



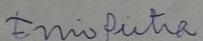
FOLHA DE APROVAÇÃO

"Fatores preditores de mortalidade em pacientes oncológicos admitidos em unidade de terapia intensiva com sepse grave e choque séptico"

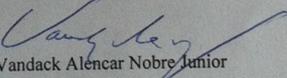
CECILIA GOMEZ RAVETTI

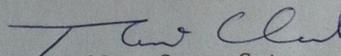
Tese submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS DA SAÚDE - INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL, como requisito para obtenção do grau de Doutor em Medicina.

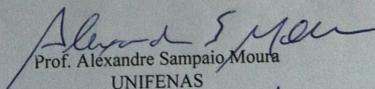
Aprovada em 09 de setembro de 2014, pela banca constituída pelos membros:

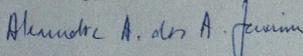

Prof. Enio Roberto Pietra Pedroso - Orientador
UFMG

Prof. Antonio Lucio Teixeira Junior
UFMG


Prof. Vandack Alencar Nobre Junior
UFMG


Prof. Renato Camargos Couto
UFMG


Prof. Alexandre Sampaio Moura
UNIFENAS


Prof. Alexandre Andrade dos Anjos Jácome
Hospital Mater Dei

Belo Horizonte, 9 de setembro de 2014.



ATA DA DEFESA DE TESE DA ALUNA CECILIA GOMEZ RAVETTI

Realizou-se, no dia 09 de setembro de 2014, às 14:00 horas, Sala 340 - 3º andar da Faculdade de Medicina da UFMG, da Universidade Federal de Minas Gerais, a defesa de tese, intitulada "*Fatores preditores de mortalidade em pacientes oncológicos admitidos em unidade de terapia intensiva com sepse grave e choque séptico*", apresentada por CECILIA GOMEZ RAVETTI, número de registro 2010657831, graduada no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutor em Medicina, à seguinte Comissão Examinadora: Prof. Enio Roberto Pietra Pedroso - Orientador (UFMG), Prof. Antonio Lucio Teixeira Junior (UFMG), Prof. Vandack Alencar Nobre Junior (UFMG), Prof. Renato Camargos Couto (UFMG), Prof. Alexandre Sampaio Moura (UNIFENAS), Prof. Alexandre Andrade dos Anjos Jácome (Hospital Mater Dei).

A Comissão considerou a tese:

Aprovada

Reprovada

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

Belo Horizonte, 09 de setembro de 2014.

Prof. Enio Roberto Pietra Pedroso

Prof. Antonio Lucio Teixeira Junior

Prof. Vandack Alencar Nobre Junior

Prof. Renato Camargos Couto

Prof. Alexandre Sampaio Moura

Prof. Alexandre Andrade dos Anjos Jácome

Cecilia Gómez Ravetti

**Fatores preditores de mortalidade em pacientes oncológicos admitidos em
unidade de terapia intensiva com sepse grave e choque séptico.**

Universidade Federal de Minas Gerais
Belo Horizonte
2014

Cecilia Gómez Ravetti

Fatores preditores de mortalidade em pacientes oncológicos admitidos em unidade de terapia intensiva com sepse grave e choque séptico.

Tese 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 para obtenção do grau de Doutor em Ciências da Saúde

Orientador: Ênio Roberto Pietra Pedroso

Co-orientador: Antônio Lúcio Teixeira

Linha de Pesquisa: Imunologia das doenças Infecciosas

Universidade Federal de Minas Gerais
Belo Horizonte
2014

Ravetti, Cecilia Gómez.
R255f Fatores preditores de mortalidade em pacientes oncológicos admitidos em unidades de terapia intensiva com sepse grave e choque séptico [manuscrito]. / Cecilia Gómez Ravetti. - - Belo Horizonte: 2014.
96f.: il.
Orientador: Ênio Roberto Pietra Pedroso.
Co-Orientador: Antônio Lúcio Teixeira.
Área de concentração: Infectologia e Medicina Tropical.
Tese (doutorado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Sepse. 2. Choque Séptico. 3. Neoplasias. 4. Terapia Intensiva. 5. Citocinas. 6. Dissertações Acadêmicas. I. Pedroso, Ênio Roberto Pietra. II. Teixeira, Antônio Lúcio. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título

NLM: QZ 206

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor: Prof. Jaime Arturo Ramírez

Vice-reitora: Profa. Sandra Regina Goulart de Almeida

Pró-Reitor de Pós-graduação: Prof. Rodrigo Antônio de Paiva Duarte

Pró-Reitor de Pesquisa: Profa. Adelina Martha dos Reis

Diretor da Faculdade de Medicina: Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Vice-Diretor da Faculdade de Medicina: Prof. Humberto José Alves

Coordenador do Centro de Pós-graduação: Profa. Sandhi Maria Barreto

Subcoordenadora do Centro de Pós-graduação: Profa. Ana Maria Cortes

Chefe do Departamento de Clínica Médica: Prof. Unai Tupinambás

Coordenador do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e
Medicina Tropical: Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha

Sub-Coordenador do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde: Infectologia
e Medicina Tropical: Prof. Antônio Luiz Pinheiro

Colegiado do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e
Medicina Tropical:

Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha

Prof. Vandack Alencar Nobre Jr

Profa. Denise Utsch Gonçalves

Prof. Eduardo Antônio Ferraz Coelho

Profa. Mariângela Carneiro

Prof. Antônio Luiz Pinho Ribeiro

Paula Souza Lage Carvalho (Representante Discente)

AGRADECIMENTOS

Ao professor Ênio Pietra, pela confiança depositada, ensinamentos e apoio sempre.

Ao professor Antônio Lúcio Teixeira pelas contribuições e orientações.

Aos meus pais, Graciela e Ricardo, que sempre incentivaram minha carreira assim como tudo na minha vida.

Aos meus irmãos e suas famílias, pelo apoio e presença sempre.

Ao laboratório Interdisciplinar de Investigação Médica LIIM- Faculdade de Medicina/UFMG, onde foram realizados os experimentos e à Érica Leandro Marciano que permitiu a realização dos mesmos.

À todos os funcionários do laboratório do Hospital Mater Dei onde foram realizados os exames laboratoriais de rotina, coletadas e armazenadas as amostras.

À pós-graduação do programa de Infectologia e Medicina Tropical que contribui com o material utilizado.

Aos meus colegas do Hospital Mater Dei com quem diariamente compartilho vivências em UTI, e mantemos um aprendizado contínuo.

DEDICATORIA

Aos meus amores, Diego, Tobías e Dante, pelo amor imenso.

*O correr da vida embrulha tudo.
A vida é assim: esquenta e esfria,
aperta e daí afrouxa,
sossega e depois desinquieta.
O que ela quer da gente é coragem*

João Guimarães Rosa

RESUMO

O câncer se associa com risco aumentado para a sepse, determinando internações frequentes em unidades de terapia intensiva (UTI). A resposta inflamatória nos pacientes oncológicos ainda é pouco conhecida, devendo ser melhor entendida a atuação de alguns biomarcadores bioquímicos e clínicos para determinar a sua evolução e prognóstico. O objetivo deste estudo foi o de determinar fatores preditores de mortalidade em UTI e aos 28 dias em portadores de neoplasia admitidos com sepse grave e choque séptico comparado com pacientes sem neoplasia. Foi realizado estudo prospectivo observacional de pacientes admitidos em UTI. Foram coletados dados epidemiológicos, clínicos e laboratoriais à inclusão, 24 e 48 horas e dosadas citocinas IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF- α , HMGB-1 e sTREM-1. Foram incluídos 75 pacientes; 40 com e 35 sem neoplasia; com idade média de 67 anos; e predomínio masculino (56%). A mediana de dias de permanência em UTI, hospitalar e na ventilação mecânica foi de 11, 23 e 4 dias, com maior permanência em UTI nos pacientes sem neoplasia ($p=0,04$). O principal sítio primário de infecção foi o pulmonar seguido do abdominal. Os pacientes oncológicos tiveram contagem de leucócitos e neutrófilos inferior ao grupo controle em todos os momentos. Os valores séricos das interleucinas pró-inflamatórias IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12 e TNF- α foram significativamente mais elevados no grupo de pacientes oncológicos, assim como foram observados valores menores de IL-10, sTREM-1 e HMGB-1. Pacientes oncológicos que evoluíram ao óbito em UTI apresentaram valores aumentados de sTREM-1 às 24h ($p=0,02$) e às 48h ($p=0,01$). Após análise multivariada, o número de dias na ventilação mecânica e valores elevados de sTREM-1 às 48h mostraram-se preditores de mortalidade em UTI. A predição de mortalidade aos 28 dias associou-se com o requerimento de corticóides e valores elevados de sTREM-1 às 24h. Os pacientes oncológicos admitidos em UTI devido a sepse grave e choque séptico apresentaram mortalidade elevada, porém semelhante aos pacientes sem câncer. A resposta inflamatória foi diferente entre os grupos. Concluindo, a quantidade de dias na ventilação mecânica e valores aumentados de sTREM-1 às 24 e 48h mostraram ser preditores de mortalidade.

Palavras-chave: sepse grave, choque séptico, câncer, neoplasia, terapia intensiva, sTREM-1, HMGB-1, citocinas.

ABSTRACT

Cancer is associated with increased risk for sepsis determining frequent admissions in intensive care units (ICU). The inflammatory response in cancer patients is still less known and should be better recognized the role of some biochemical and clinical biomarkers to predict its evolution and prognosis. The aim of this study was to determine ICU and 28-days predictors of mortality in patients with cancer admitted with severe sepsis and septic shock compared with patients without cancer. We collected epidemiological, clinical and laboratory data at inclusion, 24 and 48 hours and measures cytokines IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF- α , sTREM-1 and HMGB-1. There was 75 patients, 40 with and 35 without cancer. The mean age was 67 years, male predominance (56%). The median ICU, hospital and mechanical ventilation (MV) stay was 11, 23 and 4 days, with increased ICU stay in non cancer group ($p=0.04$). The most frequent site of infection were the lung and abdominal. Cancer patients had leukocytes and neutrophils count less than the control group at all measures. IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12, TNF- α had higher levels in cancer patients than in non cancer, and IL-10, sTREM-1 and HMGB-1 showed less levels. Oncologic patients who died in ICU showed increase levels of sTREM-1 24h ($p=0.02$) and 48h ($p=0.01$). After multivariate analysis, days spent in MV and higher levels of sTREM-1 at 48h shown to be predictors of ICU mortality. Corticoosteroids requirement and higher levels of sTREM-1 at 24h shown to be a good predictors of 28-day mortality. In conclusion patients with cancer admitted to ICU with severe sepsis and septic shock have high mortality, however similar to patients without cancer. The inflammatory response were different between groups. Days spent in MV and increased levels of sTREM-1 at 24 and 48 hours showed to be predictors of mortality.

Key-words: severe sepsis, septic shock, cancer, neoplasm, intensive care, sTREM-1, HMGB-1, cytokines.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

⁰C: graus Celsius

ACCP/SCCM: *American College of Chest Physician/Society of Critical Care Medicine.*

APACHE II: *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*

bpm: batimentos por minuto

CARS: *Compensatory anti-inflammatory response syndrome*

cel/mm³: células por milímetro cúbico

CLP: *cecal ligation and puncture*

COEP: Comitê de Ética em Pesquisa

CONEP: Comissão Nacional de Ética em Pesquisa

EGDT: *Early goal directed therapy*

G-CSF: *Granulocyte colony stimulating factor*

HMD: Hospital Mater Dei

HMGB-1: *High mobility group protein B1*

ICAM-1: *Intercellular adhesion molecule 1*

IFN- γ : Interferon γ

IL-1: Interleucina 1

IL1-ra: Receptor antagonista de Interleucina 1

IL-1 β : Interleucina 1-beta

IL-2: Interleucina 2

IL-4: Interleucina 4

IL-5: Interleucina 5

IL-6: Interleucina 6

IL-8: Interleucina 8

IL-10: Interleucina 10

IL-11: Interleucina 11

IL-12: Interleucina 12

IL-13: Interleucina 13

ILAS: Instituto Latino Americano de Sepse

Irpm: incursões respiratórias por minuto

LBS: *LPS binding protein*

LPS: lipopolissacáride

MARS: *Mixed antagonist response syndrome*
MCP-1: *Monocyte chemoattractant protein 1*
MIP-1 β : *macrophage inflammatory protein 1 β*
mmHg: milímetros de mercúrio
ng/mL: nanograma por mililitro
pCO₂: pressão parcial de dióxido de carbono
PCR: Proteína C reativa
PCT: Procalcitonina
pg/mL: picograma por mililitro.
PAMPs: *pathogen associated molecular patterns*
RAGE: *receptor for advanced glycation end products*
ROC: *Receiver operating characteristic*
RR: Risco Relativo
RRP: receptores de reconhecimento padrão
sTNFR1: receptor solúvel I de TNF
sTNFR2: receptor solúvel II de TNF
s-TREM 1: *soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 1*
SIRS: Síndrome de resposta inflamatória sistêmica
SOFA: *Sequential Organ Assessment Score*
SPSS: Stistical Package for the Social Sciences
TCLE: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TLR2: *Toll-like receptor 2*
TLR3: *Toll-like receptor 3*
TLR4: *Toll-like receptor 4*
TLR9: *Toll-like receptor 9*
TNF- α : Fator de necrose tumoral alfa
TNF- β : Fator de necrose tumoral beta.
UFMG: Universidade Federal de Minas Gerais
UTI: Unidade de Terapia Intensiva
VEGF: *vascular endothelial grow fator*
VM: Ventilação mecânica
 μ g/mL: micrograma por mililitro

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1: CÁLCULO DO TAMANHO DA AMOSTRA	36
FIGURA 2: FLUXOGRAMA DE INCLUSÃO DE PACIENTES INTERNADOS EM UTI-HMD COM SEPSE GRAVE OU CHOQUE SÉPTICO.	42
FIGURA 3: VALORES DE IL-8 D0 E D1 EM PACIENTES COM E SEM CÂNCER ADMITIDOS NA UTI-HMD COM SEPSE GRAVE E CHOQUE SÉPTICO.....	50
FIGURA 4: VALORES DE IL-6 D0 E D1 EM PACIENTES COM E SEM CÂNCER ADMITIDOS NA UTI-HMD COM SEPSE GRAVE E CHOQUE SÉPTICO.....	50
FIGURA 5: VALORES DE IL-10 D2 E STREM D0 EM PACIENTES COM E SEM CÂNCER ADMITIDOS NA UTI-HMD COM SEPSE GRAVE E CHOQUE SÉPTICO.	51
FIGURA 6: VALORES DE STREM1 D1 E D2 EM PACIENTES COM E SEM CÂNCER ADMITIDOS NA UTI-HMD COM SEPSE GRAVE E CHOQUE SÉPTICO.	51
FIGURA 7: VALORES DE HMGB1 NO D1 EM PACIENTES COM E SEM CÂNCER ADMITIDOS NA UTI-HMD COM SEPSE GRAVE E CHOQUE SÉPTICO.....	51
FIGURA 8: VALORES DE STREM1 NO D1 E D2 EM PACIENTES COM CÂNCER SEGUNDO EVOLUÇÃO AO ÓBITO EM UTI ADMITIDOS NA UTI-HMD COM SEPSE GRAVE E CHOQUE SÉPTICO.	53
FIGURA 9: CURVA ROC DE STREM1 NO T48H PARA DETERMINAÇÃO DE MORTALIDADE EM UTI EM PACIENTES COM CÂNCER ADMITIDOS EM UTI-HMD COM SEPSE GRAVE E CHOQUE SÉPTICO.....	54

LISTA DE TABELAS

TABELA 1: CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES COM E SEM CÂNCER ADMITIDOS NA UTI-HMD COM SEPSE GRAVE E CHOQUE SÉPTICO.	44
TABELA 2: CARACTERÍSTICAS DA INTERNAÇÃO EM UTI DOS PACIENTES COM E SEM CÂNCER ADMITIDOS NA UTI-HMD COM SEPSE GRAVE E CHOQUE SÉPTICO.	45
TABELA 3: CARACTERÍSTICAS DOS EXAMES LABORATORIAIS À INCLUSÃO, 24H E 48H NOS PACIENTES COM E SEM CÂNCER ADMITIDOS NA UTI DO HMD COM SEPSE GRAVE E CHOQUE SÉPTICO.....	46
TABELA 4: CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES COM TUMORES SÓLIDOS E HEMATOLÓGICOS ADMITIDOS EM UTI-HMD COM SEPSE GRAVE E CHOQUE SÉPTICO.	47
TABELA 5: CARACTERÍSTICAS DA INTERNAÇÃO DOS PACIENTES COM CÂNCER ADMITIDOS NA UTI-HMD COM SEPSE GRAVE E CHOQUE SÉPTICO.	48
TABELA 6: VALORES SÉRICOS DE MEDIADORES INFLAMATÓRIOS NO D0, D1 E D2 EM PACIENTES COM E SEM CÂNCER ADMITIDOS NA UTI-HMD COM SEPSE GRAVE E CHOQUE SÉPTICO.....	49
TABELA 7: VALORES SÉRICOS DE CITOCINAS EM PACIENTES COM CÂNCER QUE EVOLUÍRAM AO ÓBITO EM UTI-HMD COM SEPSE GRAVE E CHOQUE SÉPTICO.	52
TABELA 8: VALORES SÉRICOS DE CITOCINAS EM PACIENTES SEM CÂNCER QUE EVOLUÍRAM AO ÓBITO EM UTI-HMD COM SEPSE GRAVE E CHOQUE SÉPTICO.	53
TABELA 9: ANÁLISE MULTIVARIADA PARA DETERMINAÇÃO DE FATORES PREDITORES DE MORTALIDADE EM UTI EM PACIENTES COM CÂNCER ADMITIDOS COM SEPSE GRAVE E CHOQUE SÉPTICO.....	55
TABELA 10: ANÁLISE MULTIVARIADA PARA DETERMINAÇÃO DE FATORES PREDITORES DE MORTALIDADE AOS 28 DIAS EM PACIENTES COM CÂNCER ADMITIDOS COM SEPSE GRAVE E CHOQUE SÉPTICO.	55
TABELA 11: ANÁLISE MULTIVARIADA PARA DETERMINAÇÃO DE FATORES PREDITORES DE MORTALIDADE EM UTI PARA PACIENTES SEM CÂNCER ADMITIDOS COM SEPSE GRAVE E CHOQUE SÉPTICO.....	56
TABELA 12: ANÁLISE MULTIVARIADA PARA DETERMINAÇÃO DE FATORES PREDITORES DE MORTALIDADE AOS 28 DIAS PARA PACIENTES SEM CÂNCER ADMITIDOS COM SEPSE GRAVE E CHOQUE SÉPTICO.	56

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	14
REVISÃO DA LITERATURA	15
1.1 Epidemiologia da sepse no mundo.....	15
1.2 Epidemiologia da sepse no Brasil	16
1.3 Epidemiologia da sepse em pacientes oncológicos.....	18
1.4 Definição de sepse, sepse grave e choque séptico.....	22
1.5 Fisiopatologia da sepse	23
1.6 Biomarcadores na sepse	24
1.7 Biomarcadores na sepse em pacientes oncológicos	30
JUSTIFICATIVA	33
OBJETIVO	34
1.8 Geral:.....	34
1.9 Específicos:.....	34
METODOLOGIA	35
1.10 Desenho do estudo	35
1.11 Local de desenvolvimento da pesquisa.....	35
1.12 Cálculo do tamanho da amostra para o grupo com neoplasia	35
1.13 Critérios de Inclusão	36
1.14 Critérios de Exclusão.....	37
1.15 Critérios de inclusão grupo controle	37
1.16 Coleta dos dados	38
1.17 Dosagem de citocinas por citometria de fluxo (<i>Cytometric Bead Array</i>).....	38
1.18 Dosagem de HMGB-1 e sTREM-1 – ELISA	39
1.19 Análise estatística.....	40
1.20 Considerações Éticas	41
RESULTADOS	42
DISCUSSÃO	57
CONCLUSÕES	62
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	63
APENDICE A	80
APENDICE B	82
APENDICE C	84
ANEXO A	87
ANEXO B	89
ANEXO C	91
ANEXO D	93

INTRODUÇÃO

A sepse representa um dos principais motivos de internação em unidade de terapia intensiva (UTI), com altos índices de morbimortalidade. Entretanto, observa-se nos últimos anos melhora prognóstica em sua evolução, devido a maior conhecimento da sua fisiopatologia e padronização em seu tratamento (ANGUS *et al.*, 2001; MARTIN *et al.*, 2003, DELLINGER *et al.*, 2008). O câncer possui elevada associação com a sepse seja devido ao tratamento que altera as barreiras de defesa corpóreas contra microrganismos como ocorre com a quimioterapia, radioterapia e grandes cirurgias, e por afetar a população mais idosa que possui maiores índices de infecção e por efeitos do próprio tumor (DANAI *et al.*, 2005; DHAINAUT *et al.*, 2005; VINCENT *et al.*, 2006).

Na sepse a resposta inflamatória é caracterizada por liberação de mediadores pró e anti-inflamatórios que determinam as manifestações clínicas, e que dependem da magnitude de cada resposta. Alguns dos biomarcadores mais estudados são o lactato, a procalcitonina (PCT), a proteína C reativa (PCR) e as citocinas, como interleucinas (IL) IL-1, IL-6, IL-10 e o fator de necrose tumoral alfa (FNT- α). Vários estudos demonstram que a associação de biomarcadores possibilita obter valores preditivos de mortalidade mais significativos (PHUA *et al.*, 2008; CARRIGAN *et al.*, 2004; KOFOED *et al.*, 2007). Em pacientes oncológicos esta resposta é pouco conhecida, não tendo sido objeto de estudo em trabalhos específicos. Antigos fatores preditores de mortalidade, tais como neutropenia, estágio do tumor e uso de quimioterapia, vistos como determinantes negativos de prognóstico, deixaram de mostrar, em muitos estudos, associação significativa com esse desfecho (SOARES *et al.*, 2010; KRESS *et al.*, 1999; AZOULAY *et al.*, 2000; SOUZA-DANTAS *et al.*, 2011).

Este trabalho objetiva determinar fatores preditores de mortalidade em portadores de neoplasia admitidos em UTI com sepse grave e choque séptico, comparando-os com indivíduos sem câncer e conhecer parte da sua resposta imune inata, e sua correlação com os aspectos epidemiológicos e fisiopatológicos relacionados.

REVISÃO DA LITERATURA

1.1 Epidemiologia da sepse no mundo.

A sepse representa das causas de maior mortalidade em UTI. São diagnosticados nos Estados Unidos cerca de 750.000 pessoas com sepse por ano, sendo que os seus estágios mais avançados, a sepse grave e choque séptico, são motivo de admissões frequentes em UTI e representam a principal causa de morbi e mortalidade (MARTIN *et al.*, 2003; ANGUS *et al.*, 2001).

Angus *et al.*, 2001, em estudo multicêntrico, analisaram hospitais públicos em sete estados dos Estados Unidos, e observaram incidência de sepse grave de 3 casos por 1000 habitantes, com requerimento de internação em UTI em mais de 50% dos casos com mortalidade hospitalar de 34%. Mais de 55% dos pacientes tinha alguma comorbidade, com cifras de mortalidade mais elevadas nos subgrupos com neoplasia, 36,9%, e metástases, 43,4% (ANGUS *et al.*, 2001).

A transição demográfica observada em escala mundial com o envelhecimento da população e a maior disponibilidade de terapêutica intervencionista para tratamento de doenças oncológicas e autoimunes, associaram-se com aumento da incidência de sepse entre os idosos, observando-se na faixa etária com mais de 85 anos, 26,2 casos por 1000 pessoas (ANGUS *et al.*, 2001).

O tratamento da sepse representa alto custo para o sistema de saúde, constatando-se que nos Estados Unidos a sepse grave determina a média de 19,6 dias de internação por paciente, com custo de 22100 dólares por pessoa, que fica ainda maior nos que sobrevivem. Nos pacientes internados em UTI, a média de dias de internação hospitalar aumenta, assim como o custo (ANGUS *et al.*, 2001).

