísceras sólidas) ou a TC de abdome (semelhante a ultrassonografia), ou alterações laboratoriais (bioquímica, citologia, gram e cultura no líquido ascítico), ou cultura positiva de tecido intra-abdominal. A análise citológica e bioquímica do líquido peritoneal será positiva para infecção se apresentar contagem de leucócitos maior que 250 cel/mm³, lactato maior que 25mg/dl, pH menor que 7,35, glicemia menor que 2/3 da glicemia sérica, relação proteína do líquido peritoneal e sérico maior que 0,5 e presença de gram com bactérias ou cultura positiva.

4 - Infecção de pele e partes moles:

Presença de história clínica associada a exame físico sugestivo (edema, calor, hiperemia, enfisema subcutâneo e secreção seropurulenta) de infecção de partes moles com alterações patológicas à ultrassonografia ou TC de partes moles (edema, coleções e gás), e cultura positiva de tecido envolvido.

A cultura será colhida por fragmento de tecido retirado após exploração cirúrgica, lavagem e desbridamento da ferida com posterior impressão em placas com meio apropriado ao cultivo.

6- Infecção cardiovascular:

Presença de história clínica associada a exame físico sugestivos de infecção cardíaca e ou vascular (petéquias subconjuntivais, nódulos de Osler, manchas de Roth, esplenomegalia, bulhas acessórias, sopro novo ou modificado em relação a ausculta anterior, insuficiência cardíaca de diagnóstico recente, embolização sistêmica, flebite) com alterações patológicas ao ecodopllercardiograma (doença valvar congênita ou adquirida, alterações estruturais congênicas ou adquiridas, próteses valvares, vegetações e derrame pericárdico), ou gram com presença de bactérias e ou cultura de líquido pericárdico postivia e hemocultura positiva ou não, caso os sinais e sintomas anteriores estejam presentes.

7- Infecção de vias urinárias:

Presença de história clínica e exame físico (disúria, polaciúria, punho percussão lombar positiva) sugestivos de infecção urinária com alterações patológicas ao ultrassom de rins e vias urinárias ou à TC de abdome e pelve (sinais de pielonefrite, coleções intrarrenais e perirrenais, obstrução) com urinálise (hematúria - maior que três hemácias / campo, piúria – mais que 10 leucócitos / campo com menos que cinco células epiteliais e nitrito positivo), gram de gota não centrifugada com duas ou mais bactérias por campo e

urocultura positiva (bactéria única com mais que 100.000 UFC ou menos que isso se a bactéria for patogênica associado a sinais e sintomas de infecção urinária).

8- Infecção de ossos e articulações:

Presença de história clínica e exame físico sugestivos de infecção óssea ou articular (limitação de movimentos, edema, rubor, calor, dor e fistulização) com alterações patológicas a telerradiografia, ao ultrassom ou TC de ossos e articulações, ou gram com presença de bactérias ou cultura positiva no líquido sinovial, ou cultura de tecido ósseo ou articular.

Critérios de exclusão

Diagnóstico de sepse superior a 24 horas da internação no CTI.

Todos os pacientes com outras patologias primárias ou secundárias, sugeridas a partir da história clínica como doença cardíaca isquêmica ou não, doença cardiovascular congênita, doenças do pericárdio, insuficiência hepática, pneumopatia, insuficiência renal, doenças da tireóide, doenças reumatológicas, independente da gravidade, anemia por outra causa não infecciosa que pudessem confundir o diagnóstico primário de SIRS mais infecção. As enfermidades tinham que ter comprometimento clínico moderado a grave.

A insuficiência hepática foi diagnosticada por dados obtidos na história clínica, exame físico, como ginecomastia, eritema palmar, teleangiectasias,

hipogonadismo e alteração persistente da atividade de protrombina, excluídas as dificuldades de absorção da vitamina K (Insuficiência hepática classificada como “Child-Pugh Score Calculator classe B-C”).

A insuficiência renal foi excluída quando o clearance de creatinina era abaixo de 50% ou o tratamento era a terapia de substituição da função renal.

A insuficiência cardíaca foi diagnosticada por história clínica e presença de edema periférico, turgência venosa jugular, desvio do *ictus cordis*, dispnéia, presença de B3 e B4 a ausculta cardíaca, radiografia de tórax com aumento do ICT e presença de linhas B de Kerley, ecocardiograma com FEVE < 30%. (Insuficiência cardíaca pela New York Heart Association (NYHA) classe III-IV).

A pneumopatia foi diagnosticada por história clínica, principalmente pela presença de agressores ambientais, mais a presença de dispnéia, taquipnéia, baqueteamento digital, aumento do diâmetro AP, utilização de musculatura respiratória acessória, hipoxemia e retenção de CO₂ a gasometria, utilização de oxigênio domiciliar, radiografia com sinais de hiperinsuflação (DPOC classe III-IV da Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)).

A disfunção tireoidiana foi estabelecida por níveis séricos de TSH e T4L, medidos por duas vezes, associados ou não a sinais e sintomas de hipertireoidismo ou hipotireoidismo, como sudorese, taquicardia, tremores,

perda ou ganho de peso, irritabilidade ou depressão do humor, queda de cabelo.

As doenças reumatológicas foram excluídas se havia história clínica ou a sinais e sintomas de artralgia com artrite, sintomatologia matinal, sinais de deformidade articular, alterações de pele, queda de cabelo e provas reumatológicas positivas.

Gravidez e puerpério recente ou tardio. Este período é caracterizado por importantes alterações hormonais, com alteração do perfil de citocinas e, em consequência, do padrão de resposta inflamatória.

Foram excluídos, ainda, todos os pacientes com qualquer doença sistêmica significativa, crônica ou aguda capaz de interferir potencialmente nos resultados de provas específicas - como na resposta inflamatória - ou que estivessem imunossuprimidos por medicação (esteróide ou não) ou doença primária como a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida ou neoplasia. Além disso, todos aqueles que não concordaram em assinar o consentimento livre autorizado.

4.2 Métodos

4.2.1 Esquematização do estudo

Todos os pacientes foram submetidos à avaliação clínica por um único observador (pesquisador principal), constituída de anamnese, exame físico e avaliação laboratorial com o diagnóstico de sepse grave ou choque séptico segundo critérios estabelecidos no projeto. O seguimento propedêutico e terapêutico foi definido pelo médico assistente e por protocolos da unidade, segundo as melhores evidências, quando disponíveis. O exame ecocardiográfico foi realizado por examinador único nas primeiras 48-72 horas a partir da inclusão e na alta do CTI. A dosagem sérica de NT-pro-BNP e da troponina I foi realizada nas primeiras 24 horas a partir da inclusão e todas as amostras foram analisadas pelo laboratório de análises clínicas do HRTN em conjunto. Os exames laboratoriais de rotina do CTI foram realizados pelo Laboratório de análises clínicas do HRTN. Os exames analisados serão os do momento da inclusão, ou seja, das primeiras 24 horas de diagnóstico de sepse grave ou choque séptico.

4.2.1.1 Anamnese e exame físico

Todos os pacientes serão submetidos à avaliação clínica por observador único, constituída da anamnese (do paciente ou representante legal) e exame físico pormenorizados, à procura de manifestações clínicas de sepse grave ou choque séptico.

Não há na literatura uma descrição ou estudos formais sobre o exame clínico do paciente criticamente enfermo. Este se baseia na extrapolação e na adaptação do exame clínico do doente ambulatorial e dos guias de atendimento das urgências e emergências médicas do doente clínico e do doente vítima de trauma, respectivamente ACLS e ATLS. Além destes há estudos fragmentados de avaliação hemodinâmica e da função ventilatória de forma objetiva e subjetiva.

Sem definições estabelecidas na literatura, descrevemos a seguir a nossa avaliação clínica inicial do doente gravemente enfermo que será utilizada neste estudo.

Avaliação clínica inicial do doente em sepse grave ou choque séptico:

- 1- Exame físico primário - Sinais vitais: fazemos uso da sequência ABCDE dos guias ACLS e ATLS, com possibilidade de instituição de terapêutica e monitorização invasiva iniciais.
- 2- Anamnese com paciente ou familiar – História da moléstia atual: tentativa de estabelecer diagnóstico do foco primário de infecção e tempo de evolução da doença aguda; História pregressa: comorbidades e patologias prévias; História familiar: antecedentes de doenças e principalmente de infecções na família e evolução clínica da mesma.

- 3- Exame físico secundário com quantificação de disfunções orgânicas e avaliação subjetiva de gravidade.
- 4- Nova avaliação de monitorização invasiva.
- 5- Definição da propedêutica e nova avaliação de terapêutica.
- 6- Avaliação subjetiva e objetiva do prognóstico

4.2.2 Avaliação prognóstica e quantificação da disfunção orgânica

Foram utilizados os índices: APACHE II nas primeiras 24 horas de admissão para quantificação da gravidade e prognóstico e SOFA no seguimento dos pacientes para avaliação de disfunção orgânica (Knaus et al., 1995; Vicent et al., 1996).

4.2.3 Avaliação laboratorial global

Consistiu, durante a admissão no CTI, na dosagem de:

- hemograma
- creatinina
- uréia
- glicemia
- cortisol horário variável
- aspartato aminotransferase (AST)
- alanina aminotransferase (ALT)
- atividade de protrombina (RNI)
- albumina
- gasometria arterial e venosa central ou mista
- bilirrubinas total
- lactato
- proteína C reativa (PCR)
- procalcitonina (PCT)

Para realização do procedimento, amostras de sangue periférico foram coletadas em tubos de 5mL contendo anticoagulante EDTA. Estes exames são realizados de rotina à admissão e repetidos conforme critérios definidos pelo médico assistente e protocolos da instituição.

4.2.4 Avaliação dos parâmetros clínicos básicos

Análise durante a internação no CTI através de monitor multiparâmetro Drager.

4.2.4.1 Avaliação dos dados vitais, glicemia capilar, balanço hídrico e administração de drogas parenterais através de dados contínuos em registro próprio pela equipe de enfermagem nas primeiras 24 horas e durante a internação .

4.2.5 Análise dos parâmetros ventilatórios

Análise durante a internação no CTI através de ventilador Drager modelo Evita.

4.2.6 Avaliação neuro-hormonal e inflamatória

Dosagem sérica do peptídeo natriurético tipo B (NT-pro-BNP) nas primeiras 48-72h de inclusão e da PCT a admissão no estudo, através do método ELFA (Enzyme Linked Fluorescent Assay). Equipamento: MiniVidasMarca: Biomérieux. As amostras de sangue para avaliação sérica de PCT foram analisadas no mesmo tempo.

4.2.7 Avaliação de lesão miocárdica

Dosagem sérica da troponina I nas primeiras 48-72h de inclusão no estudo através do método ELFA (Enzyme Linked Fluorescent Assay). Equipamento: MiniVidas Marca: Biomérieux

4.2.8 Avaliação por imagem

Todas as avaliações foram feitas por uma mesma examinadora (APMC). O estudo ecocardiográfico consistiu no emprego do modo-M, bidimensional, doppler a cores, pulsado, contínuo e tecidual em aparelho *General Electric Vivid 3 Expert*. Em todos os selecionados foram utilizados transdutores de 2,5 e 3,0 MHz. Ecodopplercardiograma transtorácico foi realizado nas primeiras 48-72h de inclusão no estudo, sendo repetido após uma semana ou quando da resolução do quadro clínico.