A mortalidade associada à sepse, apesar da sua alta incidência, parece estar diminuindo. Martin *et al.*, 2003 analisaram a incidência de sepse, também nos Estados Unidos, desde 1979 a 2000. Observaram aumento progressivo da sua incidência ao longo do tempo, com maior número de casos entre homens, e não brancos. A mortalidade hospitalar declinou ao longo do tempo, porém com aumento progressivo naqueles com disfunções orgânicas. A incidência de câncer nos diferentes períodos analisados mostrou aumento de 14,5% a 18% (MARTIN *et al.*, 2003).

Vincent *et al.*, 2006, encontraram a incidência de 37% de sepse, em 198 UTIs europeias (Estudo SOAP), durante um mês de observação no ano de 2002, em 24 diferentes países. Os pacientes sépticos tiveram maior mortalidade. A idade, o desenvolvimento de choque séptico, a presença de neoplasias e internações clínicas tiveram associação com a mortalidade; as doenças oncológicas foram observadas em 1 a cada 5 pacientes admitidos (VINCENT *et al.*, 2006)

Pavon *et al.*, 2013 em estudo multicêntrico na França, avaliaram consecutivamente 1.488 pacientes com choque séptico. A incidência foi de 13,7%, com mortalidade em UTI e hospitalar de 39,4% e 48,6% respectivamente. A imunossupressão foi a comorbidade mais frequentemente encontrada, associada em 40,9 e 30,9% aos tumores sólidos e doenças hematológicas respectivamente (PAVON *et al.*, 2013).

1.2 Epidemiologia da sepse no Brasil

No Brasil, apesar de poucos dados, alguns estudos têm conseguido descrever a situação atual do problema sepse, o que permite subsidiar políticas públicas de saúde apropriadas para que seu enfrentamento seja mais eficiente. As dimensões continentais e a grande diversidade genética, socioeconômica, de recursos e de sistemas de saúde, de rapidez da atenção médica, faz com que no Brasil as informações sejam divergentes de um lugar para outro, e mesmo entre hospitais da mesma região.

O projeto BASES estudou a incidência de sepse no Brasil, por intermédio de análise multicêntrica e observacional, em cinco diferentes hospitais nos estados de São Paulo e Santa Catarina, quatro públicos e um privado, entre os anos de 2001 e 2002. Foi observada incidência de sepse em 57 por 1000 pacientes-dia, com média de idade de 65 anos, e maior incidência entre homens. A mortalidade aumentou de forma linear com os diferentes níveis de gravidade da infecção - sepse, sepse grave e choque séptico-, constatando-se nestas duas últimas 47,3 e 52,2%, respectivamente. Observou-se, neste estudo, menor mortalidade na instituição privada quando comparada com as públicas (SILVA *et al.*, 2004)

Sales Junior *et al.*, em 2006, em 65 UTIs no Brasil, analisaram todos os pacientes admitidos com diagnóstico de sepse, durante um mês de 2003, e acompanhados por 28 dias. Observaram incidência de sepse de 16,7%, com idade média de 61,7 anos, a maioria masculinos. A mortalidade aos 28 dias foi de 46,6%, atingindo 65,3% no grupo com choque séptico, uma das mais altas encontradas no mundo. O tempo médio de internação foi de 15 dias, sendo o pulmão o sítio mais frequente de infecção. A microbiota predominante era Gram negativa, com mais de 80% de requerimento de ventilação mecânica (SALES JR *et al.*, 2006).

No estudo PROGRESS foram analisados pacientes com sepse grave admitidos em 276 UTIs de 37 países ao longo de 36 meses. O Brasil foi incluído com 7 centros, e 982 pacientes. A mortalidade em UTI e hospitalar, global e no Brasil, foi de 39,2%, 56,1%; 49,6% e de 67,4% respectivamente. A média de internação em UTI no Brasil foi de quase 15 dias, com permanência hospitalar de mais de 33 dias (BEALE *et al.*, 2009).

O estudo COST, multicêntrico (21 UTIs), incluindo hospitais públicos e privados, durante 6 meses entre 2003 e 2004, foi realizado com o intuito de determinar os custos despendidos com o tratamento da sepse, sepse grave e choque séptico. Foram analisados 526 pacientes, com média de idade de 61 anos, e que apresentaram mortalidade de 43,8%. O custo médio de internação foi de 9632 dólares, e diário médio de 934 dólares. Os pacientes admitidos em hospitais públicos e privados tinham gravidade semelhante quando comparados pelo score de APACHE II e SOFA à admissão, porém com maior mortalidade no grupo internado em hospitais públicos (49,1% vs 36,7%, $p=0,006$) (SOGAYAR *et al.*, 2008).

Em junho de 2013 foi publicado um segundo estudo, realizado também pelo Instituto Latino Americano de Sepsis (ILAS), em que foi realizada a análise retrospectiva dos pacientes incluídos no estudo COST, com novos pacientes acompanhados prospectivamente. Foram analisados 19 centros, com 396 pacientes pertencentes a hospitais públicos e privados. Observou-se maior mortalidade nos pacientes internados em instituições públicas, com maior número de disfunções orgânicas, provavelmente devido à demora na sua identificação (CONDE *et al.*, 2013)

1.3 Epidemiologia da sepse em pacientes oncológicos

O câncer possui íntima associação com a sepse devido a múltiplos fatores, dentre eles a terapêutica, seja quimio como radioterapia ou cirúrgica (DANAI *et al.*, 2006), ruptura das barreiras mucosas e tegumentárias, neutropenia, disfunção do sistema imune humoral e celular, necessidade de cateteres de longa permanência e efeitos locais do próprio tumor (THIRUMALA *et al.*, 2010), predispondo a infecções mais frequentes (DHAINAUT *et al.*, 2005). Observa-se que mais de 25% dos tumores são relacionados com algum tipo de infecção (*Helicobacter pylori*, vírus do papiloma humano, Epstein Barr, hepatite B e C), ou se desenvolvem em meios com inflamação crônica devido a causas não infecciosas (PARKIN, 2006).

O câncer é das principais causas de mortalidade mundial. Em 2004 ocorreram 7,4 milhões de óbitos, 13% de todas as mortes (WHO, 2009), com mais de 70% deste total em países de média ou baixa renda (MINISTERIO DA SAUDE, 2009).

Os portadores de neoplasia em qualquer sítio, quando comparados com pacientes sem neoplasia, têm aumento de 10% na possibilidade de desenvolverem sepse, determinando porcentagens variáveis de todos os casos de sepse grave e choque séptico em diferentes estudos. As neoplasias hematológicas possuem maior chance de desenvolver sepse (66,4 em 1000) do que as sólidas (7,6 em 1000) e maior mortalidade (WILLIAMS *et al.*, 2004, TACCONE *et al.*, 2009).

Danai *et al.*, 2006, analisaram a epidemiologia de sepse em pacientes oncológicos desde 1979 a 2000, nos Estados Unidos e observaram incidência anual de 1465 casos por 100.000 pacientes com câncer, com RR de 9,77 quando comparado com grupo sem câncer, porém com a mesma redução ao longo do tempo daquela observada para todos os pacientes. A sua maior incidência ocorreu entre pessoas não brancos e no sexo masculino; com diferenças nos sítios de infecção, segundo a neoplasia subjacente (DANAI *et al.*, 2006).

Larchè *et al.*, 2003, em estudo retrospectivo, estudaram pacientes com neoplasia e choque séptico, em sua maioria doenças hematológicas (90%) e avaliaram fatores preditores de mortalidade aos 30 dias. Observaram redução significativa da mortalidade (79,4% para 55,5%) quando comparados dois períodos de tempo (1998-

2001 e 2002-2005), e também com a administração rápida de antibióticos, determinaram maior sobrevida (LARCHÈ *et al.*, 2003).

Zuber *et al.*, 2012, em estudo multicêntrico retrospectivo, mostraram redução significativa da mortalidade do choque séptico em pacientes com neoplasias sólidas ou hematológicas ao longo dos anos, desde 1997 a 2008, porém com cifras superiores a 50%, e determinaram melhores resultados em UTIs com maior número de admissões por ano (ZUBER *et al.*, 2012). No grupo de pacientes neutropênicos com choque séptico também houve redução significativa da mortalidade hospitalar nos anos mais recentes (LEGRAND *et al.*, 2012).

No Brasil, como verificado nos estudos mais abrangentes já citados, a porcentagem de pacientes com neoplasias aumenta nos pacientes com sepse quando comparado ao grupo com síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SIRS) sem infecção (18,3% versus 12,1%; $P < 0,05$) (SILVA *et al.*, 2004). Sales Jr *et al.* observaram que a comorbidade neoplasia estava presente em 14% dos pacientes com sepse, com mortalidade de 58,5% nos pacientes imunossuprimidos. (SALES Jr *et al.*, 2006).

A demanda de internação em UTI por pacientes oncológicos varia em diferentes estudos (TACCONE *et al.*, 2009, SOARES *et al.*, 2010). Taccone *et al.* 2009 realizaram análise de subgrupo do estudo SOAP, citado previamente, multicêntrico, prospectivo, em 24 países europeus, durante duas semanas, e observaram incidência de 15% de pacientes oncológicos, dos quais 85% possuíam tumores sólidos e 15% hematológicos. A presença de metástases foi identificada em quase 25% dos pacientes com tumores sólidos. Os hematológicos eram mais graves de acordo com a escala de SOFA. O tempo de internação em UTI foi semelhante em todos os grupos de pacientes estudados, porém o maior tempo de permanência hospitalar foi observado entre os pacientes com câncer. A corticoterapia foi mais frequente no grupo oncológico. Entre o total de pacientes, 37% tinham infecção, sendo que 18% dos mesmos eram portadores de neoplasia. Não houve diferença na taxa de infecção intra-hospitalar entre os grupos estudados. O pulmão foi o sítio de infecção mais frequente. Em relação à disfunção orgânica, foi observado que os pacientes hematológicos tinham mais frequentemente o comprometimento dos aparelhos circulatório, respiratório e hematológico do que os outros grupos, e que a mortalidade aumentou com o aumento do número de disfunções, principalmente quando eram acometidos mais de três órgãos (TACCONE *et al.*, 2009)

Em outro estudo, o risco de morte por sepse aumentou em 30% nos portadores de neoplasia, o que representou 10% de todas as mortes neste grupo de pacientes. Nesse trabalho, foi analisada a frequência de internações devidas a sepse grave no grupo de pacientes com neoplasia de qualquer sítio, com o intuito de determinar as suas características clínicas, desfechos e custos. A incidência de sepse grave foi de 13,5%. A permanência em UTI foi em média de 12,5 dias, com mortalidade de 37,8%. O aumento da incidência de sepse grave não se relacionou com a idade, de forma diferente da população sem câncer; e a proporção de pacientes com tumores únicos sólidos e hematológicos foi de 54,7 e 28,7%, respectivamente. Foi observada em 12,3% dos pacientes a presença de metástase de sítio primário desconhecido. A incidência de sepse grave foi maior no grupo de pacientes com doenças hematológicas do que naqueles com tumores sólidos, não obstante com mortalidade semelhante. As internações devidas à sepse grave em pacientes oncológicos, sejam de manipulação prévia clínica ou cirúrgica, foram mais prolongadas e mais caras quando comparadas ao grupo de pacientes sem câncer (WILLIAMS *et al.*, 2004).

A prevalência de pacientes oncológicos no grupo de doentes com choque séptico também variou entre 15,3%, 16,9% e 25% em estudos realizados na França e nos Estados Unidos (ANNANE *et al.*, 2003; PÈNE F *et al.*, 2008; ANGUS *et al.*, 2001). Annane *et al.*, 2003, ao analisarem a epidemiologia do choque séptico em 22 hospitais na França, entre os anos de 1993 e 2000, observaram que a existência de neoplasia (hematológica ou sólida) era de 15,3% no grupo de pacientes com choque séptico e de 6,2% naqueles sem choque. No grupo de pacientes com câncer sólido, com ou sem choque séptico, não foi encontrada diferença significativa em relação aos dias de internação em UTI. Todavia, nos pacientes com doença hematológica a estadia foi maior no grupo com infecção (ANNANE *et al.*, 2003). Pène *et al.*, 2008, em estudo retrospectivo, também na França, com o intuito de verificar se a melhora da sobrevida dos pacientes com choque séptico também se observava nos pacientes com neoplasia, compararam dois períodos de inclusão de pacientes, entre 1998 e 2001 e entre 2002 e 2005. Observaram que entre 2002 e 2005, a sobrevida aos 28 dias de internação, em UTI e hospitalar, foi maior. Representaram fatores preditores de mortalidade de curto prazo: início tardio e inadequado de antibioticoterapia, hiperlactatemia, aumento de creatininemia, necessidade de ventilação mecânica invasiva, necessidade de hemodiálise e presença de choque séptico adquirido durante a internação em UTI. O tipo e a forma evolutiva da neoplasia não se relacionaram

com a gravidade, mas sim o número de órgãos afetados e o tempo de evolução da disfunção nos primeiros dias de internação (PÈNE *et al.*, 2008).

Em trabalho prospectivo e multicêntrico realizado por Soares *et al* 2010 no Brasil, foram incluídos 717 pacientes em 28 UTIs, durante 2 meses de acompanhamento. O principal motivo de internação de paciente oncológico foi em 57 e em 15% relacionados com a necessidade de cuidados no pós-operatório e sepse, respectivamente. As doenças hematológicas representaram 7%. As variáveis relacionadas com aumento de mortalidade foram os dias de internação antes da chegada à UTI, necessidade de VM, escala de SOFA e atividade da neoplasia. (SOARES *et al.*, 2010)

Rosolem *et al* 2011, em análise de subgrupo de pacientes oncológicos com diagnóstico de sepse, sepse grave e choque séptico, observaram alta mortalidade na UTI, na enfermaria e aos seis meses, de 51%, 65% e 72% respectivamente. Dos 563 pacientes incluídos, 91% tiveram diagnóstico de sepse grave ou choque séptico. Em análise multivariada observaram que a atividade da doença, a presença de três a quatro critérios de SIRS, a presença de falência respiratória, renal e cardiovascular tiveram associação significativa com a mortalidade (ROSOLEM *et al.*, 2011).

Staudinger *et al.*, 2000, analisaram retrospectivamente 414 pacientes oncológicos admitidos em UTI. Os pacientes com sepse representaram 8% do total, com mortalidade em UTI e após 1 ano de 62% e 91% respectivamente (STAUDINGER *et al.*, 2000)

Em outro estudo foram avaliados 73 pacientes com neoplasia avançada (metástase, em quimioterapia, radioterapia ou cirurgia oncológica recente) e diagnóstico de choque séptico, durante um período de cinco anos. Não foram encontradas diferenças na mortalidade quando comparados os pacientes neutropênicos e não neutropênicos, e somente as disfunções respiratória ou hepática aumentaram a mortalidade (REGAZZONI *et al.*, 2004)

Em trabalho retrospectivo, em Belo Horizonte, Almeida *et al.*, 2009 observaram presença de infecção em 40% dos pacientes oncológicos admitidos em UTI, com mortalidade de 27,7%. A escala *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation* (APACHE II), a necessidade de VM e hemodiálise, tiveram relação direta com a mortalidade (ALMEIDA *et al*, 2009).

1.4 Definição de sepse, sepse grave e choque séptico.

O conhecimento sobre a fisiopatologia da sepse e suas diferentes manifestações clínicas ainda está por ser estabelecido, a despeito de sua descrição datar de muitos anos, o que ajuda a entender a falta de testes diagnósticos específicos para seu reconhecimento, o que torna o tratamento precoce dependente de impressão clínica.

Isto levou à necessidade de definir a sepse e seus crescentes graus de gravidade segundo suas manifestações clínicas (infecção, sepse, sepse grave e choque séptico), de acordo com critérios clínicos e laboratoriais.

Em 1991 foi realizada a primeira conferência para consenso das definições de SIRS, sepse, sepse grave e choque séptico (ACCP/ SCCM CONSENSUS CONFERENCE, 1992), e que foram atualizadas em 2003 (LEVY *et al.*, 2001). A sua última atualização trouxe mais detalhes em relação à definição de SIRS, porém sem mudanças significativas no número de casos diagnosticados, sendo o primeiro consenso amplamente utilizado nos trabalhos. Os critérios considerados são:

1. SIRS: resposta inflamatória secundária a um insulto, infeccioso ou não, caracterizado por pelo menos duas das seguintes variáveis:
 - ✓ Temperatura $> 38,0^{\circ}\text{C}$ ou $< 36,0^{\circ}\text{C}$.
 - ✓ Frequência cardíaca > 90 batimentos por minuto.
 - ✓ Frequência respiratória > 20 irpm ou pressão parcial de gás carbônico < 32 mmHg .
 - ✓ Contagem de leucócitos > 12000 células/ mm^3 ou < 4000 células/ mm^3 ou mais de 10% de formas imaturas.
2. Sepse: resposta inflamatória, com pelo menos dois dos critérios acima relatados, secundária a uma infecção, comprovada por culturas ou suspeitada clinicamente, sendo, portanto, administrados antibióticos.

3. Sepsis grave: a sepsis associada a manifestações de hipoperfusão tecidual e disfunção orgânica caracterizada por acidose láctica, oligúria, ou alteração aguda do estado mental, ou hipotensão sem necessidade de vasopressores.
4. Choque séptico: a sepsis grave associada a hipotensão não responsiva a volume, com necessidade de uso de aminas vasoativas.

1.5 Fisiopatologia da sepsis

A fisiopatologia da sepsis é complexa tendo início após exposição a um microrganismo infeccioso. A interação com o hospedeiro ativa o sistema imune inato, através do reconhecimento de substâncias do agente etiológico denominadas *pathogen associated molecular patterns* (PAMPs), que possuem estruturas moleculares não variáveis comuns a um grupo de patógenos e *damage-associated molecular patterns* (DAMPs), que são moléculas endógenas liberadas durante a necrose tecidual, conhecidas como alarminas, tais como IL-1 α , *high mobility group 1* (HMGB-1). As células do sistema imune inato, monócitos, macrófagos e neutrófilos, reconhecem estes PAMPs ou DAMPs através de receptores de reconhecimento padrão (RRP), entre eles, os *Toll like receptors* (TLR) (FLOHÉ *et al.*, 2006).

Foram identificados até o momento 11 TLR, com diferentes especificidades de reconhecimento. Os lipopolissacarídeos (LPS) das bactérias Gram negativas são os PAMPs mais bem estudados. Os LPS são transferidos aos receptores CD14 e TLR-4 através de uma proteína ligadora de LPS, conhecida como LBP (*LPS binding protein*). Outros receptores como o TLR-2, reconhecem os Gram positivos; e TLR-9 e TLR-3 outros microrganismos ou alarminas (MEDZHITOV, 2001; VAN DER POLL *et al.*, 2008).

Segue-se, após este reconhecimento, uma fase de ativação de diferentes vias de sinalização que culmina na produção de citocinas pró-inflamatórias, entre elas, IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, TNF- α e TNF- β . Este processo segue-se de liberação de

citocinas anti-inflamatórias, principalmente IL-4, IL-5, IL-10, IL-11 e IL-13, dando lugar à desaceleração da resposta inflamatória, conhecida como período de síndrome de resposta anti-inflamatória compensatória (*compensatory anti-inflammatory response syndrome – CARS*) (BONE *et al.*, 1997).

A ativação do sistema imune adaptativo inicia-se com a fagocitose de células necróticas ou bactérias pelos monócitos/macrófagos, dando lugar à diferenciação de linfócitos em Th1 com a consequente produção de mais citocinas pro-inflamatórias. A fagocitose, quando é de células apoptóticas, determina diferenciação de linfócitos ao fenótipo Th2, com produção de citocinas anti-inflamatórias (HOTCHKISS *et al.*, 2001).

Este intrincado balanço entre SIRS e CARS ocasiona uma dissonância imunológica conhecida como MARS (*mixed antagonist response syndrome- MARS*), determinando a evolução da sepse, para a resolução ou óbito.

Já foram gastos bilhões de dólares com terapêuticas destinadas a antagonizar esses mediadores inflamatórios para tratamento da sepse, sem no entanto, ter sido efetiva, com mais de 70 estudos, com este objetivo, nos últimos 20 anos. O único agente aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) há alguns anos foi a proteína C ativada (BERNARD *et al.*, 2001), porém, retirada do mercado em 2012 por falta de confirmação de sua eficiência (RANIERI *et al.*, 2012). O uso de corticóide também teve seu benefício indicado na sepse no início da década passada (ANNANE *et al.*, 2002), mas, posteriormente questionada a sua eficácia (SPRUNG *et al.*, 2008).

1.6 Biomarcadores na sepse

A ampla definição clínica utilizada para o diagnóstico de sepse requer maior caracterização para que seja possível discernir entre grupos de diferentes gravidade ou comorbidades e, conseqüentemente, entre variadas manifestações clínicas e desfechos. Pacientes com infecções por mesmo microrganismo possuem diferentes

respostas, de acordo com diferentes características tais como a virulência do patógeno, predisposição genética, idade e comorbidades.

A resposta inflamatória constitui-se em mecanismo comum a várias doenças, não necessariamente infecciosas, e com manifestações diversas de acordo com muitas características predeterminadas em grupos específicos de pacientes. O biomarcador, então, constitui-se, objetivamente, em indicador de um processo biológico normal, ou patogênico, ou ainda resposta farmacológica a uma intervenção terapêutica (THE BIOMARKER DEFINITIONS WORKING GROUP, 2001). Nos últimos anos foram propostos mais de 100 biomarcadores inflamatórios para o diagnóstico de sepse. A sua determinação possui várias implicações clínicas e, em especial, servem para determinar a probabilidade da presença de uma doença ou de determinar desfechos, ou acompanhar a resposta a determinada intervenção (MARSHALL *et al.*, 2003).

O sistema imune inato é ativado em resposta à infecção, sendo liberadas citocinas, dentre elas, as mais estudadas são o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), IL-1 β , IL-6, e IL-10 (VENTETUOLO & Levy, 2008). As proteínas de fase aguda como PCR (proteína C reativa) assim como procalcitonina (PCT) são também amplamente estudadas como marcadores de infecção e desfecho na sepse.

A produção e liberação das diferentes citocinas ocorre em velocidade muito alta trazendo dificuldades na hora de determinar valores absolutos de determinado marcador e levando, muitas vezes, a erros no desenho de estudos que visam o tratamento ou determinação de prognóstico da sepse mediante, por exemplo, o antagonismo de determinada proteína (RIVERS *et al.*, 2013). Rivers *et al.*, 2013 estudaram o perfil desses marcadores na sepse em pacientes admitidos em pronto socorro, com a inclusão daqueles pacientes não submetidos à terapia EGDT (*Early goal directed therapy*) (RIVERS *et al.*, 2001). Foi realizado um perfil de citocinas dosadas em diferentes momentos (0, 3, 6, 12, 24, 48, 60 e 72 horas) do diagnóstico, e os pacientes acompanhados até a alta hospitalar, 28 e 60 dias. Observa-se que à admissão, 3 e 12 horas após, os valores mais elevados foram de IL-6, IL-1 β e IL-10; IL-1ra, FNT- α e VEGF; e IL-8 respectivamente.

O fator de necrose tumoral alfa (TNF) é liberado alguns minutos após a infecção e depois de três a quatro horas seus valores são indetectáveis no plasma (TRACEY *et al.*, 1993). A sua atuação ocorre por intermédio da estimulação de dois receptores, TNFR1 e TNFR2, e constitui-se dos primeiros mediadores mais estudado da resposta inflamatória. O valor de TNF está elevado na sepse, com valores variáveis e não relacionados com a mortalidade (CANNON *et al.*, 1990; DAMAS *et al.*, 1989; DEBETS *et al.*, 1989).

A IL-1 é liberada por monócitos, macrófagos e neutrófilos após o reconhecimento dos PAMPs pelos TLR, ao mesmo tempo em que é codificada a produção de IL-1ra (receptor antagonista de IL-1), que possui características semelhantes à IL-1 porém com propriedades antagônicas. A IL tem sido estudada com o objetivo de contrapor os efeitos indesejáveis da inflamação durante a sepse; entretanto, sem resultados, até agora, favoráveis ao seu uso (FISHER *et al.*, 1994; OPAL *et al.*, 1997).

A liberação da IL-6 é induzida pelo TNF- α e possui meia vida mais longa o que permite sua melhor aferição. Diferentes estudos mostraram seu valor para determinação da gravidade das manifestações clínicas e do prognóstico na sepse, porém com pouca especificidade para determinar a presença de infecção. Valores de IL-6 acima de 1000 ng/mL tiveram correlação positiva com a mortalidade (HARBARTH *et al.*, 2001). No entanto, outros estudos não revelaram diferenças no valor desta IL dosada diariamente no mesmo grupo de pacientes entre sobreviventes e não sobreviventes a despeito de manter valores mais elevados entre os últimos (ODA *et al.*, 2005)

As IL-1 β , IL-6 e TNF- α representam, então, as três citocinas que iniciam a resposta imune, recrutando leucócitos para o sítio de infecção, aumentando a sua produção na medula óssea e estimulando a produção de proteínas de fase aguda no fígado (FAIX, 2013).

A IL-8 é uma citocina com características quimiotáticas, quimiocina, produzida por monócitos e macrófagos, que aumentam a migração de neutrófilos e linfócitos T ao sítio de infecção. Possui forte associação com o desenvolvimento do choque, síndrome de desconforto respiratório agudo e injúria pulmonar aguda (IKUTA, 1996).

Após a liberação dos mediadores pro-inflamatórios, segue-se uma fase de liberação de citocinas anti-inflamatórias, entre eles a IL-10, receptores solúveis de TNF I e II (sTNFR I, sTNFR II), receptor antagonista de IL-1 (IL-1ra), produzida por monócitos principalmente, que inibem a produção de citocinas pro-inflamatórias. Valores persistentemente elevados mostraram-se preditores de gravidade da doença e mortalidade (GOGOS *et al.*, 2000), assim como sTNFR I e II e IL-1ra são bons preditores de mortalidade em pacientes com choque séptico (PABLO *et al.*, 2010)

A PCR é uma proteína de fase aguda sintetizada por hepatócitos e macrófagos alveolares em resposta a várias citocinas, principalmente, a IL-6. Participa da resposta inflamatória com papéis pró e anti-inflamatórios. O seu aumento ocorre secundariamente aos processos inflamatórios sistêmicos, mas também na vigência de algumas doenças reumatológicas, após infarto agudo do miocárdio e em pós-operatórios (VENTETUOLO & LEVY, 2008). A dosagem de PCR é amplamente utilizada na prática clínica por ser um método barato e disponível (POVOA *et al.*, 1998). A sua sensibilidade é baixa, quando medida isoladamente, para determinar uma infecção, entretanto, sua acurácia aumenta quando associa-se a outras variáveis (BOTA *et al.*, 2003). Poucos estudos demonstraram benefício da PCR como marcador para prever desfecho, mortalidade ou disfunção orgânica, porém, melhor utilizada para acompanhar resposta e descalonamento antibiótico, demonstrando benefício semelhante à PCT em alguns estudos recentes, sem ainda ter sido demonstrado em trabalhos multicêntricos (OLIVEIRA *et al.*, 2013).

A PCT é um pró-peptídeo da calcitonina liberado após vários insultos envolvidos na resposta inflamatória. Representa um marcador de infecção, induzida por exotoxinas, endotoxinas e citocinas inflamatórias, tais como TNF, IL-2 e IL-6 (ASSICOT *et al.*, 1993; DANDONA *et al.*, 1994; NAWAS *et al.*, 1996; HATZISTILIANOU *et al.*, 2009; HOCHREITER *et al.*, 2009). A sua melhor acurácia relaciona-se ao diagnóstico de infecção quando comparada com PCR e IL-6 (HARBARTH, *et al.*, 2001). Assim como marcador mais eficaz para descalonamento antibiótico em pacientes sépticos (NOBRE *et al.*, 2008).

O *soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 1* (sTREM-1), expresso em neutrófilos, macrófagos e monócitos, é um membro da superfamília das imunoglobulinas, que aumenta após estímulo de LPS, bactérias e fungos. Estimula a

produção de citocinas pro-inflamatórias tais como IL-8, TNF- α e IL-1 β e inibe a liberação de IL-10. Possui boa correlação com o diagnóstico de sepse, diferenciando pacientes com SIRS de causa não infecciosa. Gibot *et al.*, em estudo prospectivo com 76 pacientes admitidos em UTI (GIBOT, 2004), e Rivera-Chavez *et al.* (RIVERA-CHAVEZ, 2009), demonstraram valores elevados de s-TREM-1 com alta sensibilidade na detecção de infecção em pacientes não cirúrgicos e cirúrgicos, respectivamente.

Em relação ao prognóstico, entretanto, os resultados foram discrepantes, isto é, Gibot *et al.*, 2005, mostraram valores elevados de s-TREM-1 em pacientes que evoluíram a óbito com sepse, sepse grave e choque séptico admitidos em UTI (GIBOT *et al.*, 2005), assim como Zhang *et al.*, que mostraram valores de s-TREM-1 diretamente relacionados com a gravidade e boa correlação com o prognóstico (ZHANG *et al.*, 2011). No entanto, outros autores como Phua *et al.*, não demonstraram valores correlacionáveis com o prognóstico nos primeiros três dias do diagnóstico de sepse em UTI (PHUA J, 2008), assim como Bopp *et al.*, onde não foi encontrada diferença deste marcador entre pacientes com SIRS, sepse grave, choque séptico e voluntários sadios (BOPP, 2009).

O *High mobility group box 1* (HMGB-1) é uma proteína encontrada no núcleo e citoplasma, com características pro-inflamatórias, associada a diversas doenças, em especial a sepse. É liberado pelas células da resposta imune inata após estímulo infeccioso. O HMGB-1, após ser liberado para o espaço extracelular, se liga à receptores de superfície celular, como RAGE, TLR-2, TLR-4 e TLR-9, e determina a sinalização intracelular com a consequente liberação de novas citocinas pro-inflamatórias e quimiotaxia de células (BAE, 2012). Em modelos animais, o óbito associou-se com valores séricos elevados de HMGB-1 (WANG *et al.*, 1999), assim como em pacientes com choque séptico admitidos em UTI, onde valores elevados no terceiro dia mostraram correlação positiva com a mortalidade (GIBOT, 2007). Outros autores demonstraram aumentos dos valores em pacientes com sepse grave porém sem relação com a mortalidade (KARLSSON, 2008)

Devido a falta de determinação de um biomarcador ideal, a associação de vários biomarcadores pode ser útil para identificar gravidade de uma infecção. Bozza *et al.*, 2007, analisaram 60 pacientes com sepse grave admitidos em UTIs, com o objetivo de

determinar a relação entre os diferentes estágios de gravidade clínica, incluindo a mortalidade, e o perfil de 17 citocinas dosadas entre 10 e 12 horas após inclusão no estudo (IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13, IL-17, IFN- γ , *granulocyte colony-stimulating factor [G-CSF]*, *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*, *monocyte chemoattractant protein [MCP]-1*, *macrophage inflammatory protein-1 and tumour necrosis factor [TNF]- α*). Foram excluídos pacientes que evoluíram ao óbito em menos de 6 horas do desenvolvimento da sepse e que receberam, antes ou após o seu início, anti-inflamatórios, corticoides ou outros agentes modificadores da inflamação. A mortalidade foi de 48,3%. Houve aumento das concentrações em 9 citocinas nos pacientes com choque séptico, tanto pro como anti-inflamatórias. A IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, MCP-1 e G-CSF mostraram correlação positiva com o desenvolvimento de disfunção orgânica. Na análise multivariada, o melhor preditor de desfecho foi MCP-1 (BOZZA *et al.*, 2007).

Mera *et al.*, 2010 analisaram o perfil de citocinas em 30 pacientes com sepse. Foram dosadas 17 citocinas durante os primeiros sete dias de internação. Foram observados valores reduzidos de GM-CSF e MIP-1 β no primeiro dia de internação no grupo de pacientes mais graves e aumento de IL-10 em todos os tempos, porém sem diferença significativa. Com relação à gravidade segundo a escala de SOFA, foi observado melhor correlação da IL-8 no segundo dia e da MIP-1 β no terceiro dia após internação. A IL-8 e MIP-1 β também demonstraram associação estatisticamente significativa com a mortalidade com curva ROC para IL-8 de 0,887 (95% IC 0,785 – 1,015, $p = 0,007$) (MERA *et al.*, 2010).

Andaluz-Ojeda *et al.*, 2012 dosaram, também, 17 citocinas em 29 pacientes com sepse grave e choque séptico admitidos consecutivamente em UTI, com exclusão daqueles sob terapêuticas imunossupressoras. Observaram associação entre níveis elevados de IL-6, IL-8 e IL-10 com a mortalidade (ANDALUZ-OJEDA *et al.*, 2012)

1.7 Biomarcadores na sepse em pacientes oncológicos

Nos últimos anos tem sido observada melhora do prognóstico da sepse grave e choque séptico, porém, na maioria dos trabalhos, os portadores de neoplasia são excluídos, devido ao uso prévio de drogas modificadoras da resposta inflamatória, como corticoides e quimioterápicos. Poucos estudos avaliaram especificamente este grupo de pacientes (ROSOLEM et al., 2011; REGAZZONI et al., 2004; ÑAMENDYS-SILVA et al., 2011), com determinação predominantemente de biomarcadores clínicos e laboratoriais usados rotineiramente.

Os benefícios das primeiras seis horas de ressuscitação, conhecidas como “horas de ouro”, são determinantes diretas do prognóstico (RIVERS et al., 2001), assim como o início rápido da antimicrobioterapia (KUMAR et al., 2006), o tratamento guiado por metas e o controle glicêmico. Todas essas medidas demonstraram impacto significativo na redução de mortalidade na sepse grave e choque séptico (GARNACHO-MONTERO et al., 2003; ALBERTI et al., 2002), e foram também benéficas nos pacientes oncológicos (PÈNE et al., 2008).

Com o exposto, os marcadores da resposta inflamatória nos pacientes com câncer não está bem estabelecida. Vários estudos com este objetivo abordam subgrupos de pacientes como exclusivamente aqueles com doença hematológica, com ou sem neutropenia ou tumores sólidos. A liberação de mediadores inflamatórios após insulto infeccioso ainda precisa ser melhor avaliada. A homogeneização dos trabalhos, em relação ao tempo de coleta das amostras e, a certeza diagnóstica em relação à infecção, faz com que os grupos sejam muito diversificados, assim como comentado anteriormente no grupo de pacientes sem neoplasia (SOUZA-DANTAS et al., 2011)

É, portanto, necessário determinar padrões específicos dessa resposta em grupos selecionados de pacientes para poder guiar a terapêutica, determinar prognóstico e mortalidade (MEISNER, 2005). Os biomarcadores mais utilizados para este fim são lactato, PCT, PCR e as citocinas, como IL-1, IL-6, IL-10 e o TNF- α , considerando-se ainda que a associação de biomarcadores oferece melhores valores preditivos (PHUA et al., 2008; SHAWN et al., 2004; KOFOED et al., 2007).

A neutropenia, vista como determinante negativo de prognóstico, vem mostrando em muitos estudos, falta de associação com a mortalidade (SOARES *et al.*, 2010; KRESS *et al.*, 1999; AZOULAY *et al.*, 2000; SOUZA-DANTAS *et al.*, 2011)

Póvoa *et al.*, 2011 estudaram a PCR como marcador em pacientes com câncer com ou sem neutropenia admitidos em UTI. Observaram que o valor de PCR era maior nos pacientes com neutropenia e sepse, porém, com cinética semelhante (POVOA *et al.*, 2011)

O valor de IL-10 e a relação entre IL-10 e IL-12 demonstraram ser bons preditores de infecção quando comparados a pacientes com câncer sem evidência da mesma; sendo a PCT mais sensível que IL 10 à admissão em UTI (KALLIO, 2001).

Em portadores de neoplasias sólidas com neutropenia induzida por quimioterapia, a PCT encontra-se elevada em pacientes com bacteriemia, quando comparados a infecções sem documentação microbiológica e febre de origem indeterminada (JIMENO A *et al.*, 2004). O valor da PCT mostrou ser útil na determinação do prognóstico em pacientes neutropênicos febris, porém não superior a IL6 e PCR (SAKR Y *et al.*, 2008).

Em estudo retrospectivo que inclui 48 pacientes neutropênicos febris com neoplasias sólidas e hematológicas submetidos a quimioterapia, os valores elevados de sTREM-1 e PCT mostraram associação com o desenvolvimento de complicações e necessidade de internações (KWOFIE *et al.*, 2012).

Em 22 pacientes portadores de diferentes tipos de cânceres, foram dosados IL-6, IL-8, receptor solúvel de IL-2, TNF- α , IL-1 β e PCR em quatro diferentes etapas do desenvolvimento de neutropenia, antes da administração de quimioterapia, no período afebril pós-quimioterapia, diante de neutropenia febril e na convalescência. A IL-8 demonstrou ter a elevação mais estável, entretanto, não discriminou os vários grupos de risco (BUYUKBERBER *et al.*, 2009).

Em modelo animal, Kieslichova *et al.*, 2013, estudaram a resposta inflamatória após CLP (*cecal ligation and puncture*), comparando grupos com choque séptico com e sem imunossupressão, induzida após administração de corticosteroides, ciclofosfamida e micofenolato, e grupo controle. Observaram que as variáveis hemodinâmicas, clínicas e laboratoriais foram semelhantes entre os dois grupos. Somente as IL-6 e IL-10 mostraram valores significativamente mais elevados no grupo imunossuprimidos às 24h da inclusão (KIESLICHOVA *et al.*, 2013)

A escala de SOFA e *performance status* mostraram ser bons preditores de mortalidade em pacientes com câncer e choque séptico admitidos em CTI (ÑAMENDYS *et al.*, 2011).

Em pacientes oncológicos com choque séptico de foco pulmonar, Montmollin *et al.*, 2013, observaram que a idade superior a 60 anos, o tempo entre início dos sintomas e transferência à UTI, uso de VM, VM após falência com ventilação não invasiva e coma foram fatores de risco independentes para mortalidade hospitalar (DE MONTMOLLIN *et al.*, 2013).

A sobrevida dos pacientes com câncer internados em UTI aumentou nos últimos anos (KRESS *et al.*, 1999; LEVY *et al.*, 2003), entretanto, ainda é controverso o benefício da terapia intensiva nestes pacientes. A progressão da neoplasia e a resposta à quimio ou radioterapia, não se associaram com a sobrevida a curto prazo (MASSION *et al.*, 2002).

JUSTIFICATIVA

A sepse continua sendo o principal motivo de internação em UTI, assim como o câncer é das principais causas de morte em todo o mundo. Existe intrincada relação entre essas duas nosologias, seja epidemio ou fisiopatológica.

A transição demográfica observada em todo o mundo e a disponibilidade crescente de novas terapêuticas, contribuíram com o aumento da sobrevida dos portadores de neoplasias, entretanto, com maior exposição às complicações, seja da medicação, especialmente devido à imunossupressão, e o envelhecimento.

Devido à alta incidência, mortalidade e de poucos estudos no grupo de pacientes oncológicos com infecção, torna-se necessário conhecer preditores específicos de mortalidade neste subgrupo de grande vulnerabilidade.

OBJETIVO

1.8 Geral:

Determinar fatores preditores de mortalidade em pacientes com e sem neoplasias admitidos em UTI, com sepse grave ou choque séptico.

1.9 Específicos:

Determinar e comparar pacientes com e sem neoplasia em relação a:

- a mortalidade em UTI e após 28 dias;
- a influência das características demográficas e dados da internação (dias na ventilação mecânica; tempo de internação em UTI e hospitalar; necessidade de corticoterapia sistêmica; necessidade de hemodiálise; necessidade de aminas vasoativas e inotrópicos nas primeiras 72 horas da inclusão; tipo de neoplasia; estágio da neoplasia; requerimento de RT ou QT) e correlacioná-los com os desfechos;
- características da infecção (focos de infecção primário; microrganismos envolvidos)
- a escala de gravidade *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation* (APACHE II) (KNAUS *et al.* 1985); e a escala de gravidade *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) (VINCENT *et al.*, 1996).
- Os valores laboratoriais dosados em três momentos, inclusão (D0), 24h (D1) e 48h (D2): contagem global de leucócitos, neutrófilos e plaquetas; creatinina; lactato; PCR; bilirrubinas (somente à admissão); os valores de IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF- α e sTREM-1 dosadas em três momentos (D0, D1 e D2) e HMGB-1 (D1) e correlacioná-los como os desfechos;

METODOLOGIA

1.10 Desenho do estudo

Trata-se de análise prospectiva observacional, estudando pacientes admitidos em UTI devido a sepse grave ou choque séptico, e comparando portadores de neoplasia de qualquer sítio, tanto sólida como hematológica, com pacientes sem malignidade.

1.11 Local de desenvolvimento da pesquisa

Os pacientes foram internados na UTI do Hospital Mater Dei, Belo Horizonte, Brasil, no período de maio de 2012 a abril de 2014. Este hospital possui 330 leitos, sendo a terapia intensiva uma unidade clínico cirúrgica, com 50 leitos, e internação aproximada de 1600 pacientes por ano. Os exames laboratoriais de rotina foram realizados no laboratório do HMD; e as dosagens das citocinas, sTREM-1 e HMGB-1 foram realizadas no Laboratório Interdisciplinar de Investigação Médica LIIM-Faculdade de Medicina/UFMG.

1.12 Cálculo do tamanho da amostra para o grupo com neoplasia

De acordo com dados da literatura, considerando que 20% dos pacientes admitidos em UTI são portadores de neoplasias e destes 15% têm diagnóstico de sepse, foi estimado que, anualmente, o número de pacientes oncológicos admitidos na UTI do HMD com sepse grave ou choque séptico seria de 52 pacientes (TACCONE *et al.*, 2009; SOARES M *et al.*, 2010)

Para calcular o tamanho da amostra, a sobrevivência ou não do paciente durante o tempo observado em UTI, foi considerada uma variável binomial. Para variáveis binomiais, o tamanho da amostra foi determinado pela fórmula:

$$n = \frac{Np(1-p)}{(N-1)\left(\frac{d}{Z_{\alpha/2}}\right)^2 + p(1-p)}$$

Onde:

N = tamanho da população;

n = tamanho da amostra;

p = proporção de pacientes que não sobrevivem;

d = erro máximo de estimação;

z_{α} = valor crítico da tabela normal para significância igual a $\alpha\%$.

O cálculo amostral foi realizado para amostra de proporções, considerando $p=0,5$, o que garante o maior tamanho de amostra, pois a variabilidade considerada é a máxima.

Considerando um valor α de 5% e erro amostral de 10%, o tamanho amostral para pacientes oncológicos foi de 34 pacientes. Foram simulados vários tamanhos de amostras, com a variação do nível de significância e do erro amostral, obtendo-se os seguintes valores:

α	Erro (β)				
	2%	3%	4%	5%	10%
1%	52	51	50	49	40
5%	51	50	48	46	34
10%	51	49	47	44	30

Figura 1: Cálculo do tamanho da amostra

1.13 Critérios de Inclusão

- ✓ Idade superior a 18 anos;
- ✓ Estar internado em UTI

- ✓ Diagnóstico de neoplasia de qualquer sítio em atividade ou em remissão com menos de 5 anos de evolução, sob tratamento ou não.
- ✓ Critérios de definição de sepse grave ou choque séptico segundo a Conferência de Consenso de Sepse (ACCP/ SCCM CONSENSUS CONFERENCE, 1992);
- ✓ Concordar com termo de Consentimento Livre e Esclarecido (ou familiar/responsável) (ver anexo I).

1.14 Critérios de Exclusão

- ✓ Recusa em assinar o termo de Consentimento Livre e Esclarecido
- ✓ Óbito antes de 24h da internação na UTI do HMD
- ✓ Administração de antibióticos há mais de 48 horas
- ✓ Pacientes com definição de cuidados paliativos

1.15 Critérios de inclusão grupo controle

- ✓ Pacientes admitidos na UTI do HMD, com diagnóstico de sepse grave ou choque séptico, sem qualquer diagnóstico de neoplasia ou com doenças sob tratamento com imunossupressores.
- ✓ Concordar com termo de Consentimento Livre e Esclarecido (ou familiar/responsável) (ver anexo II)

1.16 Coleta dos dados, processamento e armazenamento.

A coleta dos dados foi realizada através de registro de variáveis demográficas epidemiológicas e clínicas através de pesquisa no *software* MV 2000, no período de maio de 2012 a abril de 2014. Os dados laboratoriais foram coletados em três momentos, D0, D1 e D2 da inclusão no estudo, a saber, contagem global de leucócitos, de neutrófilos e de plaquetas, creatinina, lactato, proteína C reativa e bilirrubinas, e dosados no laboratório do HMD.

As amostras foram coletadas através de cateter intra-arterial quando fazia parte da rotina de tratamento ou por punção de veia periférica. Foram coletadas 10 mL em cada extração em tubo BD Vacutainer® SST® II Advance®. Posteriormente centrifugadas e separado o plasma em três alíquotas de 1 mL e armazenadas a temperatura de -80°C em tubos eppendorf® para posterior análise no Laboratório Interdisciplinar de Investigação Médica da Faculdade de Medicina da UFMG.

Todas as avaliações foram realizadas “cegas” ao estado clínico dos pacientes.

As escalas de APACHE II e SOFA foram calculadas nas primeiras 24 horas da inclusão a partir dos dados laboratoriais e registros de enfermagem.

1.17 Dosagem de citocinas por citometria de fluxo (*Cytometric Bead Array*)

A dosagem das citocinas foi realizado através de citometria de fluxo com a utilização do kit *Human Inflammation kit – BD Biosciences* (San Diego, CA, USA), com mensuração de IL1- β , IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , IL-12p70, também em três tempos, D0, D1 e D2, seguindo as instruções do fabricante. A técnica foi realizado de acordo com a seguinte sequência: após reconstituição dos padrões liofilizados, foram adicionadas diluições padrões de citocinas (50 μL); a seguir foram adicionados 50 μL do reagente detector de ficoeritrina (*PE Detection Reagent*) à cada amostra de plasma em três tempos; após manter os tubos por 3 horas à temperatura ambiente, e

protegidos da luz, foi adicionado *wash buffer* (1mL) a cada tubo, que foram centrifugados a 200g por 5 minutos, com posterior descarte do sobrenadante.

Os limites de detecção dos testes foram: 7,2 pg/mL para IL-1 β , 2,5 pg/mL para IL-6, 3,6 pg/mL para IL-8, 3,3 pg/mL para IL-10, 3,7 pg/mL para TNF- α e 1,9 pg/mL para IL-12p70.

Todas as amostras foram lidas no citômetro de fluxo. Os resultados foram posteriormente analisados usando *FCAP Array software* (Becton & Dickinson, San Jose, CA, USA). Essa análise foi realizada no Laboratório Interdisciplinar de Investigação Médica (LIIM) da Faculdade de Medicina da UFMG.

1.18 Dosagem de HMGB-1 e sTREM-1 – ELISA

As dosagens de HMGB-1 e sTREM-1 foram realizadas com utilização dos kits IBL International HMGB1 ELISA (Hamburg, Germany) e R&D SYSTEMS Human TREM-1 DuoSet (Minnesota, MN, USA).

As amostras de plasma obtidas foram descongeladas para avaliação dos níveis de HMGB-1 e sTREM-1 pelo ensaio imunoenzimático (ELISA) sanduíche.

Brevemente, à cada poço da placa de ELISA foram adicionados 100 μ L de solução contendo anticorpos monoclonais contra HMGB-1 e sTREM-1 diluídos em solução de PBS (anticorpo de captura); incubadas e os anticorpos não aderidos, descartados; após serem bloqueadas e novamente lavadas, foram incubadas por pelos menos 12 horas e novamente lavadas e incubadas com anticorpos conjugados por duas horas. A reação foi interrompida com solução contendo ácido sulfúrico 1M.

A leitura da intensidade de marcação foi realizada em leitor de ELISA no λ de 490 nm (SOFTmax Pro – versão 2.2.1). Essa análise foi realizada no Laboratório Interdisciplinar de Investigação Médica (LIIM) da Faculdade de Medicina da UFMG.

O limite de detecção de HMGB-1 foi de 0,1 ng/mL e para sTREM-1 de 3,88 pg/mL.

1.19 Exames Laboratoriais

Os exames laboratoriais mensurados em três tempos foram realizados no laboratório do HMD e faziam parte da rotina dos pacientes, a saber:

- Contagem global de leucócitos
- Contagem de neutrófilos
- Contagem de plaquetas
- Proteína C Reativa
- Lactato
- Creatinina
- Bilirrubinas (somente à inclusão)

1.20 Análise estatística

Os dados coletados foram tabulados para análise a partir da construção de um banco de dados, por intermédio do programa SPSS 19.0, com o qual também foram realizados os testes estatísticos.