Modo M

Os estudos pelo modo M foram guiados pela imagem bidimensional. Todas as medidas foram realizadas conforme as recomendações da American Society of Cardiology (ASE) - (SAHN et al., 1978).

Bidimensional

Foram obtidos cortes padronizados, paraesternal, longitudinal e transverso, além dos cortes apicais em duas, três, quatro e cinco câmaras. Foram feitos cortes intermediários, quando necessário.

Os ventrículos foram analisados qualitativa e quantitativamente, conforme as recomendações da ASE (SCHILLER et al., 1989). Foram descritos a

morfologia das câmaras cardíacas, textura miocárdica, contratilidade das paredes e possíveis achados de trombos e aneurisma. A contratilidade segmentar foi avaliada através do espessamento endocárdico e motilidade das paredes, definindo-se as alterações conforme a observação de hipocinesia, acinesia, discinesia ou aneurisma. A análise quantitativa foi baseada nas medidas dos volumes diastólicos e sistólicos finais do ventrículo esquerdo, obtidas pelos cortes apicais de quatro e duas câmaras.

Doppler

A análise pelo doppler utilizou suas modalidades pulsado e contínuo, em cores e tecidual. Foram efetuadas as medidas dos intervalos de relaxamento isovolumétrico, velocidades máximas das ondas E e A, tempo de duração da onda A e tempo de desaceleração da onda E. As medidas do fluxo da veia pulmonar serão realizadas colocando-se o volume de amostra do doppler pulsado, com medida de 2mm, no nível da veia pulmonar superior direita (ou outra, se mais facilmente identificável), introduzido em 1 a 2cm além de sua desembocadura no átrio esquerdo. As medidas realizadas foram dos picos de velocidades das ondas sistólica e diastólica, da integral de velocidade-tempo, de cada onda, cálculo da fração do componente sistólico, medida da velocidade de pico do reverso atrial e de seu tempo de duração.

Os raios X de tórax foram realizados à admissão dos pacientes em incidência ântero-posterior (AP), conforme protocolo da unidade. Outras propedêuticas

de imagem foram realizadas e repetidas conforme necessidade do paciente a cargo do médico assistente e protocolo estabelecido da unidade.

4.2.9 Variáveis usadas como possíveis preditores de morbidade e mortalidade neste estudo:

Contínuas:

- Idade; tempo de doença; intervalo de admissão no CTI; tempo de internação no CTI; tempo de internação hospitalar; tempo de ventilação mecânica; pressão arterial média; frequência cardíaca; PEEP; PPI; FIO₂/PaO₂; frequência respiratória; temperatura; tempo de uso de sedativos; dosagem sérica de creatinina e uréia; balanço hídrico acumulado; dosagem de lactato; albumina; bilirrubina total; AST; ALT; PCT; PCR; glicemia; HCO₃⁻; pH; PaO₂; SCvO₂; dosagem de troponina I e NT-pro-BNP; outras variáveis laboratoriais analisadas de rotina a admissão

Dicotômicas:

- sexo; tempo de início de antibióticos; horário de admissão no CTI; comorbidades; infecção nosocomial; arritmia cardíaca; necessidade de hemodiálise; uso de corticoide durante a internação e dosagem sérica de cortisol; dosagem de lactato, PCT e PCR; leucocitose e leucopenia; eosinofilia e eosinopenia; plaquetopenia; função sistólica do VE; SOFA; APACHE II

5

RESULTADOS

5 ARTIGO

FATORES PREDITORES DE MORBIDADE E MORTALIDADE EM UM GRUPO DE PACIENTES COM SEPSE GRAVE OU CHOQUE SÉPTICO ADMITIDOS NA UNIDADE DE CUIDADOS INTENSIVOS DE UM HOSPITAL PÚBLICO DE ENSINO

Argenil José Assis de Oliveira, MD; Cristina Padre Cardoso; Ana Paula de Magalhães Campos, MD; Fabrício Rios Santos, PhD; Juliana de Assis Silva Gomes Estanislau, PhD; Fernando Antônio Botoni, MD, PhD

Instituição

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Infectologia e Medicina Tropical da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil

Centro de Terapia Intensiva -Hospital Risoleta Tolentino Neves- UFMG

Laboratório de Biologia das Interações Celulares -Departamento de Morfologia- (ICB-UFMG)

Laboratório de Fisiologia Médica -Departamento de Ciências Básicas em Saúde- (UFMT)

Correspondência do autor: Fernando Antônio Botoni, MD, PhD

Departamento de Clínica Médica – UFMG,

Av Professor Alfredo Balena 190, 30130 100 – Belo Horizonte, MG, Brazil.

Phone: +55 31 34099746 Fax: +55 31 34099437, Email:fabotoni@gmail.com

Resumo

Preditores de mortalidade e morbidade em pacientes com sepse grave ou choque séptico no centro de tratamento intensivo de um hospital público de ensino

Introdução: Sepse representa grande impacto médico-social e vem desafiando a ciência há décadas. Seu conhecimento fisiopatológico e evolutivo no diagnóstico e tratamento da sepse grave e choque séptico é objeto de muitos estudos. Objetiva-se analisar fatores preditores de mortalidade na sepse grave e no choque séptico.

Métodos: Foram incluídos pacientes com sepse grave e choque séptico nas primeiras 24 horas de internação no CTI. Os critérios de inclusão foram apresentar três ou mais critérios gerais e um ou mais critérios inflamatórios de SIRS (ACCP/SCCM/2003). Foram excluídos aqueles cujas patologias confundissem as conclusões clínicas e laboratoriais. Parâmetros referentes ao APACHE II e SOFA, além de biomarcadores, foram avaliados até alta ou óbito pelo modelo de Cox.

Resultados: 72 pacientes, masculinos 64%, idade 52 ± 19 anos, 22% apresentavam sepse grave, 79% choque séptico. O APACHE II foi de 27 (16-37), e o SOFA 6 (5-10). A mortalidade geral foi 18%, sendo 85% por choque séptico. A análise univariada observou-se significância estatística para as variáveis: sexo, hipotensão, leucopenia, balanço hídrico em 24 horas, amina vasoativa, frequência cardíaca, tempo de ventilação mecânica, hemodiálise, procalcitonina e lactato. Permaneceram no modelo final multivariado de Cox com impacto positivo no óbito, sexo masculino, hipotensão, leucopenia e balanço hídrico positivo ($p < 0,038$). A taquipnéia foi protetora com relação ao óbito ($p < 0,036$). O controle glicêmico e o uso precoce de antibiótico não foram relevantes. Entretanto o uso de corticóide relacionou-se ao óbito.

Conclusão: Em resumo, a precocidade no diagnóstico e tratamento, o uso judicioso de fluídos e a individualização do cuidado apresentaram benefícios na assistência de pacientes com infecção grave.

Palavras-chave: SIRS; SEPSE; sepse grave; choque séptico; balanço hídrico; hipotensão; leucopenia; taquipnéia; lactato; procalcitonina

Abstract

Predictors of mortality and morbidity in patients with severe sepsis or septic shock in the intensive care unit of a public teaching hospital

Introduction: Sepsis represents a major medical and social impact and has defied science for decades. His knowledge pathophysiological evolution in the diagnosis and treatment of severe sepsis and septic shock is the subject of many studies. Aims to analyze predictors of mortality in severe sepsis and septic shock.

Methods: Patients with severe sepsis and septic shock in the first 24 hours of ICU admission. Inclusion criteria were defined as three or more general criteria and one or more criteria inflammatory of SIRS (ACCP/SCCM/2003). We excluded those whose pathologies confound clinical findings and laboratory. Parameters of the APACHE II and SOFA, and biomarkers were evaluated until discharge or death by Cox model.

Results: 72 patients, 64% male, age 52 ± 19 years, 22% had severe sepsis and 79% septic shock. APACHE II was 28(18-35), and SOFA 6(5-10). Overall mortality was 18%, and 85% of these due to septic shock. The univariate statistical significance was observed for gender, hypotension, leukopenia, water balance within 24 hours, vasoactive amine, heart rate, duration of mechanical ventilation, dialysis, procalcitonin and lactate. Remained in the final multivariate Cox model with positive impact on mortality, male, hypotension, leukopenia, and positive fluid balance ($p < 0.038$). Tachypnea was protective with regard to death ($p < 0.036$). Glycemic control and the early use of antibiotics were not relevant. However, the use of corticosteroids was associated with the death.

Conclusion: In short, early in treatment, judicious use of fluids and individualization of the care benefits presented in treating patients with serious infections.

Key words: SIRS; SEPSIS; severe sepsis; septic shock; fluid balance; hypotension; leukopenia; taquipnea; lactate; procalcitonin

Introdução

A palavra sepse tem origem do grego, significando "decomposição de animal, vegetal ou matéria orgânica na presença de bactérias". O primeiro uso da palavra sepse no contexto médico ocorre há 2.700 anos no poema de Homero. Neste, o termo origina-se da palavra sepo, que significa podridão. É também encontrado nos escritos de Hipócrates (400 ac) no seu "Corpus Hippocraticum" (Duane et al. 2009).

É uma síndrome multifatorial, multiorgânica e multicelular influenciada por aspectos associados ao germe, ao hospedeiro e a fatores ambientais (Sales Júnior et al., 2006). Atualmente, a conhecida síndrome séptica foi substituída pela expressão Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS) com infecção associada. É a principal causa de morte nas unidades de terapia intensiva em todo mundo. Nos Estados Unidos da América (EEUU), afeta mais de 750.000 pessoas a cada ano, com mortalidade hospitalar de 28%. Apesar de vários esforços observa-se um aumento da incidência sem alteração significativa na mortalidade ao longo do tempo (Angus et al. 2001).

A sepse permanece como um grande desafio em todo o mundo e não é diferente em nosso país. O Estudo Sepse Brasil, estudo epidemiológico prospectivo realizado em 65 hospitais de todas as regiões do Brasil, revelou mais elevada mortalidade por choque séptico comparada com os EEUU e Europa, sendo também a principal causa de óbito nas nossas unidades de

terapia intensiva. Num período de intervenção definido, 3.128 pacientes foram internados no CTI e destes, 521 (16,7%) foram diagnosticados como sepse, sepse grave ou choque séptico com idade média de 61,7 anos, predominantemente masculinos (55,7%). A mortalidade dos pacientes sépticos foi de 46,6%, e entre os pacientes com sepse grave e choque séptico observou-se 34,4% e 65,3%, respectivamente. Em outro estudo epidemiológico, a mortalidade encontrada na sepse grave e choque séptico foi de 46,9% e 52,2%, respectivamente. (Sales Júnio et al., 2006).

A mortalidade atribuída a infecção não associada a nenhum critério de SIRS parece ser similar em pacientes com sepse ou não (Alberti C. et al., 2003). Entretanto, outros estudos demonstram que quanto mais critérios de SIRS forem preenchidos maior é a mortalidade (Rangel-Frausto MS et al., 1995; Alberti C et al., 2003; Sprung CL et al., 2006). Todavia, não há consenso nestas observações.