As variáveis qualitativas foram descritas segundo suas frequências absolutas e relativas; as quantitativas, através de médias e desvio padrão para aquelas com distribuição normal e mediana e intervalo interquartilico para aquelas com distribuição não normal. O teste de normalidade utilizado foi Kolmogorov-Smirnov.

As variáveis quantitativas com distribuição normal foram comparadas com o teste T de Student e com o teste U de Mann-Whitney para variáveis com distribuição não paramétrica. As variáveis qualitativas foram comparadas com os testes de qui-quadrado ou teste exato de Fisher segundo a indicação.

Foi realizada análise multivariada de regressão logística binária para determinar os fatores determinantes de mortalidade em relação ao desfecho óbito em UTI e óbito aos 28 dias. As variáveis com valor de $p < 0,25$ na análise univariada foram incluídos nesta análise. Foi utilizado teste de Hosmer Lemeshow para verificar a qualidade de ajuste do modelo. O teste de Spearman/Pearson foi utilizado para verificar a correlação entre as variáveis.

1.21 Considerações Éticas

Este trabalho foi submetido às avaliações do Comitê de Ética em pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (COEP/UFMG) (Anexo A), Comitê de Ética em pesquisa do Hospital Mater Dei, da Câmara do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFMG.

Todos os pacientes foram incluídos após ler e concordar com o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, pelo próprio paciente ou, em caso de impossibilidade, pelo familiar ou responsável (Apêndices A e B).

Tratou-se de estudo observacional, no qual o único risco dos pacientes foi a coleta de sangue de veia periférica ou cateter de pressão arterial invasivo quando este método de monitoração fazia parte do controle habitual do paciente. Ambos os procedimentos fazem parte da rotina usual de seu tratamento.

RESULTADOS

No período de maio de 2012 a abril de 2014, foram admitidos 2991 pacientes na UTI do Hospital Mater Dei; 47 pacientes com câncer e sepse grave ou choque séptico foram analisados para inclusão. Sete foram excluídos por não concordar com o TCLE, uso de antibióticos há mais de 48 horas, e definição de cuidados paliativos. Finalmente, 40 pacientes com neoplasias foram incluídos (Fig. 2). O grupo controle foi conformado seguindo pareamento de sexo e idade, perfazendo 35 pacientes com sepse grave ou choque séptico livres de doença oncológica.

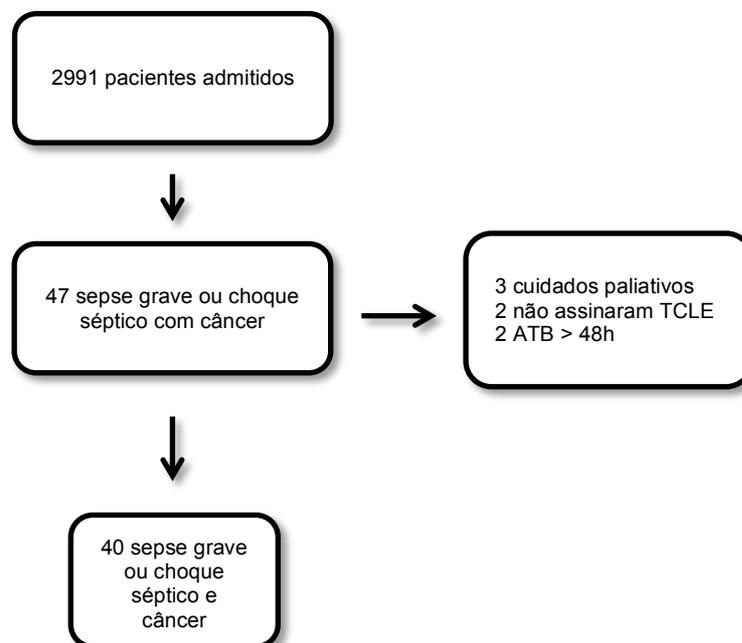


Figura 2: Fluxograma de inclusão de pacientes internados em UTI-HMD com sepse grave ou choque séptico.

Os pacientes tinham idade média de 67 anos, DP 17,9; o sexo masculino foi o mais frequente em 56%. O local de procedência foi unidade de internação, pronto socorro (PS) e bloco cirúrgico (BC) em 41,3%, 40% e 14,7%, respectivamente. No grupo sem câncer, o principal foi o PS (51,4%) com diferença estatisticamente significativa ($p = 0,05$). As principais neoplasias primárias encontradas foram cólon e pulmão, seguidas por mieloma múltiplo, pâncreas, gástrico, ovário, cabeça e pescoço,

linfoma não Hodgkin e mama. Todos os dados demográficos encontram-se na tabela 1.

A média de dias na UTI, no hospital e na VM foram 11, 23 e 4 dias, respectivamente, com maior permanência em UTI nos pacientes sem neoplasia ($p=0,04$) (Tabela 2).

Houve requerimento de norepinefrina, dobutamina, corticosteróides e vasopressina nas primeiras 72 horas da internação em 80, 50,7, 37,3 e 9,3% dos indivíduos, respectivamente, sem diferença entre os grupos (Tabela 2).

Os principais sítios de infecção foram o pulmão, abdômen, corrente sanguínea e urinário em 45,3, 20, 14,7 e 9,3% respectivamente, com maior número de infecções pulmonares nos pacientes livres de doença neoplásica. A infecção comprovada por microbiologia foi observada em 48% dos casos, sendo Gram negativo, Gram positivo, microbiota polimicrobiana e fungos em 58,3, 25, 11,1 e 5,5% respectivamente, sem diferença entre os grupos (Tabela 2). Houve maior mortalidade entre os pacientes com infecções por bactérias Gram positivas, com seis óbitos entre os nove detectados; mortalidade superior daqueles com infecções por outros patógenos e daqueles sem identificação de microrganismos ($p=0,02$). Os únicos dois pacientes com infecção por fungo evoluíram ao óbito.

O valor médio da escala de APACHE II foi 19, e o da escala de SOFA foi 7 sem diferença entre os grupos (Tabela 2).

Os tumores sólidos representaram 77,5% e os hematológicos 22,5%. Tumores metastáticos representaram 38,7% dos casos e somente 9,3% estavam em remissão (Tabela 5).

Tabela 1: Características dos pacientes com e sem câncer admitidos na UTI-HMD com sepse grave e choque séptico.

Variável	Todos (n=75)	Câncer	Sem câncer	P-valor
Idade, Anos (DP)	67 (17,9)	65,5 (17,5)	68,7 (18,3)	0,44 [#]
Masculino (%)	56	55	57,1	0,85**
Tipo de câncer (%)				
Cólon		6 (15)		
Pulmão		4 (10)		
Mieloma Múltiplo		3 (7,5)		
Pâncreas		3 (7,5)		
Ovário		3 (7,5)		
Cabeça e Pescoço		3 (7,5)		
LNH		3 (7,5)		
Gástrico		3 (7,5)		
Mama		3 (7,5)		
Outros		9 (22,5)		
Origem (%)				
UI	41,3	47,5	34,3	0,24**
PS	40	30	51,4	0,05**
BC	14,7	22,5	5,7	0,04**
Outros	4,0	0	8,6	
Comorbidades (%)				
HAS	58,7	50	68,6	0,10**
DM	25,3	25	25,7	0,94**
DPOC	17,3	17,5	17,1	0,96**
DAC	16	15	17,1	0,80**
ICC	14,7	15	14,3	0,93**
Hipotireoidismo	10,7	0	22,9	0,001 [^]

* Teste de Mann Whitney; ** Qui Quadrado; # Teste T de Student; ^ Teste de Fisher

* Teste de Mann Whitney; ** Qui Quadrado; # Teste T de Student; ^ Teste de Fisher

DP: desvio padrão; HAS: Hipertensão arterial sistêmica; DM: *diabetes mellitus*; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; DAC: doença arterial coronariana; ICC: insuficiência cardíaca congestiva; HD: hemodiálise; LNH: linfoma não Hodgkin; VM: ventilação mecânica; IQR: intervalo interquartilico; SOFA D0: *sequential organ failure assessment* à inclusão.

Tabela 2: Características da internação em UTI dos pacientes com e sem câncer admitidos na UTI-HMD com sepse grave e choque séptico.

Variável	Todos	Câncer	Sem câncer	P-valor
SOFA D0 (SD)	6,8 (2,8)	6,2 (2,7)	7,4 (2,9)	0,06 [#]
APACHE II (SD)	19,3 (5,4)	19,9 (5,1)	18,7 (5,8)	0,33 [#]
Dias inter.Hospital (IQR)	23 (11-48)	20 (10-39)	28 (15-50)	0,14 [*]
Dias inter. UTI (IQR)	11 (4-20)	10 (3-14)	12 (7-23)	0,04 [*]
Dias VM (IQR)	4 (1-14)	3,5(0,2-12)	6 (2-18)	0,09 [*]
HD (%)	28	22,5	34,3	0,25 ^{**}
Uso de Norepinefrina (%)	80	77,5	82,9	0,56 ^{**}
Uso de Dobutamina (%) ^{##}	50,7	57,5	42,9	0,20 ^{**}
Uso de Vasopressina (%) ^{##}	9,3	7,5	11,4	0,69 [^]
Uso de Corticóides (%) ^{&}	37,3	40	34,3	0,82 ^{**}
Sítio de infecção (%)				
Pulmão	45,3	32,5	60	0,01 ^{**}
Abdômen	20	27,5	11,4	0,08 ^{**}
Corrente sanguínea	14,7	15	14,3	0,93 ^{**}
Urinário	9,3	12,5	5,7	0,43 [^]
Pele	4	5	5,7	1,0 [^]
Microrganismo (%) ^a				
Gram Negativo	58,3	52,4	66,6	0,39 ^{**}
Gram Positivo	25	23,8	26,7	0,84 ^{**}
Polimicrobiano	11,1	14,3	6,7	0,62 [^]
Fungo	5,5	9,5	0	0,50 [^]
Sem identificação (%)	52	52,5	57,2	0,40 ^{**}
Mortalidade UTI (%)	34,7	40	28,6	0,29 ^{**}
Mortalidade 28 dias (%)	40	45	34,3	0,34 ^{**}

* Teste de Mann Whitney; ** Teste de Qui Quadrado; [#] Teste T de Student; [^] Teste de Fisher

^{##}Requerimento nas primeiras 72 horas da inclusão; [&] Requerimento de corticosteroides (hidrocortisona por suspeita de insuficiência adrenal); a: pacientes com microbiologia positiva

Os dados laboratoriais estão apresentados na tabela 3. A contagem global de leucócitos e neutrófilos em todos os momentos mostraram valores inferiores nos pacientes oncológicos. Somente 5 pacientes estavam neutropênicos à inclusão (12,5%), todos no grupo oncológico e somente um evoluiu ao óbito.

Tabela 3: Características dos exames laboratoriais à inclusão, 24h e 48h nos pacientes com e sem câncer admitidos na UTI do HMD com sepse grave e choque séptico.

Variáveis	Todos (n=75)	Câncer(n=40)	Sem câncer (n=35)	P-valor
GL x 1000/mL –D0 (IQR)	12,5 (7,6-17,8)	9,4 (4,3-16,6)	14,5 (9,9-18,9)	< 0,01*
GL x 1000/mL –D1(IQR)	10,6 (7,5-15)	9,4 (5,6-12,5)	12,3 (9,4-16,3)	< 0,01*
GL x 1000/mL –D2 (IQR)	10,2 (7,3-13,8)	9,3(5,7-13,7)	11,2(9-13,8)	0,05*
Neutrófilos x 1000/mL – D0(IQR)	10,2 (4,8-14,7)	7,1 (2,6-12,1)	12,4 (7,8-15,8)	<0,01*
Neutrófilos x 1000/mL D1(IQR)	8,4 (5,2-11,9)	6,4 (2-9,6)	9,7 (7,8-14,3)	<0,01*
Neutrófilos x 1000/mL D2 (IQR)	8,1 (5,2-10,7)	6,2 (3,2-10,1)	8,9 (7,4-12,5)	<0,01*
PCR mg/dL – D0(SD)	169 (122)	176 (120)	162 (126)	0,62 [#]
PCR mg/dL D1 (SD)	227 (124)	240 (124)	212 (125)	0,35 [#]
PCR mg/dL D2 (SD)	200 (133)	222 (145)	175 (116)	0,12 [#]
Lact mmol/L – D0 (IQR)	2,4 (1,6-3,5)	2,4 (1,7-3,6)	2,4 (1,4-3,3)	0,65*
Lact mmol/L –D1 (IQR)	2,1 (1,5-2,8)	2,1 (1,5-2,8)	2,1 (1,4-2,9)	0,81*
Lact mmol/L – D2 (IQR)	1,6 (1,3-2,2)	1,6 (1,3-2,3)	1,6 (1,2-2,1)	0,80*
Creatinina mg/dL –D0 (IQR)	0,93 (0,6-1,4)	0,92(0,5- 1,1)	1,0 (0,6-1,6)	0,14*
Creatinina mg/ dL – D1 (IQR)	0,94 (0,6-1,3)	0,91 (0,5-1,2)	1,0 (0,6-1,8)	0,13*
Creatinina mg/ dL–D2 (IQR)	0,85 (0,5-1,3)	0,82 (0,4-1,1)	0,9 (0,6-1,4)	0,22*
Plaquetas x 1000/mL – D0 (SD)	210 (111)	197 (124)	224 (94)	0,29 [#]
Plaquetas x 1000/mL D1 (SD)	193 (114)	195 (143)	191 (72)	0,88 [#]
Plaquetas x 1000/mL D2(SD)	174 (105)	167 (122)	181 (84)	0,56 [#]
Bilir mg/dL – D0 (IQR)	0,7 (0,4-1,6)	0,66 (0,4-1,2)	0,78 (0,4-1,7)	0,59*

* Teste de Mann Whitney; # Teste T de Student

GL, global de leucócitos; PCR, proteína C reativa; DP, desvio padrão; IQR, intervalo interquartilico

A mortalidade em UTI e aos 28 dias foi de 34,7% e 40%, respectivamente. No grupo oncológico foi de 40% e 45% e no grupo controle de 28,6% e 34,3%, sem diferença significativa (Tabela 2).

A mortalidade em UTI foi mais elevada naqueles com doença hematológica (55,5%) e nos portadores de metástases (56,3%). 50% estava em tratamento com quimioterapia e 22,5% com radioterapia (Tabela 5)

Entre os pacientes que sobreviveram em UTI, cinco faleceram durante a internação no hospital, três com tumores sólidos e dois sem neoplasia. Pacientes com tumores hematológicos precisaram mais terapia de substituição renal e administração de corticosteróides (Tabela 5).

Tabela 4: Características dos pacientes com tumores sólidos e hematológicos admitidos em UTI-HMD com sepse grave e choque séptico.

Variáveis	Tumores Sólidos (n=31)	Tumores Hemat. (n=9)	P-valor
Idade (DP)	66,5 (16,4)	62,1 (21,8)	0,51 [#]
Masculino (%)	51,6	66,7	0,47 [^]
Origem (%)			
Unid. Internação	38,7	77,8	0,03 ^{**}
PS	32,3	22,2	0,56 ^{**}
BC	29	0	0,06 ^{**}
Comorbidades			0,45 [^]
HAS	54,8	33,3	0,51 ^{**}
DM	22,6	33,3	0,11 ^{**}
DPOC	22,6	0	0,30 [^]
ICC	19,4	0	0,60 [^]
DAC	12,9	22,2	
Ativos	80,6	88,9	0,56 ^{**}
Metástases (%)	38,7	44,4	0,75 ^{**}
Radioterapia (%)	29	0	0,06 ^{**}
Quimioterapia (%)	41,9	77,8	0,12 [^]

* Teste de Mann Whitney; **Qui Quadrado; # Teste T de Student; ^ Teste de Fisher
 PS, pronto socorro; BC, bloco cirúrgico; HAS, hipertensão arterial; DPOC, doença pulmonar obstrutiva crônica; ICC, insuficiência cardíaca congestiva; DM, *diabetes mellitus*; DAC, doença arterial coronariana; APACHE II, *acute physiology and chronic health evaluation II*; SOFA, *sequential organ failure assessment score*; UTI, unidade de terapia intensiva.

Tabela 5: Características da internação dos pacientes com câncer admitidos na UTI-HMD com sepse grave e choque séptico.

Variáveis	Tum. Sólidos (n=31)	Tum. Hemat (n=9)	P-valor
Dias inter UTI (DP)	12,5 (11,9)	7,6 (5,8)	0,24 [#]
Dias inter Hosp. (IQR)	20 (10-38)	20(12- 45)	0,72 ^{**}
Dias VM (IQR)	3 (1-12)	4 (0-12)	0,92 [#]
Mortalidade UTI (%)	35,5	55,6	0,27 ^{**}
Mortalidade 28 dias (%)	41,9	55,6	0,70 [^]
Sítio de Infecção			
Pulmão	35,5	22,2	0,45 ^{**}
Urinário	9,7	22,2	0,31 [^]
Abdominal	29	22,2	0,68 ^{**}
Corrente Sanguínea	12,9	22,2	0,6 [^]
Pele	6,5	0	1,0 [^]
Sem identificação	6,5	11,1	0,54 [^]
Microorganismo (%)^a			
	n=16	n=5	
Gram Negativo	56,2	40	1,0 [^]
Gram Positivo	25	20	1,0 [^]
Polimicrobiano	12,5	20	0,54 [^]
Fungo	6,2	20	0,40 [^]
Sem identificação	48,4	44,4	1,0 [^]
APACHE II (DP)	19,9 (5,1)	22,5 (4,6)	0,08 [#]
SOFA (DP)	6,2 (2,6)	6,1 (3,1)	0,86 [#]
Uso Dobutamina (%)	58,1	55,6	0,89 ^{**}
Uso Noradrenalina (%)	80,6	66,7	0,37 ^{**}
Uso Vasopressina (%)	6,5	11,1	0,54 [^]
Uso Corticóides (%)	29	77,8	<0,01 ^{**}
Hemodiálise (%)	12,9	55,5	<0,01 [^]

* Teste de Mann Whitney; # Teste T de Student; ^ Teste de Fisher
IQR, intervalo interquartilico; VM, ventilação mecânica; a: pacientes com microbiologia positiva

Os valores séricos das citocinas IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , e IL-12p70, sTREM-1 e HMGB-1 encontram-se na tabela 6. Os valores séricos de IL-8, IL-1 β e IL-6 no D0 e D1, TNF- α no D1 e IL-12 no D0 mostraram valores significativamente mais elevados no grupo com câncer, atingindo valores similares às 48 horas. Entretanto, a IL-10 no D2, o sTREM-1 nos três tempos e HMGB-1 no D1 mostraram valores significativamente reduzidos no grupo oncológico (Tabela 6; Figuras 3, 4, 5, 6 e 7).

Tabela 6: Valores séricos de mediadores inflamatórios no D0, D1 e D2 em pacientes com e sem câncer admitidos na UTI-HMD com sepse grave e choque séptico.

Variável	Todos	Câncer	Sem câncer	P-valor *
IL-8 pg/ml D0 (IQR)	277,6 (109-1008)	487,5 (202-1325)	122,1 (71-399)	0,001
IL-8 pg/ml D1 (IQR)	133,74 (49-322)	173,13 (98-472)	78,9 (27-150)	0,001
IL-8 pg/ml D2 (IQR)	146,34 (61-340)	148,65 (65-354)	131,78 (37-346)	0,50
IL-1 β pg/ml D0 (IQR)	1,37 (1-4,71)	2,49 (1,13-5,0)	1,06 (0,99-3,13)	<0,01
IL-1 β pg/ml D1 (IQR)	1,06 (0,95-2,3)	1,20 (1,0-2,69)	0,99 (0,89-1,23)	<0,01
IL-1 β pg/ml D2 (IQR)	1,09 (1,0-3,3)	1,14 (1,01-3,11)	1,09 (0,99-4,22)	0,59
IL-6 pg/ml D0 (IQR)	669,6 (143-3759)	929,47 (309-5512)	295,02 (83-1676)	0,01
IL-6 pg/ml D1 (IQR)	235,67(65-1192)	463,25 (129-1666)	113,13 (29-789)	0,01
IL-6 pg/ml D2 (IQR)	242,80 (88-940)	242,8 (111-745)	233,81 (51-1169)	0,75
IL-10 pg/ml D0 (IQR)	20,30 (4,4-110)	33,27 (4,8-111)	16,6 (3,5-125)	0,55
IL-10 pg/ml D1 (IQR)	7,20 (3-18,2)	7,56 (4,3-16,6)	5,94 (2,2-24,2)	0,23
IL-10 pg/ml D2 (IQR)	7,05 (3,45-22)	4,99 (3,1-9,85)	12,65 (4,3-31,5)	0,01
TNF pg/ml D0 (IQR)	1,07 (0,94-1,8)	1,07 (0,99-1,68)	1,02 (0,93-1,91)	0,60
TNF pg/ml D1 (IQR)	1,02 (0,93-1,28)	1,07 (0,99-1,53)	0,99 (0,89-1,08)	0,01
TNF pg/ml D2 (IQR)	1,02 (0,99-1,72)	1,06 (0,99-1,62)	1,02 (0,93-2,7)	0,54
IL-12 pg/ml D0 (IQR)	0,57 (0,55- 1,35)	0,59 (0,57-1,95)	0,57 (0,50-0,98)	0,02
IL-12 pg/ml D1 (IQR)	0,5 (0,51-1,71)	0,57 (0,55-1,82)	0,55 (0,51-1,10)	0,24
IL-12 pg/ml D2 (IQR)	0,61 (0,56-1,97)	0,61 (0,57- 1,90)	0,61 (0,55-2,08)	0,92
sTREM D0 pg/ml (IQR)	925,95 (500-925)	702,05(351-1048)	1701,9(809-3607)	<0,01
sTREM D1 pg/ml (IQR)	873,16 (520-2507)	677,93(389-1029)	2212(726-5725)	<0,01
sTREM D2 pg/ml (IQR)	851,41 (541-1907)	708,09(412-1055)	1725(775-4092)	<0,01
HMGB1 D1 ng/ml (IQR)	4,80(2,54-7,50)	3,63(1,23-5,75)	5,75(3,94-8,78)	<0,01

* Test Mann- Whitney; IL, interleucina; TNF, fator de necrose tumoral; T0, tempo de inclusão; T24, tempo 24 horas; T48, tempo 48 horas; IQR, intervalo interquartilico

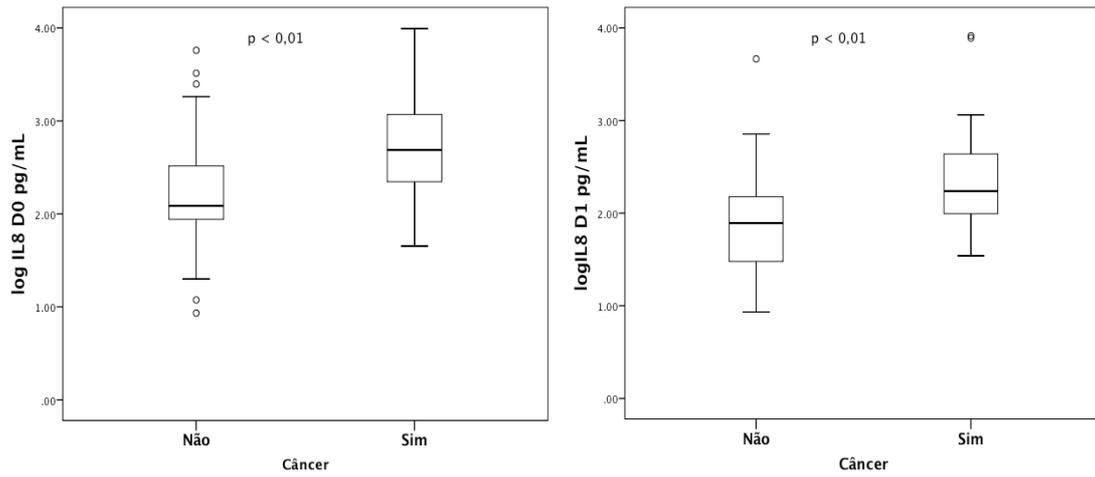


Figura 3: Valores de IL-8 D0 e D1 em pacientes com e sem câncer admitidos na UTI-HMD com sepse grave e choque séptico.

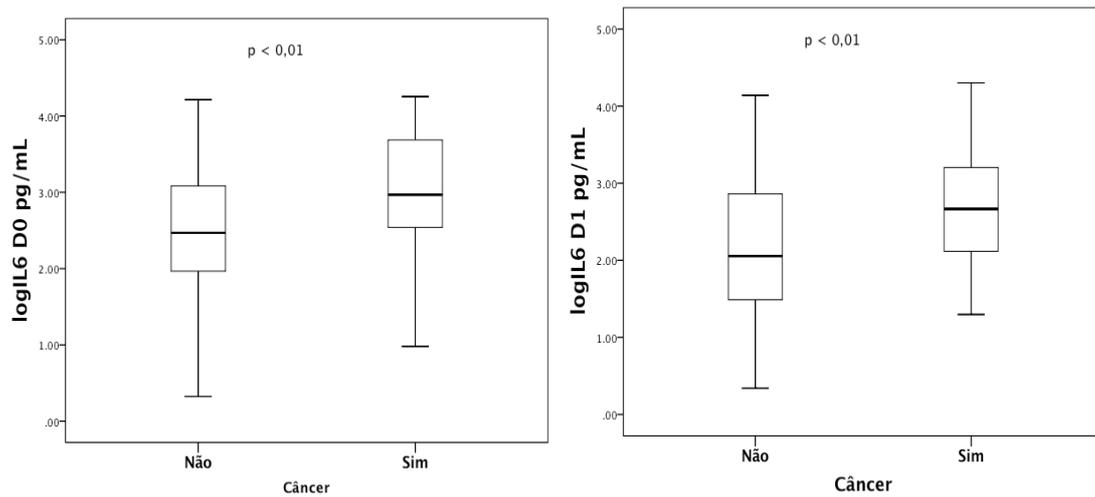


Figura 4: Valores de IL-6 D0 e D1 em pacientes com e sem câncer admitidos na UTI-HMD com sepse grave e choque séptico.

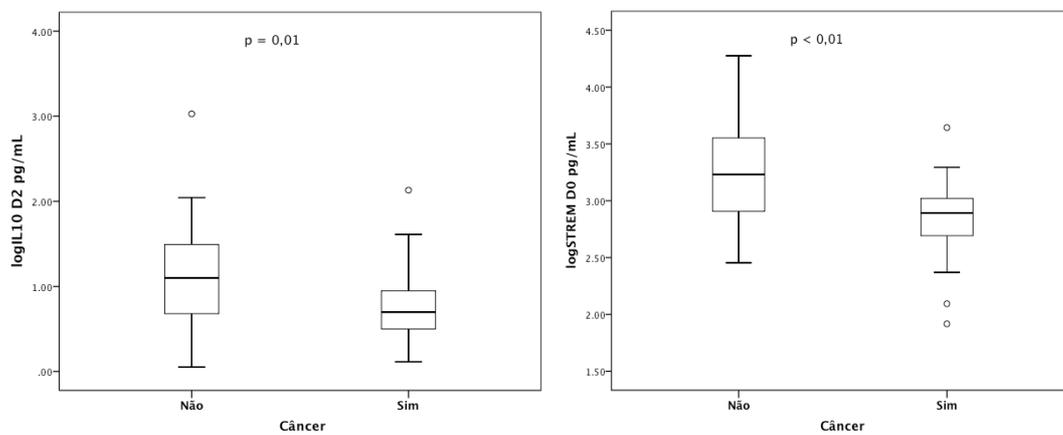


Figura 5: Valores de IL-10 D2 e sTREM D0 em pacientes com e sem câncer admitidos na UTI-HMD com sepse grave e choque séptico.

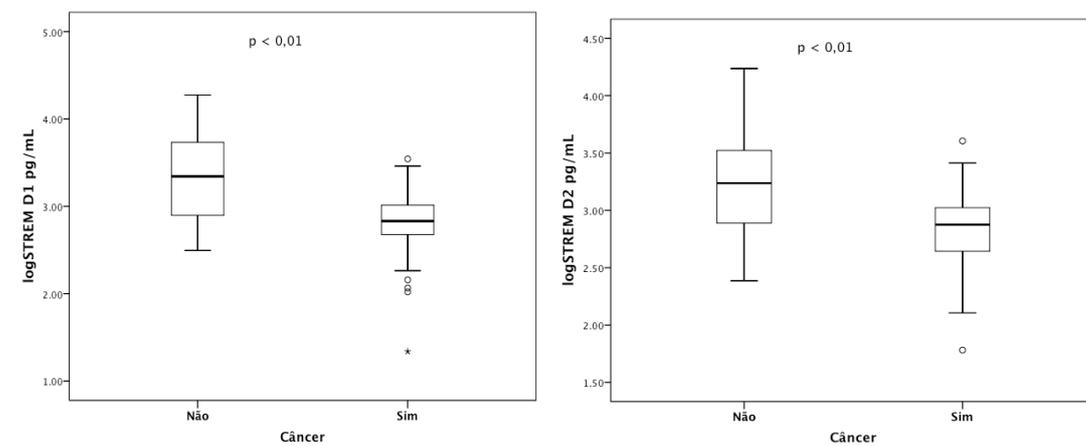


Figura 6: Valores de sTREM1 D1 e D2 em pacientes com e sem câncer admitidos na UTI-HMD com sepse grave e choque séptico.

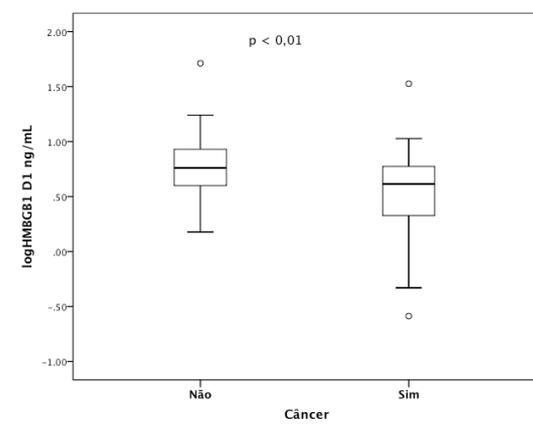


Figura 7: Valores de HMGB1 no D1 em pacientes com e sem câncer admitidos na UTI-HMD com sepse grave e choque séptico.

Os pacientes oncológicos que evoluíram ao óbito em UTI e aos 28 dias tiveram valores de sTREM-1 no D1 e D2 significativamente mais elevados e valores reduzidos de TNF- α no D1, do que àqueles que sobreviveram (Tabela 7; Figura 8). Diferente dos pacientes livres de doença oncológica, onde a IL-6 e IL-8 no D0 mostraram valores significativamente elevados (Tabela 8).

Tabela 7: Valores séricos de citocinas em pacientes com câncer que evoluíram ao óbito em UTI-HMD com sepse grave e choque séptico.

Variável (pg/mL)	Mortalidade UTI		P-valor *
	Sim	Não	
IL-8 pg/mL D0 (IQR)	672,3 (217-1642)	487,5 (198-1010)	0,64
IL-8 pg/mL D1 (IQR)	330,9 (125-627)	139,6 (88-406)	0,11
IL-8 T pg/mL D2 (IQR)	312,3 (102-409)	126,7 (65-165)	0,08
IL-1 β pg/mL D0 (IQR)	1,49 (1,12-3,84)	3,09 (1,13-7,11)	0,36
IL-1 β pg/mL D1 (IQR)	1,15 (1,03-2,27)	1,23 (1,0-2,69)	0,29
IL-1 β pg/mL D2 (IQR)	1,13 (1,04-1,49)	1,09 (0,99-2,99)	0,37
IL-6 pg/mL D0 (IQR)	929,4 (460-7003)	886,0 (292-3719)	0,57
IL-6 pg/mL D1 (IQR)	639,4 (208-4064)	336,3 (66-925)	0,11
IL-6 pg/mL D2 (IQR)	483,45 (120-1275)	191,9 (113-336)	0,26
IL-10 pg/mL D0 (IQR)	18,3 (3,7-88,4)	36,7 (4,9-138)	0,43
IL-10 pg/mL D1 (IQR)	11,5 (2,4-31,3)	6,49 (4,7-13,4)	0,75
IL-10 pg/mL D2 (IQR)	6,41 (2,7-13,6)	4,51 (3,0-8,0)	0,92
TNF pg/mL D0 (IQR)	1,02 (0,93-1,18)	1,07 (1,0-2,99)	0,14
TNF pg/mL D1 (IQR)	1,02 (0,94-1,18)	1,08 (0,99-1,57)	0,05
TNF pg/mL D2 (IQR)	1,05 (0,93-1,48)	1,08 (0,99-1,57)	0,48
IL-12 pg/mL D0 (IQR)	0,59 (0,56-0,98)	0,61 (0,57 -2,09)	0,26
IL-12 pg/mL D1 (IQR)	0,57 (0,55-1,82)	0,57 (0,51-1,90)	0,77
IL-12 pg/mL D2 (IQR)	0,59 (0,57-0,98)	0,61 (0,55-1,98)	0,37
sTREM D0 pg/mL (IQR)	848(584-1312)	558(245-1058)	0,10
sTREM D1 pg/mL (IQR)	805(585-1603)	552(163-837)	0,02
sTREM D2 pg/mL(IQR)	879(720-1677)	531(338-932)	0,01
HMGB1 D1 ng/mL (IQR)	3,91(2,47-7,64)	2,95(0,36-5,24)	0,13

* Teste de Mann Whitney; # test T de Student; \log_{10}
 IL, interleucina; TNF, fator de necrose tumoral; UTI, unidade de terapia intensiva

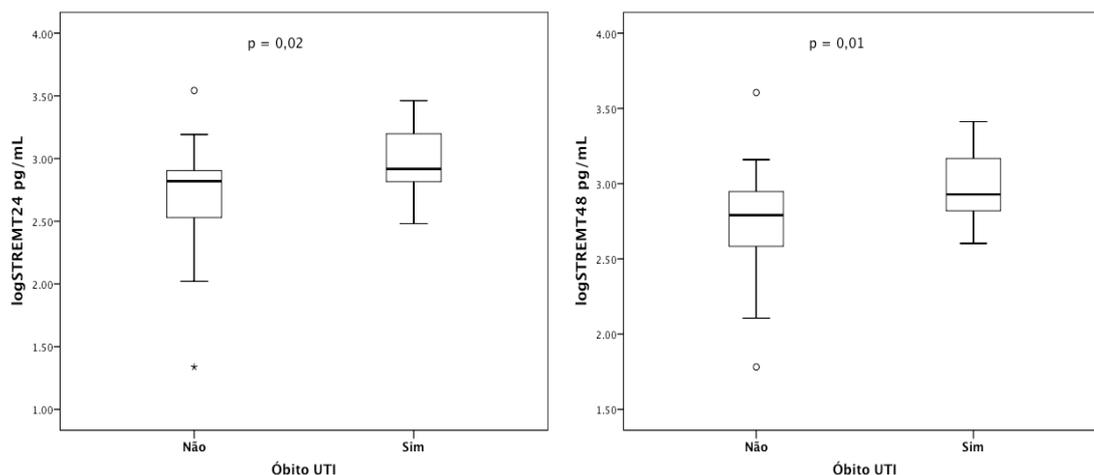


Figura 8: Valores de sTREM1 no D1 e D2 em pacientes com câncer segundo evolução ao óbito em UTI admitidos na UTI-HMD com sepse grave e choque séptico.

Tabela 8: Valores séricos de citocinas em pacientes sem câncer que evoluíram ao óbito em UTI-HMD com sepse grave e choque séptico.

Variável (pg/ml)	Mortalidade UTI		P-valor *
	Sim	Não	
IL-8 pg/mL D0 (IQR)	189 (156-1825)	108,3 (43-192)	0,004
IL-8 pg/mL D1 (IQR)	148,6 (66-202)	49,9 (19-135)	0,07
IL-8 T pg/mL D2 (IQR)	109,6 (33-204)	123,9 (39-385)	0,71
IL-1 β pg/mL D0 (IQR)	1,13 (1,0-1,2)	1,01 (0,99-2,28)	0,14
IL-1 β pg/mL D1 (IQR)	0,99 (0,89-1,01)	0,99 (0,89-2,0)	0,62
IL-1 β pg/mL D2 (IQR)	1,01 (0,95-1,09)	1,09 (0,99-4,83)	0,30
IL-6 pg/mL D0 (IQR)	2134 (137-8096)	161 (69-512)	0,002
IL-6 pg/mL D1 (IQR)	235 (90-624)	108 (23-844)	0,32
IL-6 pg/mL D2 (IQR)	163 (121-837)	178 (38-2002)	0,83
IL-10 pg/mL D0 (IQR)	72 (3,8-196)	10,7 (2,8-34,9)	0,08
IL-10 pg/mL D1 (IQR)	6,2 (2,2-59,7)	5,6 (2,2-19,1)	0,90
IL-10 pg/mL D2 (IQR)	9,1 (5,9-28,7)	13,7 (3,8-37,5)	0,96
TNF pg/mL D0 (IQR)	1,00 (0,93-1,99)	1,02 (0,93-1,28)	0,65
TNF pg/mL D1 (IQR)	0,93 (0,89-0,99)	0,99 (0,89-1,08)	0,50
TNF pg/mL D2 (IQR)	0,99 (0,89-1,05)	1,02 (0,93-3,5)	0,68
IL-12 pg/mL D0 (IQR)	0,55 (0,48-0,57)	0,57 (0,51 -0,61)	0,89
IL-12 pg/mL D1 (IQR)	0,57 (0,55-1,82)	0,57 (0,51-1,90)	0,32
IL-12 pg/mL D2 (IQR)	0,57 (0,56-0,61)	0,61 (0,55-2,1)	0,86
sTREM D0 pg/mL (IQR)	2645 (1286-4692)	1054 (499-2936)	0,08
sTREM D1 pg/mL(IQR)	2008 (1013-6835)	1401 (564-4884)	0,17
sTREM D2 pg/mL(IQR)	1725 (741-4380)	1576 (775-4092)	0,74
HMGB1 D1 ng/mL(IQR)	3,91 (1,57-5,68)	6,2 (4,7-9,04)	0,12

* Teste de Mann Whitney

O subgrupo dos 11 pacientes admitidos em pós-operatório (9 com e 2 sem câncer) foram analisados separadamente e obtivemos valores séricos semelhantes das citocinas pro-inflamatórias e anti-inflamatórias (IL-8 e IL-10). Excluídos da análise, estes pacientes não afetaram os resultados obtidos, mantendo a diferença entre os grupos.

As curvas ROC de sTREM-1 às 24 e 48 horas da inclusão para determinar mortalidade em UTI e aos 28 dias encontram-se na figura 9.

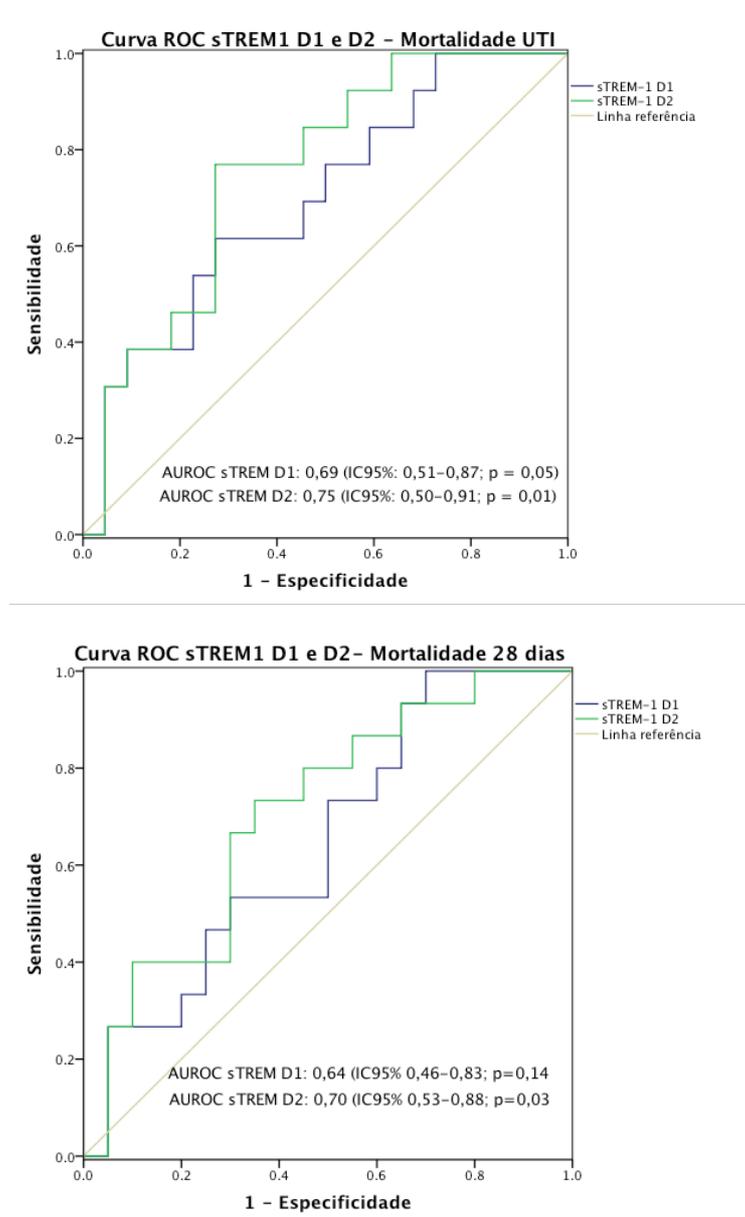


Figura 9: Curva ROC de sTREM1 no D1 e D2 para determinação de mortalidade em UTI e 28 dias em pacientes com câncer admitidos em UTI-HMD com sepse grave e choque séptico.

Foi realizada análise univariada para determinar variáveis relacionadas com o desfecho óbito em UTI e 28 dias, e aquelas com valor de $p < 0,25$ foram selecionadas para o modelo final. Os modelos univariados encontram-se nos Anexos A, B, C e D. Após análise multivariada, os fatores preditores de mortalidade em UTI nos pacientes oncológicos foram os dias em VM e valores elevados de sTREM-1 no D2. O aumento no nível sérico de IL-1 β no D2 mostrou-se protetor da evolução ao óbito (Tabela 9).

Tabela 9: Análise multivariada para determinação de fatores preditores de mortalidade em UTI em pacientes com câncer admitidos com sepse grave e choque séptico.

Variável	OR Univariada	IC 95% OR Univariada	OR Modelo Final	IC 95% OR Modelo Final	P-valor
Constante	-	-	0,124	-	-
Dias em VM	1,214	[1,067 ; 1,381]	1,301	[1,080 ; 1,567]	0,006
IL1 β -D2	0,563	[0,293 ; 1,080]	0,245	[0,064 ; 0,938]	0,040
sTREM-1 D2	1,001	[0,999 ; 1,001]	1,002	[1,000 ; 1,004]	0,047

Já os preditores de mortalidade aos 28 dias foram o uso de corticosteróides e aumentos nos níveis séricos de sTREM-1 dosado às 24h. Valores reduzidos de TNF- α à inclusão mostraram-se protetores (Tabela 10)

Tabela 10: Análise multivariada para determinação de fatores preditores de mortalidade aos 28 dias em pacientes com câncer admitidos com sepse grave e choque séptico.

Variável	Categoria	OR Univariada	IC 95% OR Univariada	OR Modelo final	IC 95% OR Modelo final	P-valor
Corticoides	Não	1,000	-	1,000	-	-
	Sim	3,333	[0,889 ; 12,48]	6,168	[1,123 ; 33,879]	0,036
TNF- α D1	-	0,181	[0,020 ; 1,575]	0,111	[0,018 ; 0,699]	0,019
sTREM-1 D1	-	1,001	[0,999 ; 1,001]	1,002	[1,000 ; 1,004]	0,030

Na análise dos pacientes sem neoplasia somente a permanência em ventilação mecânica mostrou-se preditora, aumentando o risco de morte em UTI e 28 dias, em 14% e 24% respectivamente a cada dia de aumento de permanência em VM (Tabela

11 e 12). O aumento de 1000 plaquetas/mL às 48h determinaram redução do risco de mortalidade em 1,5% assim como aumentos de creatinina dosada às 48 horas.

Tabela 11: Análise multivariada para determinação de fatores preditores de mortalidade em UTI para pacientes sem câncer admitidos com sepse grave e choque séptico.

Variável	OR Univariada	IC 95% OR Univariada	OR Modelo final	IC 95% OR Modelo final	P-valor
Dias na VM	1,092	[1,010 ; 1,178]	1,149	[1,040 ; 1,269]	0,006
Plaquetas D2	0,992	[0,981 ; 1,002]	0,985	[0,976 ; 0,994]	0,001

VM: ventilação mecânica

Tabela 12: Análise multivariada para determinação de fatores preditores de mortalidade aos 28 dias para pacientes sem câncer admitidos com sepse grave e choque séptico.

Variável	OR Univariada	IC 95% OR Univariada	OR Modelo final	IC 95% OR Modelo final	P-valor
Creatinina D2	0,344	[0,086 ; 1,368]	0,041	[0,004 ; 0,370]	0,004
Dias na VM	1,128	[1,033 ; 1,230]	1,247	[1,057 ; 1,472]	0,009

VM: ventilação mecânica

DISCUSSÃO

No nosso entendimento, este é o primeiro trabalho em pacientes neoplásicos com sepse grave e choque séptico que avaliou a associação de variáveis clínicas e experimentais como preditores de mortalidade em UTI e aos 28 dias. Neste estudo as únicas variáveis clínicas que mostraram-se preditoras de mortalidade foram a permanência na ventilação mecânica e o uso de corticoides marcando a necessidade de ter outros biomarcadores à beira do leito.

A mortalidade dos pacientes com câncer admitidos em UTI com sepse grave e choque séptico permanece elevada. Aos 28 dias foi de 45%, similar a observada por outros autores. Taccone *et al.*, 2009 analisaram o subgrupo de pacientes oncológicos do estudo SOAP e observaram taxas de mortalidade de 50% nos pacientes sépticos. Pène *et al.*, 2008 compararam choque séptico em pacientes com e sem neoplasia com mortalidade 52,7% na Europa. Williams *et al.*, 2004, nos Estados Unidos, mostraram cifras menores, 37,8%, porém, foram incluídos pacientes com diferentes estágios da sepse.

A mortalidade em UTI foi de 40% no grupo oncológico; semelhante aos dados de Ñamendys *et al.*, no México, 41,5%, quando foram estudados pacientes com diferentes tipos de neoplasias e choque séptico. No Brasil, Soares *et al.*, em estudo multicêntrico, observaram 44% de mortalidade no grupo com câncer, porém, neste último, a sepse foi causa de somente 15% das admissões. Outros autores como Staudinger *et al.*, 2000, Regazzoni *et al.*, 2004 e Rosolem *et al.*, 2011 mostraram mortalidade em UTI de 62, 53,4 e 51% em pacientes oncológicos com sepse, respectivamente.

O principal sítio de infecção neste grupo de pacientes foi o pulmão, assim como quando analisados os grupos separadamente, coincidente com dados publicados previamente (LARCHÈ *et al.*, 2003; ROSOLEM *et al.*, 2011). As infecções mais frequentes foram por bactérias Gram-negativas em ambos os grupos, 58%, assim como observado por Pène *et al.*, 2008 (86%) e Rosolem *et al.*, 2011 (53%). Infecções causadas por bactérias Gram-positivas tiveram taxas de mortalidade mais elevadas em ambos os grupos, apesar de termos apenas 9 casos documentados.

A procedência dos pacientes foi diferente nos grupos estudados; os oncológicos foram admitidos principalmente da unidade de internação e os não

oncológicos do pronto socorro; sugerindo talvez que os pacientes oncológicos, apesar de terem a mesma gravidade medida com a escala de SOFA e APACHE II, são primeiramente internados na enfermaria e posteriormente transferidos à UTI. Este achado talvez tenha relação com o fato de os pacientes com neoplasias originarem discussões sobre a pertinência da internação em UTI, podendo, em alguns casos, retardar o tratamento apropriado. Larché *et al.*, 2003 e Thiery *et al.*, 2005, demonstraram aumento de mortalidade naqueles que tiveram sua admissão negada por não demonstrarem gravidade “suficiente”, o que resultou em admissões tardias. Dados publicados previamente no nosso país ressaltam a diferença na mortalidade dos pacientes sépticos quando admitidos em hospitais públicos e privados, maior nos primeiros, relacionado talvez com a falta de leitos disponíveis, o que gera uma seleção mais detalhada dos pacientes, deixando os oncológicos em segundo plano, e determinando demora nas internações (SOGAYAR AMC *et al.*, 2008; CONDE KAP *et al.*, 2013).