A morbidade e mortalidade associada à sepse tem vários preditores clínicos e laboratoriais envolvidos. O diagnóstico, início de tratamento e reposição volêmica precoce estariam envolvidos com melhora da assistência. Em trabalho prospectivo e randomizado, direcionado para terapia precoce da sepse grave ou choque séptico, objetivando otimizar o tratamento nas primeiras 6 horas de assistência para objetivos definidos de melhora da perfusão, observou-se significativa redução da mortalidade em relação ao grupo controle (Rivers et al., 2001). Baseado neste trabalho e em outros

estudos, onde a precocidade no tratamento, tais como, terapia antibiótica apropriada, uso de corticóide no choque séptico, controle estrito da glicemia, drotrecogina alfa e estratégias protetoras na ventilação pulmonar, poderiam reduzir a mortalidade de pacientes com sepse como orientado no Surviving Sepsis Campaign (SSC) Guidelines (Berbard GR et al., 2001; Van Den Berghe G et al., 2001; Annane D et al., 2002; Garnacho-Montero et al., 2003; Dellinger et al., 2004). A partir destas orientações, dois planos terapêuticos foram criados, um com objetivos a serem alcançados nas primeiras 6 horas de tratamento (reposição) e outro nas primeiras 24 horas de apresentação (manutenção) na sepse. A implementação destes planos associou-se com diminuição da mortalidade (Ferrer et al., 2008; Barochia et al., 2010; Levy et al., 2010). Portanto a monitoração de parâmetros fisiológicos, a precocidade no tratamento e o uso judicioso da reposição volêmica (Lakshmi and Gregory, 2008), e o início rápido e adequado de antibiótico (Kumar et al., 2006), tem importância no resultado da assistência aos pacientes sépticos (Funk et al., 2009).

Várias atualizações a essas diretrizes foram feitas a partir da sua publicação, sendo a última em 2013 (Dellinger et al., 2004; 2008; 2013). Nesta, várias recomendações foram colocadas em questionamento, como por exemplo, o controle estrito da glicemia, o uso de drotrecogina alfa, o uso de corticóide e a reposição volêmica permissiva nas primeiras 6 horas, permanecendo ainda

como recomendações com maior evidência , a precocidade no diagnóstico e tratamento e a sua individualização (Dellinger et al., 2013).

Intensivistas rotineiramente assistem pacientes com síndrome séptica. Esta complexa enfermidade é caracterizada por desregulação da resposta do hospedeiro a uma infecção (Martin et al., 2003). Apesar de uma melhora no conhecimento da fisiopatologia, o tratamento de pacientes com sepse centrado em torno do diagnóstico e tratamento precoce dos pacientes com antibióticos e resolução do foco primário, reposição volêmica e redução das iatrogenias, não alterou significativamente a mortalidade (Kumar et al., 2006; Dellinger et al., 2008).

Por conseguinte, o conhecimento de parâmetros clínicos, epidemiológicos e hemodinâmicos na sua evolução, diagnóstico e tratamento, ainda hoje é importante objeto de estudo. Os critérios diagnósticos de sepse grave e choque séptico são muito sensíveis, incorporando patologias inflamatórias sem infecção associada, dificultando a padronização das informações em vários estudos trabalhos científicos. Portanto, este estudo tem como objetivo avaliar fatores preditores de morbidade e mortalidade na sepse grave ou choque séptico em uma unidade terapia intensiva com critérios menos sensíveis de SIRS e foco infeccioso definido.

Casuística e Métodos

População do estudo

Trata-se de estudo observacional prospectivo realizado no Centro de Tratamento Intensivo do Hospital Risoleta Tolentino Neves da UFMG (CTI/HRTN). Foram incluídos consecutivamente pacientes com diagnóstico de sepse grave ou choque séptico conforme critérios de inclusão e exclusão. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética e pesquisa da UFMG, podendo ser identificado pelo número 03182712.2.0000.5149. O HRTN é um hospital de ensino que dispõe de cerca de 400 leitos distribuídos entre as clínicas médica, neurologia, materno-infantil e cirúrgica (trauma, ortopedia, vascular e neurocirurgia). Regularmente são admitidos pacientes provenientes de unidades básicas e de pronto atendimento, abrangendo uma região com aproximadamente dois milhões de habitantes. O CTI conta com 30 leitos, onde, em geral, são internados pacientes provenientes do pronto socorro e bloco cirúrgico da instituição. São admitidos em média 140 pacientes mês, dos quais, 64% são clínicos e 36% cirúrgicos. A taxa de permanência é em média de nove dias, para uma mortalidade geral em média de 24% com um escore APACHE II mediano de 25. No período de um ano, há aproximadamente 1.400 internações, sendo que dessas, 25% são pacientes com diagnóstico de sepse grave ou choque séptico.

Critérios de inclusão

Foram incluídos os pacientes com idade acima de 18 anos com diagnóstico de sepse grave ou choque séptico (os pacientes deveriam apresentar três ou mais variáveis denominadas gerais e uma ou mais variáveis inflamatórias de SIRS, e sítio de infecção definido) inferior a 24 horas da internação no CTI, e que tenham o termo de consentimento livre e esclarecido assinado por si ou pelo seu representante legal.

Critérios de exclusão

Foram excluídos pacientes em uso de imunossuppressores, com diagnóstico de gravidez ou no puerpério, neoplasias, imunodeficiência, disfunção tireoidiana, insuficiência renal crônica com terapia de substituição da função renal, insuficiência cardíaca pela New York Heart Association classe III ou IV (NYHA), insuficiência hepática classificada como Child-Pugh Score B ou C e DPOC GOLD III ou IV, que tivessem o tempo de diagnóstico de sepse superior a 24 horas a partir da internação no CTI e todos os pacientes com qualquer doença sistêmica significativa, crônica ou aguda, capaz de interferir nos resultados de provas específicas.

Critérios de sepse grave e choque séptico

Foram utilizados os critérios do consenso da SCCM/ACCP (Levy et al., 2003).

Tendo em vista a grande sensibilidade nos critérios de inclusão na SRIS, optamos por utilizar uma metodologia de inclusão com maior especificidade,

ou seja, os pacientes deveriam apresentar três ou mais variáveis denominadas gerais e uma ou mais variáveis inflamatórias. Os diagnósticos de infecção foram definidos conforme critérios do Centers for Disease Control (Mandell et al, 6th edition).

Avaliação do prognóstico e da disfunção orgânica

Foram utilizados os índices APACHE II e SOFA (Knaus et al., 1995; Vicent et al., 1996).

Avaliação clínica e laboratorial

Todos os pacientes foram submetidos a avaliação clínica diária pelo mesmo observador (AJAO). O mesmo não interferiu na condução clínica dos pacientes selecionados. A avaliação caracterizou-se por história clínica, exame físico e coleta dos resultados propedêuticos e terapêuticos. Todos os pacientes foram acompanhados até a alta hospitalar ou óbito.

Os parâmetros clínicos, hemodinâmicos, respiratórios e laboratoriais, incluindo os marcadores inflamatórios e neuro-hormonais, foram coletados nas primeiras 24 horas e diariamente conforme registros de prontuário. Estes são apresentados na Tabela 1. Os exames laboratoriais foram realizados pelo laboratório de análises clínicas do HRTN e a análise dos dados clínicos através do monitor multiparâmetro Dräger Infinity Delta XL. Os ventiladores mecânicos utilizados foram os do modelo Dräger Evita 4, de onde os dados foram coletados. A análise da função cardíaca sistólica nas primeiras 48 a 72h de internação no CTI e após 7 a 10 dias, ou quando da

resolução do quadro clínico, foi realizada através de ecocardiograma transtorácico com aparelho Vivid 3 Expert da *General Eletric* pelo mesmo examinador (APMC).

Tabela 1 – Dados clínicos e laboratoriais utilizados metodologicamente nos pacientes com choque séptico ou sepse grave internados no CTI/HRTN no período de abril/2011 a outubro/2012

Clínicos	Laboratoriais	Hemodinâmicos	Respiratórios	Inflamatório e neurohormonal
Idade	Hemoglobina	FC 24horas	Uso de	PCT
Sexo	Leucócitos	PAM 24horas	ventilação	PCR
Clínico	Formas jovens	FEVE a admissão	mecânica	Troponina I
Cirúrgico	Plaquetas	no CTI	PEEP	NT-pro-BNP
Sepse grave	Eosinófilo	FEVE- resolução	PPI	
Choque séptico	Creatinina	do quadro	Tempo de	
Horário admissão no CTI	Uréia	Concentração de	ventilação	
APACHE II	Sódio	amina vasoativa	mecânica	
SOFA	Potássio	Tempo de uso	Fr 24horas	
Tax 24horas	Bilirrubina total	amina vasoativa	FIO2 24horas	
Perfusão capilar	ALT		Sat.O2 24horas	
Edema	AST			
Sedação	Albumina			
Glasgow	Glicemia			
Tempo de internação no CTI	Cortisol variável			
Tempo de internação hospitalar	pH			
Infecção nosocomial	PaO2			
Tempo de início de antibiótico	HCO3-			
Hemodiálise	SvCO2			
Uso de corticóide	Lactato			

CTI, centro de tratamento intensivo; ALT, alanina aminotransferase; AST, aspartato aminotransferase; FIO2, fração inspirada de oxigênio; PaO2, pressão parcial de oxigênio; HCO3-, bicarbonato de sódio; SCvO2, saturação venosa central de oxigênio; FC, frequência cardíaca; PAM, pressão arterial média; FEVE, fração de ejeção do ventrículo esquerdo; PPI, pressão positiva inspiratória; Fr, frequência respiratória; Sat.O2, saturação de oxigênio; PCT, procalcitonina; PCR, proteína C reativa

Análise estatística

O cálculo amostral foi feito com base na avaliação do polimorfismo genético em pacientes com sepse grave ou choque séptico. Esta análise está em andamento. Como base para cálculo da amostra, utilizou-se o estudo de Mira et al.,1999. O tamanho da amostra ($n=72$), baseou-se nas premissas de

Scheaffer et al., 1990. A partir destes dados, analisamos os preditores de morbidade e mortalidade neste grupo de pacientes na sepse grave ou choque séptico.

Foi realizada análise descritiva com avaliação de variáveis categóricas e contínuas. As primeiras em apresentação numérica e em percentagem. As últimas foram avaliadas quanto a normalidade e expressadas com média e desvio padrão ou mediana e percentis. Testes de correlação de spearman, pearson e Mann-Witney foram realizados quando apropriados. Modelo multivariado foi construído a partir das variáveis selecionadas na análise univariada com o teste de qui-quadrado, utilizando o modelo de regressão de Cox.

O resultado da análise univariada permitiu determinar o risco relativo de óbito durante a internação com intervalo de 95%. A análise multivariada foi realizada somente com as variáveis que apresentaram $p < 0,20$. Na análise multivariada, calculou-se a razão de riscos. A análise foi realizada em bloco por “stepwise backwards”. No modelo final, permaneceram aquelas que apresentaram valor de $p < 0,05$. Foi utilizado para as análises o software “SPSS version 19(SPSS Inc, Chicago, IL)”.

Resultados

Características gerais da população do estudo

Foram selecionados 76 pacientes no período de abril de 2011 a outubro de 2012. Destes, quatro pacientes foram excluídos pelos seguintes critérios: um com diagnóstico de SIDA, outro pelo uso prévio de corticóide, outro com hipotireoidismo clínico e por fim, outro por não concordar em participar. Dentre os 72 pacientes que permaneceram no estudo, 63,9% eram masculinos, com idade de $52,74 \pm 19,05$ anos, sendo 20,8% com sepse grave e 79,8% com choque séptico. As características clínicas e demográficas estão sumarizadas na tabela 2.