A escala de SOFA não se mostrou, no nosso grupo, preditora de mortalidade, porém, a dependência de VM, variável indiretamente mensurada nesta escala, foi, dentre as variáveis clínicas, a principal preditora tanto em pacientes com ou sem neoplasia. Este dado é coincidente com outros estudos que avaliaram a necessidade de suporte ventilatório e sua relação com o desfecho (PÈNE *et al.*, 2008; GROEGER *et al.*, 1999; SOARES *et al.*, 2005; STAUDINGER *et al.*, 2000). A contagem de plaquetas, variável também mensurada na escala, mostrou que aumentos de 1000/mL após 48 horas reduziram o risco de morte nos pacientes sem câncer. Estes dados corroboram a importância das disfunções orgânicas como marcadoras de prognóstico.

A necessidade de hemodiálise foi de 28% em todos os pacientes. No subgrupo de pacientes com doença hematológica, a terapia de substituição renal ocorreu em 55,5 %, muito maior à observada nos pacientes com tumores sólidos, coincidente com dados previamente publicados (KROSHINSKY *et al.*, 2002; PARK *et al.*, 2008; BIRD *et al.*, 2012; AZOULAY *et al.*, 2013).

A contagem global de leucócitos e de neutrófilos foi significativamente menor em todos os tempos nos pacientes com câncer, devido possivelmente, às terapias imunossupressoras e ao tumor per se, porém sem influência no prognóstico após análise multivariada. Somente tivemos 5 pacientes neutropênicos neste estudo, e 1 faleceu em UTI. Apesar do número pequeno da amostra, estes dados são coincidentes com os observados por Regazzoni *et al.*, 2004, Póvoa *et al.*, 2011 e

Souza-Dantas *et al.*, 2011, que não encontraram relação entre neutropenia e mortalidade nos pacientes oncológicos.

A utilização de componentes da resposta imune como marcadores de prognóstico em indivíduos com doenças neoplásicas secundária a insultos infecciosos ainda é pouco estudada. Neste estudo, seis citocinas mensuradas em três momentos da evolução da sepse mostraram que a resposta inflamatória, a despeito da imunossupressão associada por diferentes razões, é mais pronunciada nos pacientes com câncer que naqueles livres de doença oncológica, como evidenciado pelo aumento das interleucinas pro-inflamatórias IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12 e TNF- α ; e redução da interleucina IL-10. Estes dados sugerem que a resposta imune inata em pacientes oncológicos mensurada através das IL acima citadas está desregulada com comportamento diferente daqueles sem neoplasia.

Após análise multivariada observamos que valores reduzidos de IL-1 β e TNF- α tiveram um efeito protetor no desfecho. Isto pode indicar que os pacientes oncológicos com resposta inflamatória menos intensa, ou seja, aproximando-se em suas características à dos pacientes sem neoplasia, mostraram uma maior sobrevida, evidenciando a influência negativa da inflamação exacerbada no prognóstico.

Comparando o câncer com outras comorbidades observamos algumas similaridades. Estudos em idosos que apresentam mortalidade mais elevada (ANGUS *et al.*, 2001) mostraram alterações na resposta imune inata semelhantes às observadas nos pacientes oncológicos com aumentos mantidos das interleucinas pro-inflamatórias (IL-6, IL-1 β , TNF- α) após insulto infeccioso, no entanto, com aumento também da IL-10 (BRUNNSGAARD *et al.*, 1999). Pacientes com idade entre 70 e 79 anos mostraram aumentos de IL-6 e TNF- α e maior predisposição para o desenvolvimento de pneumonia comunitária grave (BOYD *et al.*, 2011).

Neste estudo observamos valores reduzidos de sTREM-1 nos três tempos nos pacientes com câncer. Esta proteína possui características pro-inflamatórias estimulando a liberação de IL-8, TNF- α e IL-1 β e inibindo a IL-10. Em estudos prévios com pacientes sem neoplasia mostrou ter boa correlação com o diagnóstico de sepse, diferenciando sepse de SIRS de causas não infecciosas (GIBOT 2004; RIVERA-CHAVEZ 2009; PHUA 2008), e para determinar os estágios de gravidade da sepse e prognóstico, com melhores resultados que PCT e PCR (ZHANG *et al.*, 2011). A despeito dos valores reduzidos nos pacientes oncológicos, aqueles que evoluíram ao óbito em UTI e aos 28 dias, tiveram valores aumentados às 24 e 48

horas. Estes dados são coincidentes com estudos prévios em pacientes sem câncer que mostraram valores aumentados naqueles que evoluíram desfavoravelmente (GIBOT 2005; GIAMARELOS-BOURBOULIS 2006; ZHANG, 2011). Em pacientes com tumores sólidos e hematológicos sob tratamento com quimioterapia e consequente neutropenia febril, valores aumentados de sTREM-1 demonstraram maior risco de complicações e morte (KWOFIE, 2012).

O HMGB-1 é uma proteína liberada por células do sistema imune inato após insulto infeccioso. Neste estudo observamos valores reduzidos em pacientes com câncer porém com valores aumentados naqueles que faleceram. Apesar do aumento observado, não se mostrou preditor do desfecho neste estudo, coincidente com outros autores que demonstraram valores aumentados de acordo com a gravidade, sem, no entanto prever mortalidade (KARLSSON, 2008, SUNDÉN-CULBERG 2005). Diferentemente, em modelos animais, valores séricos elevados mostraram boa correlação com o desfecho (WANG et al., 1999), assim como em pacientes com choque séptico admitidos em UTI (GIBOT 2007).

Nossa hipótese é que os valores reduzidos nos pacientes com câncer estão relacionados com a redução da contagem global de leucócitos e neutrófilos, porém com preservação da sua capacidade de responder à infecção com liberação de mediadores inflamatórios, mantendo a sua capacidade de prever o óbito em UTI e aos 28 dias.

Diferentemente, os pacientes sem neoplasia que evoluíram ao óbito em UTI tiveram valores significativamente elevados de IL-6 e IL-8 à inclusão, porém, após análise multivariada, não se mostraram preditoras do desfecho. Estes dados corroboram estudos previamente publicados em pacientes com sepse, como os de Harbarth e Oda, que não conseguiram demonstrar esta associação. Nenhuma das moléculas dosadas mostraram-se preditoras do desfecho em pacientes sem câncer.

Os dados apresentados podem permitir a construção de uma Escala de Valores para definir a gravidade de pacientes oncológicos e determinar seu prognóstico diante de sepse grave e choque séptico. Podem ajudar a entender melhor a fisiopatologia associada aos tumores e como o ser humano responde imunologicamente mesmo em situações em que é afetado por doença e terapêutica de grande imunossupressão. Assim como ajudar a revelar possibilidades de modulação imunológica com finalidade terapêutica de proteger contra a sepse e o choque séptico.

Muito precisa ser conhecido para identificar as bases fisiopatológicas da sepse, choque séptico e os distúrbios anatomofuncionais que determinam sua evolução indefectível para a morte e que estão a desafiar a todos para que a mortalidade seja reduzida ou prevenida.

Este estudo possui limitações que devem ser consideradas. Foi conduzido em um único centro, com inclusão de pacientes com diferentes tipos de neoplasias em diferentes estágios da doença, e com tamanho da amostra relativamente pequeno, não permitindo fazer extrapolações à toda a população; o acompanhamento foi durante a internação, devendo ampliar o tempo de observação para determinar sobrevida a 6 meses e 1 ano.

CONCLUSÕES

1. As respostas inflamatórias dos pacientes com e sem câncer possuem padrões diferentes.
2. Os fatores preditores de mortalidade em UTI no grupo com câncer foram os dias de VM e valores aumentados de sTREM-1 às 48 horas da inclusão.
3. Os fatores preditores de mortalidade aos 28 dias no grupo de pacientes com câncer foram o requerimento de corticoides e valores aumentados de sTREM-1 às 24 horas da inclusão.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

ALBERTI C, BRUN-BUISSON C, BURCHARDI H, *et al.* Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicenter cohort study. *Intensive Care Med*, v.28; n. 2, p.108-21, 2002.

ALMEIDA RMS, BARBOSA AR, GÓMEZ-RAVETTI C. Perfil dos pacientes de pós-operatório oncológico em Centro de terapia Intensiva. *Revista Médica de Minas Gerais*, v. 21, p 145-151, 2011

AMANCIO RT, JAPIASSU AM, GOMES RN *et al.* The innate immune response in HIV/AIDS septic shock patients: a comparative study. *Plos one*, v.8, n.7, e68730, jul 2013.

AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS/SOCIETY OF CRITICAL CARE MEDICINE CONSENSUS CONFERENCE, 1991, Chicago. Definitions of sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest*, v.101, n.6, p.1644-1655, jun. 1992.

ANDALUZ-OJEDA D; BOBILLO F, IGLESIAS V *et al.* A combined score of pro and anti-inflammatory interleukins improves mortality prediction in severe sepsis. *Cytokine*, v. 57, p 332–336, 2012.

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*, v. 29, p. 1303–1310, 2001.

ANNANE D, AEGERTER P, JARS-GUINCESTRE MC, *et al.* Current epidemiology of septic shock: The CUB-Rea Network. *Am J Respir Crit Care Med*, v. 168, p. 165–172, 2003.

ANNANE D, SEBILLE V, CHARPENTIER C. *et al.* Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients 12. with

septic shock. *JAMA*, v. 288, p. 862–871, 2002

ASSICOT M, GENDREL D, CARSIN H, *et al.* High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet*, v. 341, p. 515–518, 1993.

AZOULAY E, MOREAU D, ALBERTI C, *et al.* Predictors of short-term mortality in critically ill patients with solid malignancies. *Intensive Care Med*, v. 26, p. 1817–1823, 2000.

AZOULAY E, MOKART D, PÈNE F, *et al.* Outcomes of Critically Ill Patients With Hematologic Malignancies: Prospective Multicenter Data From France and Belgium—A Groupe de Recherche Respiratoire en Réanimation Onco-Hématologique Study. *J.Clin. Oncol.*, v. 31, n. 22, p. 2810-21, 2013.

BAE JS. Role of High mobility group box 1 in inflammatory Disease: Focus in sepsis. *Arch Pharm Res* v. 35, n.9, p.1511-1523, 2012.

BEALE R, REINHART K, BRUNKHORST FM, *et al.* Promoting Global Research Excellence in Severe Sepsis (PROGRESS): lessons from an international sepsis registry. *Infection*, v. 37, n. 3, p. 222-32, Jun. 2009.

BERNARD GR, VINCENT JL, LATERRE PR, *et al.* Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *NEJM*, v. 344, n. 8, p. 699-709, 2001.

BIOMARKERS DEFINITION WORKING GROUP. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*, v. 69, n. 3, p. 89-95, Mar 2001.

BIRD GT, FARQUHAR-SMITH P, WIGMORE T *et al.* Outcomes and prognostic factors in patients with haematological malignancy admitted to a

specialist cancer intensive care unit: a 5 yr study. *BJA*, v.108, n. 3, p. 452-9, 2012.

BONE RB, GRODZIN CG, BALK RA. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest*, v.112, p. 235-43, 1998.

BOPP C, HOFER S, BOUCHON A, *et al.* Soluble TREM-1 is not suitable for distinguishing between systemic inflammatory response syndrome and sepsis survivors and nonsurvivors in the early stage of acute inflammation. *Eur J Anaesthesiol*, v. 26, p. 504–507, Jun. 2009.

BOTA DP, MELOT C, FERREIRA FL, *et al.* Infection Probability Score (IPS): A method to help assess the probability of infection in critically ill patients. *Crit Care Med*, v. 31, n.11, p. 2579-84, 2003.

BOUCHON A, DIETRICH J, COLONNA M. Cutting edge: inflammatory responses can be triggered by TREM-1, a novel receptor expressed on neutrophils and monocytes. *J Immunol*, v.164, p. 4991–4995, 2000.

BOYD AR, ORIHUELA CJ. Dysregulated Inflammation as a Risk Factor for Pneumonia in the Elderly. *Aging and Disease*, v.2, p. 487-500, 2011.

BOZZA FA, SALLUH JL, JAPIASSU AM *et al.* Cytokine profiles as markers of disease severity in sepsis: a multiplex analysis. *Critical Care*, v.11, R49, 2007.

BUYUKBERBER N, BUYUKBERBER S, SEVINC A, *et al.* Cytokine concentrations are not predictive of bacteremia in febrile neutropenic patients. *Med Oncol*, v. 26, p. 55–61, 2009.

BRUUNSGAARD H, SKINHOJ P, QVIST J, *et al.* Elderly humans show prolonged in vivo inflammatory activity during pneumococcal infections. *J Infect Dis*, v.180, P. 551-4, 1999.

CALVANO SE, XIAO W, RICHARDS DR, *et al*: A network-based analysis of systemic inflammation in humans. *Nature*, v. 437, p. 1032–1037, 2005.

CANNON JG, TOMPKINS RG, GELFAND JA, *et al*. Circulating interleukin-1 and tumor necrosis factor in septic shock and experimental endotoxin fever. *J. Infect. Dis.*, v. 161, p. 79–84, Jan. 1990.

CARRIGAN, S. D.; SCOTT, G.; TABRIZIAN, M. Toward resolving the challenges of sepsis diagnosis. *Clin Chem*, v. 50, n. 8, p. 1301-14, Aug 2004.

CASEY LC, BALK RA, BONE RC. Plasma cytokine and endotoxin levels correlate with survival in patients with the sepsis syndrome. *Ann Intern Med*, v. 119, p. 771–8, 1993.

CONDE KA, SILVA E, SILVA CO, *et al*. Differences in Sepsis Treatment and Outcomes between Public and Private Hospitals in Brazil: A Multicenter Observational Study. *Plos one*, v. 8, n. 6, p. , Jun. 2013.

DAMAS P, REUTER A, GYSEN P, *et al*. Tumor necrosis factor and interleukin-1 serum levels during severe sepsis in humans. *Crit. Care Med*, v. 17, p. 975–978, Oct. 1989.

DANAI PA, MOSS M, MANNINO DM, *et al*: The epidemiology of sepsis in patients with malignancy. *Chest*, v. 129, p. 1432–1440, Jun. 2006.

DANDONA P, NIX D, WILSON MF *et al*. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 79, p. 1605–1608, Dec. 1994.

DARMON M, AZOULAY E. Critical care management of cancer patients: cause for optimism and need for objectivity. *Current Opinion in Oncology*, v. 21, p. 318–326, Jul. 2009.

DEBETS, JMH, KAMPMEIJER R, VAN DER LINDEN MPMH, *et al.* Plasma tumor necrosis factor and mortality in critically ill septic patients. *Crit. Care Med.*, v. 17, p. 489–494, Jun. 1989.

DE MONTMOLLIN E, TANDJAOUI-LAMBIOTTE Y, LEGRAND M *et al.* Outcomes in critically ill cancer patients with septic shock of pulmonary origin. *Shock*, v. 39, n. 3, p. 250-4, Mar. 2013.

DELLINGER RP, LEVY MM, CARLET JM, *et al.* Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med.*, v. 34, n 1, p. 17-60, Jan. 2008.

DHAINAUT JF, CLAESSENS YE, JANES J, *et al.* Underlying Disorders and their Impact on the Host Response to Infection. *Clin Inf Dis.*, v. 41, p 481-9, Nov. 2005.

DINARELLO CA. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokines as mediators in the pathogenesis of septic shock. *Chest*, v. 112, p. 321S–9S, Dec. 1997

FISHER CJ JR, DHAINAUT JF, OPAL SM, *et al.* Recombinant human interleukin 1 receptor antagonist in the treatment of patients with sepsis syndrome. Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *JAMA*, v. 271, p. 1836–1843, Jun. 1994.

FLOHÉ SB, AGRAWAL H, SCHMITZ D, *et al.* Dendritic cells during polymicrobial sepsis rapidly mature but fail to initiate a protective Th1-type immune response. *J Leukoc Biol.* V. 79, n. 3, p. 473-812, Mar 2006.

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*, v. 31, n. 12, p. 2742-51, Dec. 2003.

GIAMARELLOS-BOURBOULIS EJ, ZAKYNTHINOS S, BAZIAKA F, *et al.* Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 1 as an anti-inflammatory mediator in sepsis. *Intensive Care Med*, v.32, p. 237–243, 2006.

GIBOT S, KOLLOP-SARDA MN, BENE MC, *et al.* Plasma level of a triggering receptor expressed on myeloid cells-1: its diagnostic accuracy in patients with suspected sepsis. *Ann Intern Med*, v.141, n.1, p.9-15, Jul 2004.

GIBOT S, LE RENARD PE, BOLLAERT PE, *et al.* Surface triggering receptor expressed on myeloid cells 1 expression patterns in septic shock. *Intensive Care Med*, v.31, p. 594–597, Apr. 2005.

GIBOT S, MASSIN F, CRAVOISY A, *et al.* High mobility group box 1 protein plasma concentrations during septic shock. *Intensive Care Med*, v.33, p.1347-1353, Aug. 2007.

GOGOS CA, DROSOU E, BASSARIS HP *et al.* Pro- versus anti-inflammatory cytokine profile in patients with severe sepsis: a marker for prognosis and future therapeutic options. *J Infect Dis*, v. 181, p.176-80, 2000.

GROEGER JS, WHITE PJR, NIERMAN DM, *et al.* Outcome for cancer patients requiring mechanical ventilation. *J Clin Oncol*, v.17, n 3, p. 991-7, Mar1999.

HACK CE, DE GROOT ER, FELT-BERSMA RJ, *et al.* Increased plasma levels of interleukin-6 in sepsis. *Blood*, v.75, p. 1897–8, 1989.

HARBARTH S, HOLECKOVA K, FROIDEVAUX C, *et al.* Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*, v. 164, p. 396–402, 2001.

HATZISTILIANOU M, REKLITI A, ATHANASSIADOU F, *et al.* Procalcitonin as an early marker of bacterial infection in neutropenic febrile children with acute lymphoblastic leukemia. *Inflamm Res*, v. 59, p. 229–347. 2009.

HOCHREITER M, KOHLER T, SCHWEIGER AM *et al.* Procalcitonin to guide duration of antibiotic therapy in intensive care patients: a randomized prospective controlled trial. *Crit Care*, v. 13, p. R83, 2009.

HOTCHKISS RS, TINSLEY KW, SWANSON PE, *et al.* Sepsis-induced apoptosis cause progressive profound depletion of B and CD4+ lymphocytes em humans. *J.Immunol*, v. 166, n. 11, p. 6952-63, 2001.

HOTCHKISS RS, KARL IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med*, v. 348, p. 138–150, 2003.

IKUTA N, TANIGUCHI H, KONDOH Y, *et al.* Sustained high levels of circulatory interleukin-8 are associated with a poor outcome in patients with adult respiratory distress syndrome. *Intern Med*, v. 35, p. 855-860, 1996.

JIMENO A, GARCÍA VELASCO A, DEL VAL O, *et al.* Assessment of Procalcitonin as a Diagnostic and Prognostic Marker in Patients with Solid Tumors and Febrile Neutropenia. *Cancer*, v. 100, p. 2462- 2469, 2004.

KALLIO R; AALTO H; TAKALA A; *et al.* Expression of CD11b/CD18 adhesion molecules on circulating phagocytes—a novel aid to diagnose infection in patients with cancer. *Support Care Cancer*, v.16, p.1389–1396. 2008.

KALLIO R; SURCEL HM; BLOIGU A, *et al.* Balance between interleukin-10 and interleukin-12 in adult cancer patients with or without infections. *European Journal of Cancer* 2001; 37: 857-861.

KARLSSON S, PETILLA V, TENHUNEN J, *et al.* HMGB1 as a predictor of organ dysfunction and outcome in patients with severe sepsis. *Int Care Med*, v. 34, p. 1046-53, Jun. 2008.

KELLUM JA, KONG L, FINK MP, *et al.* Understanding the inflammatory cytokine response in pneumonia and sepsis: results of the Genetic and Inflammatory Markers of Sepsis (GenIMS) Study. *Arch Intern Med*, v. 167, n. 15, p. 1655-63, Aug. 2007.

KIESLICOVA E, ROCEN M, MERTA D, *et al.* The effect of immunosuppression on manifestations of sepsis in an animal model of cecal ligation and puncture. *Transplantation Proceedings*, v. 45, p. 770-777, 2013.

KNAUS WA, DRAPER EA, WAGNER DP *et al.* APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit.Care Med.* v.13, p. 818-29, 1985.

KOFOED K, ANDERSEN O, KRONBORG G, *et al.* Use of plasma C-reactive protein, procalcitonin, neutrophils, macrophage migration inhibitory factor, soluble urokinase-type plasminogen activator receptor, and soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in combination to diagnose infections: a prospective study. *Critical Care*, v. 11, n 2, p. R38, 2007.

KRESS JP, CHRISTENSON J, POHLMAN AS, *et al.* Outcomes of critically ill cancer patients in a university hospital setting. *Am J Respir Crit Care Med*, v. 160, p. 1957–1961, 1999.

KROSCHINSY F, WEISE M, ILLMER T, *et al.* Outcome and prognostic features of intensive care unit treatment in patients with hematological malignancies. *Intensive Care Med*, v. 28, p. 1294–1300, 2002.

KUMAR A, HAERY C, PALADUGU B *et al.* The duration of hypotension before the initiation of antibiotic treatment is a critical determinant of survival in a murine model of *Escherichia coli* septic shock: association with serum lactate and inflammatory cytokine levels. *J Inf.Dis*, v.193, n. 2, p. 251-258, 2006.

KWOFIE L, RAPOPORT BL, FICKL H, *et al.* Evaluation of circulating soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1) to predict risk profile, response to antimicrobial therapy, and development of complications in patients with chemotherapy-associated febrile neutropenia: a pilot study. *Ann Hematol*, v. 91, p. 605–611, 2012.

LARCHÉ J, AZOULAY E, FIEUX F, *et al.* Improved survival of critically ill cancer patients with septic shock. *Intensive Care Med*, v. 29, p. 1688–1695, 2003.

LEE JS, KWON OY, CHOI HS, *et al.* Application of the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score in patients with advanced cancer who present to the ED. *American Journal of Emergency Medicine*, v. 30, p. 362–366, 2012.

LEGRAND M, MAX A, PEIGNE V, *et al.* Survival in neutropenic patients with severe sepsis or septic shock. *Crit Care Med*, v. 40, n. 1, p. 43-49, 2012

LEVY MM, FINK MP, MARSHALL JC *et al.* SCCM/ESICM/ATS/SIS (2003) 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*, v. 31, p. 1250–1256, 2003.

MARSHALL JC, VINCENT JL, FINK MP, *et al.* Measures, markers, and mediators: Towards a staging system for clinical sepsis. *Crit Care Med*, v. 31, p. 1560 –1567, May. 2003.

MARSHALL JC: Such stuff as dreams are made on: Mediator-targeted therapy in sepsis. *Nat Rev Drug Discov*, v. 2, p. 391–405, 2003.

MARTIN C, BOISSON C, HACCOUN M, *et al.* Patterns of cytokine evolution (tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6) after septic shock, hemorrhagic shock, and severe trauma. *Crit Care Med*, v. 25, p. 1813–9, 1997.

MARTIN GS, MANNINO DM, EATON S, *et al.* The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med*, v. 348, n.16, p.1546-54, Abr 2003.

MASSION PB, DIVE AM, DOYEN C, *et al.* Prognosis of hematologic malignancies does not predict intensive care unit mortality. *Crit Care Med*, v. 30, p. 2260–2270, 2002.

MEDZHITOV R. Toll Like receptors and innate immunity. *Nat Rev Immunol*, v. 1, n. 2, p. 135-45, 2001.

MEISNER M. Biomarkers of sepsis: clinically useful? *Curr Opin Crit Care* v.11, p. 473-480, 2005.

MERA S, TATULESCU D, CISMARU C *et al.* Multiplex cytokine profiling in patients with sepsis. *APMIS*, v. 119, p. 155–163, 2010.