Table 2 – Características clínicas e demográficas observadas nos pacientes com choque séptico e sepse grave internados no CTI/HRTN no período de abril/2011 a outubro/2012

Variável	n=72
Idade(anos)	52,74 \pm 19,05
Sexo: M/F	63,9%/31,1%
Tipo de admissão	
Clínica	33(46,9%)
Cirúrgica	39(54,1%)
Fonte de admissão CTI	
Pronto socorro	34(47,2%)
Bloco cirúrgico	38(52,8%)
Tempo de doença (horas)	96(48-120)
Horário de admissão	
Diurno	21(29,2%)
Noturno	51(70,8%)
Intervalo entre admissão hospitalar e no CTI	
>24horas	20(28%)
<24horas	52(72%)
Exame físico	
Edema periférico	46(63,9%)
Perfusão capilar reduzida	45(62,5%)
Sedação	
Sim	55(76,4%)
Não	17(23,6%)

Comorbidades	
Hipertensão arterial	23(31,9%)
Diabetes	11(15,3%)
Alcoolismo	30(41,6%)
Tabagismo	29(40%)
Insuficiência renal crônica	7(9,7%)
Uso de Hemodiálise	18(25%)
Uso de hemoderivados	39(54,2%)
Parda cardíaca durante internação no CTI	4(2,88%)
APACHEII	28(18-34)
SOFA	
Inicial	3(2-8)
Médio	6(5-10)
Máximo	11(7-13)
Sepse grave	15(20,8%)
Choque séptico	57(79,2%)
Dias de internação no CTI	8(4-15)
Dias de internação Hospitalar	20(8-40)
Culturas positivas	
Hemocultura	12(17%)
Cavidade ou tecido estéril	11(15%)
Mortalidade no CTI	13(18%)
Mortalidade Hospitalar	13(18%)

CTI, centro de tratamento intensivo

Origem da infecção e resultado de cultura

As causas de infecções observadas nos pacientes com sepse grave ou choque séptico, estão discriminadas na tabela 3. Entre essas, as mais frequentes foram pneumonia 20/72(27,8%) e peritonite 12/72(16,7%).

Tabela 3 – Origem da infecção observados nos pacientes com choque séptico e sepse grave internados no CTI/HRTN no período de abril/2011 a outubro/2012

Sítio de infecção	n=72
Pneumonia	20(27,8%)
Empiema	3(4,2%)
Apendicite	8(11,1%)
Colecistite	4(5,6%)
Peritonite	12(16,7%)
Pielonefrite	4(5,6%)
Meningite	3(4,2%)
Miometrite	2(2,8%)
Infecção de partes moles	12(16,7%)
Infecção de corrente sanguínea	1(1,4%)
Colangite	2(2,8%)
Mediastinite	1(1,4%)

Os germes isolados em hemocultura e cavidade ou tecido estéril estão discriminados na tabela 4

Tabela 4 – Germes isolados por cultura nos pacientes com choque séptico e sepse grave internados no CTI/HRTN no período de abril/2011 a outubro/2012

Germe	Hemocultura n=12	Cavidade/tecido estéril n=11
E. coli	4	3
Haemophylus sp	1	0
Enterobacter cloacae	1	3
Proteus mirabilis	1	0
S. pneumoniae	2	0
S. aureus	1	1
S. epidermidis	2	0
Neisseria meningitidis	0	2
Enterococo sp	0	2

Parâmetros respiratórios e hemodinâmicos

Quanto aos dados de suporte respiratório, 84,7%(61/72) dos pacientes fizeram uso de ventilação mecânica invasiva. O modo ventilatório mais frequentemente utilizado (80,6%), foi a ventilação mecânica em pressão positiva, para uma PEEP mediana de 6(5-10)mmHg e uma mediana PPI de 20(25-30)mmHg. Apesar do valor da pressão de platô não ter sido

discriminados, pelos valores de PPI utilizados, os mesmos foram, na maioria, abaixo de 30mmHg. A frequência respiratória mediana em 24h foi de 20(18-24)irpm. O tempo de ventilação mecânica mediano foi de 4(1-9) dias.

A maioria dos pacientes apresentava instabilidade hemodinâmica na admissão 57/72(79,2%), com necessidade de uso de amina vasoativa mediana de 48(6-96)horas. A PAM média nas primeiras 24 horas foi de 79,72±8,08 mmHg. O ritmo cardíaco de fibrilação atrial foi diagnosticado em cinco pacientes. A frequência cardíaca média em 24 horas foi de 105,49±19,1 bpm.

A FEVE mediana foi de 63(48-69)%, sendo que dos pacientes avaliados, 13/63(21%) tinham na primeira avaliação ecocardiográfica FEVE \leq 45%. Todos os pacientes com FEVE \leq 45% recuperaram a sua função cardíaca sistólica, com melhora maior que 20% no seu valor inicial. A presença de FEVE \leq 45% foi estatisticamente significativa no aumento do tempo de internação(ti) no CTI, mas não no tempo de ventilação mecânica, internação hospitalar ou na mortalidade nos pacientes avaliados (ti \leq 45% 12 dias; ti>45% 8 dias) com correlação r de 0,313; $p=0,05$. Nenhum dos pacientes com FEVE \leq 45% `a admissão evoluiu a óbito.

O balanço hídrico mediano nas primeiras 24 horas foi positivo 1.800(900-2.900)ml e o balanço hídrico acumulado em 7 dias foi positivo em 4.100(2.100-7.900)ml em 66/72(91,6%) dos pacientes.

Dados laboratoriais

Os dados laboratoriais analisados foram discriminados previamente. Além destes, foram analisados também a troponina I, o NT-pro-BNP, o cortisol variável, a PCR e a PCT. O valor mediano de PCT de 8,3(3-34)ng/ml e de NT-pro-BNP de 1.800(430-10.450)pg/ml tiveram correlação com óbito. Entretanto, os valores medianos de cortisol de 19(12-25)µg/dl, PCR de 265(178-383)mg/dl e de troponina I de 0,04(0,01-0,26)ng/ml, não tiveram correlação com o óbito, tempo de internação ou tempo de ventilação mecânica. Os dados laboratoriais estão discriminados nas tabelas 5.

Tabela 5- Tabela de dados laboratoriais observados nos pacientes com choque séptico e sepse grave internados no CTI/HRTN no período de abril/2011 a outubro/2012

Variável	n=72
Hemoglobina(g/dl)média ±DP	11,6±2,29
Plaquetas(mm3) mediana e ITQ(25-75)	136.000(198.000-284.000)
Leucócitos(mm3)	14.900(9300-23.300)
Formas jovens(mm3)	1.500(600-4.400)
Eosinófilo(mm3)	0(0-50)
Creatinina(mg/dl)	1,3(0,8-2,6)
Úreia(mg/dl)	62(37-100)
Bilirrubina total(mg/dl)	0,9(0,4-2,3)
ALT(U/L)	70(38-162)
AST(U/L)	42(19-78)
RNI	1,3(1,2-1,6)
Albumina(g/dl)	2,2(1,8-2,5)
PaO2(%)	108(83-147)
FIO2(%)	40(40-60)
Glicemia(mg/dl)	130(110-166)
SCvO2(%)****	74±10
pH	7,33(7,25-7,38)
HCO3-(mEq/L)	19(16-21)
Lactato(mmol/L)	2,4(1,3-4,1)
PCR(mg/dl)	265(178-383)
PCT(ng/ml)	8,3(3-34)
Troponina I(ng/ml) ***	0,04(0,01-0,26)
NT-pro-BNP(pg/ml)**	1.800(430-10.450)
Cortisol variável(µg/dl)*	19(12-25)

*n=59; **n=63; ***n=63; ****n=58

DP, desvio padrão; ITQ, intervalo interquartil; ALT, alanina aminotransferase; AST, aspartato aminotransferase; PaO2, pressão parcial de oxigênio; SCvO2, saturação venosa central de oxigênio; HCO3, bicarbonato ; PCR, proteína C reativa; PCT, procalcitonina; NT-pro-BNP, peptídeo natriurético; FIO2, fração inspirada de oxigênio

Foram analisadas as correlações entre os critérios de morbidade (internação no CTI e hospitalar, tempo de ventilação mecânica e necessidade de terapia de substituição renal) e mortalidade entre uma série de variáveis. As correlações com mortalidade estão discriminadas na tabela 6.

Tabela 6- Variáveis clínicas e laboratoriais que se relacionaram com a mortalidade, observados nos pacientes com choque séptico e sepse grave internados no CTI/HRTN no período de abril/2011 a outubro/2012 ($n=72$)

Variável	Correlação r	Valor de p
Sexo	0,248	0,05
Idade	0,309	0,01
APACHE II	0,478	0,01
SOFA	0,572	0,01
BH 24horas	0,350	0,01
BH 7dias	0,590	0,01
Hemodiálise	0,548	0,01
Fc admissão	0,266	0,01
Amina vasoativa (horas)	0,310	0,01
FIO2	0,320	0,01
Amina em 24h (mcg/kg/min)	0,445	0,01
PAM	0,485	0,01
Creatinina	0,548	0,01
Lactato	0,375	0,01
Uso de corticóide	0,337	0,01
HCO3-	0,328	0,01
BE negativo	0,350	0,01
pH	0,389	0,01
Leucopenia	0,404	0,01
Fr 24h	0,390	0,01
NT-pro-BNP	0,269	0,05
PCT	0,320	0,01
Perfusão capilar reduzida	0,369	0,01

Dados expressados como r de spearman e valor de p

BH; balanço hídrico; FC, frequência cardíaca; FIO2, fração inspirada de oxigênio; Amina em 24h, concentração; PAM, pressão arterial média; HCO3-, bicarbonato de sódio; BE, excesso de base; Fr, frequência respiratória; PCT, procalcitonina; NT-pro-BNP, peptídeo natriurético N terminal

Não observamos correlação entre dias de sedação, hemoderivados, tempo de doença, tempo de ventilação mecânica, intervalo de tempo de admissão no CTI a partir da admissão hospitalar, PCR, cortisol variável, glicemia,

troponina I, plaquetas, eosinófilo, hemoglobina, formas jovens de neutrófilos, SCvO₂, tempo de início de antibiótico e a mortalidade.

Tomadas como base as variáveis que tiveram correlação significativa, estas foram analisadas pelo método de regressão de Cox. Observou-se a análise univariada, significância estatística para o risco relativo de óbito nas seguintes variáveis listada na tabela 7.

Tabela 7 – Análise univariada de variáveis associadas com óbito observados nos pacientes com choque séptico e sepse grave internados no CTI/HRTN no período de abril/2011 a outubro/2012 (*n*=72)

Variável	HR	IC 95%	Valor de <i>p</i>
Sexo masculino	3,24	1,13-22,40	0,06
Idade	1,05	0,92-13,70	0,00
Horário admissão	2,15	0,96-4,30	0,00
PAM 24horas	0,79	0,71-0,90	0,00
FC admissão	1,03	1,00-1,06	0,03
Temperatura axilar	0,72	0,44-1,15	0,17
Perfusão capilar reduzida	46,89	0,47-460	0,10
BH 24horas	1,00	1,00-1,00	0,00
Amina em 24 horas	1,18	0,84-2,80	0,00
Uso de corticóide	5,28	2,30-11,80	0,00
Leucopenia	5,36	0,97-29,6	0,05
Tempo de ventilação	0,762	0,60-0,96	0,12
PEEP	1,24	0,70-1,70	0,08
PPI	1,22	1,07-1,39	0,04
Fr 24horas	1,13	0,98-1,30	0,09
Hemodiálise	6,29	2,05-19,2	0,00
PCT	1,14	0,90-1,30	0,06
Lactato	9,55	1,12-73,96	0,03
Creatinina	4,07	0,99-22,32	0,01
APACHE II	1,09	0,977-1,23	0,00
SOFA	1,24	1,06-1,44	0,00

BH, balanço hídrico; FC, frequência cardíaca; Amina em 24h, concentração de amina vasoativa em 24 horas; PAM, pressão arterial média; Fr, frequência respiratória; PCT, procalcitonina; PPI, pressão de pico inspiratório; PEEP, pressão positiva expiratória final

Por conseguinte, risco relativo de óbito de diversas variáveis foi analisado, sendo 3 vezes maior nos pacientes do sexo masculino e 2 vezes maior quando o horário de admissão foi no período diurno. A cada ano de vida o risco de óbito aumenta em 5 %. Para cada unidade de aumento no valor do

APACHE e do SOFA, o risco é de 17% e 30%, respectivamente. Para cada unidade de mmHg na PPI e na PEEP, o risco de óbito foi de 12% e 18%, respectivamente. A concentração de amina em 24 horas e o tempo de uso em horas foram também estatisticamente significativos. Para cada mmHg de aumento na PAM o risco de óbito foi reduzido em 22% e para cada 100mcg/h de noradrenalina, houve aumento de 2% no risco. Para cada unidade de aumento na FC à admissão, o risco foi de 3,5%. Por outro lado, a presença de taquipnéia foi associada com a diminuição da mortalidade. Para cada aumento de uma incursão respiratória por minuto, houve redução de 24% no risco de óbito.

O balanço hídrico nas primeiras 24h e o acumulado em 7 dias também foram estatisticamente significativos, ou seja, para cada aumento de 100ml no balanço hídrico das primeiras 24 horas de internação o risco de óbito aumentou em 5% e para cada aumento de 10 ml no balanço hídrico na primeira semana, o risco de óbito aumentou 13%. O risco de morte a cada aumento de um mg/dl no valor da creatinina aumentou quatro vezes, sendo de 6 vezes nos pacientes que necessitaram de hemodiálise e 10 vezes a cada um mmol de aumento no valor do lactato.

O uso de corticóide durante a internação, independente da indicação clínica, e a presença de leucopenia, aumentou em cinco vezes a chance de óbito.

O tempo de início de antibióticos, tempo de doença, intervalo entre a admissão hospitalar e admissão no CTI, dias de sedação, tempo de

ventilação mecânica, o tempo de início de antibiótico e a PCR, não foram estatisticamente significativos na análise univariada..

Na análise multivariada, as variáveis que permaneceram foram sexo masculino, leucopenia, frequência respiratória mediana em 24 h, PAM média em 24 h e BH positivo mediano nas primeiras 24h. Os valores estão discriminados na tabela 8.

Tabela 8 – Análise multivariada de variáveis associadas com óbito, observados nos pacientes com choque séptico e sepse grave internados no CTI/HRTN no período de abril/2011 a outubro/2012 (*n*=72)

Variável	HR	IC 95%	Valor de <i>p</i>
PAM	0,74	0,64-0,85	0,0001
BH24 horas	1,001	1,000-1,001	0,002
Sexo masculino	5,35	1,10-26,15	0,038
Leucopenia	60,85	4,97-74	0,001
FR 24 horas	0,76	0,59-9,82	0,036

HR, razão de risco; IC, intervalo de confiança; Fr frequência respiratória; BH, balanço hídrico

Discussão

Este estudo, que objetivou analisar os marcadores preditores de morbidade e mortalidade na sepse grave e no choque séptico, apresentou resultados semelhantes `aqueles encontrados em vários estudos semelhantes. Observou-se, através de critérios de seleção menos sensíveis, que foram ajustados para se garantir maior especificidade ao diagnóstico de SIRS associado a processo infecção definido, que a importância epidemiológica, médica e social da sepse grave ou choque séptico necessita de grande atenção e investimentos (Linde-Zwirble WT et al., 2004; Sales Júnior et al., 2006)

Demonstramos que a morbidade e a mortalidade na sepse correlacionou-se com marcadores clínicos, laboratoriais, hemodinâmicos, ventilatórios e da gestão do cuidado intensivo.

A mortalidade associada à sepse observada por vários estudos alcança resultados preocupantes na sepse grave e no choque séptico em países desenvolvidos (Angus et al., 2001; Martin et al., 2003; Dombrovskiy et al., 2007). Em países em desenvolvimento, estes percentuais são ainda mais alarmantes (Sales Júnior et al., 2006). Observou-se neste estudo uma mortalidade geral de 18%, sendo 21% por sepse grave e 79% por choque séptico. Baseado no marcador de prognóstico APACHE II mediano de 28(18-35) e dados epidemiológicos da literatura, esperava-se uma mortalidade em torno de 50%. Acreditamos que estes resultados foram influenciados pelas mudanças instituídas pelo CTI do HRTN a partir de 2008, nas características do cuidado ao paciente criticamente enfermo. Essas mudanças se caracterizaram pela implantação de um cuidado continuado e individualizado, que se caracteriza pela presença do médico intensivista na unidade de urgência e, posteriormente, mantido pelo mesmo grupo no centro de tratamento intensivo. As peculiaridades desta linha de cuidados se baseiam na individualidade, horizontalidade, multiprofissionalidade e regras de gestão clínica apoiadas na discussão da melhor conduta diariamente. Essa hipótese está em congruência com outros estudos que demonstraram que a precocidade e organização contribuíram positivamente nos resultados aos

cuidados dos pacientes sépticos (Rivers et al , 2001; Shapiro et al., 2006; Schramm et al., 2011). Neste estudo, a maioria dos pacientes foi admitida no CTI nas primeiras 24 horas de internação hospitalar, com uso judicioso de fluídos, controle do foco de infecção e instituição de medidas suportivas, com o início precoce de antibiótico quando do diagnóstico de sepse.

Com relação aos marcadores clínicos e epidemiológicos, observou-se a associação com a mortalidade ser do sexo masculino, o aumento da faixa etária, os maiores valores de APACHE II e SOFA, a presença de temperatura axilar elevada, a necessidade de hemodiálise durante a internação, conforme observado em outros trabalhos (Angus et al., 2001; Alberti et al., 2005; Sales Júnior et al.; 2006; Vincent et al., 2006). O uso de corticóide foi associado com a mortalidade, chamando a atenção para os risco-benefício do uso desta opção terapêutica nos pacientes em choque séptico (Sprung et al., 2008; Patel et al., 2012).

O horário de admissão diurno foi associado com maior risco de óbito, apesar da maior parte das internações terem sido noturnas. Esta associação possivelmente pode ser explicada pela seleção dos pacientes mais graves a serem admitidos no período diurno, diferentemente de dados da literatura. Caracteristicamente, nossa unidade de CTI têm taxa de ocupação próxima de 100%. Entretanto, diferentemente de outros estudos, em algumas variáveis, quando analisados separadamente, não encontramos associação entre a morbidade e mortalidade com marcadores tais como, a presença de

comorbidades, uso de hemoderivados, tempo de início de antibiótico e tempo de uso de sedação e analgesia. Nossa hipótese para a diferença de resultados é que a amostra não teve poder suficiente para esta análise.

Por outro lado, quando analisamos os marcadores hemodinâmicos, observou-se associação com o maior tempo de internação hospitalar, a presença de miocardiopatia relacionada a sepse, o balanço hídrico positivo, a necessidade de hemodiálise e o uso de amina vasoativa. Demonstrou-se também a associação com a mortalidade dos marcadores obtidos das primeira 24 horas de internação tais como, pressão arterial média, frequência cardíaca a admissão, tempo e dose de amina vasoativa, balanço hídrico positivo e marcadores de perfusão (perfusão capilar reduzida, lactato, HCO₃⁻ e acidose). Esses resultados também foram semelhantes em outras análises(Hollenberg et al., 2004; Malbrain et al., 2005; Pinsky et al., 2005; Varpula et al., 2005; Durairaj et al.; 2008; Jones et al., 2010; Levy et al., 2010).

Com relação aos parâmetros respiratórios, confirmando os achados de trabalhos anteriores, valores elevados de PEEP e pressão de platô, tempo de ventilação mecânica e relação FIO₂/PaO₂ reduzida também estão associados a maior risco de óbito(Hager et al., 2005; Chekley et al., 2008). A presença de taquipnéia, por outro lado, diferentemente de outras publicações onde há aumento da morbidade, está associada a diminuição da mortalidade(Falguera et al., 2009). A presença de taquipnéia associada a diminuição da

mortalidade pode ser explicada pela sua avaliação como sinal de alerta de gravidade, com instituição precoce de medidas assistenciais.

Já com relação aos marcadores laboratoriais, a presença de leucopenia e PCT estão associadas a maior risco de óbito conforme já descrito em outros trabalhos que avaliaram o seu valor prognóstico (Peres et al., 2003; Bloos et al., 2011). Somente cinco dos 72 pacientes tiveram valores de PCT abaixo de 2ng/dl.

A avaliação da correlação da troponina I e NT-pro-BNP com óbito e tempo de internação hospitalar foi prejudicada pelo número de excluídos em função dos critérios de inclusão para avaliação da função cardiovascular, mas o valor de NT-pro-BNP teve correlação com o óbito, diferente de outros estudos que não confirmaram esta associação, apesar de nenhum paciente com disfunção miocárdica ter evoluído a óbito (Felix et al. 2008). Mesmo sem alteração na mortalidade como visto em estudos prévios, os valores de Troponina I estão elevados na maioria dos pacientes (Bajwa et al., 2007; John et al., 2010). Estes resultados reforçam a necessidade de mais estudos para o entendimento da miocardiopatia relacionada a sepse (Parrillo et al 1990; Parker et al 1984; Vieillard-Baron et al 2008).

A PCR não teve valor prognóstico na morbidade e mortalidade, chamando a atenção os altos valores à admissão, muito acima de alguns estudos que avaliaram a mesma, mas que também não encontraram correlação (Ho et al., 2006; 2008; Al-Subaie et al., 2010; Grandt et al., 2010).

Os achados descritos neste estudo corroboram com as recomendações da última revisão do Surviving Sepsis Campaign publicado em 2013, onde as principais medidas são de precocidade no diagnóstico e de individualização do tratamento. Os outros aspectos são de caráter suportivo com o objetivo de diminuir ao máximo as iatrogenias da assistência(Dellinger et al. 2013).

Limitações do estudo

O *n* amostral não teve poder para a avaliação de variáveis que não tiveram correlação com a morbidade e mortalidade neste estudo, mas que estão presentes em estudos prévios.

Conclusão

Em resumo, a precocidade no diagnóstico e no tratamento, o uso judicioso de fluídos e a individualização do cuidado representam benefícios na assistência de pacientes com infecção grave.