Ministério da saúde. Instituto Nacional do Câncer. Disponível em <http://www.inca.gov.br/situacao/>. Acesso em 19 de junho 2009.

NAWAS B, SHAH PM. Procalcitonin in patients with and without immunosuppression and sepsis. *Infection*, v. 24, p. 434–436, 1996.

NOBRE V, HARBARTH S, GRAF JD *et al.* Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: a randomized trial. *Am J Resp Crit Care Med*, v. 177, n. 5, p. 498-505, 2008.

ÑAMENDYS-SILVA SA, GONZALEZ-HERRERA MO, TXCOCANO-BECERRA J, *et al.* Clinical characteristics and outcomes of critically ill cancer patients with septic shock. *Q J Med*, v.104, n. 6, p. 505-11, 2011.

OBERHOLZER A, OBERHOLZER C, MOLDAWER LL. Interleukin-10: a complex role in the pathogenesis of sepsis syndromes and its potential as an anti-inflammatory drug. *Crit Care Med*, v. 30, p. S58 – 63, 2002.

OBERHOLZER A, SOUZA SM, TSCHOEKE, SK *et al.* Plasma cytokine measurements augment prognostic scores as indicators of outcome in patients with severe sepsis. *Shock*, v. 23, p. 488- 493, 2005.

ODA S, HIRASAWA H, SHIGA H, *et al.* Sequential measurement of IL-6 blood levels in patients with systemic inflammatory response syndrome (SIRS)/sepsis. *Cytokine*, v.29, p. 169 -175, 2005.

OLIVEIRA CF, BOTONI FA, OLIVEIRA CR *et al.* Procalcitonin versus C-reactive protein for guiding antibiotic therapy in sepsis: a randomized trial. *Crit Care Med*, v. 41, n. 10, p. 2336-43, 2013.

OPAL SM, FISHER CJ JR, DHAINAUT JF, *et al.* Confirmatory interleukin-1 receptor antagonist trial in severe sepsis: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Crit. Care Med*, v. 25, p. 1115–1124, 1997.

PABLO R, MONSERRAT J, REYES E, *et al.* Mortality in patients with septic shock correlates with anti-inflammatory but not proinflammatory immunomodulatory molecules. *J Int Care Med*, v.26, n. 2, p.125-132, 2011.

PARK HY, SUH GY, JEON K, *et al.* Outcome and prognostic factors of patients with acute leukemia admitted to the intensive care unit for septic shock. *Leukemia & Lymphoma*, v. 49, n. 10, p. 1929–1934, Oct 2008.

PAVON A; BINQUET C; KARA F, *et al.* Profile of the Risk of Death After Septic Shock in the Present Era: An Epidemiological Study. *Crit Care Med* v. 41, n. 11, 2013.

PÈNE F; PERCHERON S; LEMIALE V, *et al.* Temporal changes in management and outcome of septic shock in patients with malignancies in the intensive care unit. *Crit Care Med*, v. 36, n. 32, 2008.

PETTILA M, HYNNINEN M, TAKKUNEN O, *et al.* Predictive value of procalcitonin and interleukin-6 in critically ill patients with suspected sepsis. *Intensive Care Med*, v 28, p. 1220–5, 2002.

PHUA J, KOAY ESC, LEE KH. Lactate, procalcitonin, and amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide versus cytokine measurements and clinical severity scores for prognostication in septic shock. *Shock*, v. 29, p. 328-333, 2008.

PHUA J, KOAY ES, ZHANG D, *et al.* How well do serum sTREM-1 measurements prognosticate in septic shock? *Anaesth Intensive Care*, v. 36, p. 654–658, Sep 2008.

PINSKY MR, VINCENT JL, DEVIERE J, *et al.* Serum cytokine levels in human septic shock: relation to multiple system organ failure and mortality. *Chest*, v. 103, p. 565–75, 1993.

PÓVOA P, ALMEIDA E, MOREIRA P, *et al.* C-Reactive Protein as an indicator of sepsis. *Intensive Care Med*, v. 24, n. 10, p. 1052-6, 1998.

PÓVOA P, SOUZA-DANTAS VC, SOARES M, *et al.* C-reactive protein in critically ill cancer patients with sepsis: influence of neutropenia. *Critical Care*, v.15, n. 3, p. R129, 2011.

PUSKARICH MA, TRZECIAK S, SHAPIRO NI, (EMSHOCKNET) *et al.* Association between timing of antibiotic administration and mortality from septic

shock in patients treated with a quantitative resuscitation protocol. *Crit Care Med*, v. 39, n. 9, p. 2066-71, Sep. 2011.

RANIERI VM, THOMPSON BT, BARIE PS, et al. Drotrecogin alfa (activated) in adults with septic shock. *N. Engl. J. Med*, v. 366, n.22, p. 2055-64, 2012.

REGAZZONI CJ, IRRAZABAL C, LUNA CM, *et al.* Cancer patients with septic shock: mortality predictors and neutropenia. *Support Care Cancer*, v.12, p. 833-9, 2004.

REGAZZONI CJ, KHOURY M, IRRAZABAL C, *et al.* Neutropenia and the development of the systemic inflammatory response syndrome. *Intensive Care Med*, v. 29, n. 1, p. 135-8, 2003.

REINHART, K.; MEISNER, M.; BRUNKHORST, F.M. Markers for sepsis diagnosis: what is useful? *Crit Care Clin*, v. 22, n.3, p.503-9, Jul2006.

REMICK DG. Cytokine therapeutics for the treatment of sepsis: why has nothing worked? *Curr. Pharm. Des*, v. 9, p. 75–82, 2003.

RIVERA-CHAVEZ FA, MINEI JP. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 is an early marker of infection in the surgical intensive care unit. *Surg Infect*; v. 10, n. 5, p. 435–439, Oct. 2009.

RIVERS E, NGUYEN B, HAVSTAD S *et al.*; Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N. Engl. J. Med*. v. 345, n. 19, p. 1368–1377, 2001.

RIVERS EP, JAEHNE AK, NGUYEN HB, *et al.* Early biomarker activity in severe sepsis and septic shock and a contemporary review of immunotherapy trials: Not a time to give up, but to give it earlier. *Shock*, v. 39, p. 127-137, Feb. 2013.

ROSOLEM MM, RABELLO LSCF, LISBOA T, *et al.* Critical ill patients with cancer and sepsis: clinical course and prognostic factors. *Journal of Critical Care*, v.27, n.3, p.301-7, Jun 2011.

SAKR Y, SPONHOLZ C, TUCHE F, *et al.* The role of procalcitonin in febrile neutropenic patients: review of the literature. *Infection*, v. 36, p. 396–407, 2008.

SALES JUNIOR JAL, DAVID CM *et al.* An epidemiological study of sepsis in intensive care units. Sepsis Brazil study. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, v.18, n. 1, p. 9-17, 2006.

SHAWN D, CARRIGAN GS, TABRIZIAN M. Toward Resolving the Challenges of Sepsis Diagnosis. *Clinical Chemistry*, v. 50, n. 8, p. 1301–1314, 2004.

SILVA E, PEDRO MA, SOGAYAR ACB, *et al.* Brazilian Sepsis Epidemiological Study (BASES study). *Critical Care*, v. 8, n. 4, Ago 2004.

SOARES M, CARUSO P, SILVA E, *et al.* Characteristics and outcomes of patients with cancer requiring admission to intensive care units: A prospective multicenter study. *Crit Care Med*, v. 38, p. 9-15, 2010.

SOARES M, SALLUH JIF, FERREIRA CG *et al* - Impact of comorbidities on the six month mortality of critically ill cancer patients. *Intensive Care Medicine*, v. 31, p. 408-415, 2005

SOARES M, SALLUH JIF, SPECTOR N *et al* - Characteristics and outcomes of cancer patients requiring mechanical ventilatory support for > 24h. *Critical Care Medicine*, v. 33, p. 520-526, 2005.

SOGAYAR AM, MACHADO FR, REA-NETO, *et al.* A multicenter, prospective study to evaluate costs of septic patients in Brazilian intensive care units. *Pharmacoeconomics*, v. 26, n. 5, p. 425-34, 2008.

SOUZA-DANTAS VC, SALLUH JI, SOARES M, *et al.* Impact of neutropenia on

the outcomes of critically ill patients with cancer: a matched case-control study. *Ann Oncol*, v. 22, n.9, p. 2094-100, Sep. 2011.

SPRUNG CL, ANNANE D, KEH D, *et al.* Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *NEJM*, v. 358, p. 111-124, Jan. 2008.

STAUDINGER T, STOISER B, MULLNER M, *et al.* Outcome and prognostic factors in critically ill cancer patients admitted to the intensive care unit. *Crit Care Med*, v. 28, p. 1322–1328, 2000.

SUNDÉN-CULBERG J, NORRBY-TEGLUND A, ROUHIAINEN A, *et al.* Persistent elevation of high mobility group box-1 protein (HMGB-1) in patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*, v. 33, p: 564-75, 2005.

TACCONE FS, ARTIGAS AA, SPRUNG CL, *et al.* Characteristics and outcomes of cancer patients in European ICUs. *Current Opinion in Oncology*, v. 21, p. 318–326, 2009.

TERREGINO CA, LOPEZ BL, KARRAS DJ, *et al.* Endogenous mediators in emergency department patients with presumed sepsis: are levels associated with progression to severe sepsis and death? *Ann. Emerg. Med*, v. 35, p. 26 –34, 2000.

THE BIOMARKER DEFINITIONS WORKING GROUP. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*, v. 69, p. 89–95, 2001

THIERY G, AZOULAY E, DARMON M, *et al.* Outcome of Cancer Patients Considered for Intensive Care Unit Admission: A Hospital-Wide Prospective Study. *J.Clin.Oncology*, v. 23, p. 4406-13, 2005.

THIRUMALA R, RAMASWAMY M, CHAWLA S. Diagnosis and management of Infectious complications in critically Ill patients with cancer. *Crit Care Clin*, v. 26, p. 59–91, 2010.

TRACEY KJ, CERAMI A. Tumor necrosis factor, other cytokines and disease. *Ann. Rev. Cell Biol.*, v. 9, p. 317–343, 1993.

VAN DER POLL T, OPAL SM. Host-pathogen interactions in sepsis. *Lancet Infect Dis.*, v. 8, n. 1, p. 32-43, 2008.

VENTETUOLO CE, LEVY MM. Biomarkers: diagnosis and risk assessment in sepsis. *Clin Chest Med.*, v. 29, n. 4, p. 591-603, Dez 2008.

VINCENT JL, *et al.* The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction / failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Int. Care Med.* v. 22, p. 707-710, 1996.

VINCENT JL, SAKR Y, SPRUNG CL, *et al.* Soap Study. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med.*, v. 34, p. 344–353, 2006.

WANG H, BLOOM O, ZHANG M, *et al.* HMG-1 as a late mediator of endotoxin lethality in mice. *Science*, v. 285, p. 248-251, Jul 1999.

WIERSINGA, MJ. Current insights in sepsis: from pathogenesis to new treatment targets. *Curr Opin Crit Care.*, v. 17, p. 480-486, 2011.

WILLIAMS MD, BRAUN LA, COOPER LM, *et al.* Hospitalized cancer patients with severe sepsis: analysis of incidence, mortality, and associated costs of care. *Crit Care.*, v. 8, R291–8, 2004.

World Health organization. Câncer. Disponível em <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/index.html>. Acesso em 19 de junho 2009.

ZHANG J, SHE D, FENG D, et al. Dynamic changes of serum soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1) reflect sepsis severity and can predict prognosis: a prospective study. *BMC Infectious Diseases*, v.1, p.11-53, Mar. 2011.

ZUBER B, TRAN TC, AEGERTER P, et al. Impact of case volume on survival of septic shock in patients with malignancies. *Crit Care Med*, v. 40, n. 1, p. 55-62, 2012.

APENDICE A

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

PROJETO DE PESQUISA: Estudo de fatores preditores de mortalidade em pacientes portadores de neoplasias admitidos em Unidades de Terapia Intensiva devido a sepse grave e choque séptico.

PESQUISADORES: Cecilia Gómez Ravetti

Enio Roberto Pietra Pedroso

Você está sendo convidado a participar desta pesquisa científica como voluntário (você pode escolher se quer participar ou não). Para isso, deverá ler este documento todo e perguntar a um dos pesquisadores tudo o que não entendeu antes de aceitar participar da pesquisa.

Esta pesquisa irá estudar o choque séptico, doença grave associada a mortalidade muito elevada principalmente nos pacientes portadores de câncer. O objetivo da pesquisa é entendê-la melhor, podendo ajudar na sua prevenção, tratamento e controle no futuro.

Todos os pacientes que concordarem em participar da pesquisa terão atendimento médico regular nos centros de tratamento intensivo. Os pacientes serão submetidos a exames de sangue, que serão posteriormente analisados com o intuito de encontrar moléculas que possam melhorar a abordagem e conhecimento desta doença.

O seu nome e todos os seus outros dados pessoais serão mantidos em sigilo (não serão informados a outras pessoas). Sua ficha médica com os seus dados e seus exames será conhecida somente pela equipe médica que o atende. Se não quiser participar desta pesquisa, você receberá o mesmo tratamento e os mesmos cuidados da equipe do hospital que o receberá, no caso de você estar efetivamente participando.

Se concordar em participar, você estará ajudando diversos pesquisadores a entender a o choque séptico e a como melhorar o seu tratamento e a cura de outras pessoas. Assim, poderá ajudar muitas pessoas que irão padecer esta doença, como você.

Você não terá nenhuma despesa e nem receberá pagamento nenhum para participar da pesquisa; a qualquer momento, você poderá desistir de fazer parte dela, sem prejuízo no seu tratamento.

“Depois de ter lido este documento todo e ter resolvido minhas dúvidas com um dos pesquisadores, eu declaro que concordo com seus termos e aceito participar desta pesquisa.”

Belo Horizonte, de _____ de _____ . _____

**Assinatura do paciente
responsável**

*Pesquisadores: Cecilia Gómez Ravetti. Rua Sagitário 320, Santa Lúcia, BH-MG.
Telefone: (31) 99596555*

Ênio Roberto Pietra Pedroso. Alameda Álvaro Celso, 241 – Santa Efigênia – Belo Horizonte – MG. Telefone: (31)3409-9547.

Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG

Av. Antônio Carlos, 6627, Unidade Administrativa II, 2º andar, sl.2005, CEP31270-901, BH-MG, Telefone: (31) 3409-4592, Fax: (31) 3409-4516, e-mail: coep@prpq.ufmg.br

Comitê de Ética em Pesquisa da FHEMIG

*Av. Alameda Vereador Álvaro Celso, 100, Santa Efigênia, BH-MG. CEP30150-260..
Telefone: (31) 32399552. E-mail cep@fhemig.mg.gov.br*

Comitê de Ética em Pesquisa Hospital Mater Dei

Av. Barbacena, nº 1057, Santo Agostinho, BH-MG. CEP 30140-093. Telefone (31)33399033. E-mail cpesquisa@materdei.com.br

APENDICE B

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

PROJETO DE PESQUISA: Estudo de fatores preditores de mortalidade em pacientes admitidos em Unidades de Terapia Intensiva devido a sepse grave e choque séptico.

**PESQUISADORES: Ênio Roberto Pietra Pedroso
Cecilia Gómez Ravetti**

Esta pesquisa irá estudar o choque séptico, doença grave associada a mortalidade muito elevada em todos os grupos de doentes. O objetivo da pesquisa é entendê-la melhor, podendo ajudar na sua prevenção, tratamento e controle no futuro.

Você está sendo convidado a participar desta pesquisa científica como voluntário ou como responsável pelo seu familiar que se encontra internado neste centro de terapia intensiva (você pode escolher se quer participar ou não). Para isso, deverá ler este documento todo e perguntar a um dos pesquisadores tudo o que não entendeu antes de aceitar participar da pesquisa.

Todos os pacientes que concordarem em participar da pesquisa terão atendimento médico regular nos centros de tratamento intensivo. Os pacientes serão submetidos a exames de sangue, que serão posteriormente analisados com o intuito de encontrar moléculas que possam melhorar a abordagem e conhecimento desta doença.

Todos os dados pessoais, tais como nome, dos pacientes que concordarem em participar, serão mantidos em sigilo (não serão informados a outras pessoas). A ficha médica com os dados e exames será conhecida somente pela equipe médica que o atende. Se não quiser participar desta pesquisa, você receberá o mesmo tratamento e os mesmos cuidados da equipe do hospital que o receberá, no caso de você estar efetivamente participando.

Se concordar em participar, você estará ajudando diversos pesquisadores a entender a o choque séptico e a como melhorar o seu tratamento e a cura de outras pessoas. Assim, poderá ajudar muitas pessoas que irão padecer esta doença, como você.

Você não terá nenhuma despesa e nem receberá pagamento nenhum para participar da pesquisa; a qualquer momento, você poderá desistir de fazer parte dela, sem prejuízo no seu tratamento.

“Depois de ter lido este documento todo e ter resolvido minhas dúvidas com um dos pesquisadores, eu declaro que concordo com seus termos e aceito participar desta pesquisa.”

Belo Horizonte, de _____ de _____ . _____

**Assinatura do paciente
 responsável**

Assinatura do pesquisador

Pedroso)

(Ênio Roberto Pietra

Pesquisadores:

Ênio Roberto Pietra Pedroso. Alameda Álvaro Celso, 241 – Santa Efigênia – Belo Horizonte – MG. Telefone: (31)3409-9547.

Cecilia Gómez Ravetti. Rua Sagitário 320, Santa Lúcia, BH-MG.

Telefone: (31) 99596555

Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG

Av. Antônio Carlos, 6627, Unidade Administrativa II, 2º andar, sl.2005, CEP31270-901, BH-MG, Telefone: (31) 3409-4592, Fax: (31) 3409-4592, e-mail:

[*coep@prpq.ufmg.br*](mailto:coep@prpq.ufmg.br)

Comitê de Ética em Pesquisa Hospital Mater Dei

Av. Barbacena, nº 1057, Santo Agostinho, BH-MG. CEP 30140-093. Telefone

(31)33399033. E-mail cpesquisa@materdei.com.br

APENDICE C

PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO DE PACIENTES ONCOLÓGICOS PARA TRATAMENTO DE SEPSE SEVERA OU CHOQUE SÉPTICO EM CTI.

0) Registro:	
1) Nome:	
2) Idade:	
3) Sexo: <input type="checkbox"/> 0-Feminino <input type="checkbox"/> 1-Masculino	
4) Procedência: <input type="checkbox"/> 0- BC <input type="checkbox"/> 1- Enfermaria/Apartamento <input type="checkbox"/> 2- Pronto Socorro <input type="checkbox"/> Outro Hospital	
5) Tumor sólido: <input type="checkbox"/> 0- Sim <input type="checkbox"/> 1- Não	
Localização: <input type="checkbox"/> 0 – Pulmão <input type="checkbox"/> 1 – Esôfago <input type="checkbox"/> 2- Estômago <input type="checkbox"/> 3 – Intestino grosso/reto <input type="checkbox"/> 4- Cérebro <input type="checkbox"/> 5 – Cabeça e pescoço <input type="checkbox"/> 6- Fígado, vias biliares <input type="checkbox"/> 7- pâncreas <input type="checkbox"/> 8 – Próstata <input type="checkbox"/> 9- Rim e vias urinárias <input type="checkbox"/> 10- mama <input type="checkbox"/> 11- outros	
6) Tumor hematológico: <input type="checkbox"/> 0- Sim <input type="checkbox"/> 1- Não	
7) Evolução neoplasia: <input type="checkbox"/> 0- Remissão parcial ou completa <input type="checkbox"/> 1- Progressão ou metástase	
8) Desfecho CTI: <input type="checkbox"/> 0- Óbito <input type="checkbox"/> 1 – Alta CTI	
9) Desfecho 28 dias: <input type="checkbox"/> 0- Óbito <input type="checkbox"/> 1 -Vivo	
10) Comorbidades:	
10.1) HTA: <input type="checkbox"/> 0- Sim <input type="checkbox"/> 1- Não	
10.2) DBT: <input type="checkbox"/> 0- Sim <input type="checkbox"/> 1- Não	
10.3) Doença arterial coronariana: <input type="checkbox"/> 0- Sim <input type="checkbox"/> 1- Não	
10.4) ICC: <input type="checkbox"/> 0- Sim <input type="checkbox"/> 1- Não	
10.4) DPOC: <input type="checkbox"/> 0- Sim <input type="checkbox"/> 1- Não	
10.5) Hipotireoidismo: <input type="checkbox"/> 0- Sim <input type="checkbox"/> 1- Não	
11) Foco infecção:	
11.1) Pulmonar: <input type="checkbox"/> 0 -Sim <input type="checkbox"/> 1-Não	
11.2) Urinário: <input type="checkbox"/> 0 –Sim <input type="checkbox"/> 1 –Não	
11.3) Abdominal: <input type="checkbox"/> 0 –Sim <input type="checkbox"/> 1 –Não	
11.4) Corrente sanguínea: <input type="checkbox"/> 0 –Sim <input type="checkbox"/> 1 –Não	
11.5) Cateteres: <input type="checkbox"/> 0 –Sim <input type="checkbox"/> 1 –Não	
11.6) SNC: <input type="checkbox"/> 0 –Sim <input type="checkbox"/> 1 –Não	

11.7) Ferida operatória: () 0 –Sim () 1 –Não	
11.8) Pele e partes moles: () 0 –Sim () 1 –Não	
11.9) Outros: () 0 –Sim () 1 –Não	
12) Culturas positivas: () 0 – Sim () 1- Não	
13) Microorganismo isolado: () 0 – Gram Positivo () 1- Gram Negativo () 2 – Polimicrobiano () 3	
14) Tempo início de antibióticos: em horas desde a admissão	
15) Ventilação mecânica não invasiva: () 0 –Sim () 1 –Não	
16) Ventilação mecânica invasiva: () 0 –Sim () 1 –Não	
17) Tempo de ventilação mecânica (em dias):	
18) Terapia substituição renal: () 0 –Sim () 1 –Não	

19) Apache II:	
20) SOFA 1º dia	

21) Dados de laboratório à admissão	
21.1) Leucócitos:	
21.2) Neutrófilos	
21.3) PCR	
21.4) Plaquetas:	
21.5) Creatinina:	
21.6) Bilirrubinas:	
21.7) Lactato:	
21.8) IL 1 β :	
21.9) IL 6:	
21.10) IL 8	
21.11) IL 10:	
21.12) FNT α :	
21.13) IL12:	
22) Dados de laboratório após 24h:	
22.1) Leucócitos:	
22.2) Neutrófilos	
22.3) PCR	
22.4) Plaquetas:	
22.5) Creatinina:	
22.6) Lactato:	
22.7) IL 1 β :	
22.8) IL 6:	
22.9) IL 8	
22.10) IL 10:	
22.11) FNT α :	
22.12) IL12:	
23) Dados de laboratório às 48h:	
23.1) Leucócitos:	

23.2) Neutrofilos 23.3) PCR 23.4) Plaquetas: 23.5) Creatinina: 23.6) Lactato: 23.7) IL 1 β : 23.8) IL 6: 23.9) IL 8 23.10) IL 10: 23.11) FNT α : 23.12) IL12:	
--	--

- | |
|--|
| 24) Uso de corticosteroides: () sim () não
25) Uso de norepinefrina () sim () não
26) Uso de dobutamina () sim () não
27) Uso de vasopressina () sim () não |
|--|

ANEXO A

Modelos de regressão logística univariados : pacientes com neoplasia – óbito em UTI