6

CONSIDERAÇÕES

E

PERSPECTIVAS

FUTURAS

5 Considerações e perspectivas futuras

A análise dos parâmetros clínicos, epidemiológicos, hemodinâmicos e laboratoriais destes pacientes, associada com alterações funcionais e de polimorfismo genético de citocinas, está em análise, tendo como o objetivo, a melhor compreensão da fisiopatologia e da variabilidade fenotípica na apresentação clínica da sepse, e, em consequência, acrescentar conhecimentos que possam ajudar no diagnóstico, no tratamento e na evolução de pacientes com infecção grave.

7

REFERÊNCIAS

7Referências

Ackland GL, Yao ST, Rudiger A, Dyson A, Stidwill R, Poputnikov D, Singer M, Gourine AV: Cardioprotection, attenuated systemic inflammation, and survival benefit of beta1-adrenoceptor blockade in severe sepsis in rats. *Crit Care Med* 2010; 38: 388–394

Adams JE III, Bodor G, Davila-Roman V, et al. Cardiac troponin I. A marker with high specificity for cardiac injury. *Circulation* 1993;88(1):101–6

Adams J. M., C. J. Hauser, D. H. Livingston, R. F. Lavery, Z. Fekete e E. A. Deitch. Early trauma polymorphonuclear neutrophil responses to chemokines are associated with development of sepsis, pneumonia, and organ failure. *J Trauma*; Vol.51, N3, Sep, 452-6; discussion 456-7

Alain Cariou, MD; Jean-Daniel Chiche, MD et al: The era of genomics: Impact on sepsis clinical trial design. *Crit Care Med* 2002; Vol. 30, N5 (Suppl)

Alain Rudiger, MD; Mervyn Singer, MD, FRCP: Mechanisms of sepsis-induced cardiac dysfunction. *Crit Care Med* 2007: Vol. 35, No. 6

Alberti C, Brun-Buisson C, Chevret S, et al. Systemic inflammatory response and progression to severe sepsis in critically ill infected patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:461-8

Alberti C, Brun-Buisson C, Goodman SV, et al. Influence of systemic inflammatory response syndrome and sepsis on outcome of critically ill infected patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:77-84

Allen Namath MF, Andrew J et al: Genetic Polymorphisms in Sepsis. *Crit Care Clin* 2009; (25) 835-856

Al-Subaie N, Reynolds T, Myers A, et al. C-reactive protein as a predictor of outcome after discharge from the intensive care: a prospective observational study. *Br J Anaesth* 2010; 105:318-25

Alves-Filho JC, A. Freitas, Spiller F, Souto FO Cunha FQ: The Role of neutrophils in severe sepsis. *Shock* 2008; 30 (Suppl 1):3-9

Alves-Filho JC, Barja-Fidalgo C, Benjamin CF, Tavares-Murta BM, Basile-Filho A, Arraes SM, Cunha FQ: Neutrophil function in severe sepsis.

Endocr Metab Immune Disord Drug Targets 2006; 6(2):151-158

Alves-Filho JC, Benjamin C, Tavares-Murta BM, Cunha FQ: Failure of neutrophil migration toward infectious focus in severe sepsis: a critical event for the outcome of this syndrome. Mem Inst Oswaldo Cruz 2005;100 (Suppl 1):223-226

American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit Care Med 1992; 20:864-74

Ammann P, Fehr T, Minder EI, et al. Elevation of troponin I in sepsis and septic shock. Intensive Care Med 2001;27(6):965-9

Ammann P, Maggiorini M, Bertel O, et al. Troponin as a risk factor for mortality in critically ill patients without acute coronary syndromes. J Am Coll Cardiol 2003;41:2004-9

Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al: Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. Crit Care Med 2001; 29:1303-1310

Angus MW, Valdes R Jr: Epidemiology of sepsis: Update. Crit Care Med 2001; 29: S109-S116

Annane D, Bellissant E, Cavaillon JM: Septicshock. Lancet 2005; 365: 63-78

Annane D, Sebille V, Charpentier C, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. JAMA 2002; 288:862-71

Arlati S, Brenna S, Prencipe L, et al. Myocardial necrosis in ICU patients with acute non-cardiac disease: a prospective study. Intensive Care Med 2000; 26(1):31-7

Babuín L, Vasile VC, Rio Perez JA, et al. Elevated cardiac troponin is an independent risk factor for short- and long-term mortality in medical intensive care unit patients. Crit Care Med 2008;36(3):759-65

Baillard C, Boussarsar M, Fosse J, et al. Cardiac troponin I in patients with severe exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Intensive

Care Med 2003;29:584-9

Bajwa EK, Boyce PD, Januzzi JL et al. Biomarker evidence of myocardial cell injury is associated with mortality in acute respiratory distress syndrome. Crit Care Med 2007;35(11):2484-90

Balk R, Roger C. Bone, MD and the evolving paradigms of sepsis. Contrib Microbiol 2011;17:1-11

Balligand J-L, Ungureanu D, Kelly RA et al. Abnormal contractile function due to induction of nitric oxide synthesis in rat cardiac myocytes follows exposure to activated macrophage-conditioned medium. J Clin Invest 1993; 91:2314-2319

Barochia AV, Cui X, Vitberg D et al. Bundled care for septic shock: an analysis of clinical trials. Crit Care Med 2010; 38:668-678

Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. N Engl J Med 2001; 344: 699-709

BloosF, Marshall JC, DellingerRP, et al. Multinational, observational study of procalcitonin in ICU patients with pneumonia requiring mechanical ventilation: a multicenter observational study. Crit Care 2011; 15:R88

BouadmaL, LuytCE, TubachF, et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomized controlled trial. Lancet 2010; 375:463-474

Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al: ACCP/SCCM consensus conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for use of innovative therapies in sepsis. Chest 1992; 101:1644-1655

Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. Chest 1997;112:235-43

Bouhemad B, Nicolas-Robin A, Arbelot C, Arthaud M, Féger F, Rouby JJ. Isolated and reversible impairment of ventricular relaxation in patients with septic shock. Crit Care Med 2008; 36:766-74

Bouhemad B, Nicolas-Robin A, Arbelot C, Arthaud M, Féger F, Rouby JJ: Acute left ventricular dilatation and shock-induced myocardial dysfunction. Crit Care Med 2009, 37: 441-447

- Brun-Buisson C. The epidemiology of the systemic inflammatory response. *Intensive Care Med* 2000;26(Suppl 1):S64-74
- Bruns AH, Oosterheert JJ, Hak E, et al. Usefulness of consecutive C-reactive protein measurements in follow-up of severe community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2008;32:726–32
- Buranawuti K, Boyle MP, Cheng S, et al: Variants in mannose-binding lectin and tumour necrosis factor alpha affect survival in cystic fibrosis. *J Med Genet* 2007; 44: 209-214
- Charpentier J, Luyt CE, Fulla Y, et al. Brain natriuretic peptide: a marker of myocardial dysfunction and prognosis during severe sepsis. *Crit Care Med* 2004; 32: 660–5
- Checkley W, Brower R, Korpak A et al: Acute Respiratory Distress Syndrome Network Investigators: Effects of a clinical trial on mechanical ventilation practices in patients with acute lung injury. *AmJ Respir Crit Care Med* 2008; 177:1215-1222
- Choileain NN, Redmond HP. The immunological consequences of injury. *Surgeon* 2006;4:23–31
- Chopra M, Golden HB, Mullapudi S, Dowhan W, Dostal DE, Sharma AC: Modulation of myocardial mitochondrial mechanisms during severe polymicrobial sepsis in the rat. *PLoS One* 2011; 6:e21285
- Chung LP, Waterer GW. Genetic predisposition to respiratory infection and sepsis. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2011;48:250–68.
- Circiumaru B, Baldock G, Cohen J. A prospective study of fever in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 1999; 25:668-73
- Clark MF, Baudouin SV: A systematic review of the quality of genetic association studies in human sepsis. *Intensive Care Med* 2006; 32: 1706-1712
- Clemmer TP, Fisher CJ Jr, Bone RC, et al. Hypothermia in the sepsis syndrome and clinical outcome. The Methylprednisolone Severe Sepsis Study Group. *Crit Care Med* 1992;20:1395-401
- Cohen J: The immunopathogenesis of sepsis. *Nature* 2002; 420 (6917):885-891.

Court O, Kumar A, Parrillo JE, et al: Myocardial depression in sepsis and septic shock. *Crit Care* 2002; 6:500–507

Dellinger RP. Cardiovascular management of septic shock. *Crit Care Med* 2003; 31:946-55

Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2004;30: 536-55

Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al: Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2008; 36: 296-327

Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al: Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 2013;41:580-637

Doerschug KC, Delsing AS, Schmidt GA, Haynes WG: Impairments in microvascular reactivity are related to organ failure in human sepsis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 293:H1065–H1071

Dong LW, Wu LL, Ji Y, Liu MS: Impairment of the ryanodine-sensitive calcium release channels in the cardiac sarcoplasmic reticulum and its underlying mechanism during the hypodynamic phase of sepsis. *Shock* 2001; 16: 33–39

dos Santos CC, Gattas DJ, Tsoporis JN, Smeding L, Kabir G, Masoom H, Akram A, Plotz F, Slutsky AS, Husain M, Sibbald WJ, Parker TG: Sepsis-induced myocardial depression is associated with transcriptional changes in energy metabolism and contractile related genes: a physiological and gene expression-based approach. *Crit Care Med* 2010; 38: 894–902

Dombrovskiy VY, Martin AA, Sunderram J et al: Rapid Increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: A trend analysis from 1993-2003. *Crit Care Med* 2007; 35:1414-1415

Duane J. Funk, Joseph E. Parrillo, Anand Kumar: Sepsis and Septic Shock: A History. *Crit Care Clin* 2009; 25: 83–101

Durairaj L., Schmidt G.A.: Fluid Therapy in Resuscitated Sepsis: Less is

More; Chest 2008 vol 133, N1, 252-263

Etchecopar-Chevreuil C, François B, Clavel M, Pichon N, Gastinne H, Vignon P: Cardiac morphological and functional changes during early septic shock: a transesophageal echocardiographic study. *Intensive Care Med* 2008, 34: 250-256

Falguera M, Trujillano J, Caro S, et al. A prediction rule for estimating the risk of bacteremia in patients with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2009; 49:409-16

Felix Post, MD; Ludwig S. Weilemann, MD, et al: B-type natriuretic peptide as a marker for sepsis-induced myocardial depression in intensive care patients. *Crit Care Med* 2008; 36:330-337

Fernandes CJ, Akamine N, Knobel E. Cardiac troponin: a new serum marker of myocardial injury in sepsis. *Intensive Care Med* 1999; 25(10):1165-8

Ferrer R, Artigas A, Levy MM, Blanco J, Gonzalez-Diaz G, Garnacho-Montero J, et al. Improvement in process of care and outcome after a multicenter severe sepsis educational program in Spain. *JAMA* 2008; 299:2294-303

Fiax James D.: Biomarkers of sepsis. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2013 50(1):23-36

Fritz HG, Brandes H, Bredle DL, et al. Postoperative hypoalbuminaemia and procalcitonin elevation for prediction of outcome in cardiopulmonary bypass surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47:1276–1283

Funk D, Sebat F, Kumar A. A systems approach to the early recognition and rapid administration of best practice therapy in sepsis and septic shock. *Curr Opin Crit Care* 2009; 15:301-7

Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Eng J Med* 1999; 340:448-54

Gardner RS, Ozalp F, Murday AJ, et al: N-terminal pro-brain natriuretic peptide. A new gold standard in predicting mortality in patients with advanced heart failure. *Eur Heart J* 2003; 24:1735-1743

Garnacho-Montero J, Garcia-Garmendia JL, Barrero-Almodovar A, et al.

Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis. *Crit Care Med* 2003; 31:2742-51

Gerald L. Mandell, John E. Bennett, and Raphael Dolin. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 6th Edition 2005

Georges H, Leroy O, Vandebussche C, et al. Epidemiological features and prognosis of severe community-acquired pneumococcal pneumonia. *Intensive Care Med* 1999;25:198-206

Giuliano KK. Physiological monitoring for critically ill patients: testing a predictive model for the early detection of sepsis. *Am J Crit Care* 2007;16:122-30

Gleckman R, Hibert D. Afebrile bacteremia. A phenomenon in geriatric patients. *JAMA* 1982;248:1478-81

Grander W, Dunser M, Stollenwerk B, et al. CRP levels and post-intensive care unit mortality in non-surgical intensive care patients. *Chest* 2010;138(4): 856-62

Giamarellos-Bourboulis EJ, Mega A, Grecka P, et al. Procalcitonin: a marker to clearly differentiate systemic inflammatory response syndrome and sepsis in the critically ill patient? *Intensive Care Med* 2002; 28:1351-1356

Hager DN, Krishnan JA, Hayden DL et al: ARDS Clinical Trials Network: Tidal volume reduction in patients with acute lung injury when plateau pressures are not high. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 1241-1245

Hartmann F, Packer M, Coats AJ, et al: Prognostic impact of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in severe chronic congestive heart failure: A substudy of the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) trial. *Circulation* 2004; 110:1780-1786

Henckaerts, L., K. R. Nielsen, R. Steffensen, K. Van Steen, C. Mathieu, A. Giulietti, P. J. Wouters, I. Milants, I. Vanhorebeek, L. Langouche, S. Vermeire, P. Rutgeerts, S. Thiel, A. Wilmer, T. K. Hansen e G. Van Den Berghe. Polymorphisms in innate immunity genes predispose to bacteremia and death in the medical intensive care unit. *Crit Care Med* 2009; v.37, n.1, Jan 192-201, e1-3

HeylandDK, JohnsonAP, Reynolds SC, MuscedereJ. Procalcitoninfor Reducedantibioticexposureinthecritical caresetting: asystematicreview andaneconomicevaluation. Crit CareMed 2011; 39:1792-1799

Hill AV: The immunogenetics of human infectious diseases. Annu Rev Immunol 1998; 15:593-617.

Ho KM, Dobb GJ, Lee KY, et al. C-reactive protein concentration as a predictor ofintensive care unit readmission: a nested case-control study. J Crit Care 2006;21: 259-65

Ho KM, Lee KY, Dobb GJ, et al. C-reactive protein concentration as a predictor of in-hospital mortality after ICU discharge: a prospective cohort study. Intensive Care Med 2008;34:481-7

Hollenberg SM, Ahrens TS, Annane D, et al. Practice parameters for hemody- namic support of sepsis in adult patients: 2004 update. Crit Care Med 2004; 32:1928-48

Hotchkiss RS, Karl IE: The pathophysiology and treatment of sepsis. N Engl J Med 2003; 348(2):138-150

Hunt PJ et al: Differing biological effects of equimolar atrial and brainatriuretic peptide infusions in normal men. Journal of Endocrinology and Metabolism 1996; 11:3871-3876

Jafri SM, LAvine S, Field BE et al. Left ventricular diastolic function in sepsis. Crit Care Med 1990; 18:709-14

Jaimes F, Arango C, Ruiz G, et al. Predicting bacteremia at the bedside. Clin Infect Dis 2004;38:357-62

Jardin F, Brun-Ney D, Auvert B, Beauchet A, Bourdarias JP: Sepsis-related cardiogenic shock. Crit Care Med 1990, 18: 1055-1060

Jardin F, Fourme T, Page B, Loubières Y, Vieillard-Baron A, Beauchet A, Bourdarias JP: Persistent preload defect in severe sepsis despite fluid loading: a longitudinal echocardiographic study in patients with septic shock. Chest 1999, 116: 1354-1359

John J, Woodward DB, Wang Y, et al. Troponin-I as a prognosticator of mortality in severe sepsis patients. J Crit Care 2010;25(2):270-5

Karzai W, Oberhoffer M, Meier-Hellmann A, Reinhart K. Procalcitonin: a new indicator of the systemic response to severe infections. *Infection* 1997;25:329-34.

King DA, Codish S, Novack V et al. The role of cardiac troponin I as a prognosticator in critically ill medical patients: a prospective observational cohort study. *Crit Care* 2005; 9(4):31

Knaus, W. A. Mortality risk prediction in sepsis. *Crit Care Med* 1995; v.23, n.10, Oct, 1793-4.

Kopterides P, Siempos II, Tsangaris I, et al. Procalcitonin-guided algorithms of antibiotic therapy in the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care Med* 2010; 38: 2229-2241

Kumar A, Haery C, Parrillo JE: Myocardial dysfunction in septic shock. *Crit Clin* 2000; 16:251-287

Kumar H, Kawai T, Akira S. Pathogen recognition by the innate immune system. *Int Rev Immunol* 2011;30:16-34

Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al: Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34: 1589-1596

Jensen JU, Hein L, Lundgren B, et al. Procalcitonin-guided interventions against infections to increase early appropriate antibiotics and improve survival in the intensive care unit: a randomized trial. *Crit Care Med* 2011; 39: 2048-2058

Lakshmi Durairaj and Gregory A. Schmidt, M. Fluid Therapy in Resuscitated Sepsis. *Chest* 2008;133:252-263

Lancel S, Hassoun SM, Favory R, Decoster B, Motterlini R, Neviere R: Carbon monoxide rescues mice from lethal sepsis by supporting mitochondrial energetic metabolism and activating mitochondrial biogenesis. *J Pharmacol Exp Ther* 2009; 329: 641-648

Lannergard A, Friman G, Ewald U, et al. Serum amyloid A (SAA) protein and high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) in healthy newborn infants and healthy young through elderly adults. *Acta Paediatr* 2005;94:1198-202

Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR, et al. The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Intensive Care Med* 2010;36:222-31

Levy M., FinK M. et al: 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; 31:1250-1256

Lichtenstern C, Brenner T, Bardenheuer HJ, Weigand MA: Predictors of survival in sepsis: what is the best inflammatory marker to measure? *Curr Opin Infect Dis* 2012; 25: 328-336

Linde-Zwirble WT, Angus DC. Severe sepsis epidemiology: Sampling, selection and society. *Crit Care* 2004; 8:222-226

Lisboa T, Seligman R, Diaz E, et al. C-reactive protein correlates with bacterial load and appropriate antibiotic therapy in suspected ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2008;36:166-71

Lobo SM, Lobo FR, Bota DP, et al. C-reactive protein levels correlate with mortality and organ failure in critically ill patients. *Chest* 2003;123:2043-9

Lorentz E, Mira JP, Cornish KL, et al: A novel polymorphism in the Toll-like receptor 2 gene and its potential association with staphylococcal infection. *Infect Immun* 2000; 69:6398-6401

Martin GS, Mannino DM, Eaton S, et al: The epidemiology of sepsis in the united states from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003: 348:1546-1554

Malbrain ML, Deeren D, De Potter TJ: Intra-abdominal hypertension in the critically ill > It is time to pay attention. *Curr Opin Crit Care* 2005;11:156-171

Meisner M, Tschaikowsky K, Hutzler A, et al. Postoperative plasma concentrations of procalcitonin after different types of surgery. *Intensive Care Med* 1998; 24:680-684

Menendez R, Cavalcanti M, Reyes S, et al.: Markers of treatment failure in hospitalised community acquired pneumonia. *Thorax* 2008;63: 447-52

Meyer B, Huelsmann M, Wexberg P, et al.: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is an independent predictor of outcome in an unselected

cohort of critically ill patients. Crit Care Med 2007; 35:2268-227

Micek ST, Roubinian N, Heuring T et al: Before-after study of a standardized hospital order set for the management of septic shock. Crit Care Med 2006; 34:2707-2713

Mira JP, Cariou A, Grall F, et al: Association of TNF2, a TNF- alpha promoter polymorphism, with septic shock susceptibility and mortality: Multicenter study. JAMA 1999; 282:561-568

Munt et al: Diastolic filling in human severe sepsis:an echocardiographic study. Crit Care Med 1998; 26:1829-1833

Parker MM, Suffredini AF, Natanson C, Ognibene FP, Shelhamer JH, Parrillo JE. Responses of left ventricular function in survivors and nonsurvivors of septic shock. J Crit Care 1989; 4:19-25

Parker MM, Shelhamer JH, Bacharach SL et al. Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. Ann Int Med 1984;100:483-490 24

Parmacek MS, Solaro RJ. Biology of the troponin complex in cardiac myocytes.Prog Cardiovasc Dis 2004;47(3):159-76

Parrillo JE, Parker MM, Natanson C, Suffredini AF, Danner RL, Cunnion RE, Ognibene FP: Septic shock in humans. Advances in the understanding of pathogenesis, cardiovascular dysfunction and therapy. Ann Intern Med 1990; 113: 227-242

Patel GP, Balk RA: Systemic esterooids in severe sepsis and septic shock. Am J Respir Crit Care Med 2012; 185:133-139

Peres BD, Melot C, Lopes FF, et al. Infection Probability Score (IPS): a method to help assess the probability of infection in critically ill patients. Crit Care Med 2003; 31:2579-84

Pierrakos C, Vincent JL.Sepsis biomarkers: a review. Crit Care 2010;14:R15

Pinsky MR. Hemodynamic evaluation and monitoring in the ICU. Chest 2007;132: 2020-9

Pinsky MR, Payen D: Functional hemodynamic monitoring. Crit Care 2005; 9:566-572

Poelaert J, Declerck C, Vogelaers D, Colardyn F, Visser CA. Left ventricular systolic and diastolic function in septic shock. *Intensive Care Med* 1997; 23: 553-60

Povoa P, Coelho L, Almeida E, et al. Early identification of intensive care unit-acquired infections with daily monitoring of C-reactive protein: a prospective observational study. *Crit Care* 2006;10: R63

Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients in sepsis. Task Force of the American College of Critical Care Medicine, Society of Critical Care Medicine. *Crit Care Med* 1999;27:639-60

Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, et al. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA* 1995; 273: 117-23

Rau BM, Frigerio I, Buchler MW, et al. Evaluation of procalcitonin for predicting septic multiorgan failure and overall prognosis in secondary peritonitis: a prospective, international multicenter study. *Arch Surg* 2007; 142:134-142

Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, et al: Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: New neurohormonal predictors of left ventricular function and prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97:1921-1929

Rivers E., Nguyen B., Havstad S. et al: Early Goal-Directed Therapy in the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock. *N Engl J Med* 2001; 345:1368-1377

Robotham JL, Takata M, Berman M, Harasawa Y: Ejection fraction revisited. *Anesthesiology* 1991, 74:172-183

Rudiger A: Beta-block the septic heart. *Crit Care Med* 2010; 38:S608-S612

Rudiger A, Singer M: Mechanisms of sepsis-induced cardiac dysfunction. *Crit Care Med* 2007; 35: 1599-1608

Ruiz-Alvarez MJ, Garcia-Valdecasas S, DePablo R, et al. Diagnostic efficacy and prognostic value of serum procalcitonin concentration in patients with suspected sepsis. *J Intensive Care Med* 2009; 24:63-71

Sales Júnior, João Andrade L., David, Cid Marcos, et al. An

Epidemiological Study of Sepsis in Intensive Care Units. Sepsis Brazil Study. Rev bras ter intensiva 2006 ;18(1): jan-mar

Schmit X, Vincent JL. The time course of blood C-reactive protein concentrations in relation to the response to initial antimicrobial therapy in patients with sepsis. Infection 2008;36:213-9

Schneider CP, Yilmaz Y, Kleespies A, et al. Accuracy of procalcitonin for outcome prediction in unselected postoperative critically ill patients. Shock 2009; 31:568-573

Schramm, Garrett E., Kashyap, Rahul, Mullon, John J et al. Septic shock: A Multidisciplinary response team and weekly feedback to clinicians improve the process of care and mortality. Crit Care Med 2011;39(2):252-258

Shapiro NI, Wolfe RE, Moore RB, et al. Mortality in Emergency Department Sepsis (MEDS) score: a prospectively derived and validated clinical prediction rule. Crit Care Med 2003;31:670-675

Shapiro NI, Howell MD, Talmor D et al: Implementation and outcomes of the Multiple Urgent Sepsis Therapies (MUST) protocol. Crit Care Med 2006; 34:1025-1032

Sorensen TI, Nielsen GG, Andersen PK, Teasdale TW: Genetic and environmental influences on premature death in adult adoptees. N Engl J Med 1988, 318:727-732

Sprung CL, Sakr Y, Vincent JL, et al. An evaluation of systemic inflammatory response syndrome signs in the Sepsis Occurrence In Acutely Ill Patients (SOAP) study. Intensive Care Med 2006; 32:421-7

Sprung CL, Annane D, Keh D et al: CORTICUS Study Group: Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. N Engl J Med 2008; 358:111-124

Stengl M, Bartak F, Sykora R, Chvojka J, Benes J, Krouzecky A, Novak I, Svirglerova J, Kuncova J, Matejovic M: Reduced L-type calcium current in ventricular myocytes from pigs with hyperdynamic septic shock. Crit Care Med 2010; 38: 579-587

Stuber F, Petersen M, Bokelmann F, Schade U: A genomic polymorphism within the tumor necrosis factor locus influences plasma tumor necrosis factor-

alpha concentrations and outcome of patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 1996; 24:381-384

Tang BM, Eslick GD, Craig JC, et al. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007;7:210-7

Tillett WS, Francis T. Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of pneumococcus. *J Exp Med* 1930;52:561-71

Thygesen K, Alpert JS, White HD, et al. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007;28(20):2525-38

Ulevitch RJ, Tobias PS. Recognition of gram-negative bacteria and endotoxin by the innate immune system. *Curr Opin Immunol* 1999;11:19-22

van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345:1359-67

Varela M, Calvo M, Chana M, et al. Clinical implications of temperature curve complexity in critically ill patients. *Crit Care Med* 2005;33:2764-71

Varpula M, Tallgren M, Saukkonen K et al. Hemodynamic variables related to outcome in septic shock. *Intensive Care Med* 2005; 31:1066-1071

Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med* 2000; 342:1301-8

van der Elst KM, Spapen HD, Nguyen DN, et al. Cardiac troponins I and T are biological markers of left ventricular dysfunction in septic shock. *Clin Chem* 2000;46(5):650-7

Vieillard-Baron A, Caille V, Charron C, Belliard G, Page G, Jardin BF: Actual incidence of global left ventricular hypokinesia in adult septic shock. *Crit Care Med* 2008; 36:1701-1706

Vieillard-Baron A, Schmitt JM, Beauchet A, Augarde R, Prin S, Page B, Jardin F: Early preload adaptation in septic shock? A transesophageal echocardiographic study. *Anesthesiology* 2001, 94: 400-406

Vincent JL, Reuse C, Frank N, Contempré B, Kahn RJ: Right ventricular dysfunction in septic shock: assessment by measurements of rightventricular ejection fraction using thermodilution technique. Acta Anaesthesiol Scand 1989, 33: 34-38

Vincent, J. L., R. Moreno, J. Takala, S. Willatts, A. De Mendonca, H. Bruining, C. K. Reinhart, P. M. Suter e L. G. Thijs. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. Intensive Care Med 1996; v.22, n.7, Jul, 707-10

Vicent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, Moreno R, Carlet J, Le Gall JR, Payen D. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. Crit Care Med 2006 Feb;34(2):344-53.

Yentis SM, Soni N, Sheldon J. C-reactive protein as an indicator of resolution of sepsis in the intensive care unit. Intensive Care Med 1995; 21: 602-5

Witthaut R, Busch C, Fraunberger P et al: Plasma atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide are increased in septic shock: Impact of interleukin-6 and sepsis associated left ventricular dysfunction. Intensive Care Med 2003; 29:1696-1702

Wu AH. Increased troponin in patients with sepsis and septic shock: myocardial necrosis or reversible myocardial depression? Intensive Care Med 2001;27(6): 959-61

8

ANEXOS

ANEXO 01 – Parecer do CEP-UFMG

ANEXO 02 – Sumário dos critérios de inclusão dos pacientes

ANEXO 03 – Termo de consentimento livre e esclarecido

Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG
Hospital Risoleta Tolentino Neves

TERMO DE CONSENTIMENTO PARA PARTICIPAÇÃO EM ESTUDO DE
PESQUISA CLÍNICA LIVRE E ESCLARECIDO

TÍTULO: “Analisar a relação de parâmetros clínicos, epidemiológicos, hemodinâmicos, laboratoriais e genéticos no diagnóstico, evolução e assistência de pacientes com sepse grave ou choque séptico.”.

INTRODUÇÃO: Antes de aceitar participar desta pesquisa, é necessário que você leia e compreenda as seguintes explicações sobre os procedimentos propostos. Esta declaração descreve o objetivo, procedimentos, benefícios, riscos, desconfortos e precauções deste estudo.

OBJETIVO: Avaliar os preditores clínicos de morbimortalidade na sepse e sua relação com a concentração sérica de citocinas e o polimorfismo genético em pacientes com sepse grave ou choque séptico em centro de tratamento intensivo (CTI) de um hospital público de ensino.

RESUMO: A sepse grave ou choque séptico é uma infecção grave e pode levar a comprometimento de vários órgãos. Está entre as principais causas de mortalidade no CTI com profundas consequências médicas e sócio-econômicas. A sepse grave ou choque séptico ainda não é completamente entendido, havendo a necessidade de novos estudos para melhor esclarecimento dos fatores envolvidos na sua predisposição, diagnóstico, tratamento e evolução. Os mediadores da resposta inflamatória sistêmica e a intensidade da sua resposta, juntamente com o agente infeccioso, são os principais envolvidos na

síndrome séptica. O polimorfismo genético das regiões promotoras (pedaços de DNA) envolvidas com os mediadores inflamatórios poderiam ajudar a explicar a variabilidade na resposta à agressão infecciosa. O objetivo desta pesquisa é analisar a relação de parâmetros clínicos, epidemiológicos, hemodinâmicos, laboratoriais e genéticos no diagnóstico, evolução e assistência de pacientes com sepse grave ou choque séptico

PROCEDIMENTO: A sua participação nesta pesquisa necessita que você a autorize a realização de punção venosa simples no CTI. Serão coletados 10ml de sangue venoso, utilizando técnica adequada. O sangue coletado será utilizado para avaliação funcional (expressão sérica de TNF- α , IL-8 e NO₃, a quantificação do receptor de TLR4 nos neutrófilos e os níveis intracitoplasmáticos de NO) e genética (polimorfismo genético do TNF- α , IL-8, TLR4, iNOS). Analisaremos também o nível sérico de BNP e troponina I. Você deverá ser submetido, ainda no CTI, a ecocardiograma. Exame bem conhecido e sem risco à sua saúde e que será feito por cardiologistas treinados, em ambiente equipado com todos os aparelhos de segurança. Se você concordar, esse material será guardado para estudos futuros (quando poderemos avaliar novos genes do sistema imune que forem sendo descobertos). Todos os resultados serão guardados e analisados com objetivos éticos e científicos.

DESCONFORTOS E RISCOS: O exame ecocardiográfico causa muito pouco desconforto. A coleta do sangue será feita através de punção de veia no braço com material descartável, realizado por pessoas treinadas no procedimento, oferecendo apenas o desconforto da fincada da agulha, podendo, no entanto, ocasionar pequeno hematoma local e um pouco de dor. Os riscos para o paciente serão os da própria doença que o acometeu e o levou à internação no CTI.

BENEFÍCIOS: a sua participação poderá contribuir para o conhecimento da predisposição, diagnóstico, tratamento e evolução da sepse grave ou choque séptico, podendo reduzir a gravidade e mortalidade associada a esta infecção grave.

CONFIDENCIALIDADE: os resultados de seus exames serão analisados em sigilo até onde for permitido por lei. Entretanto, o pesquisador, o orientador da pesquisa e, sob certas circunstâncias, o Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG poderão ter acesso aos dados confidenciais que o identificam pelo nome. Qualquer publicação dos dados não o identificará. Ao assinar este formulário de consentimento, você autoriza o pesquisador a fornecer seus registros ao orientador da pesquisa e ao Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG.

DESLIGAMENTO: a sua participação é voluntária e sua recusa em participar ou seu desligamento durante o estudo não acarretará penalidades ou perda de benefícios aos quais você tenha direito. Você poderá interromper sua participação a qualquer momento em que desejar ou necessitar, sem prejuízo para a continuidade de seu tratamento.

CONTATO COM PESQUISADORES E COLABORADORES: poderá ser feito pelos telefones a seguir e para quaisquer dúvidas ou necessidades relacionadas ao estudo.

Prof. Dr Fernando Antônio Botoni Telefone: 31 34416211 – 99842674

Prof. Dra. Juliana de Assis Silva Gomes Estanislau Telefone: 31 34133603 – 92135524

Mestrando Dr. Argenil José Assis de Oliveira Telefone: 31 38731292 – 84878675

Colaboradora Ana Paula de Magalhães Campos Telefone: 31 33474786 - 91164786

Colaboradora Cristina Padre Cardoso Telefone (31)3409-3003

Comitê de Ética em pesquisa da UFMG (0xx) 31 3248 9364

ou pessoalmente no CTI do Hospital Risoleta Tolentino Neves de segunda às sextas-feiras pela manhã ou à tarde com o Mestrando. Além disso, caso você tenha alguma dúvida sobre seus direitos como paciente de pesquisa, você deverá procurar o Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG.

CONSENTIMENTO: li e entendi as informações anteriores. Além disso, tive oportunidade de fazer perguntas objetivando esclarecer todas as minhas dúvidas, que foram respondidas com toda clareza. Este formulário está sendo assinado voluntariamente por mim, indicando meu consentimento para que eu próprio participe do estudo, até que eu decida do contrário.

Belo Horizonte, _____ de _____ de _____.

Assinatura do paciente ou responsável: _____

Assinatura da 1a testemunha: _____

Assinatura da 2a testemunha: _____

Assinatura do pesquisador: _____