Variável	Categorias	OR	IC 95%	P-valor
Sexo	Feminino	1,000	-	-
	Masculino	0,714	[0,200 ; 2,549]	0,604
Idade	-	1,025	[0,984 ; 1,067]	0,233*
Procedência	Enfermaria	1,000	-	-
	Pronto Socorro Bloco Cirúrgico	0,556 0,556	[0,124 ; 2,491] [0,106 ; 2,901]	0,443 0,486
Insuficiência cardíaca	Não	1,000	-	-
	Sim	3,667	[0,584 ; 23,026]	0,166*
Hipertensão arterial	Não	1,000	-	-
	Sim	2,333	[0,638 ; 8,538]	0,201*
Doença arterial coronariana	Não	1,000	-	-
	Sim	3,667	[0,584 ; 23,026]	0,166*
Doença pulmonar obstrutiva crônica	Não	1,000	-	-
	Sim	0,543	[0,092 ; 3,217]	0,501
Diabete mellitus	Não	1,000	-	-
	Sim	1,727	[0,407 ; 7,327]	0,458
Tipo de câncer	Tumor sólido	1,000	-	-
	Tumor hematológico	2,273	[0,504 ; 10,253]	0,286
Estado atual do câncer	Remissão	1,000	-	-
	Ativo	0,867	[0,166 ; 4,521]	0,865
Metástase	Não	1,000	-	-
	Sim	3,122	[0,832 ; 11,724]	0,092*
Realização de radioterapia	Não	1,000	-	-
	Sim	0,347	[0,062 ; 1,944]	0,229*
Realização de quimioterapia	Não	1,000	-	-
	Sim	0,429	[0,117 ; 1,568]	0,201*
Realização de quimio ou radioterapia	Não	1,000	-	-
	Sim	0,467	[0,129 ; 1,692]	0,246*
Uso de dobutamina	Não	1,000	-	-
	Sim	2,2	[0,584 ; 8,283]	0,244*
Uso de vasopressina	Não	1,000	-	-
	Sim	3,286	[0,272 ; 39,658]	0,349
Uso de corticoides	Não	1,000	-	-
	Sim	3,122	[0,832 ; 11,274]	0,092*
Foco de infecção	Pulmonar	1,714	[0,123 ; 23,939]	0,689
	Urinarío	1,333	[0,067 ; 26,618]	0,851
	Abdominal	0,750	[0,048 ; 11,648]	0,837
	Sanguíneo	2,000	[0,112 ; 35,807]	0,638
	Cutâneo	2,000	[0,051 ; 78,250]	0,711
Necessidade de hemodiálise	Sem definição	1,000	-	-
	Não Sim	1,000 4,200	- [0,867 ; 20,335]	- 0,075*
Quantidade de dias de ventilação mecânica	-	1,214	[1,067 ; 1,381]	0,003*
Quantidade de dias de internação em CTI	-	1,027	[0,968 ; 1,089]	0,376
Quantidade de dias de internação no hospital	GL à admissão	0,982	[0,959 ; 1,006]	0,143*
	GL 24h após admissão	0,999	[0,975 ; 1,024]	0,925
	GL 24h após admissão	0,996	[0,969 ; 1,024]	0,763
	GL 48h após admissão	0,993	[0,963 ; 1,025]	0,674
Neutrófilos à admissão	-	0,989	[0,949 ; 1,031]	0,608
Neutrófilos 24h após admissão	-	0,988	[0,945 ; 1,032]	0,584
Neutrófilos 48h após admissão	-	0,980	[0,924 ; 1,039]	0,493

Proteína C reativa à admissão	-	1,000	[0,994 ; 1,005]	0,982
Proteína C reativa 24h após admissão	-	0,999	[0,993 ; 1,004]	0,693
Proteína C reativa 48h após admissão	-	0,999	[0,994 ; 1,003]	0,578
Lactato à admissão	-	0,861	[0,611 ; 1,211]	0,390
Lactato 24h após admissão	-	1,363	[0,844 ; 2,200]	0,205*
Lactato 48h após admissão	-	1,765	[0,886 ; 3,513]	0,106*
Creatinina à admissão	-	1,853	[0,613 ; 5,598]	0,274
Creatinina 24h após admissão	-	2,020	[0,591 ; 6,900]	0,262
Creatinina 48h após admissão	-	1,623	[0,667 ; 3,949]	0,285
Plaquetas à admissão	-	1,004	[0,998 ; 1,009]	0,140*
Plaquetas 24h após admissão	-	1,004	[0,999 ; 1,009]	0,115*
Plaquetas 48h após admissão	-	1,002	[0,997 ; 1,007]	0,369
Bilirrubinas	-	0,964	[0,754 ; 1,231]	0,770
APACHE II	-	1,091	[0,955 ; 1,244]	0,198*
SOFA	-	1,307	[0,995 ; 1,715]	0,054*
IL8T0	-	1,000	[0,999 ; 1,000]	0,965
IL8T24	-	1,000	[0,999 ; 1,000]	0,609
IL8T48	-	1,000	[0,999 ; 1,000]	0,490
IL1BT0	-	0,935	[0,835 ; 1,045]	0,236*
IL1BT24	-	0,757	[0,441 ; 1,300]	0,314
IL1BT48	-	0,563	[0,293 ; 1,080]	0,084*
IL6T0	-	1,000	[0,999 ; 1,000]	0,957
IL6T24	-	1,000	[0,999 ; 1,000]	0,496
IL6T48	-	1,000	[0,999 ; 1,000]	0,449
IL10T0	-	1,000	[0,992 ; 1,006]	0,901
IL10T24	-	0,995	[0,970 ; 1,019]	0,685
IL10T48	-	0,995	[0,962 ; 1,027]	0,742
TNFT0	-	0,623	[0,315 ; 1,232]	0,174*
TNFT24	-	0,519	[0,208 ; 1,291]	0,158*
TNFT48	-	0,637	[0,266 ; 1,524]	0,311
IL12T0	-	0,803	[0,459 ; 1,404]	0,442
IL12T24	-	0,690	[0,284 ; 1,669]	0,410
IL12T48	-	0,464	[0,168 ; 1,278]	0,138*
HMGB1T24	-	1,207	[0,949 ; 1,534]	0,124*
STREMT0	-	1,000	[0,999 ; 1,001]	0,471
STREMT24	-	1,001	[0,999 ; 1,001]	0,124*
STREMT48	-	1,001	[0,999 ; 1,001]	0,152*

* p-valor significativo - nível de 0,25

ANEXO B

Modelos de regressão logística univariados: pacientes com neoplasia – desfecho 28 dias

Variável	Categorias	OR	IC 95%	P-valor
Sexo	Feminino	1,000	-	-
	Masculino	1,571	[0,444 ; 5,559]	0,483
Idade	-	1,035	[0,992 ; 1,079]	0,104*
Procedência	Enfermaria	1,000	-	-
	Pronto Socorro	0,643	[0,149 ; 2,764]	0,553
	Bloco Cirúrgico	0,450	[0,086 ; 2,349]	0,344
Insuficiência cardíaca	Não	1,000	-	-
	Sim	8,077	[0,846 ; 77,06]	0,070*
Hipertensão arterial	Não	1,000	-	-
	Sim	2,270	[0,635 ; 8,106]	0,207*
Doença arterial coronariana	Não	1,000	-	-
	Sim	2,857	[0,458 ; 17,80]	0,261
Doença pulmonar obstrutiva crônica	Não	1,000	-	-
	Sim	0,900	[0,173 ; 4,669]	0,900
Diabete mellitus	Não	1,000	-	-
	Sim	0,762	[0,177 ; 3,262]	0,714
Tipo de câncer	Tumor sólido	1,000	-	-
	Tumor hematológico	1,731	[0,387 ; 7,724]	0,472
Estado atual do câncer	Remissão	1,000	-	-
	Ativo	2,353	[0,398 ; 13,90]	0,345
Metástase	Não	1,000	-	-
	Sim	2,143	[0,591 ; 7,767]	0,246*
Realização de radioterapia	Não	1,000	-	-
	Sim	0,533	[0,112 ; 2,524]	0,428
Realização de quimioterapia	Não	1,000	-	-
	Sim	0,441	[0,123 ; 1,573]	0,207*
Realização de quimio ou radioterapia	Não	1,000	-	-
	Sim	0,457	[0,128 ; 1,631]	0,228*
Uso de dobutamina	Não	1,000	-	-
	Sim	2,000	[0,551 ; 7,250]	0,292
Uso de vasopressina	Não	1,000	-	-
	Sim	2,625	[0,218 ; 31,56]	0,447
Uso de corticoides	Não	1,000	-	-
	Sim	3,333	[0,889 ; 12,48]	0,074*
Foco de infecção	Pulmonar	0,583	[0,041 ; 8,145]	0,689
	Urinário	0,750	[0,037 ; 14,97]	0,851
	Abdominal	0,188	[0,012 ; 2,911]	0,232*
	Sanguíneo	0,250	[0,013 ; 4,728]	0,355
	Cutâneo e partes moles	0,500	[0,012 ; 19,56]	0,711
Necessidade de hemodiálise	Sem definição	1,000	-	-
	Não	1,000	-	-
	Sim	3,167	[0,663 ; 15,11]	0,148*

Quantidade de dias de ventilação mecânica	-	1,112	[1,012 ; 1,222]	0,027*
Quantidade de dias de internação em CTI	-	1,028	[0,968 ; 1,090]	0,366
Quantidade de dias de internação no hospital	-	1,000	[0,987 ; 1,013]	0,961
GL à admissão	-	0,998	[0,974 ; 1,022]	0,902
GL 24h após admissão	-	0,993	[0,964 ; 1,021]	0,634
GL 48h após admissão	-	0,993	[0,964 ; 1,023]	0,648
Neutrófilos à admissão	-	0,991	[0,955 ; 1,028]	0,631
Neutrófilos 24h após admissão	-	0,985	[0,941 ; 1,030]	0,514
Neutrófilos 48h após admissão	-	0,984	[0,939 ; 1,031]	0,498
Proteína C reativa à admissão	-	0,998	[0,992 ; 1,003]	0,470
Proteína C reativa 24h após admissão	-	0,997	[0,991 ; 1,002]	0,235*
Proteína C reativa 48h após admissão	-	0,997	[0,992 ; 1,001]	0,234*
Lactato à admissão	-	0,771	[0,530 ; 1,120]	0,173*
Lactato 24h após admissão	-	1,266	[0,805 ; 1,989]	0,306
Lactato 48h após admissão	-	1,406	[0,768 ; 2,574]	0,269
Creatinina à admissão	-	1,678	[0,603 ; 4,666]	0,322
Creatinina 24h após admissão	-	1,760	[0,591 ; 5,238]	0,310
Creatinina 48h após admissão	-	1,430	[0,631 ; 3,238]	0,391
Plaquetas à admissão	-	1,006	[1,000 ; 1,012]	0,049*
Plaquetas 24h após admissão	-	1,007	[1,000 ; 1,012]	0,034*
Plaquetas 48h após admissão	-	1,004	[0,997 ; 1,009]	0,220*
Bilirrubinas	-	0,947	[0,739 ; 1,213]	0,668
APACHE II	-	1,189	[1,023 ; 1,380]	0,024*
SOFA	-	1,281	[0,985 ; 1,665]	0,065*
IL8T0	-	1,000	[0,999 ; 1,000]	0,160*
IL8T24	-	1,000	[0,999 ; 1,000]	0,773
IL8T48	-	1,000	[0,999 ; 1,000]	0,615
IL1BT0	-	0,906	[0,781 ; 1,050]	0,190*
IL1BT24	-	0,594	[0,318 ; 1,104]	0,100*
IL1BT48	-	0,422	[0,197 ; 0,900]	0,026*
IL6T0	-	1,000	[0,999 ; 1,000]	0,568
IL6T24	-	1,000	[0,999 ; 1,000]	0,621
IL6T48	-	1,000	[0,999 ; 1,000]	0,522
IL10T0	-	0,997	[0,990 ; 1,004]	0,492
IL10T24	-	0,991	[0,964 ; 1,017]	0,482
IL10T48	-	0,990	[0,955 ; 1,024]	0,563
TNFT0	-	0,304	[0,077 ; 1,184]	0,086*
TNFT24	-	0,181	[0,020 ; 1,575]	0,122*
TNFT48	-	0,258	[0,058 ; 1,144]	0,075*
IL12T0	-	0,533	[0,218 ; 1,303]	0,168*
IL12T24	-	0,398	[0,141 ; 1,115]	0,080*
IL12T48	-	0,325	[0,106 ; 0,993]	0,049*
HMGB1T24	-	1,178	[0,937 ; 1,480]	0,159*
STREMT0	-	1,000	[0,999 ; 1,001]	0,730
STREMT24	-	1,001	[0,999 ; 1,001]	0,208*
STREMT48	-	1,001	[0,999 ; 1,001]	0,201*

* p-valor significativo - nível de 0,25

ANEXO C

Modelos de regressão logística univariados: pacientes sem neoplasia – desfecho óbito em UTI

Variável	Categorias	OR	IC 95%	P-valor
Sexo	Feminino	1,000	-	-
	Masculino	2,154	[0,450 ; 10,28]	0,336
Idade	-	1,020	[0,974 ; 1,067]	0,393
Procedência	Enfermaria	0,250	[0,017 ; 3,660]	0,311
	Pronto Socorro	0,100	[0,006 ; 1,490]	0,095*
	Bloco cirúrgico	0,500	[0,012 ; 19,56]	0,711
	Outros	1,000	-	-
Insuficiência cardíaca	Não	1,000	-	-
	Sim	0,583	[0,056 ; 5,973]	0,650
Hipertensão arterial	Não	1,000	-	-
	Sim	2,250	[0,390 ; 12,96]	0,364
Doença arterial coronariana	Não	1,000	-	-
	Sim	1,312	[0,199 ; 8,623]	0,777
Doença pulmonar obstrutiva crônica	Não	1,000	-	-
	Sim	3,143	[0,513 ; 19,24]	0,216*
Diabete mellitus	Não	1,000	-	-
	Sim	1,357	[0,264 ; 6,958]	0,714
Hipotireoidismo	Não	1,000	-	-
	Sim	0,286	[0,030 ; 2,691]	0,274
Uso de dobutamina	Não	1,000	-	-
	Sim	4,958	[1,008 ; 24,37]	0,049*
Uso de noradrenalina	Não	1,000	-	-
	Sim	2,250	[0,228 ; 22,14]	0,487
Uso de vasopressina	Não	1,000	-	-
	Sim	10,286	[0,919 ; 115,0]	0,059*
Uso de corticoides	Não	1,000	-	-
	Sim	1,500	[0,312 ; 7,210]	0,613
Necessidade de hemodiálise	Não	1,000	-	-
	Sim	9,333	[1,756 ; 49,59]	0,009*
Quantidade de dias de ventilação mecânica	-	1,092	[1,010 ; 1,178]	0,025*
Quantidade de dias de internação em CTI	-	1,035	[0,974 ; 1,098]	0,266
Quantidade de dias de internação no hospital	-	0,952	[0,903 ; 1,003]	0,067*
GL à admissão	-	1,020	[0,932 ; 1,116]	0,665
GL 24h após admissão	-	1,011	[0,937 ; 1,089]	0,775
GL 48h após admissão	-	0,968	[0,885 ; 1,059]	0,484
Neutrófilos à admissão	-	1,008	[0,905 ; 1,123]	0,878
Neutrófilos 24h após admissão	-	1,015	[0,927 ; 1,110]	0,744
Neutrófilos 48h após admissão	-	0,980	[0,887 ; 1,080]	0,680
Proteína C reativa à admissão	-	0,998	[0,992 ; 1,004]	0,572
Proteína C reativa 24h após admissão	-	1,000	[0,994 ; 1,006]	0,948

Proteína C reativa 48h após admissão	-	0,998	[0,990 ; 1,004]	0,480
Lactato à admissão	-	0,829	[0,547 ; 1,256]	0,377
Lactato 24h após admissão	-	1,095	[0,739 ; 1,620]	0,652
Lactato 48h após admissão	-	0,893	[0,363 ; 2,192]	0,806
Creatinina à admissão	-	0,934	[0,640 ; 1,361]	0,723
Creatinina 24h após admissão	-	0,821	[0,430 ; 1,567]	0,550
Creatinina 48h após admissão	-	0,391	[0,095 ; 1,594]	0,190*
Plaquetas à admissão	-	0,995	[0,986 ; 1,003]	0,279
Plaquetas 24h após admissão	-	0,995	[0,984 ; 1,006]	0,397
Plaquetas 48h após admissão	-	0,992	[0,981 ; 1,002]	0,128*
Bilirrubinas	-	1,092	[0,590 ; 2,019]	0,779
APACHE II	-	1,067	[0,934 ; 1,219]	0,337
SOFA	-	1,162	[0,877 ; 1,537]	0,295
IL8T0	-	1,000	[0,999 ; 1,001]	0,252
IL8T24	-	1,000	[0,998 ; 1,001]	0,752
IL8T48	-	0,999	[0,996 ; 1,002]	0,520
IL1BT0	-	1,011	[0,980 ; 1,041]	0,490
IL1BT24	-	0,459	[0,094 ; 2,232]	0,335
IL1BT48	-	0,764	[0,455 ; 1,281]	0,308
IL6T0	-	1,000	[0,999 ; 1,000]	0,078*
IL6T24	-	1,000	[0,999 ; 1,000]	0,761
IL6T48	-	1,000	[0,998 ; 1,000]	0,361
IL10T0	-	1,001	[0,999 ; 1,002]	0,435
IL10T24	-	0,997	[0,986 ; 1,007]	0,581
IL10T48	-	0,988	[0,954 ; 1,021]	0,473
TNFT0	-	1,009	[0,984 ; 1,033]	0,489
TNFT24	-	0,687	[0,249 ; 1,888]	0,467
TNFT48	-	0,814	[0,444 ; 1,490]	0,504
IL12T0	-	1,010	[0,985 ; 1,034]	0,444
IL12T24	-	0,891	[0,625 ; 1,270]	0,525
IL12T48	-	0,839	[0,471 ; 1,492]	0,550
HMGB1T24	-	0,942	[0,805 ; 1,101]	0,454
STREMT0	-	1,000	[0,999 ; 1,000]	0,835
STREMT24	-	1,000	[0,999 ; 1,000]	0,766
STREMT48	-	1,000	[0,999 ; 1,000]	0,600

ANEXO D

Modelos de regressão logística univariados: pacientes sem neoplasia – desfecho óbito 28 dias

Variável	Categorias	OR	IC 95%	P-valor
Sexo	Feminino	1,000	-	-
	Masculino	1,077	[0,262 ; 4,424]	0,918
Idade	-	1,031	[0,984 ; 1,079]	0,193*
Procedência	Enfermaria	0,25	[0,017 ; 3,660]	0,311
	Pronto Socorro	0,192	[0,014 ; 2,622]	0,216*
	Bloco cirúrgico	0,500	[0,012 ; 19,56]	0,711
	Outros	1,000		
Insuficiência cardíaca	Não	1,000	-	-
	Sim	0,432	[0,042 ; 4,366]	0,477
Hipertensão arterial	Não	1,000	-	-
	Sim	0,875	[0,196 ; 3,894]	0,861
Doença arterial coronariana	Não	1,000	-	-
	Sim	0,950	[0,147 ; 6,115]	0,957
Doença pulmonar obstrutiva crônica	Não	1,000	-	-
	Sim	5,250	[0,799 ; 34,49]	0,084*
Diabete mellitus	Não	1,000	-	-
	Sim	0,944	[0,189 ; 4,697]	0,944
Hipotireoidismo	Não	1,000	-	-
	Sim	0,208	[0,022 ; 1,935]	0,168*
Uso de dobutamina	Não	1,000	-	-
	Sim	2,625	[0,626 ; 11,00]	0,187*
Uso de noradrenalina	Não	1,000	-	-
	Sim	1,053	[0,163 ; 6,776]	0,957
Uso de vasopressina	Não	1,000	-	-
	Sim	7,333	[0,670 ; 80,22]	0,103*
Uso de corticoides	Não	1,000	-	-
	Sim	2,143	[0,463 ; 9,897]	0,329
Necessidade de hemodiálise	Não	1,000	-	-
	Sim	9,500	[1,892 ; 47,68]	0,006*
Quantidade de dias de ventilação mecânica	-	1,128	[1,033 ; 1,230]	0,007*
Quantidade de dias de internação em CTI	-	1,065	[0,995 ; 1,139]	0,068*
Quantidade de dias de internação no hospital	-	0,966	[0,926 ; 1,007]	0,106*
GL à admissão	-	0,998	[0,912 ; 1,090]	0,959
GL 24h após admissão	-	0,995	[0,922 ; 1,072]	0,887
GL 48h após admissão	-	0,955	[0,872 ; 1,044]	0,311
Neutrófilos à admissão	-	0,989	[0,890 ; 1,098]	0,836
Neutrófilos 24h após admissão	-	0,999	[0,913 ; 1,092]	0,977
Neutrófilos 48h após admissão	-	0,965	[0,875 ; 1,063]	0,471
Proteína C reativa à admissão	-	0,998	[0,992 ; 1,003]	0,513
Proteína C reativa 24h após admissão	-	0,999	[0,993 ; 1,004]	0,748

Proteína C reativa 48h após admissão	-	0,996	[0,989 ; 1,003]	0,288
Lactato à admissão	-	0,703	[0,412 ; 1,196]	0,194*
Lactato 24h após admissão	-	0,999	[0,674 ; 1,479]	0,995
Lactato 48h após admissão	-	0,766	[0,320 ; 1,834]	0,550
Creatinina à admissão	-	0,875	[0,558 ; 1,370]	0,560
Creatinina 24h após admissão	-	0,743	[0,372 ; 1,480]	0,398
Creatinina 48h após admissão	-	0,344	[0,086 ; 1,368]	0,130*
Plaquetas à admissão	-	0,998	[0,990 ; 1,005]	0,630
Plaquetas 24h após admissão	-	1,001	[0,991 ; 1,010]	0,847
Plaquetas 48h após admissão	-	0,998	[0,989 ; 1,006]	0,675
Bilirrubinas	-	0,965	[0,526 ; 1,769]	0,908
APACHE II	-	1,042	[0,920 ; 1,178]	0,519
SOFA	-	1,086	[0,843 ; 1,397]	0,522
IL8T0	-	1,000	[0,999 ; 1,000]	0,403
IL8T24	-	1,000	[0,998 ; 1,001]	0,629
IL8T48	-	0,998	[0,994 ; 1,001]	0,298
IL1BT0	-	1,009	[0,983 ; 1,035]	0,484
IL1BT24	-	0,395	[0,073 ; 2,136]	0,281
IL1BT48	-	0,850	[0,605 ; 1,192]	0,346
IL6T0	-	1,000	[0,999 ; 1,000]	0,157*
IL6T24	-	1,000	[0,999 ; 1,000]	0,614
IL6T48	-	0,999	[0,998 ; 1,000]	0,212*
IL10T0	-	1,000	[0,998 ; 1,001]	0,624
IL10T24	-	0,996	[0,982 ; 1,009]	0,537
IL10T48	-	0,983	[0,949 ; 1,017]	0,325
TNFT0	-	1,008	[0,986 ; 1,029]	0,489
TNFT24	-	0,637	[0,236 ; 1,711]	0,371
TNFT48	-	0,942	[0,560 ; 1,584]	0,822
IL12T0	-	1,008	[0,986 ; 1,030]	0,452
IL12T24	-	0,857	[0,560 ; 1,310]	0,477
IL12T48	-	0,896	[0,588 ; 1,365]	0,610
HMGB1T24	-	0,920	[0,774 ; 1,091]	0,339
STREMT0	-	1,000	[0,999 ; 1,000]	0,672
STREMT24	-	1,000	[0,999 ; 1,000]	0,956
STREMT48	-	1,000	[0,999 ; 1,000]	0,452

ANEXO E - Pareceres do comitê de ética em pesquisa da UFMG



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

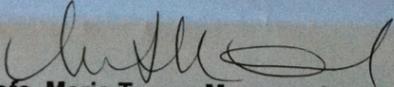
Projeto: CAAE – 0324.0.203.170-11

Interessado(a): Prof. Ênio Roberto Pietra Pedroso
Departamento de Clínica Médica
Faculdade de Medicina - UFMG

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 06 de setembro de 2011, após atendidas as solicitações de diligência, o projeto de pesquisa intitulado **"Estudo de fatores preditores de mortalidade em pacientes portadores de neoplasias admitidos em unidades de terapia intensiva devido a sepse grave e choque séptico"** bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.


Prof. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

Projeto: CAAE – 0324.0.203.170-11

Interessado(a): Prof. Ênio Roberto Pietra Pedroso
Departamento de Clínica Médica
Faculdade de Medicina - UFMG

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP analisou e aprovou, no dia 03 de setembro de 2012, a emenda, abaixo relacionada, ao projeto de pesquisa intitulado **"Estudo de fatores preditores de mortalidade em pacientes portadores de neoplasias admitidos em unidades de terapia intensiva devido a sepse grave e choque séptico"**:

- o Inclusão de pacientes sem noplasia admitidos com quadro de sepse grave e choque séptico em centro de terapia intensiva geral.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.

Profa. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG