

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**  
**FACULDADE DE FARMÁCIA**  
*Programa de Pós Graduação em Análises Clínicas e Toxicológicas*

**FERNANDA ROCHA DE FREITAS**

**“PROCALCITONINA, MARCADORES INFLAMATÓRIOS E  
PARÂMETROS CLÍNICOS EM PACIENTES INTERNADOS COM  
SUSPEITA DE SEPSE”**

**Belo Horizonte – Minas Gerais**

**2017**

**FERNANDA ROCHA DE FREITAS**

**“PROCALCITONINA, MARCADORES INFLAMATÓRIOS E  
PARÂMETROS CLÍNICOS EM PACIENTES INTERNADOS COM  
SUSPEITA DE SEPSE”**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Análises Clínicas e Toxicológicas da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito final para obtenção do grau Mestre em Análises Clínicas e Toxicológicas.

Orientadora: Profa. Ana Paula Lucas Mota

Coorientadora: Profa. Iêda de Fátima Oliveira  
Silva

Coorientadora: Profa. Cristiane Alves da Silva  
Menezes

**Belo Horizonte – Minas Gerais**

**2017**

F862p Freitas, Fernanda Rocha de.  
Procalcitonina, marcadores inflamatórios e parâmetros clínicos em  
pacientes internados com suspeita de sepse / Fernanda Rocha de  
Freitas. – 2017.  
89 f. : il.

Orientadora: Ana Paula Lucas Mota.  
Coorientadoras: Iêda de Fátima Oliveira Silva.  
Cristiane Alves Silva Menezes.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais,  
Faculdade de Farmácia, Programa de Pós-Graduação em Análises  
Clínicas e Toxicológicas.

1. Procalcitonina – Teses. 2. Marcadores biológicos – Teses. 3.  
Interleucina 10 – Teses. 4. Septicemia – Teses. 5. Pacientes  
internados – Teses. I. Mota, Ana Paula Lucas. II. Silva, Iêda de Fátima  
Oliveira. III. Menezes, Cristiane Alves Silva. IV. Universidade Federal  
de Minas Gerais. Faculdade de Farmácia. V. Título.

CDD:616.944



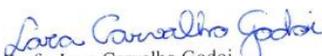
FOLHA DE APROVAÇÃO

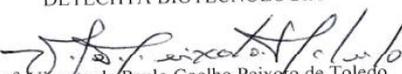
"Procalcitonina, marcadores inflamatórios e parâmetros clínicos em pacientes internados com suspeita de Sepsis"

FERNANDA ROCHA DE FREITAS

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em ANÁLISES CLÍNICAS E TOXICOLÓGICAS, como requisito para obtenção do grau de Mestre em ANÁLISES CLÍNICAS E TOXICOLÓGICAS, área de concentração ANÁLISES CLÍNICAS E TOXICOLÓGICAS.

Aprovada em 13 de setembro de 2017, pela banca constituída pelos membros:

  
- Profa. Lara Carvalho Godoi  
DETECHTA BIOTECNOLOGIA

  
Prof. Vicente de Paulo Coelho Peixoto de Toledo  
Universidade Federal de Minas Gerais

  
Profa. Cristiane Alves da Silva Menezes  
UFMG

  
Profa. Teda de Fatima Oliveira Silva  
UFMG

  
Profa. Ana Paula Lucas Mota - Orientadora  
UFMG

Belo Horizonte, 13 de setembro de 2017.

Locais de realização do trabalho:

- Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais
- Hospital Madre Tereza, Belo Horizonte, MG

Orientadora:

Profa. Dra. Ana Paula Lucas Mota – Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas – Faculdade de Farmácia, UFMG.

Coorientadoras:

Profa. Dra. Iêda de Fátima Oliveira Silva - Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas – Faculdade de Farmácia, UFMG.

Profa. Dra. Cristiane Alves da Silva Menezes - Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas – Faculdade de Farmácia, UFMG.

Colaboradora:

Mestre Simone Martins Gonçalves – Hospital Madre Tereza

Apoio Financeiro:

bioMérieux Brasil S/A

## DEDICATÓRIA

*À minha querida avó Juraci que deixou uma saudade imensa, sentida todos os dias.*

*Ao meu amado avô João que me ensina diariamente a lutar e não desistir.*

*Aos pacientes e seus familiares que me permitiram chegar perto durante momentos de dor,  
angústia e incerteza vividos em suas internações.*

## AGRADECIMENTOS

A Deus por me guiar e acalmar meu coração.

À minha mãe, meu exemplo de persistência, dedicação e apoio. Ao meu pai por ser exemplo de ética e responsabilidade profissional. À minha irmã pela amizade e companheirismo ao longo da vida. Amo vocês!

Ao Hugo pelo amor, suporte e paciência. Obrigada por entender meus frequentes momentos de ausência.

À minha orientadora Ana Paula pelo apoio e trabalho realizado ao longo desses dois anos. Obrigada pela confiança depositada em mim. Às minhas coorientadoras pela participação nesse projeto.

À Simone, que se transformou ao longo desse período em uma querida amiga. Obrigada por me abraçar e me ajudar. Obrigada pelas tantas vezes que me recebeu em sua casa e no hospital. Palavras não seriam suficientes para demonstrar minha gratidão.

Aos colegas de mestrado por dividirem comigo essa jornada.

À Pâmela, Suellen, Lorraine e Carol pela ajuda com as interleucinas.

À equipe do Hospital Madre Teresa que me recebeu tão carinhosamente e me ajudou muito mais do que eles possam imaginar. Em especial à Flávia, pela dedicação, pela disponibilidade e palavras de confiança. Muito obrigada!!!

À bioMérieux por ter doado os kits de procalcitonina.

Aos pacientes e seus familiares, sem vocês esse trabalho não seria possível.

## RESUMO

Sepse é um conjunto de sintomas e sinais clínicos decorrentes de um processo inflamatório sistêmico associado à presença de uma infecção. O diagnóstico clínico da sepse baseia-se na presença de pelo menos dois dos seguintes critérios: temperatura corporal acima de 38°C (febre) ou abaixo de 36°C (hipotermia), taquicardia, taquipneia e alterações na contagem global de leucócitos. Diversos biomarcadores são utilizados e/ou estudados a fim de fornecer uma rapidez diagnóstica e melhor manejo clínico da sepse. Desta forma, o presente trabalho avaliou o desempenho da PCT, da IL-10, de marcadores inflamatórios (PCR, global de leucócitos e lactato) e de parâmetros clínicos em pacientes internados com suspeita de sepse. Para tanto, foram avaliados 61 pacientes atendidos pelo protocolo de sepse do Hospital Madre Tereza. Os participantes do estudo foram acompanhados por um período de três dias (dia da abertura do protocolo (D0), 24h (D1) e 48h (D2) após e classificados pelo corpo clínico do hospital em “sepse” ou “não sepse”. Os resultados mostraram que no dia da abertura do protocolo sepse, as medianas da contagem global de leucócitos ( $p=0,003$ ), da PCT ( $p=0,016$ ), do lactato ( $p=0,001$ ) e da IL-10 ( $p=0,016$ ) foram significativamente maiores no grupo sepse em relação ao não sepse. Por outro lado, as medianas da PCR entre os grupos não foram estatisticamente diferentes ( $p=0,372$ ). No D1, as medianas da IL-10 ( $p=0,001$ ) e do lactato ( $p=0,024$ ) foram estatisticamente diferentes entre grupos sepse e não sepse, sendo que para o grupo sepse, as medianas estavam mais elevadas. No último dia de acompanhamento, D2, não houve diferença entre as medianas para a maioria dos marcadores avaliados em relação aos grupos sepse e não sepse, apesar de todos apresentarem níveis mais elevados para o grupo sepse. Para a PCT e a IL-10 não houve significância entre as diferenças ao longo dos três dias avaliados e o desfecho alta ou óbito, porém para o lactato a diferença entre D2-D0 se relacionou com o desfecho. A análise de regressão logística multivariada revelou permanência de associação significativa apenas entre a variável global de leucócitos e a sepse. Níveis aumentados de PCT, IL-10, global de leucócitos e lactato no dia da abertura do protocolo se correlacionaram com a presença da sepse, porém apenas a global de leucócitos permaneceu associada de forma independente à sepse. Apesar de ser um tema bastante estudado, o diagnóstico precoce da sepse continua um desafio devido à ausência de um biomarcador eficaz capaz de prever de maneira sensível e específica essa condição clínica.

Palavras-chave: Sepse. Procalcitonina. Interleucina 10. Biomarcador

## ABSTRACT

Sepsis is a set of clinical signs and symptoms resulting from a systemic inflammatory process associated with the presence of an infection. The clinical diagnosis of sepsis is based on the presence of at least two of the following criteria: body temperature above 38°C (fever) or below 36°C (hypothermia), tachycardia, tachypnea, and altered in global leukocyte counts. Several biomarkers are used and / or studied in order to provide an early diagnostic and better clinical management of sepsis. Thus, the present study evaluated the performance of PCT, IL-10, inflammatory markers (CRP, global leukocyte and lactate) and clinical parameters in hospitalized patients with suspected sepsis. For this, 61 patients were evaluated, assisted by the sepsis protocol of the Hospital Madre Tereza. The study participants were followed for a period of three days (D0), 24h (D1) and 48h (D2) after) and classified by the clinical staff of the hospital in "sepsis" or "non-sepsis". The results showed that, on the day of opening of the sepsis protocol, the median global leukocyte count ( $p = 0,003$ ), PCT ( $p = 0,016$ ), lactate ( $p = 0,001$ ) and IL-10 ( $p = 0,016$ ) were significantly higher in the sepsis group than in the non-sepsis group. On the other hand, the medians of CRP between the groups were not statistically different ( $p = 0,372$ ). In the D1 group, the medians of IL-10 ( $p = 0,001$ ) and lactate ( $p = 0,024$ ) were statistically different between the sepsis and non-sepsis groups, and the medians were higher for the sepsis group. On the last day of follow-up, D2, there was no difference between the medians for most of the markers evaluated in relation to the sepsis and non-sepsis groups, although all presented higher levels for the sepsis group. For PCT and IL-10, there were no significant differences between the three days evaluated and the discharge from hospital or death, but for the lactate the difference between D2-D0 was related to the outcome. Multivariate logistic regression analysis revealed a significant association between the global leukocyte variable and sepsis. Increased levels of PCT, IL-10, Leukocyte Global and Lactate on the day of protocol opening correlated with the presence of sepsis, but only the leukocyte count was independently associated with sepsis. Despite being a well-studied topic, early diagnosis of sepsis remains a challenge due to the absence of an effective biomarker capable of accurately and specifically predicting this clinical condition.

Key words: Sepsis. Procalcitonin. Interleukin-a 10. Biomarker

## LISTA DE FIGURAS E QUADROS

Figura 1: Taxa de mortalidade geral e taxa de mortalidade relacionada à sepse de acordo com os conceitos do ACCP/ SCCM – 1991.....	18
Figura 2: Definições de SIRS, sepse, sepse grave e choque séptico segundo ACCP/ SCCM – 1991.....	18
Quadro 1: Critérios diagnósticos para sepse segundo ACCP/ SCCM – 2001.....	20
Quadro 2: Comparativo entre os conceitos de sepse.....	23
Figura 3: Algoritmo para identificar pacientes em sepse ou choque séptico.....	24
Figura 4: Resposta imune do hospedeiro na sepse.....	28
Figura 5: Fases da sepse.....	30
Figura 6: Potenciais biomarcadores para a sepse.....	32
Figura 7: Estrutura da procalcitonina.....	33
Figura 8: Perfil cinético dos marcadores inflamatórios no decorrer do tempo (horas) da infecção.....	37
Figura 9: Esquema da técnica sanduíche para determinação da procalcitonina, por metodologia ELFA.....	45
Figura 10: Níveis plasmáticos de PCT, PCR, Global de leucócitos, Lactato e IL-10 no dia de abertura do protocolo para os grupos sepse e não sepse.....	52
Figura 11: Distribuição dos valores de IL-10 em relação a classificação sepse e não sepse....	54

Figura 12: Níveis plasmáticos de PCT, PCR, Global de leucócitos, Lactato e IL-10 no D1 para os grupos sepse e não sepse.....55

Figura 13: Níveis plasmáticos de PCT, PCR, Global de leucócitos, Lactato e IL-10 no D2 para os grupos sepse e não sepse.....56

Figura 14: Medianas para PCT, IL-10 e Lactato no dia de abertura do protocolo (D0), 24 horas (D1) e 48 horas após a abertura (D2) em relação ao desfecho alta ou óbito.....57

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1: <i>Sequential Organ Failure Assessment</i> – Score SOFA.....	22
Tabela 2: Taxa de letalidade por gravidade e local de desenvolvimento no Brasil.....	27
Tabela 3: Dados clínicos e demográficos dos participantes do estudo.....	49
Tabela 4: Sensibilidade, Especificidade, Valor Preditivo Positivo (VPP) e Valor Preditivo Negativo (VPN) em discriminar a sepse e não sepse.....	53
Tabela 5: Classificação das diferenças obtidas entre D1-D0 e entre D2-D0 para a PCT, IL-10 e lactato.....	58
Tabela 6: Correlação entre PCT, e IL-10 com lactato, global de leucócitos e PCR.....	59

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

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

ATP: Adenosina trifosfato

BASES: *Brazilian Sepsis Epidemiological Study*

CARS: *Compensatory anti inflammatory response syndrome*

CID: Classificação Internacional de Doenças

DAMP: Padrões moleculares associados ao dano

DMO: Disfunção de múltiplos órgãos

ELFA: *Enzyme Linked Fluorescence Assay*

ELISA: *Enzyme linked immunosorbent assay*

EUA: Estados Unidos da América

FC: Frequência cardíaca

FIO<sub>2</sub>: Fração inspirada de O<sub>2</sub>

FR: Frequência respiratória

HLA-DR: Antígeno leucocitário humano

HMGB-1: Proteína do grupo 1 de alta mobilidade

HMT: Hospital Madre Teresa

HRP: Enzima peroxidase

HSP: Proteína do choque térmico

IC: Intervalo de confiança

IFN $\gamma$ : Interferon gama

IL-10: interleucina 10

IL-1a: Interleucina 1a

IL-1 $\beta$ : Interleucina 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ )

IL-2: Interleucina 2

IL-33: Interleucina 33

IL-6: Interleucina 6

IL-8: Interleucina 8

ILAS: Instituto Latino Americano de Sepsis

IQ: Intervalo interquartil

LPS: Lipopolissacarídeo

LTA: Ácido lipotécico

MCP-1: Proteína quimio atrativa de monócito

MRP 8/14: Proteína 8/14 relacionada ao fator inibidor da migração

N-ProCT: N-procalcitonina

NET: Armadilha extra celular de neutrófilo

OMS: Organização Mundial de Saúde

OR: *Odds ratio*

P.I.R.O: Predisposição, Infecção, Resposta Inflamatória, Disfunção Orgânica

PACO<sub>2</sub>: Pressão parcial de CO<sub>2</sub>

PAM: Pressão arterial média

PAM\*: peptidilglicina monooxigenase

PAMP: *Pathogen associated molecular pattern*

PaO<sub>2</sub>: pressão parcial de oxigênio

PBS: Tampão fosfato salino

PCR: Proteína C Reativa

PCT: Procalcitonina

PD-1: *Programmed death -1*

PRR: Receptor de reconhecimento de padrões

qSOFA: *quick SOFA*

r: Coeficiente de correlação de Spearman

ROC: *Receiver Operating Characteristic Curve*

SIM: Registro nacional de mortalidade

SIRS: Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica

SNC: Sistema nervoso central

SOAP: *Sepsis Occurrence in Acutely III Patients*

SOFA: *Sequential Organ Failure Assessment*

SPREAD: *Sepsis Prevalence Assessment Database*

TCLE: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TLR: *toll like receptors*

TMB: 3, 3', 3, 5'- tetrametilbenzidina

TNF: Fator de necrose tumoral

UTI: Unidade de terapia intensiva

VPN: Valor preditivo negativo

VPP: Valor preditivo positivo

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO .....	14
2	REVISÃO DA LITERATURA .....	16
2.1	SEPSE.....	16
2.1.1	HISTÓRICO .....	16
2.1.2	DEFINIÇÃO .....	16
2.1.2.1	DEFINIÇÕES DE ACORDO COM ACCP/SCCM- 1991.....	16
2.1.2.2	DEFINIÇÕES DE ACORDO COM ACCP/SCCM-2001.....	19
2.1.2.3	SEPSIS 3.....	21
2.1.3	EPIDEMIOLOGIA.....	24
2.1.3.1	DADOS MUNDIAIS .....	24
2.1.3.2	DADOS BRASILEIROS.....	26
3	OBJETIVOS.....	40
3.1	GERAL.....	40
3.2	ESPECÍFICOS .....	40
4	MATERIAL E MÉTODOS .....	41
4.1	DELINEAMENTO DO ESTUDO E ASPECTOS ÉTICOS.....	41
4.2	CASUÍSTICA .....	42
4.2.1	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO .....	43
4.2.1.1	CRITÉRIOS PARA INCLUSÃO NO PROTOCOLO SEPSE.....	43
4.2.2	CRITÉRIOS DE REJEIÇÃO .....	43
4.2.3	PACIENTES EXCLUÍDOS .....	43
4.3	AMOSTRAS BIOLÓGICAS .....	44
4.4	PREPARO DO BANCO DE DADOS .....	44
4.5	DETERMINAÇÃO DA PROCALCITONINA .....	44
4.6	DETERMINAÇÃO DA INTERLEUCINA IL-10.....	46
4.7	DADOS CLÍNICOS E PARÂMETROS LABORATORIAIS.....	47
4.8	ANÁLISES ESTATÍSTICAS .....	48
5	RESULTADOS.....	49
5.1	CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA DOS PACIENTES DO ESTUDO .....	49
5.2	AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS PLASMÁTICOS DE MARCADORES INFLAMATÓRIOS.....	51
6	DISCUSSÃO .....	61
6.1	CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA DOS PACIENTES DO ESTUDO .....	61
6.2	AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS PLASMÁTICOS DE MARCADORES INFLAMATÓRIOS.....	65
7	CONCLUSÕES.....	72
8	REFERÊNCIAS .....	73

## 1 INTRODUÇÃO

A sepse é uma manifestação clínica frequente, que está associada a uma elevada taxa de morbimortalidade (SAMRAJ *et al.*,2013). Acomete pacientes de todas as faixas etárias, desde recém-nascidos a idosos, assim como imunocompetentes e imunossuprimidos. O reconhecimento precoce da sepse torna-se fundamental para obtenção de melhor prognóstico, assim como traz benefícios econômicos, sociais e de saúde para o hospital e para a sociedade de maneira geral (KOJIC D. *et al.*, 2015).

Vários estudos comprovaram que o início precoce da antibioticoterapia é capaz de reduzir significativamente a taxa de mortalidade associada à sepse, com consequente impacto na redução do desenvolvimento de resistência bacteriana e nos custos hospitalares (IAPICHINO *et al.*,2010; SCHUETZ *et al.*, 2011; HOHN *et al.*, 2013).

Na emergência hospitalar, vários são os casos de pacientes que chegam ao hospital com sintomas sugestivos de sepse, porém o quadro clínico não é específico o suficiente para garantir que se trata de uma inflamação sistêmica decorrente de infecção ou outras causas que não a infecciosa (LIU *et al.*,2015). A dificuldade em diagnosticar a sepse não se restringe apenas ao pronto socorro. Pacientes internados (unidades de internação ou unidades de terapia intensiva-UTI) são susceptíveis a desenvolver sepse decorrente de uma infecção hospitalar e, a mesma dificuldade em suspeitar e diagnosticar essa grave condição clínica está presente. Visto que os sintomas iniciais são extremamente inespecíficos e gerais, a utilização de biomarcadores laboratoriais que facilitem o diagnóstico precoce torna-se uma alternativa atraente e de grande implicação clínica para o corpo médico de um hospital.

Desta forma, estudar os biomarcadores para sepse é de extrema relevância para a conduta médica e para melhorar a saúde do paciente frente a um quadro grave de infecção. Além disso, os exames microbiológicos que comprovam a presença de microrganismos demoram no mínimo 24 horas para auxiliarem na conclusão diagnóstica, o que pode acarretar em um atraso na adoção de medidas emergenciais e uma duração prolongada da antibioticoterapia empírica. Ainda, os achados microbiológicos possuem baixa sensibilidade diagnóstica – aproximadamente 30 a 50% dos pacientes com sepse possuem hemocultura positiva e 70% das culturas de outros sítios infecciosos não possuem confirmação microbiológica - e existe, em determinadas situações, um grau de dificuldade em diferenciar colonização de infecção (CFM, 2015).

Estudos sobre biomarcadores em potenciais para a sepse são diversos e tem como principal objetivo o diagnóstico precoce dessa síndrome. A procalcitonina (PCT), um desses

marcadores, é bastante estudado, porém, grande parte dos estudos sobre a relação da sepse com esse biomarcador é realizada em países desenvolvidos, demonstrando as características sociais e de saúde daqueles países. Desse modo, um estudo que seja desenvolvido no Brasil é de grande relevância para avaliar o real impacto que esse biomarcador pode causar nos protocolos de sepse utilizados em nosso país. Em 2016, o Instituto Latino Americano de Sepse (ILAS), publicou o Relatório Nacional de Protocolos Gerenciados de Sepse com os dados que foram recolhidos, no período de 2005 a 2016, dos hospitais participantes. Foram inseridos 52.045 pacientes, 64,8% com sepse e 35,2% com choque séptico. A taxa de letalidade global foi de 46%, sendo que na rede pública, esse valor foi muito superior quando comparada à letalidade em instituições privadas, 58,5% e 34,5%, respectivamente (ILAS, 2016).

O presente trabalho tem como objetivo principal verificar o desempenho da PCT e da IL-10, que são marcadores ainda pouco utilizados na prática clínica e compará-los com outros marcadores inflamatórios clássicos, entre eles a proteína C reativa (PCR), contagem global de leucócitos e lactato. Os dados obtidos nesse estudo poderão ajudar na determinação de biomarcadores que possam auxiliar o diagnóstico precoce e preciso da sepse, além daqueles já existentes e empregados na rotina da emergência e nas unidades de internação. Por essa razão, desenvolver um estudo com dados locais permite um melhor entendimento sobre a sepse na nossa população, além de tornar as condutas mais direcionadas para auxiliar na criação e implementação dos protocolos assistenciais.

## **2 REVISÃO DA LITERATURA**

### **2.1 SEPSE**

#### **2.1.1 HISTÓRICO**

O termo “sepsis” deriva do grego antigo significando “carne podre ou putrefação” (VINCENT & ABRAHA, 2006). Apesar de não utilizar a palavra sepse, Hipócrates foi provavelmente o primeiro a descrever o curso clínico do choque séptico (GRUITHUISEN, 1814). Apenas em 1914, Hugo SchottMuller forneceu a primeira definição científica para o termo sepse como sendo “um estado causado por uma invasão microbiológica na corrente sanguínea a partir de uma fonte de infecção local, o que leva a sinais de doença sistêmica em órgãos remotos” (SCHOTTMUELLER, 1914). Baseado neste conceito, a sepse esteve sempre atrelada à necessidade de bacteremia.

Posteriormente, William Osler foi o pioneiro em reconhecer a importância da resposta imune do hospedeiro na sepse: “exceto em poucas ocasiões, o paciente parece morrer da resposta do organismo à infecção em vez da infecção”. Essa concepção que relaciona sepse à resposta imune do hospedeiro também representa um importante fator para o entendimento completo dessa complexa condição clínica (REINHART *et al.*, 2012).

#### **2.1.2 DEFINIÇÃO**

Durante muito tempo, vários termos foram utilizados para descrever o que hoje denominamos sepse. Utilizadas muitas vezes de maneira equivocada, essas designações estão em desuso e todas as etapas do processo fisiopatológico da sepse tiveram suas terminologias padronizadas. Dessa maneira, termos como septicemia e infecção generalizada não devem mais ser utilizados para se referirem a essa condição clínica tão importante e desafiadora para a medicina.

Sepse é uma síndrome fisiológica, patológica e com anormalidades bioquímicas e imunológicas induzidas por uma infecção.

##### **2.1.2.1 DEFINIÇÕES DE ACORDO COM ACCP/SCCM- 1991**

O consenso realizado em 1991 pelo *American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine* (ACCP/SCCM), em Chicago, estipulou uma série de conceitos relacionados à resposta inflamatória sistêmica à infecção, com o objetivo de estruturar as terminologias e a prática clínica, facilitando não apenas o diagnóstico precoce dessas

condições, mas também o desenvolvimento e a comparação de protocolos clínicos (BONE *et al.*, 1992).

De maneira geral, sepse é definida como uma resposta inflamatória sistêmica decorrente de um processo infeccioso. Entretanto, essa mesma resposta sistêmica pode ser causada por fatores não infecciosos, tais como trauma, isquemia, choque hemorrágico, pancreatite, queimadura entre outros.

Sendo assim, o consenso de 1991 define a Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS) como uma manifestação inflamatória generalizada frente a agressões ao organismo que podem ser de origem infecciosa ou não. A SIRS pode desencadear uma série de lesões ou manifestações clínicas, porém é necessária a presença de, pelo menos, dois dos seguintes critérios para classificar a SIRS:

- temperatura corporal acima de 38°C (febre) ou abaixo de 36°C (hipotermia),
- taquicardia: frequência cardíaca acima de 90 batimentos/minuto,
- taquipneia: frequência respiratória maior que 20 respirações/minuto ou pressão parcial de CO<sub>2</sub> <32mmHg,
- alterações na contagem global de leucócitos: acima de 12.000/mm<sup>3</sup> ou abaixo de 4.000/mm<sup>3</sup> ou com diferencial apresentando mais de 10% de bastonetes.

Quando a SIRS é decorrente de um processo infeccioso comprovado, sepse passa a ser o termo mais adequado para descrever esse conjunto de manifestações clínicas. Portanto, na presença de infecção, as manifestações clínicas descritas acima também fazem parte da sepse.

Quando a evolução do quadro clínico ocorre com hipoperfusão tecidual e disfunção orgânica tem-se a sepse grave. Segundo o Consenso Brasileiro de Sepse - Parte I, as disfunções orgânicas podem ser acidose metabólica, oligúria, alteração no nível de consciência ou hipotensão arterial que não necessita da utilização de vasopressores (Consenso Brasileiro de Sepse, 2004).

Em situações nas quais a hipotensão arterial não é revertida, mesmo após a reposição volêmica adequada com fluídos, por exemplo, cristalóide, diz-se que o paciente está em choque séptico. O choque séptico é caracterizado por uma falência circulatória aguda com persistente hipotensão, tornando-se necessário o uso de agentes vasopressores, como noradrenalina e dobutamina, para reverter o quadro. O choque séptico é uma síndrome clínica grave associada a uma elevada taxa de mortalidade (BONE *et al.*, 1992). A figura 1 ilustra a taxa de mortalidade geral (referente ao grupo de pacientes que apresentaram critérios SIRS,

porém não tiveram infecção) e a taxa de mortalidade associada à sepse para o espectro de evolução da sepse (Figura 1).

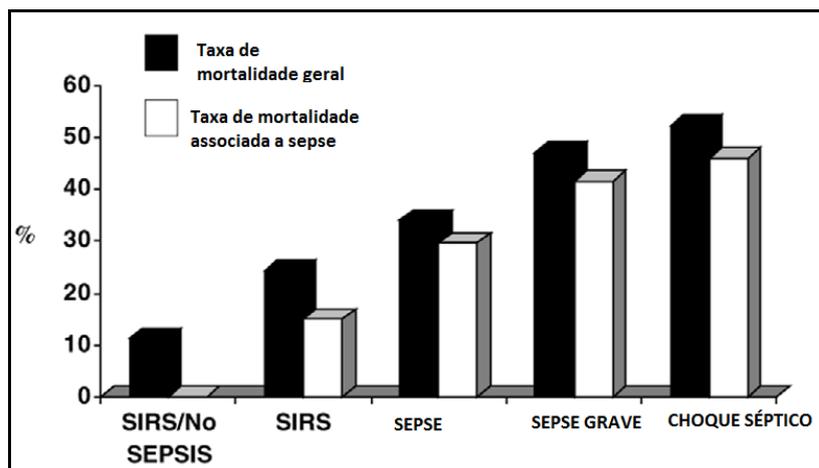
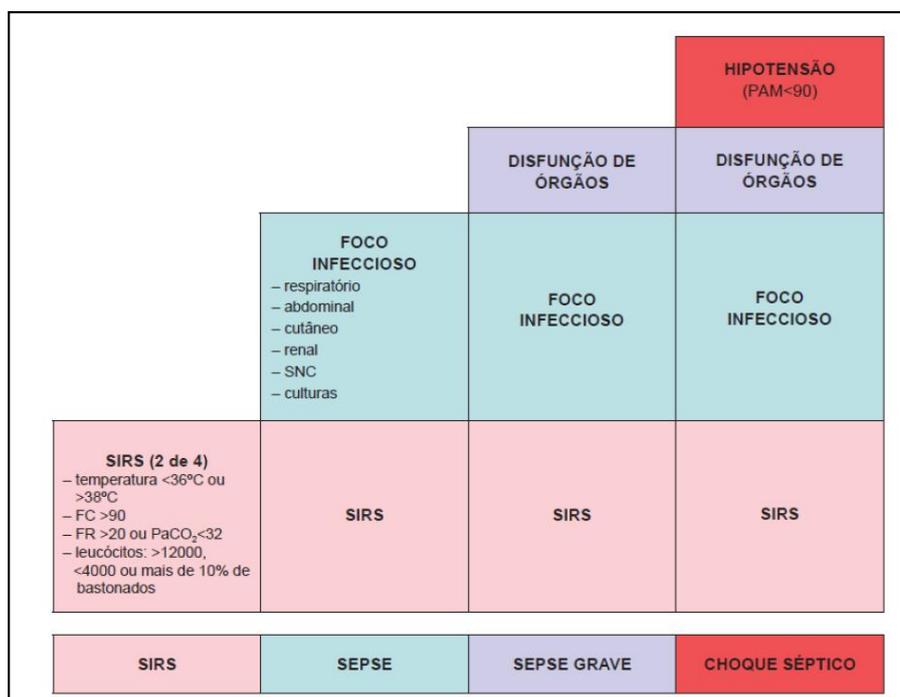


Figura 1: Taxa de mortalidade geral e taxa de mortalidade relacionada à sepse de acordo com os conceitos do ACCP/SCCM - 1991: progressivo aumento da mortalidade à medida que ocorre evolução da SIRS para choque séptico.

SIRS: Síndrome da resposta inflamatória sistêmica

Fonte: Adaptado de Silva *et al.*, 2004

De acordo com os critérios estipulados pelo ACCP/SCCM - 1991 pode-se caracterizar a resposta inflamatória relacionada à sepse como um espectro progressivo e contínuo de gravidade, no qual o organismo, ao tentar combater a infecção, pode, se não houver tratamento, entrar em falência de múltiplos órgãos (Figura 2).



*Figura 2: Definições de SIRS, sepse, sepse grave e choque séptico segundo ACCP/ SCCM – 1991.*

Legenda: SIRS: Síndrome da resposta inflamatória sistêmica; FC: frequência cardíaca; FR: frequência respiratória; PACO<sub>2</sub>: pressão parcial de CO<sub>2</sub>; SNC: Sistema nervoso central; PAM: pressão arterial média

Fonte: HENKIN et. al, 2009

### **2.1.2.2 DEFINIÇÕES DE ACORDO COM ACCP/SCCM-2001**

Os conceitos definidos em 1991 foram alvos de algumas críticas devido à sua elevada sensibilidade e baixa especificidade. Em muitas situações médicas, como politrauma ou grandes cirurgias, é difícil diferenciar entre SIRS e sepse visto que, nessas condições, é comum a presença dos sinais de SIRS e ausência de processo infeccioso. Por outro lado, também pode ocorrer disfunção orgânica e até mesmo choque na ausência de sinais SIRS, principalmente entre idosos e imunossuprimidos (HENKIN *et al.*, 2009).

Na tentativa de melhorar os conceitos relacionados à sepse, em 2001, em Washington, o ACCP/SCCM, realizou o consenso ACCP/SCCM – 2001.

Com o objetivo de melhorar a sensibilidade e a especificidade das definições já existentes, foram incluídos alguns sinais e sintomas frequentemente encontrados nos pacientes com sepse (LEVY *et al.*, 2003). Segundo o consenso ACCP/SCCM – 2001, sepse passa a ser definida como a presença de uma infecção suspeita ou documentada em associação com alguma das variáveis citadas no quadro 1 a seguir.

*Quadro 1: Critérios diagnósticos para sepse segundo ACCP/SCCM – 2001*

<p><b>Sepse:</b> Presença de Infecção, documentada ou suspeita, e algumas das seguintes variáveis:</p> <p><b>Variáveis gerais</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Febre e hipotermia</li> <li>- Taquicardia</li> <li>- Taquipnéia</li> <li>- Alteração do estado mental</li> <li>- Edema ou balanço hídrico positivo</li> <li>- Hiperglicemia</li> </ul> <p><b>Variáveis inflamatórias</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Leucocitose, leucopenia ou desvio à esquerda</li> <li>- Elevação da procalcitonina ou proteína C reativa</li> </ul> <p><b>Variáveis hemodinâmicas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hipotensão arterial</li> <li>- Saturação venosa baixa</li> <li>- Débito cardíaco aumentado</li> </ul> <p><b>Variáveis de disfunção orgânica</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hipoxemia</li> <li>- Redução do débito urinário ou elevação da creatinina</li> <li>- Alteração da coagulação ou plaquetopenia</li> <li>- Intolerância à dieta (alteração da motilidade intestinal)</li> <li>- Alteração da função hepática (aumento de bilirrubina)</li> </ul> <p><b>Variáveis de perfusão tecidual</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hiperlactatemia</li> <li>- Diminuição do enchimento capilar ou livedos</li> </ul>
---

*Fonte: CFM, 2015*

Nesse mesmo consenso também foi proposto o sistema P.I.R.O, sigla derivada do inglês que significa P (predisposição) - “*predisposition*”, I (infecção) - “*infection*”, R (resposta inflamatória) - “*inflammatory response*”, O (disfunção orgânica) - “*organ disfunction*”. Seu objetivo consiste em classificar o paciente quanto aos seus fatores predisponentes, a resposta ao microrganismo e a disfunção orgânica causada em função dessa agressão, ocasionando uma classificação mais direcionada à resposta inflamatória desencadeada pelo indivíduo (Consenso Brasileiro de Sepse, 2004).

Entretanto, apesar das sugestões realizadas em 2001, os conceitos propostos em 1991 foram os mais utilizados tanto na prática médica quanto em termos científicos durante muitos anos. Apenas em 2016 houve atualização nas definições da sepse, com a chegada do consenso SEPSIS 3.

### 2.1.2.3 SEPSIS 3

A necessidade de atualizar os conceitos relacionados à sepse, suas características fisiopatológicas, imunológicas e aprofundar o conhecimento sobre o tema, que estavam em uso por mais de duas décadas, fez com que a “*European Society of Intensive Care Medicine*” e a “*Society of Critical Care Medicine*” reunissem uma força tarefa composta por diferentes profissionais com experiência em diversos assuntos relacionados à sepse. Em março de 2016 as novas definições e os critérios clínicos relacionados à sepse foram publicados e endossados por 31 sociedades internacionais (SINGER, *et al.*, 2016). Esses novos conceitos passaram a ser denominados SEPSIS 3.

Sepse passa a ser definida como a presença de uma disfunção orgânica ameaçadora à vida causada por uma resposta desregulada do organismo frente à infecção. Esta nova definição tenta enfatizar a ruptura da homeostasia na resposta do hospedeiro, a letalidade consideravelmente superior à infecção e a necessidade de um diagnóstico precoce (SINGER, *et al.*, 2016). Nesse contexto a sepse relaciona-se com uma fisiopatologia mais complexa, pois a nova definição está atrelada a uma disfunção ameaçadora à vida. O termo “sepse severa”, portanto, deixa de existir, por ser considerado supérfluo ou inadequado.

A disfunção ameaçadora à vida, fundamental para a definição de sepse, passa a ser identificada como um aumento agudo de dois ou mais pontos no score *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA), consequente à presença de uma infecção (SINGER, *et al.*, 2016).

O score SOFA foi criado em 1996 por Jean Loui Vincent e colaboradores com o objetivo de descrever individualmente a disfunção e falência orgânica (VINCENTE *et al.*, 1996). Inicialmente, o score estava relacionado especificamente a pacientes sépticos e descrevia quantitativa e objetivamente o grau de disfunção orgânica ao longo do tempo, bem como avaliava a mortalidade desses pacientes UTI (MINNE, *et al.*, 2008). Posteriormente, percebeu-se que o uso deste método poderia ser ampliado para pacientes não sépticos e desde então o score SOFA vem sendo utilizado nas UTI's para descrever a gravidade dos pacientes internados. O cálculo do score SOFA leva em consideração o grau de disfunção de seis sistemas orgânicos: cardiovascular, respiratório, hematológico, hepático, renal e neurológico. Cada sistema é então avaliado através de parâmetros clínicos ou laboratoriais simples e facilmente disponíveis. Esses critérios são pontuados de 1 a 4 e quanto maior o score total obtido, maior a disfunção orgânica e pior o prognóstico para o paciente, conforme Tabela 1 (MINNE, *et al.*, 2008).

Tabela 1: Sequential Organ Failure Assessment – Score SOFA

SOFA score	0	1	2	3	4
Respiração: PaO <sub>2</sub> / FiO <sub>2</sub> (a)	>400	<400	<300	<200 (a)	<100
Coagulação: Plaquetas 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	>150	<150	<100	<50	<20
Cardiovascular: Hipotensão (b)	PAM > 70	PAM < 70	Dopamina ≤5 ou Dobutamina, qualquer dose	Dopamina >5 ou Epinefrina ≤0.1 ou Norepinefrina ≤0.1	Dopamina >15 ou Epinefrina >0.1 ou Norepinefrina >0.1
Fígado: bilirrubina mg/dL	<1.2	1.2 - 1.9	2.0 - 5.9	6.0 - 11.9	>12.0
SNC: escala de coma de Glasgow	>14	13 - 14	10 - 12	6 - 9	<6
Renal: creatinina ou débito urinário	<1.2	1.2 - 1.9	2.0 - 3.4	3.5 - 4.9 <500	>5 ou <200

FiO<sub>2</sub>: Fração inspirada de O<sub>2</sub>; PAM: pressão arterial média (PAM= [(2 x pressão diastólica) + pressão sistólica]/3); PaO<sub>2</sub>: pressão parcial de oxigênio; SNC: Sistema Nervoso Central

a: Com suporte ventilatório

b : Doses de catecolaminas são dadas como µg/kg/min por pelo menos 1 hora

Fonte: SAMPAIO, *et al.*, 2005

Apesar de ser um score rotineiramente utilizado nas unidades de terapia intensiva, o cálculo do SOFA pode tornar-se inviável na prática médica, pois em muitas situações os dados necessários não estão disponíveis ocasionando um atraso no reconhecimento de um paciente com sepse. Visando contornar essa limitação prática, o SEPSIS 3 descreveu o *quick* SOFA (qSOFA) (MARIK & TAEB, 2017). O qSOFA é um score simples que deve ser utilizado à beira do leito do paciente, que tem como objetivo prever de maneira rápida e simples os pacientes que estão em maior risco de morte. Os critérios que compõe o qSOFA são:

- pressão sistólica menor ou igual a 100mmHg
- frequência respiratória maior que 22 respirações/minuto
- alteração do status mental

O score, que deve ser utilizado como triagem, varia de 0 a 3 pontos, sendo que a presença de dois critérios classifica o paciente como qSOFA positivo e serve como alerta para a equipe de cuidados que deve intensificar as ações de suporte ao paciente (SINGER, *et al.*, 2016).

O choque séptico é definido como uma subcategoria da sepse na qual as anormalidades circulatórias e do metabolismo celular são tão intensas que ocorre um aumento expressivo na mortalidade dos pacientes. Por unanimidade, o choque séptico é considerado uma condição clínica extremamente grave e, por esse motivo, deve ser reconhecida precocemente. O paciente em choque séptico apresenta uma hipotensão persistente que requer o uso de agentes vasopressores e lactato sérico aumentado  $>2\text{mmol/L}$  ( $18\text{ng/dL}$ ). O acréscimo da hiperlactatemia como um dos critérios para o diagnóstico do choque reflete o conceito de anormalidades circulatórias e do metabolismo e, conjuntamente com a hipotensão, podem estar relacionadas a um aumento de 40% na taxa de mortalidade hospitalar (SINGER, *et al.*, 2016). O quadro 2 a seguir resume as mudanças realizadas no conceito da sepse.

*Quadro 2: Comparativo entre os conceitos de sepse*

	<b>ACCP/SCCM- 1991/2001</b>	<b>Sepsis 3</b>
Sepse	Infecção associada a presença de 2/4 critérios SIRS	Infecção associada a uma variação de dois pontos ou mais no score SOFA
Sepse grave	Quadro de sepse associado a presença de disfunção orgânica	Categoria deixa de existir
Choque séptico	Quadro de sepse grave associado a hipotensão persistente	Quadro de sepse associado a hipotensão com uso de agentes vasopressores e lactato sérico $>2\text{ mmol/L}$

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

SIRS: Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica

SOFA: Sequential Organ Failure Assessment

Fonte: Dados da autora, 2017

O terceiro consenso, que definiu os conceitos explicitados nessa seção, também desenvolveu um algoritmo orientando sobre como identificar precocemente pacientes em sepse ou choque séptico, conforme Figura 3.

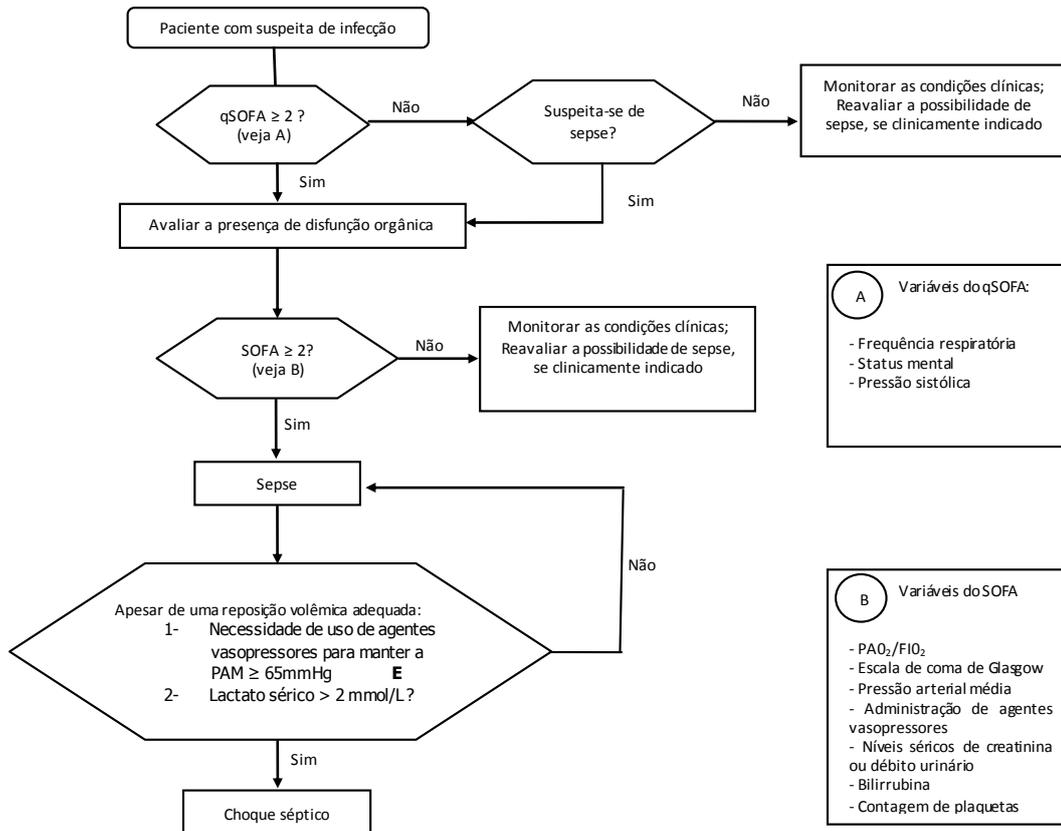


Figura 3: Algoritmo para identificar pacientes em sepse ou choque séptico

qSOFA : quick SOFA; PAM: pressão arterial média; SOFA: *Sequential Organ Failure Assessment*; PA<sub>O<sub>2</sub></sub>/FI<sub>O<sub>2</sub></sub>: Pressão Parcial de O<sub>2</sub>/ Fração inspirada de O<sub>2</sub>

Fonte: Adaptado de SINGER, 2016.

## 2.1.3 EPIDEMIOLOGIA

### 2.1.3.1 DADOS MUNDIAIS

Durante os últimos cem anos houve grandes mudanças na epidemiologia da sepse (VINCENT & ABRAHAM, 2006), que infelizmente tem suas taxas de incidência aumentadas com o passar dos anos. Considerada um problema de saúde pública mundial, a sepse está entre uma das principais causas de morte em hospitais públicos e, pacientes que sobreviveram à sepse possuem maior risco de lesão física ou cognitiva, assim como duas vezes mais chances de morte nos próximos cinco anos se comparados a pacientes de um grupo controle (HALL *et al.*, 2011, REINHART *et al.*, 2012). A sepse e o choque séptico afetam milhões de pessoas ao redor do mundo ocasionando a morte de um entre quatro afetados por essas condições (RHODES *et al.*, 2017).

O estudo de Hall e colaboradores, 2011 demonstrou que nos Estados Unidos (EUA) o número de internações por sepse aumentou de 326.000 em 2000 para 727.000 em 2008, com

uma taxa duas vezes maior: de 11,6 para 24 a cada 100.00 habitantes. Já nos casos de internações com episódios de sepse (seja em pacientes hospitalizados por sepse ou que possuíam outra doença de base e acabaram desenvolvendo sepse durante a admissão ou internação) o aumento foi de 70% com uma taxa saltando de 22,1 em 2000 para 37,7 em 2008. Em 2009, a sepse foi a sexta principal causa de internação e a condição clínica mais cara tratada nos hospitais americanos, representando um custo total aproximado, com sepse como principal diagnóstico, de 15,4 bilhões de dólares ou 4,3% do custo total dos hospitais nos EUA (ELIXHAUSER *et al.*, 2011). O número de casos nesse país já excede os 750.000 por ano e estudos mais recentes demonstraram aumento nessa incidência (ANGUS *et al.*, 2013).

O aumento na incidência de casos de sepse também foi encontrado na Europa, conforme demonstrou o estudo *Sepsis Occurrence in Acutely III Patients* (SOAP), no qual 35% dos pacientes internados na UTI tiveram sepse em algum momento durante a internação. O estudo SOAP foi conduzido em 198 unidades de terapia intensiva de 24 países europeus durante o mês de maio de 2002, com o objetivo de definir a incidência de sepse e descrever as características desses pacientes (VINCENT *et al.*, 2006, VINCENT & ABRAHAM, 2006).

Em 2013, Pavon e colaboradores realizaram um estudo multicêntrico com 14 unidades de terapia intensiva francesas totalizando 10.941 pacientes, dos quais 1.495 tiveram choque séptico (13,7%). A mortalidade relacionada à sepse, na UTI e hospitalar, foi de 39,4% e 48,6%, respectivamente.

Extrapolando as taxas de incidência dos EUA, que são semelhantes para outros países, demonstrou-se uma taxa de incidência global aproximada de 19 milhões de casos por ano no mundo. Porém, a incidência verdadeira é presumivelmente maior (ANGUS *et al.*, 2013).

Mesmo com um aumento mundial na incidência da sepse, a taxa de mortalidade vem sofrendo uma redução discreta, apesar de ainda ser considerada bastante elevada. Esse fato deve-se, de maneira geral, à adoção das medidas propostas pelo *Surviving Sepsis Campaign*, pela maior compreensão da equipe médica da necessidade de um diagnóstico precoce e pela evolução nos cuidados da terapia intensiva, incluindo o maior sucesso da antibioticoterapia. Com o melhor manejo do paciente séptico percebeu-se um leve declínio na taxa de mortalidade da sepse de 37% para 30% (FAIX, 2013).

Levando-se em consideração a elevada taxa de mortalidade mundial da sepse, que está em torno de seis milhões ao ano, a Assembleia Mundial de Saúde e a Organização Mundial de Saúde (OMS) passaram a considerar a sepse uma prioridade de saúde global. Através de uma resolução publicada em maio de 2017, os 194 países membros das Nações Unidas são estimulados a implantar medidas apropriadas para reduzir os danos à saúde e os impactos

econômicos causados pela sepse. Essa resolução visa melhorar, prevenir e diagnosticar a sepse, sendo vista como um importante marco na luta global contra a sepse (EB 140.R5, 2017). A OMS alocou 4,6 milhões de dólares para ajudar a implementar sua resolução sobre sepse. A diretora geral da OMS, Dr. Margaret Chan, disse a respeito da nova resolução:

“A sepse adquirida na comunidade e a adquirida nos serviços de saúde representam um enorme fardo global que foi estimado em 31 milhões de casos a cada ano, dos quais seis milhões resultaram em morte. Um em cada dez pacientes em todo o mundo adquire uma infecção associada aos cuidados de saúde que muitas vezes se manifesta com condições de sepse. Eu elogio os Estados membros pelo conteúdo da resolução sobre sepse que apontam para ações-chave que precisam ser tomadas para reverter essas estatísticas chocantes”.

### **2.1.3.2 DADOS BRASILEIROS**

Os números reais de ocorrência de sepse no Brasil ainda são desconhecidos e, provavelmente, as estimativas atuais ainda são subestimadas, visto que a sepse não é uma síndrome de notificação compulsória e que em muitas instituições não existe um manejo adequado dessa condição. O livro “Sepse: um problema de saúde pública”, publicado pelo Conselho Federal de Medicina em 2015, estima que no Brasil ocorram aproximadamente 600 mil novos casos de sepse por ano, sendo que as complicações decorrentes desse quadro representaram 16,5% das causas de atestado de óbito em 2010. A mortalidade nas UTI’s brasileiras está em torno de 55% e gera um custo anual de aproximadamente R\$ 17 bilhões ao sistema hospitalar (CFM, 2015).

Em um estudo conduzido por SILVA *et al.*, 2004, denominado BASES (*Brazilian Sepsis Epidemiological Study*) no período de maio de 2001 a janeiro de 2002, em duas regiões diferentes do Brasil, 1.383 pacientes, provenientes de cinco UTI’s, foram distribuídos em dois grupos: os que estiveram internados na UTI por menos de 24 horas e os que ficaram internados por mais de 24 horas. Os resultados mostraram que no segundo grupo a incidência de sepse grave e choque séptico foi de 27% e 23%, respectivamente. A taxa de mortalidade de pacientes com SIRS, sepse, sepse grave e choque séptico foi de 24,2%, 33,9%, 46,9% e 52,2%, respectivamente.

Em 2014, Taniguchi e colaboradores desenvolveram um estudo para avaliar a taxa de sepse associada à mortalidade. Avaliando retrospectivamente os dados obtidos do sistema eletrônico de registro nacional de mortalidade (SIM) foram obtidas as causas de morte, dentre elas as causadas por sepse, baseadas na Classificação Internacional de Doenças (CID-10). Durante o período do estudo, o número de registros de morte aumentou de 982.294 em 2002 para 1.133.761 em 2010. Assim como a porcentagem de mortes associadas à sepse e mortes potencialmente associadas à sepse elevou-se de 9,77% do total em 2002 para 16,46% em

2010, o que equivale a um aumento linear de 3,5 mortes/100.000 habitantes por ano. Quando as taxas de morte por sepse foram avaliadas baseadas na idade, dois picos de ocorrência foram observados: na primeira infância e entre os idosos. Os dados também demonstraram que a maior parte dos casos de morte por sepse ocorreram no ambiente hospitalar.

O Instituto Latino Americano de Sepse (ILAS) conduziu um estudo multicêntrico no Brasil, em 2013, denominado SPREAD - *Sepsis Prevalence Assessment Database*, para avaliar a prevalência e a letalidade da sepse nas UTI's brasileiras. Apesar de ainda não ter sido publicado, uma prévia dos dados já foi fornecida. No estudo, uma coorte retrospectiva de um único dia, foram avaliadas 229 instituições que possuíam 794 pacientes internados com sepse grave ou choque séptico, demonstrando uma taxa de internação de 29,6%, o que corresponde a ocupação de um terço dos leitos de UTI com esses pacientes. A taxa de mortalidade nacional calculada foi de 55%, variando entre as regiões do país da seguinte maneira: Centro-Oeste: 70%, Nordeste: 58,3%, Sul: 57,8%, Norte: 57,4% e Sudeste 51,2%.

Em Janeiro de 2016 foi publicado o Relatório Nacional dos Protocolos Gerenciados de Sepse, referentes aos dados colhidos pelo ILAS entre 2005 e 2015. Participaram desse estudo 119 centros (privados e públicos) totalizando 32.693 pacientes. A taxa de letalidade obtida por gravidade e por local de desenvolvimento foi de 29,6% para sepse grave e de 63,5% para choque séptico, sendo que a mortalidade em hospitais públicos (57%) é quase duas vezes maior que em hospitais da rede privada (32,9%). Esses dados mostraram que a sepse é um problema de saúde pública e que precisa ser melhor gerenciada pela rede de saúde brasileira (ILAS,2016). A tabela 2 resume os dados de taxa de letalidade apresentados no último relatório nacional de sepse, no Brasil, para o ano de 2016.

*Tabela 2: Taxa de letalidade por gravidade e local de desenvolvimento no Brasil*

	<b>Dados Brasil Hospitais públicos (n=12629)</b>	<b>Dados Brasil Hospitais privados (n=20064)</b>	<b>Dados Brasil (ILAS 2005-2015) (n=32693)</b>
<b>Gravidade</b>			
Sepse grave	3029/6879 (44,0%)	3048/13663 (22,3%)	6077/20542 (29,6%)
Choque séptico	4169/5750 (72,5%)	3547/6401 (55,4%)	7716/12151 (63,5%)
<b>Local de desenvolvimento</b>			
Pronto socorro	3181/5995 (53,1%)	3005/11669 (25,8%)	6186/17664 (35,0%)
Unidade regular	2934/4911 (59,7%)	2071/5586 (37,1%)	5005/10497 (47,7%)
UTI	1080/1719 (62,8%)	1518/2808 (54,1)	2598/4527 (57,4%)
	<b>7195/12625</b>	<b>6594/20063</b>	<b>13789/32688</b>
<b>Global</b>	<b>(57,0%)</b>	<b>(32,9%)</b>	<b>(42,2%)</b>

*ILAS: Instituto Latino Americano de Sepse; UTI: Unidade de Terapia Intensiva.*

Fonte: Relatório Nacional dos Protocolos Gerenciados de Sepse, 2016.

### 2.1.4 FISIOPATOLOGIA

A fisiopatologia da sepse é complexa e até o momento não está completamente elucidada, porém sabe-se que durante a sepse ocorrem danos a órgãos vitais em nível molecular, celular e nos sistemas orgânicos (GOTTS & MATTHAY, 2016). Um fator determinante para a progressão da sepse é a relação entre os microrganismos causadores da infecção e o hospedeiro. Dentre os fatores relacionados aos patógenos pode-se citar a carga bacteriana e a virulência; os relacionados ao hospedeiro, as características genéticas e a presença de doenças coexistentes (ANGUS *et al.*, 2013).

De maneira geral, a resposta imune do hospedeiro varia juntamente com o curso clínico da doença e passa por fases pró-inflamatória e antiinflamatória. Na primeira, ocorre uma tentativa do organismo em eliminar o agente invasor, mas também tem como efeito colateral o dano tecidual nos casos mais avançados da doença. Já a fase antiinflamatória é a responsável por manter a infecção localizada ao sítio infeccioso (ANGUS *et al.*, 2013). O ideal é que ocorra o equilíbrio entre essas duas fases para que a infecção seja combatida e restrita, sem ocasionar danos sistêmicos ao hospedeiro. A Figura 4 ilustra um dos mecanismos de resposta imune do hospedeiro na sepse.

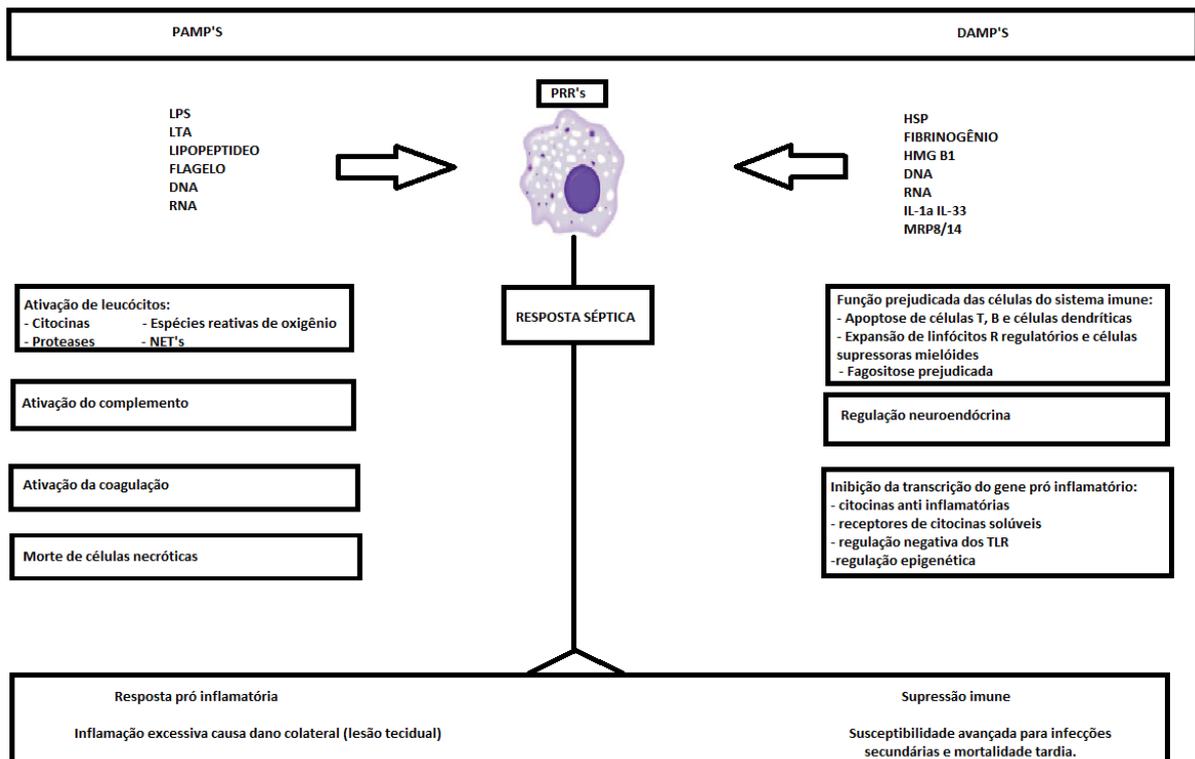


Figura 4: Resposta imune do hospedeiro na sepse. A resposta do hospedeiro à sepse é caracterizada por respostas inflamatórias e anti-inflamatórias. A inflamação exacerbada culmina com dano tecidual e a morte de células necróticas, o que resulta na liberação de

*DAMP's que podem perpetuar a continuidade da inflamação. A inflamação é aumentada pela ativação de leucócitos, do complemento e da coagulação. A resposta imune supressiva antiinflamatória depende da função prejudicada das células do sistema imune, da regulação neuroendócrina e da inibição da transcrição de genes pró-inflamatórios. A direção, extensão e duração da resposta séptica são determinadas por fatores tanto do hospedeiro quanto do patógeno.*

*Legenda: PAMP's: padrões moleculares associados a patógenos; DAMP's: padrões moleculares associados ao dano; PRR: receptores de reconhecimento de padrões; LPS: lipopolissacarídeo; LTA: ácido lipotecóico; HSP: proteína do choque térmico; HMGB-1: proteína do grupo 1 de alta mobilidade; IL-1a: interleucina 1a; IL-33: interleucina 33; MRP8/14: proteína 8/14 relacionada ao fator inibidor da migração; NET's: armadilhas extracelulares de neutrófilos; TLR: receptores do tipo toll (transmembrana).  
Fonte: Adaptado de Wiersinga et al., 2014*

A resposta à presença do microrganismo ocorre inicialmente com a ativação da imunidade inata. O reconhecimento dos padrões moleculares associados a patógenos (PAMP's: *pathogen associated molecular pattern*) é realizado por receptores do hospedeiro, principalmente os receptores semelhantes a toll (TLR: *toll like receptors*). O peptídeo glicano de bactérias Gram positivas é reconhecido pelo TLR do tipo 2, enquanto o lipopolissacarídeo (LPS) das Gram negativas pelo TLR tipo 4 (HENKIN *et al.*, 2009). A ativação desses receptores na superfície de macrófagos ocasiona aumento na transcrição de genes relacionados à inflamação e liberação de citocinas pró-inflamatórias com o início da imunidade inata, podendo-se citar: fator de necrose tumoral (TNF-), interleucina 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), interleucina 2 (IL-2), interleucina 6 (IL-6) e interleucina 8 (IL-8).

Paralelamente à resposta pró-inflamatória, ocorre produção de citocinas antiinflamatórias com o objetivo de evitar e/ou modular a exacerbação da resposta imune. A principal citocina liberada é a interleucina 10 (IL-10), que é produzida por macrófagos e clones de células T e tem função moduladora da resposta pró-inflamatória (MURAILLE & LEO, 1998). Essa desaceleração da resposta imune é conhecida como síndrome da resposta antiinflamatória compensatória (CARS: *compensatory anti inflammatory response syndrome*) que geralmente é subsequente a hiperinflamação (BONE *et al.*, 1998). A Figura 5 ilustra as fases da sepse.

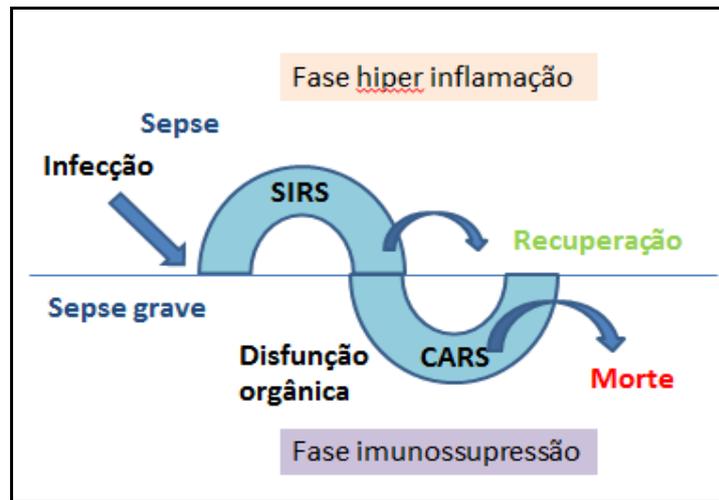


Figura 5: Fases da sepse: A sepse pode ser dividida em duas fases: após a infecção, a fase de hiperinflamação é caracterizada pelos sinais e sintomas da SIRS. Esta fase pode se resolver ou o paciente pode evoluir para a sepse grave. Este período é marcado pela CARS com múltiplas disfunções orgânicas. Nessa situação, o paciente pode se recuperar ou evoluir para óbito.

Legenda: SIRS: Síndrome da resposta inflamatória sistêmica; CARS: síndrome da resposta antiinflamatória compensatória (CARS: *compensatory anti inflammatory response syndrome*). Fonte: Adaptado de Faix, 2013.

A imunidade adaptativa também é importante na sepse e geralmente está presente na fase tardia dessa síndrome. Seu início ocorre com a fagocitose de células necróticas ou de bactérias levando à diferenciação dos linfócitos T em Th2 ou Th1, respectivamente. Também ocorre a ativação de linfócitos B com a produção e liberação de imunoglobulinas (HENKIN *et al.*, 2009).

A disfunção de múltiplos órgãos (DMO) é caracterizada pela deterioração aguda da função de dois ou mais órgãos e é considerada a causa mais comum de morte em pacientes com sepse. Dentre os órgãos habitualmente afetados destacam-se o fígado, pulmões, rins e coração (incluindo todo o sistema cardiovascular) (CONSENSO BRASILEIRO DE SEPSE, 2004). Várias são as alterações que culminam com a disfunção dos órgãos, mas basicamente elas podem ser resumidas em modificações celulares/metabólicas e circulatórias, incluindo a circulação sistêmica e a microcirculação (CFM, 2015).

Durante as fases mais avançadas da sepse, o metabolismo celular é inadequado ocasionando defeito na produção de energia. Essa produção ineficaz de energia pode ser devida a menor disponibilidade de oxigênio para as células ou devida a alguma alteração intrínseca no funcionamento da mitocôndria. O menor aporte do oxigênio celular é justificado

pelo conjunto da hipotensão arterial e da diminuição do débito cardíaco (Consenso Brasileiro de Sepsis, 2004).

### 2.1.5 BIOMARCADORES

O diagnóstico precoce da sepsis, assim como seu tratamento correto e direcionado são um dos objetivos da Campanha Internacional de Sobrevida à Sepsis, aliados à redução na taxa de mortalidade (RIEDEL *et al.*, 2011).

Para tal, é de fundamental importância diferenciar a sepsis de outras condições inflamatórias sistêmicas não infecciosas. Entretanto, esta necessidade tem se tornado um desafio à medida que os sinais e sintomas clínicos são similares entre essas diferentes condições, tais como febre e leucocitose, que apresentam baixas sensibilidade e especificidade (RIEDEL *et al.*, 2011, e HAUSFATER *et al.*, 2007).

O exame microbiológico, considerado padrão ouro para o diagnóstico de uma infecção, apesar de extremamente importante, demora em torno de 24-48 horas (após a coleta da amostra) para obtenção do resultado, fato este que vai contra os princípios de que na sepsis o tempo de diagnóstico é crucial e pode representar uma ameaça à vida. Além disso, dados demonstram que em 25% a 50% dos pacientes com sepsis não é possível isolar o agente patogênico (TAEB *et al.*, 2017). O diagnóstico tardio pode resultar no atraso na adoção de medidas terapêuticas de manutenção da vida ou no uso indiscriminado e desnecessário de antibióticos (REINHART *et al.*, 2012).

Em virtude de uma rapidez diagnóstica e do melhor manejo clínico da sepsis, vários biomarcadores estão sendo utilizados e/ou estudados. Marcadores da fase aguda da inflamação, como a PCR e a PCT são, atualmente, os mais utilizados no diagnóstico e manejo dos pacientes. As citocinas pró-inflamatórias TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6 e os biomarcadores da coagulação também são alvos de estudos como potenciais biomarcadores de diagnóstico e monitoramento de pacientes com sepsis. (HATHERILL *et al.*, 1999; SAMRAJ *et al.*, 2013; LIU *et al.*, 2015; KOJIC *et al.*, 2015). A Figura 6 ilustra potenciais biomarcadores da sepsis.

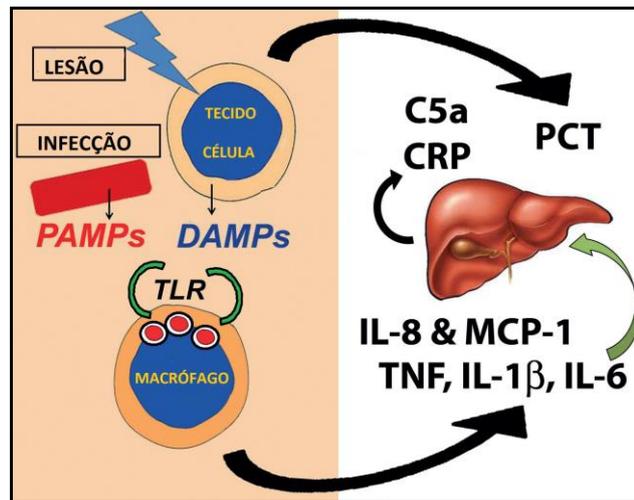


Figura 6: Potenciais biomarcadores para a sepse. PAMP's de agentes invasores ou DAMP's provenientes de lesão celular são reconhecidos por receptores nos macrófagos. Esta interação resulta na liberação de citocinas pró- inflamatórias. A IL-6 estimula o fígado a sintetizar PCR e proteínas do complemento. Várias células do organismo passam a sintetizar PCT em resposta tanto à infecção quanto à lesão tecidual.

Legenda: PCT: procalcitonina; PCR: proteína C reativa; IL-1 $\beta$ : interleucina 1 $\beta$ ; TNF: fator de necrose tumoral; IL-6: interleucina 6; IL-8: interleucina 8; MCP-1: proteína quimioatrativa de monócitos; PAMP's: padrões moleculares associados a patógenos; DAMP's: padrões moleculares associados ao dano; TLR: receptores semelhantes a toll.

Fonte: Adaptado de Faix, 2013.

### 2.1.5.1 PROCALCITONINA

A PCT é um precursor do hormônio calcitonina, produzida em condições normais pelas células C da tireoide. (SILVA, 2005). É uma proteína composta por 116 aminoácidos com um peso molecular de 13kDa, que ainda não possui sua função biológica completamente elucidada (Figura 7). Durante infecções sistêmicas, o gene da calcitonina é estimulado e a síntese de PCT ocorre em outras células que não as tireoidianas (SILVA, 2005), como, por exemplo, em células parenquimatosas (SCHUETZ *et al.*, 2011), incluindo o tecido adiposo. Importante ressaltar que os estímulos para a produção de PCT de origem tireoidiana e inflamatória são diferentes. A PCT não relacionada ao processo inflamatório é estimulada por níveis séricos de cálcio elevado, glucagon, corticoide, gastrina, entre outros e inibido por somatostatina e vitamina D (CASTRO & SILVA, 2012).

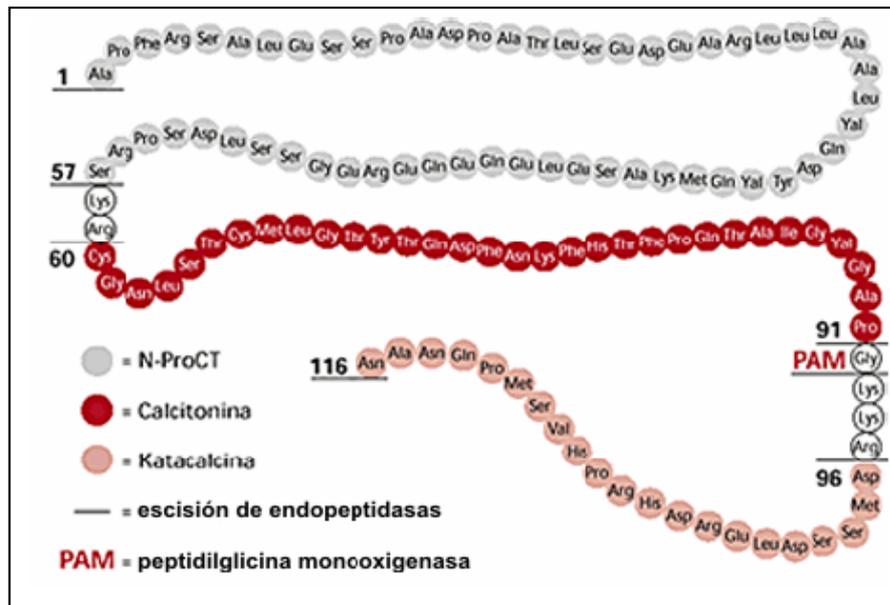


Figura 7: Estrutura da procalcitonina. Molécula proteica composta por 116 aminoácidos. Legenda: N-ProCT: N-procalcitonina; PAM\*: peptidilglicina monooxigenase; 1: início da estrutura; 116: final da estrutura; 57, 60, 91 e 96: pontos de clivagem por endopeptidasas. Em cinza claro: N-ProCT; em vermelho: calcitonina; em rosa: catabolcina.

Fonte: <http://ddcnovasperspectivas.blogspot.com.br/2015/05/procalcitonina.html>

O estímulo sinérgico para a produção de PCT se deve à liberação de mediadores inflamatórios, secundária à resposta imune do hospedeiro (IL-6, TNF- e IL-1), produtos bacterianos (lipopolissacarídeos e ácido lipotecóico) e células necróticas do organismo (SCHUETZ *et al.*, 2011). O interferon gama (IFN- $\gamma$ ) atua como um potente inibidor da IL-1 e é um agente importante na defesa contra infecções virais, fato este que poderia justificar os níveis menores de PCT em infecções por vírus (CASTRO & SILVA, 2012).

Os primeiros estudos que demonstram uma relação entre os níveis elevados de PCT e a infecção bacteriana sistêmica foram realizados no início de década de 90 e desde então a PCT tornou-se um alvo importante e muito estudado para o diagnóstico precoce da sepse (REINHART *et al.*, 2012; FAIX, 2013).

Com uma cinética mais favorável, a PCT possui maior sensibilidade e especificidade se comparada à PCR. Sua concentração eleva-se com 4 a 12 horas após o estímulo e seus níveis circulantes caem pela metade diariamente em resposta ao controle da infecção, seja pelo sistema imune, seja pelo uso de antibióticos (REINHART *et al.*, 2012). Sabe-se que durante processos infecciosos os níveis de procalcitonina elevam-se significativamente, podendo chegar a 100 ng/mL, enquanto que em condições normais, esse nível sérico se mantém extremamente baixo (< 0,1 ng/mL) (SILVA, 2005).

As concentrações de PCT correlacionam-se com a gravidade da infecção e com a carga bacteriana, possuem potencial para diferenciar entre infecções virais e bacterianas, além do seu curso predizer sobre o prognóstico da infecção (REINHART *et al.*, 2012). Lubell e colaboradores, em 2015, realizaram um estudo com 1372 amostras de soro de pacientes provenientes de três países do sudeste asiático com o objetivo de avaliar a acurácia da PCT e PCR em discriminar infecções virais e bacterianas em áreas endêmicas de malária. Os níveis dos dois biomarcadores foram consideravelmente menores em pacientes com infecção viral se comparado a outros tipos de infecções, sendo que a PCR apresentou um melhor desempenho em distinguir a etiologia da infecção do que a PCT, nesse grupo de pacientes. Em relação à capacidade de predizer uma infecção bacteriana, a PCT, para um *cutoff* de 0,01 ng/mL, apresentou sensibilidade e especificidade de 90% e 39%, respectivamente. Enquanto a PCR, considerando o ponto de corte de 10 mg/dL, demonstrou ter sensibilidade e especificidade de 95% e 49%, respectivamente. Em relação à infecção por malária, ambos os biomarcadores apresentaram seus níveis mais elevados nesta infecção se comparada à infecção viral. Porém, os níveis de PCR não foram estatisticamente diferentes na infecção por malária e na infecção bacteriana ( $p=0,15$ ), enquanto que os níveis de PCT foram significativamente superiores ( $p<0,001$ ).

Esse biomarcador também é considerado uma importante ferramenta no controle do uso de antimicrobianos. BRIEL *et al.* em 2008, realizaram um trabalho no qual pacientes com infecções agudas no trato respiratório superior foram distribuídos em dois grupos em relação à conduta terapêutica na prescrição de antibióticos: abordagem padrão e abordagem guiada pela PCT. Os dados demonstraram que no grupo no qual os antibióticos foram prescritos baseados nos valores de PCT houve redução na prescrição de antibióticos em 40% para pacientes com pneumonia adquirida na comunidade ou asma. Já nos pacientes com infecção do trato respiratório superior ou bronquite aguda, a redução na prescrição desses medicamentos foi de 80%.

A determinação da PCT em algoritmos guiados de uso do antibiótico e em programas de *stewardship* vem sendo estudada. Hohn e colaboradores, em 2013, avaliaram o impacto da adoção de um algoritmo de uso de antibiótico guiado por PCT, obtido após cinco anos de implantação do algoritmo, em um hospital da Alemanha. Foram analisados dados retrospectivos de 2005 a 2009 de pacientes da UTI cirúrgica. Os resultados demonstraram redução aproximada de um dia por ano na duração da terapia antimicrobiana, na taxa de reinfecção (35,1% por ano) e no tempo de internação na UTI (2,7 dias por ano).

Alguns estudos também demonstraram que os níveis de PCT são mais elevados quando a infecção bacteriana é causada por bactérias Gram negativas se comparadas às bactérias Gram positivas (DANDONA *et al.*, 1994; WATANABE *et al.*, 2016).

Em revisão realizada por Nobre & Borges (2016), que avaliou o valor prognóstico da PCT em pacientes com infecção do trato respiratório inferior, demonstrou-se que os níveis sérios de PCT podem auxiliar na previsão do prognóstico de alguns pacientes, porém este biomarcador não aparenta ser superior a métodos ou *scores* já utilizados com pacientes nessas situações. Em 2016, Alba e colaboradores, analisaram 453 pacientes provenientes do pronto atendimento com queixa principal de dispneia. Desses, foi dosada a PCT à admissão e comparada à mortalidade aos 90 dias e em um ano, sendo que a mesma se apresentou mais elevada no grupo que faleceu aos 90 dias (0,13 ng/mL) se comparada aos sobreviventes (0,06 ng/mL). O mesmo comportamento ocorreu para o grupo dos pacientes que faleceu após um ano da avaliação.

Assim como outros biomarcadores, a PCT possui algumas limitações, já que tem seus níveis elevados em algumas ocasiões que cursam com ausência de infecção, como após um grande trauma, cirurgia, pancreatite e colapso circulatório (SILVA, 2005; REINHART *et al.*, 2012; FAIX, 2013).

### 2.1.5.2 INTERLEUCINAS

Citocinas são proteínas de baixo peso molecular liberados por vários tipos celulares em função de um estímulo antigênico. Geralmente atuam em concentrações baixíssimas funcionando como mensageiros importantes para a imunidade inata e adaptativa (LUHESHI *et al.*, 2009).

Durante um evento séptico, ocorre liberação tanto de citocinas pró-inflamatórias quanto anti-inflamatórias, sendo que pacientes sépticos normalmente possuem níveis mais elevados de citocinas que pacientes não sépticos (REINHART *et al.*, 2012). Por essas razões, as citocinas são possíveis biomarcadores para o diagnóstico e monitoramento da sepse. A liberação moderada de citocinas pró-inflamatórias pode exercer um papel protetor no combate à infecção, entretanto, uma regulação exagerada dessas moléculas, conhecida como tempestade de citocinas, está relacionada a desfechos graves e geralmente fatais relacionados à ocorrência de disfunção orgânica (KHAERTYNOV, 2017).

Níveis de IL-6 e IL-8 são fortemente relacionados à gravidade da sepse. Em recém-nascidos, essas duas citocinas pró-inflamatórias preveem um início precoce da sepse e em neutropênicos febris seus níveis correlacionam-se melhor com aqueles que possuem

resultados microbiológicos positivos. Níveis de IL-10 foram encontrados mais elevados em pacientes com choque séptico em comparação aos pacientes com sepse (REINHART *et al.*, 2012; FAIX, 2013).

A IL-6 é uma citocina pro-inflamatória sintetizada por vários tipos celulares, entre eles os macrófagos, células B e células T. Sua síntese é estimulada pela IL-1 $\beta$ , lipopolissacarídeo bacteriano e TNF. É importante durante a fase aguda das infecções, uma vez que estimula a síntese de proteínas da fase aguda nos hepatócitos (VARELLA *et al.*, 2001). Ainda estimula o trânsito de leucócitos, a proliferação de células T, a diferenciação de células B e a produção de imunoglobulinas (AKDIS *et al.*, 2011).

A interleucina 10 (IL-10) é uma citocina antiinflamatória produzida por macrófagos, monócitos e clones de células T. A expressão de IL-10 em células Th2 é maior em pacientes sépticos, se comparada à expressão por monócitos nos mesmos pacientes (WU *et al.*, 2017). Sua principal função é modular a resposta imune evitando a exacerbação do processo inflamatório ao inibir a produção de citocinas pró-inflamatórias, quimiocinas e seus receptores (AKDIS *et al.*, 2011; VARELLA *et al.*, 2001).

Níveis elevados de IL-10 demonstraram ser preditores de mortalidade em pacientes com sepse grave, correlacionam-se com a supressão da expressão de HLA-DR (HLA: antígeno leucocitário humano, *locus* DR) em monócitos e com a expressão de PD-1 (*programmed death*: proteína de morte celular programada do tipo 1) em células T. Sendo talvez essa a explicação para pacientes que morreram por sepse grave apresentarem, na autópsia, grande depleção de células T e B (FAIX, 2013).

Em trabalho realizado com 62 pacientes brasileiros internados em uma unidade de terapia intensiva de um hospital universitário de referência para pacientes de média e alta complexidade, foi demonstrado que níveis aumentados de IL-6 e de IL-10 foram relacionados com a gravidade da sepse e estavam significativamente aumentados entre os pacientes com choque séptico se comparados aos pacientes com sepse grave (NOBRE *et al.*, 2016).

Khaertynov e colaboradores, em 2017 realizaram um estudo para avaliar os níveis de citocinas pro-inflamatórias e antiinflamatórias no soro de 25 neonatos com sepse, que foram distribuídos em dois grupos: os que tiveram sepse precoce e os com sepse tardia. Os resultados foram comparados entre os grupos e também com o grupo controle. Em oposição ao grupo controle, os níveis de IL-6 e TNF- $\alpha$  foram significativamente maiores nos pacientes com sepse, porém sem diferença significativa entre os dois grupos. Em relação a IL-10, foi observada uma diferença significativa entre os níveis do grupo com sepse tardia se comparado ao de sepse precoce ( $p=0,003$ ) e controle ( $p=0,002$ ). Nesse mesmo estudo, foi demonstrado

que os aumentos mais significativos de IL-10 ocorreram nos pacientes que tiveram infecção fúngica, corroborando com o fato de que infecções dessa natureza normalmente estão relacionadas com quadros de imunossupressão.

As interleucinas apresentam um pico inicial rápido logo após o início da infecção, porém os seus níveis retornam ao normal dentro de algumas horas. A grande variabilidade desses marcadores tem sido o maior desafio para a sua implantação na prática clínica (MEISNER, 1999).

A Figura 8 a seguir ilustra o perfil cinético (concentração plasmática) dos marcadores inflamatórios no decorrer de uma infecção bacteriana.

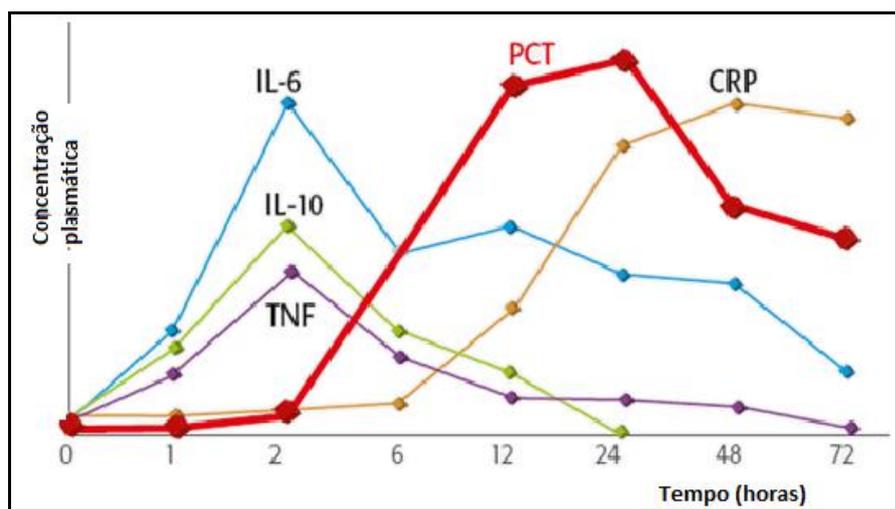


Figura 8: Perfil cinético dos marcadores inflamatórios no decorrer do tempo (horas) da infecção. Legenda: IL-6: interleucina 6; IL-10: interleucina 10; TNF: fator de necrose tumoral; CRP: proteína C reativa; PCT: procalcitonina

Fonte: Adaptado de Meisner, 1999

Segundo FAIX, 2013,

Talvez o melhor painel de biomarcadores para o diagnóstico da sepse ou para estimar o risco de desenvolver sepse severa irá incluir marcadores pró-inflamatórios e anti-inflamatórios. O estado de imunossupressão que segue o estado de hiperinflamação na sepse, certamente explica porque muitos pacientes desenvolvem infecções nosocomiais com bactérias oportunistas e/ou reativação de uma infecção viral.

### 2.1.5.3 PROTEÍNA C REATIVA

A PCR é uma proteína de fase aguda liberada pelo fígado nas fases iniciais do processo inflamatório, infeccioso ou em casos de lesão tecidual (REINHART *et al.*, 2012). Sua síntese é controlada, principalmente, pela IL-6, podendo ser detectada no sangue entre 4 a 6 horas após o estímulo e atinge seus valores de pico cerca de 48 horas após o início do insulto, com meia vida aproximada de 19 horas (SILVA, 2005). Suas concentrações não estão sujeitas aos ciclos circadianos ou à alimentação (HO & LIPMAN, 2009). Seu uso na prática médica é muito bem estabelecido como um marcador de infecção e inflamação (FAIX, 2013). Entretanto, seu papel durante a fase aguda da infecção não está totalmente elucidado. Sabe-se que a PCR se liga aos componentes dos microrganismos e aos tecidos lesados facilitando sua remoção através da sua interação com macrófagos e outros mediadores (REINHART *et al.*, 2012; FAIX, 2013).

Apesar de sua baixa especificidade, a PCR tem sido utilizada principalmente em processos de triagem para detectar o início precoce da sepse, principalmente nas primeiras horas de vida, já que apresenta uma boa sensibilidade nesses pacientes (FAIX, 2013). Rey e colaboradores, em 2007, realizaram um estudo com 94 crianças internadas na UTI e subdivididas em seis grupos: negativo, infecção localizada, SIRS, sepse, sepse grave e choque séptico. A dosagem de PCR mostrou-se mais elevada de acordo com a gravidade da doença, exceto para o grupo sepse que apresentou valores menores que o grupo de infecção localizada. Também foi avaliada a área sob a curva ROC (*Receiver Operating Characteristic Curve*) para os marcadores global de leucócitos, PCR e PCT para predizer a sepse, obtendo-se os seguintes resultados: 0,53; 0,75; 0,91, respectivamente.

Em revisão escrita por Reinhart e colaboradores, em 2012, os autores demonstraram que vários estudos correlacionaram o níveis de PCR com o risco aumentado de falência orgânica e /ou morte. Porém, outros pesquisadores, mostraram resultados opostos, nos quais não houve diferença estatisticamente significativa nos níveis de PCR ente os pacientes que sobreviveram e os que evoluíram para o óbito.

Fatores não relacionados à infecção podem ocasionar a elevação dos níveis de PCR, entre eles podem-se citar as doenças autoimunes, doenças reumáticas, infarto do miocárdio, pancreatite, cirurgias e politraumas (SILVA, 2005; HO & LIPMAN, 2009; REINHART *et al.*, 2012).

#### 2.1.5.4 LACTATO

O nível sérico de lactato é utilizado como biomarcador de disfunção orgânica rotineiramente na prática médica. A produção de energia pelas células depende da disponibilidade de glicose e oxigênio. A glicose, através da via glicolítica, é convertida em piruvato. Posteriormente, o piruvato produzido é descarboxilado e convertido em Acetil-CoA na matriz mitocondrial, para inicialização do ciclo de Krebs. Finalmente, na mitocôndria, os produtos gerados pelo ciclo de Krebs são oxidados, gerando adenosina trifosfato (ATP) que será utilizada no metabolismo celular. Na ausência de oxigênio (glicólise anaeróbica), o piruvato se mantém no citoplasma das células e é convertido a lactato, por intermédio da enzima lactato desidrogenase. Por este motivo, o lactato é considerado um marcador de hipóxia tecidual. O lactato é constantemente produzido pelas hemácias e por tecidos com alta taxa de glicólise, mesmo com a perfusão tecidual adequada (FAIX, 2013; SAMRAJ *et al.*, 2013).

Níveis elevados de lactato são encontrados em doenças nas quais ocorre inflamação sistêmica, pois a taxa de glicólise anaeróbica geralmente está elevada. Dentro deste contexto, é possível afirmar que a hiperlactatemia é frequente nos pacientes com sepse. A natureza multifatorial da hiperlactatemia na sepse está relacionada com a menor oferta de oxigênio aos tecidos devido à hipoperfusão, à excessiva ou prolongada liberação de catecolaminas, à inibição da piruvato desidrogenase e à disfunção hepática (CONSENSO BRASILEIRO DE SEPSE, 2004; SAMRAJ *et al.*, 2014).

Tanto os níveis plasmáticos quanto o clearance de lactato são parâmetros úteis para o diagnóstico e prognóstico dos pacientes com sepse. A evolução da hiperlactatemia nas UTI's é considerada um fator forte e independente para a gravidade da doença. O mesmo é observado para pacientes do departamento de emergência, nos quais o lactato se correlaciona com a mortalidade e, por este motivo, sua determinação vem sendo sugerida como parte dos protocolos de triagem para a sepse (BORG *et al.*, 2016). Pacientes sépticos que tiveram um clearance de lactato maior que 20% nas oito primeiras horas após a ressuscitação, tiveram uma redução de 22% no risco de mortalidade, quando comparados àqueles que tiveram uma redução menor que 20% (CHERTOFF *et al.*, 2015).

Um baixo clearance de lactato se mostrou correlacionado com os níveis aumentados de PCT e IL-6, sendo preditores para o desenvolvimento de sepse em pacientes após trauma e para mortalidade em pacientes com sepse grave (FAIX, 2013).

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 GERAL**

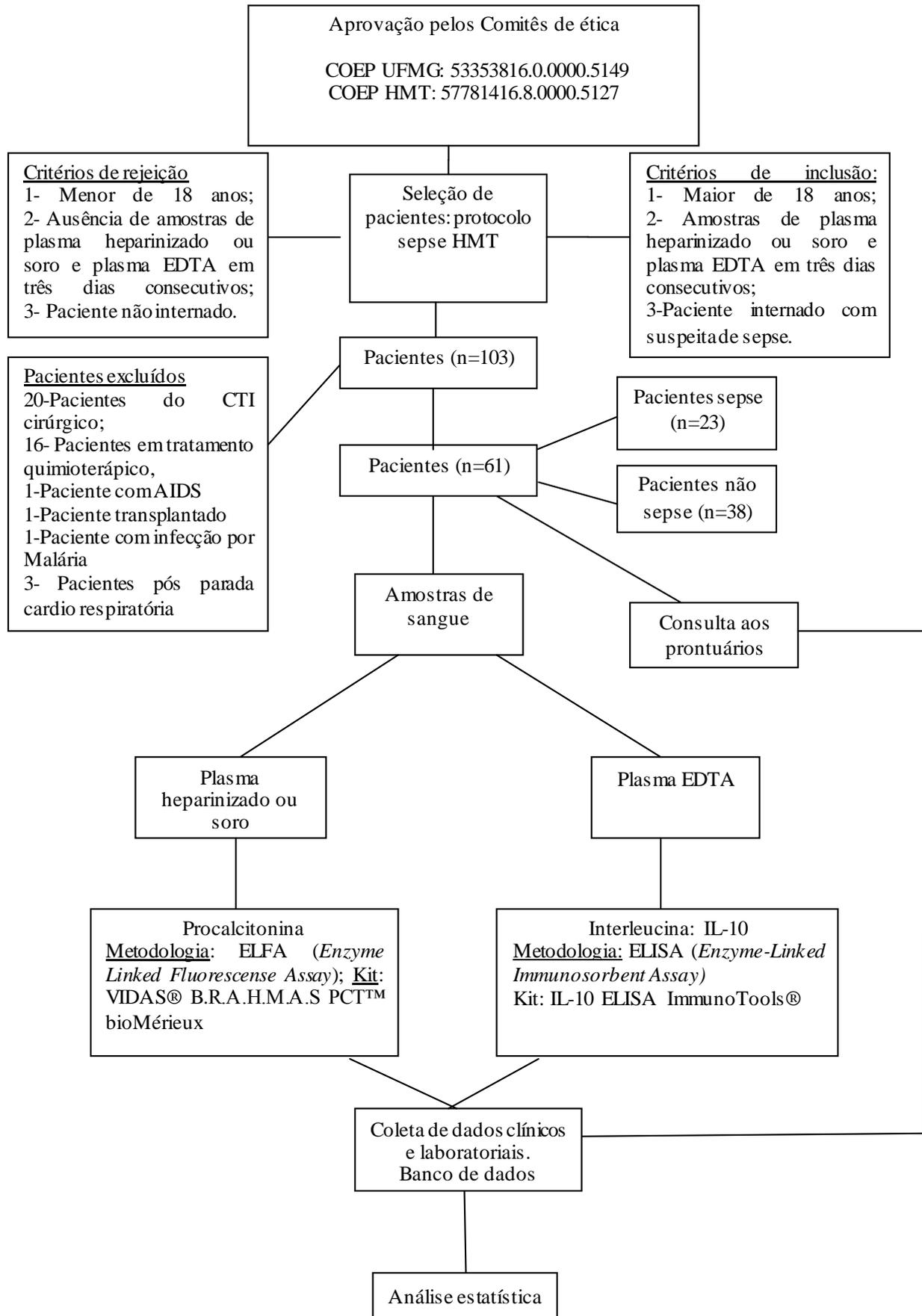
Avaliar os níveis plasmáticos de procalcitonina, interleucina 10 e de outros parâmetros laboratoriais (PCR, contagem global de leucócitos e lactato) e clínicos em pacientes internados com suspeita de sepse.

#### **3.2 ESPECÍFICOS**

- I) Avaliar os níveis plasmáticos dos marcadores inflamatórios PCT, IL-10, PCR, contagem global de leucócitos e lactato em pacientes internados com suspeita de sepse, por um período de 3 dias: dia da abertura do protocolo (D0), 24h (D1) e 48h (D2);
- II) Avaliar parâmetros clínicos: temperatura, pressão arterial, frequência cardíaca e respiratória no dia de abertura do protocolo (D0);
- III) Verificar a existência de relação entre os parâmetros clínico-laboratoriais nos pacientes avaliados e a classificação “sepse” e “não sepse”;
- IV) Verificar a existência de relação entre os parâmetros laboratoriais PCT, IL-10 e lactato no dia de abertura do protocolo (D0) e os desfechos “alta” ou “óbito”;
- V) Correlacionar os marcadores inflamatórios PCT e IL-10 aos demais parâmetros clínico-laboratoriais avaliados.

## 4 MATERIAL E MÉTODOS

### 4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO E ASPECTOS ÉTICOS



O presente trabalho e seu Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foram aprovados pelo comitê de ética da UFMG (CAAE: 53353816.0.0000.5149) e pelo comitê de ética do Hospital Madre Teresa (HMT) (CAAE: 57781416.8.0000.5127), conforme Anexo A.

Os objetivos do trabalho e todas as explicações necessárias foram transmitidas pela pesquisadora aos participantes do estudo, de maneira verbal, utilizando uma linguagem clara e objetiva. Foi ressaltada a participação voluntária e especificado que as coletas de sangue somente seriam realizadas em caso de pedido médico, ou seja, o paciente não seria punccionado, caso não houvesse necessidade clínica. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo B) foi assinado durante a internação do paciente, no momento em que o protocolo de Sepsis do HMT era aberto.

O número de pacientes participantes do estudo foi estipulado como sendo o total de pacientes do protocolo Sepsis, que atendiam aos critérios de inclusão e exclusão, durante o período compreendido entre Julho a Novembro de 2016. Ao final do trabalho, 61 pacientes foram classificados para o estudo.

## **4.2 CASUÍSTICA**

O trabalho consistiu em um estudo prospectivo realizado durante os meses de Julho a Novembro de 2016. Inicialmente foram selecionados 103 participantes, que atendiam aos critérios de inclusão e rejeição, inseridos no Protocolo de Sepsis do HMT. Após aplicar os critérios de exclusão, tornaram-se elegíveis 61 participantes.

A coleta das amostras foi realizada pela equipe de colhedores do laboratório do hospital de acordo com os exames que faziam parte do Protocolo Sepsis e de acordo com os pedidos médicos. Após a coleta, as amostras eram centrifugadas, alíquotadas e congeladas pela pesquisadora. Eram selecionadas amostras de soro ou plasma em heparina e de plasma em EDTA no momento da abertura do Protocolo Sepsis/ dia da internação (D0) e nos dois dias subsequentes, totalizando seis amostras por paciente em um período de três dias consecutivos.

A população do estudo compreendeu um total de 30 mulheres e 31 homens com idade variando entre 22 e 95 anos. Todos os pacientes estavam internados no Hospital Madre Tereza e seus dados clínicos, bem como laboratoriais, foram obtidos através de análises dos prontuários.

Os pacientes foram classificados em dois grupos de acordo com a classificação fornecida pelo Serviço de Qualidade do hospital, sendo:

- Não sepsis (n=38)
- Sepsis (n=23)

#### **4.2.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO**

- Idade superior a 18 anos;
- Assinatura do TCLE;
- Pedido de exames em dois dias consecutivos à abertura do Protocolo Sepsis, com amostras de plasma EDTA e heparina ou soro;
- Início da antibioticoterapia somente após a coleta da primeira amostra (dia de abertura de protocolo);
- Paciente internado com suspeita de sepsis.

#### **4.2.1.1 CRITÉRIOS PARA INCLUSÃO NO PROTOCOLO SEPSIS**

O HMT possui um fluxograma bem estabelecido e padronizado sobre quando inserir um paciente no protocolo de sepsis e como manejá-lo (Anexo C).

#### **4.2.2 CRITÉRIOS DE REJEIÇÃO**

- Recusa em assinar o TCLE;
- Idade do paciente inferior a 18 anos;
- Pacientes que, mesmo com suspeita de sepsis no momento do atendimento no Pronto Socorro, não foram internados no hospital;
- Pacientes que não tinham suas amostras de sangue colhidas no dia da abertura do protocolo, antes do início do uso de antibióticos;
- Pacientes que não tiveram pedido de exames nos dois dias subsequentes à data de abertura do Protocolo Sepsis, inviabilizando a separação de amostras de plasma EDTA e heparina ou soro.

#### **4.2.3 PACIENTES EXCLUÍDOS**

- Pacientes provenientes da UTI cirúrgica: 20 participantes foram excluídos;
- Pacientes com quadro de imunossupressão: 1 paciente com AIDS, 1 paciente transplantado renal e 16 pacientes em tratamento quimioterápico foram excluídos;
- Paciente com infecção por Malária: 1 paciente foi excluído;
- Paciente pós parada cardíaco-respiratória: 3 pacientes foram excluídos.

### 4.3 AMOSTRAS BIOLÓGICAS

Foram coletados de cada paciente e para cada dia de coleta, 2,7mL de sangue venoso em EDTA K2 e 2,7mL em heparina de lítio balanceada com cálcio ou 2,7 mL de soro com ativador de coagulação, em tubos S-Monovette<sup>®</sup> devidamente identificados com etiqueta/código de barras. As amostras foram coletadas no Hospital Madre Tereza, em Belo Horizonte, Minas Gerais, pela equipe de colhedores do laboratório, sem horário ou condição de jejum estabelecidos.

#### 4.3.1 PREPARO E CONSERVAÇÃO DAS AMOSTRAS

Após a coleta, as amostras foram centrifugadas a 2.500 rpm, durante 10 minutos, em centrífuga (HERAEUS MEGAFUGE 16R – THERMO SCIENTIFIC<sup>®</sup>), não refrigerada, para obtenção de amostras de soro ou plasma.

As alíquotas de soro e plasma foram transferidas para microtubos de plástico, identificadas, estocadas em caixas de papelão para freezer e congeladas a -20°C. As caixas de papelão, após estarem completamente preenchidas, foram transferidas para freezer vertical - 80°C (Jouan<sup>®</sup> modelo VX380). As amostras foram descongeladas uma única vez, para a realização dos testes.

### 4.4 PREPARO DO BANCO DE DADOS

O banco de dados foi construído a partir da leitura dos prontuários dos pacientes desde o dia de abertura do protocolo Sepsis (D0) até dois dias subsequentes ao protocolo (24 e 48h) e a partir das determinações de procalcitonina (PCT) e interleucina (IL-10). Também foi analisado no prontuário o desfecho referente à internação em questão: alta ou óbito. Os dados demográficos, clínicos e laboratoriais que constituíram o banco de dados foram: nome, idade, sexo, origem do protocolo, pressão arterial, frequências cardíaca e respiratória, febre/hipotermia, proteína C reativa (PCR), global de leucócitos, lactato, hemocultura, procalcitonina (PCT) e interleucina 10 (IL-10).

### 4.5 DETERMINAÇÃO DA PROCALCITONINA

Para a quantificação da procalcitonina, foi utilizado o kit VIDAS<sup>®</sup> B.R.A.H.M.A.S PCT<sup>™</sup> da bioMérieux, baseado na metodologia (*Enzyme Linked Fluorescence Assay*) como metodologia. O princípio do doseamento associa o método imunoenzimático sanduíche com a detecção final em fluorescência.

O cone, que corresponde à fase sólida da reação e funciona como suporte de pipetagem, é sensibilizado com imunoglobulina monoclonal de rato anti-procalcitonina humana. Caso o antígeno procalcitonina esteja presente na amostra, ele se ligará tanto à imunoglobulina fixada ao cone quanto ao conjugado (anticorpo anti-procalcitonina) marcado com fosfatase. As etapas de lavagem são importantes por eliminar os componentes não fixados.

A revelação é realizada em duas etapas, na primeira delas, o substrato 4-metilumbeliferil fosfato é aspirado e na segunda, a enzima fosfatase (presente no conjugado) catalisa a reação de hidrólise do substrato em um produto 4-metilumbeliferona, cuja fluorescência medida é lida em 450nm. O sinal da fluorescência é proporcional à concentração da procalcitonina na amostra.

A leitura da fluorescência bem como os cálculos dos resultados são realizados automaticamente pelo equipamento Mini-Vidas, bioMérieux®, a partir de uma curva de calibração pré - existente na máquina. A Figura 9 ilustra a metodologia ELFA.

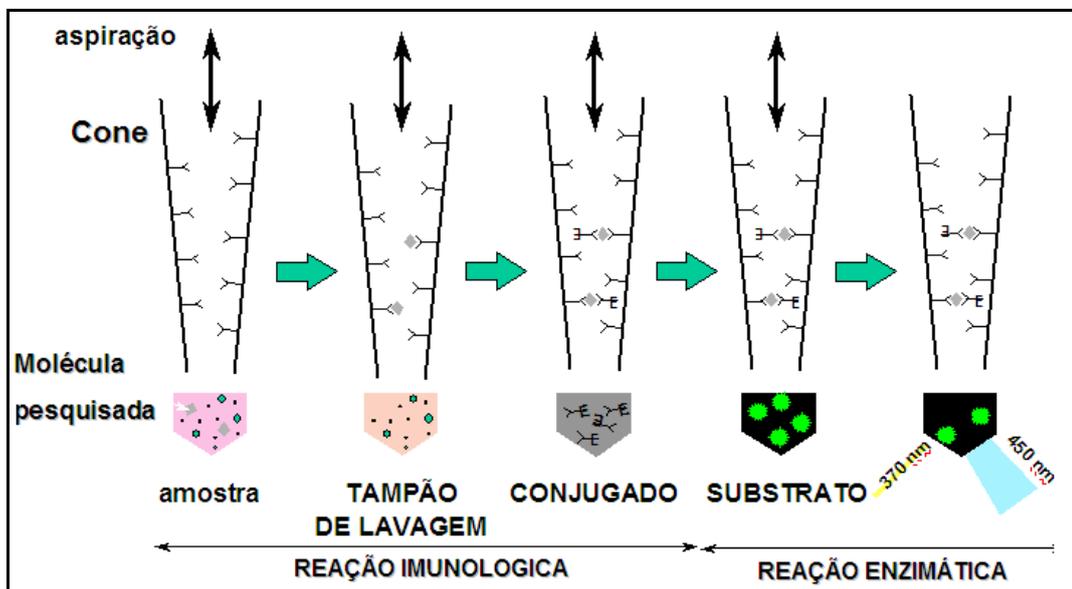


Figura 9: Esquema da técnica sanduíche para determinação da procalcitonina, por metodologia ELFA (Mini-Vidas, bioMérieux®).

Fonte: Mini-Vidas, bioMérieux®

O intervalo de medição do kit VIDAS® B.R.A.H.M.A.S PCT™ estende-se de 0,05 a 200 ng/mL. O limite de detecção analítico é inferior a 0,05 ng/mL, enquanto o limite de detecção funcional, com um coeficiente de variação de 20%, é de 0,09 ng/mL. A

determinação da procalcitonina foi realizada utilizando-se 200µL de soro ou plasma heparinizado. Foram dosadas PCT de 39 pacientes.

#### 4.6 DETERMINAÇÃO DA INTERLEUCINA IL-10

Para quantificação da IL-10, foi utilizado o kit Human IL-10 ELISA ImmunoTools®, que é baseado na técnica de ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*). O princípio do teste consiste na captura dos antígenos de IL-10 presentes no plasma por anticorpos de captura anti-IL-10 humanos, fixados na superfície de uma microplaca.

A sensibilização da microplaca foi realizada com anticorpo monoclonal de captura (fornecido pelo fabricante) diluído 1:100 em tampão fosfato salino (PBS), conforme instrução do fabricante. A cada poço da microplaca foram adicionados 100 µL da solução de sensibilização.

Após incubação *overnight* à temperatura ambiente, os anticorpos não ligados foram removidos por meio de lavagens sucessivas. As lavagens foram realizadas com solução de PBS + 0,05% Tween 20.

Em seguida à lavagem foi feito o bloqueio, adicionando a cada poço da microplaca 300 µL da solução de bloqueio (PBS + 2% BSA + 0,05% Tween 20) e, posteriormente, incubação por um hora à temperatura ambiente. Após incubação, a solução de bloqueio foi desprezada e sucessivas lavagens foram realizadas com solução de PBS + 0,05% Tween 20 (solução de lavagem).

O calibrador do kit, que contém 50 ng de rhIL-10, foi reconstituído com PBS + 2% BSA + 0,05% Tween 20 e posteriormente realizado diluições seriadas e determinado em duplicata.

Após a adição de 100 µL dos calibradores ou amostras-testes diluídas a cada um dos poços, a microplaca foi incubada por duas horas à temperatura ambiente. Os antígenos não capturados foram removidos por sucessivas lavagens. Cada um dos poços foi lavado cinco vezes com PBS + 0,05% Tween 20. Em seguida, foi adicionado 100 µL do anticorpo detector biotilado diluído 1:100 em PBS + 2% BSA + 0,05% Tween 20. A microplaca foi incubada por duas horas à temperatura ambiente. Posteriormente foi realizada sucessivas lavagens utilizando a solução de lavagem. A revelação dos antígenos capturados na primeira etapa foi feita pela reação da enzima peroxidase (HRP), ligada ao segundo anticorpo, com o substrato TMB (3, 3', 3, 5' -tetrametilbenzidina), gerando um produto de coloração azul. Essa reação foi interrompida pela adição de 50 µL ácido sulfúrico (2M) e a cor no final da reação torna-se

amarela. O teste é lido em 450 nm. A intensidade da cor produzida (determinada fotometricamente) é diretamente proporcional à concentração de IL-10 na amostra plasmática.

O intervalo de medição fornecido pelo kit varia de 16 a 1000 pg/mL. O limite de detecção do método é 9,4 pg/mL. A determinação da IL-10 foi realizada em 100µL de plasma em EDTA.

A leitura das placas foi feita no leitor de placas VersaMax Microplate Reader MOLECULAR DEVICES (USA), da Faculdade de Farmácia da UFMG. A concentração de IL-10 de cada amostra foi detectada automaticamente pelo equipamento, sendo baseada nas determinações obtidas das diluições dos calibradores (curva de calibração).

#### **4.7 DADOS CLÍNICOS E PARÂMETROS LABORATORIAIS**

Os dados clínicos, frequências cardíaca e respiratória, pressão arterial e temperatura corporal foram determinados pela equipe de enfermagem do hospital. O desfecho clínico (alta ou óbito) e os resultados de exames de rotina foram obtidos através da leitura do prontuário de cada paciente.

Os exames laboratoriais, excetuando-se a procalcitonina e a interleucina 10, foram realizados pelo laboratório de Análises Clínicas do Hospital Madre Tereza, durante a internação dos pacientes e como parte da rotina. Os resultados foram acessados através da leitura dos prontuários.

Durante a execução de todo o trabalho, a pesquisadora realizou uma busca ativa de todos os pacientes inseridos no Protocolo de Sepsis, bem como manteve contato com a equipe clínica do hospital, com o setor de Qualidade e com o Laboratório de Análises Clínicas.

##### **4.7.1 CLASSIFICAÇÃO DOS PACIENTES NOS GRUPOS DE ESTUDO**

O presente estudo classificou os pacientes em dois grupos principais (Sepsis e não sepsis). Essa classificação foi baseada nas informações cedidas pela equipe de Controle de Qualidade do HMT. Mensalmente, essa equipe se reúne com a Comissão de Controle de Infecção Hospitalar e com os chefes médicos das UTI's para analisar e classificar todos os pacientes que entraram no protocolo de Sepsis. Essa classificação é baseada no histórico clínico do paciente, nos resultados dos exames laboratoriais e de imagem e na expertise da equipe médica.

- Não sepsis: pacientes alocados no protocolo Sepsis, ou seja, que apresentaram no mínimo dois critérios SIRS, porém estes sintomas iniciais não foram

decorrentes de infecção, mas sim de outra condição clínica. Neste trabalho, o grupo foi composto por 38 pacientes;

- Sepses: pacientes alocados no protocolo Sepses, ou seja, que apresentaram no mínimo dois critérios SIRS, com disfunção orgânica ameaçadora à vida causada por uma resposta desregulada do organismo à infecção. Neste trabalho, o grupo foi composto por 23 pacientes. Desse total, 6 pacientes foram sub classificados como choque séptico.
  - Choque séptico: pacientes alocados no protocolo Sepses, ou seja, que apresentaram no mínimo dois critérios SIRS, com hipotensão persistente que requereu o uso de vasopressor e que apresentaram lactato sérico aumentado (hiperlactatemia). Grupo composto por um n=6 pacientes.

#### 4.8 ANÁLISES ESTATÍSTICAS

As análises estatísticas foram realizadas utilizando-se os programas MiniTab (versão 18), GraphPAD Prism (versão 5.0) e SPSS (versão 13.0).

A normalidade dos dados foi testada pelo método Anderson–Darling, no qual é obtido valor de “p” para cada variável. Se este for maior que 0,05 é indicativo de que os dados são provenientes de uma distribuição normal. Adicionalmente, foram analisados, para cada variável, os valores de *Skewness* (assimetria) e *Kurtosis* (curtose) que devem estar entre -1 e +1 para que os dados sejam considerados normais.

As variáveis quantitativas foram descritas como mediana e intervalo interquartil, uma vez que todas apresentaram distribuição não normal. Já as variáveis qualitativas foram descritas através de frequência absoluta e porcentagem.

A comparação das variáveis com distribuição não normal entre dois grupos foi realizada através do teste não paramétrico de Mood para medianas, com nível de significância de 95%. Este teste foi escolhido para testar se as medianas eram diferentes entre os grupos que não apresentam distribuição semelhante. A comparação das variáveis categóricas foi realizada através do teste Qui-Quadrado com nível de significância de 95%. A análise de correlação entre as variáveis do estudo foi realizada através do teste de correlação de Spearman. A adequação do modelo de regressão foi testada por Hosmer-Lemeshow. Foram consideradas diferenças estatisticamente significativas  $p < 0,05$ .

## 5 RESULTADOS

### 5.1 CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA DOS PACIENTES DO ESTUDO

O presente estudo foi realizado com 61 pacientes incluídos no protocolo de sepse provenientes do Hospital Madre Teresa, em Belo Horizonte. Os dados clínicos e demográficos dos participantes foram obtidos no momento de abertura do protocolo e estão apresentados na Tabela 3.

*Tabela 3: Dados clínicos e demográficos dos participantes do estudo.*

	<b>SIRS Positivo (n= 61)</b>	<b>Sepse (n=23)</b>	<b>Não sepse (n=38 )</b>	<b>p valor*</b>
<b>Sexo</b>				
Feminino, n (%)	30	14 (47)	16 (53)	
Masculino, n (%)	31	9 (29)	22 (71)	0,155
<b>Idade (anos), mediana ± IQ</b>				
	75 ± 16	77 ± 11	74 ± 24	0,536
<b>Origem do Protocolo, n (%)</b>				
Internação	18	4 (22)	14 (78)	
Pronto Atendimento	43	19 (44)	24 (56)	0,106
<b>Hemocultura, n (%)</b>				
Positiva	9	8 (89)	1 (11)	
Negativa	51	15 (30)	36 (70)	0,001*
<b>Hipotensão, n (%)</b>				
Sim	11	5 (45)	6 (54)	
Não	50	18	32	0,558
<b>Taquicardia, n (%)</b>				
Sim	37	14 (38)	23 (62)	
Não	24	9 (38)	15 (62)	0,979
<b>Taquipnéia, n (%)</b>				
Sim	30	11 (37)	19 (63)	
Não	31	12 (39)	19 (61)	0,869
<b>Febre, n (%)</b>				
Sim	23	11 (48)	12 (52)	
Não	38	12 (32)	26 (68)	0,204
<b>qSOFA, n (%)</b>				
Positivo	19	9 (47)	10 (53)	
Negativo	42	14 (33)	28 (67)	0,295
<b>Desfecho, n (%)</b>				
Alta	46	18 (39)	28 (61)	
Óbito	15	5 (33)	10 (67)	0,687

*Os dados não paramétricos estão apresentados como mediana ± intervalo interquartil (IQ) e foram avaliados pelo teste de Mood para mediana. Os dados categóricos estão apresentados como frequência e porcentagem e foram avaliados pelo teste Qui-Quadrado. \*p<0,05 foi considerado significativo.*

*Legenda: qSOFA: quick SOFA; SIRS: Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica*

O total de pacientes do estudo foi denominado SIRS positivo (n=61), já que, para ser incluído no protocolo de sepse, os pacientes precisariam, além de uma suspeita de infecção, da presença de dois ou mais critérios SIRS.

Os dados demográficos sexo e idade não foram diferentes entre os grupos (p=0,155 e p=0,536, respectivamente) com mediana das idades igual a 77 anos para sepse e 74 anos para não sepse.

A origem do protocolo é considerada como sendo o local de abertura do protocolo, ou seja, onde o paciente encontrava-se no momento em que foi avaliado pelo médico e foi constatado os sinais e sintomas que são alertas para a abertura do protocolo sepse. Os pacientes foram divididos entre duas possíveis origens: internação, que engloba pacientes internados nos andares ou na UTI e pronto atendimento, que engloba pacientes que foram atendidos no pronto socorro do hospital, ou seja, não estavam internados. Nota-se que a porcentagem de pacientes provenientes do pronto atendimento (44%) é o dobro dos que estavam internados (22%), para o grupo sepse. Apesar do valor p não ser significativo (p=0,106), ao nível de confiança de 95%, ainda é considerado um valor pequeno e pode ser indicativo de uma diferença na frequência de sepse quando comparada à origem do protocolo.

Em relação ao resultado da hemocultura, houve diferença significativa entre os grupos estudados (p=0,001), sendo que 89% dos pacientes que apresentaram hemocultura positiva estavam no grupo sepse.

Os dados clínicos taquicardia, taquipnéia e febre fazem parte dos critérios de SIRS, juntamente com a global de leucócitos. Foram considerados taquicárdicos, os participantes com frequência cardíaca maior que 90 batimentos por minuto; taquipnéico os com frequência respiratória maior que 20 respirações por minuto e febre aqueles com temperatura corporal maior que 38°C. Todos os pacientes incluídos no trabalho possuíam no mínimo dois de quatro critérios SIRS, já que esta era a condição mínima necessária para abertura do protocolo sepse. Conforme observado na tabela, não houve diferença significativa quanto à presença dos sinais taquicardia, taquipnéia e febre entre os grupos sepse e não sepse, sendo os valores de p iguais a 0,979; 0,869 e 0,204, respectivamente.

A hipotensão foi caracterizada quando a pressão sistólica era menor que 90 mmHg. Apesar de não estar entre os critérios de SIRS, a avaliação da pressão arterial é muito importante durante a triagem do paciente com suspeita de sepse, pois além de indicar disfunção no sistema circulatório, é um sinal de alerta para possível evolução para o choque

séptico. Neste estudo, não houve diferença significativa ( $p=0,558$ ) entre os grupos sepse ou não sepse.

Dessa maneira, apesar de ainda não ser utilizado pelo hospital, o qSOFA foi calculado e considerado como positivo quando o paciente possuía dois dos três critérios citados na página 22. Todos os 61 pacientes eram SIRS positivo, desses, 19 foram qSOFA positivo e 42 qSOFA negativo. Quando foi avaliado entre os grupos do estudo (sepse e não sepse), não houve diferença entre qSOFA positivo ( $p=0,295$ ). Dos 19 pacientes com qSOFA positivo, cinco foram a óbito (27%).

Realizando-se uma análise baseada apenas na frequência de ocorrência dos eventos, percebe-se que dos 61 pacientes com SIRS positivo, 23 pacientes (37%) tiveram sepse e 38 pacientes (62%) que entraram no protocolo sepse, não foram classificados como sepse pelo corpo clínico do hospital. Considerando-se apenas os pacientes desse trabalho, 19 pacientes, daqueles 61 totais, possuíam qSOFA positivo. Logo, se esse fosse critério de triagem, apenas os entrariam no protocolo sepse e desses, 47% seriam classificados como sepse. Este resultado poderia ser útil na avaliação da utilização dos critérios SIRS *versus* qSOFA, para a população do HMT.

Dois desfechos possíveis foram considerados: alta hospitalar e óbito. Os resultados obtidos foram considerados como desfechos finais do paciente para aquela internação, ou seja, independente dos três dias de acompanhamento ou de uma data pré-determinada. Ao analisar o desfecho alta ou óbito em relação aos grupos sepse e não sepse, não houve diferença estatisticamente significativa ( $p=0,687$ ). A taxa de mortalidade geral nesse estudo foi de 25% enquanto que a mortalidade dentro do grupo sepse foi de 33%, ou seja, dentre os 23 pacientes diagnosticados com sepse, 5 foram a óbito.

## **5.2 AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS PLASMÁTICOS DE MARCADORES INFLAMATÓRIOS**

Os testes de PCR, Global de Leucócitos e Lactato utilizados nesse trabalho foram dosados pelo laboratório de análises clínicas do hospital durante a rotina de exames dos pacientes, portanto, em casos nos quais o médico não solicitou o exame, o teste não foi realizado. Isto justifica o fato de quantidades diferentes de testes para cada variável, principalmente nos dias D1 (24 horas após a abertura do protocolo) e D2 (48 horas após a abertura do protocolo). Os parâmetros foram avaliados durante três dias consecutivos (D0, D1, D2) e comparados entre os grupos sepse e não sepse.

No dia da abertura do protocolo sepse, as medianas da contagem global de leucócitos ( $p=0,003$ ), da PCT ( $p=0,016$ ), do lactato ( $p=0,001$ ) e da IL-10 ( $p=0,016$ ) foram significativamente maiores no grupo sepse em relação ao não sepse. Por outro lado, as medianas da PCR entre os grupos não foram estatisticamente diferentes ( $p=0,372$ ). Os valores máximo e mínimo, mediana, primeiro e terceiro quartis estão descritos graficamente na figura 10.

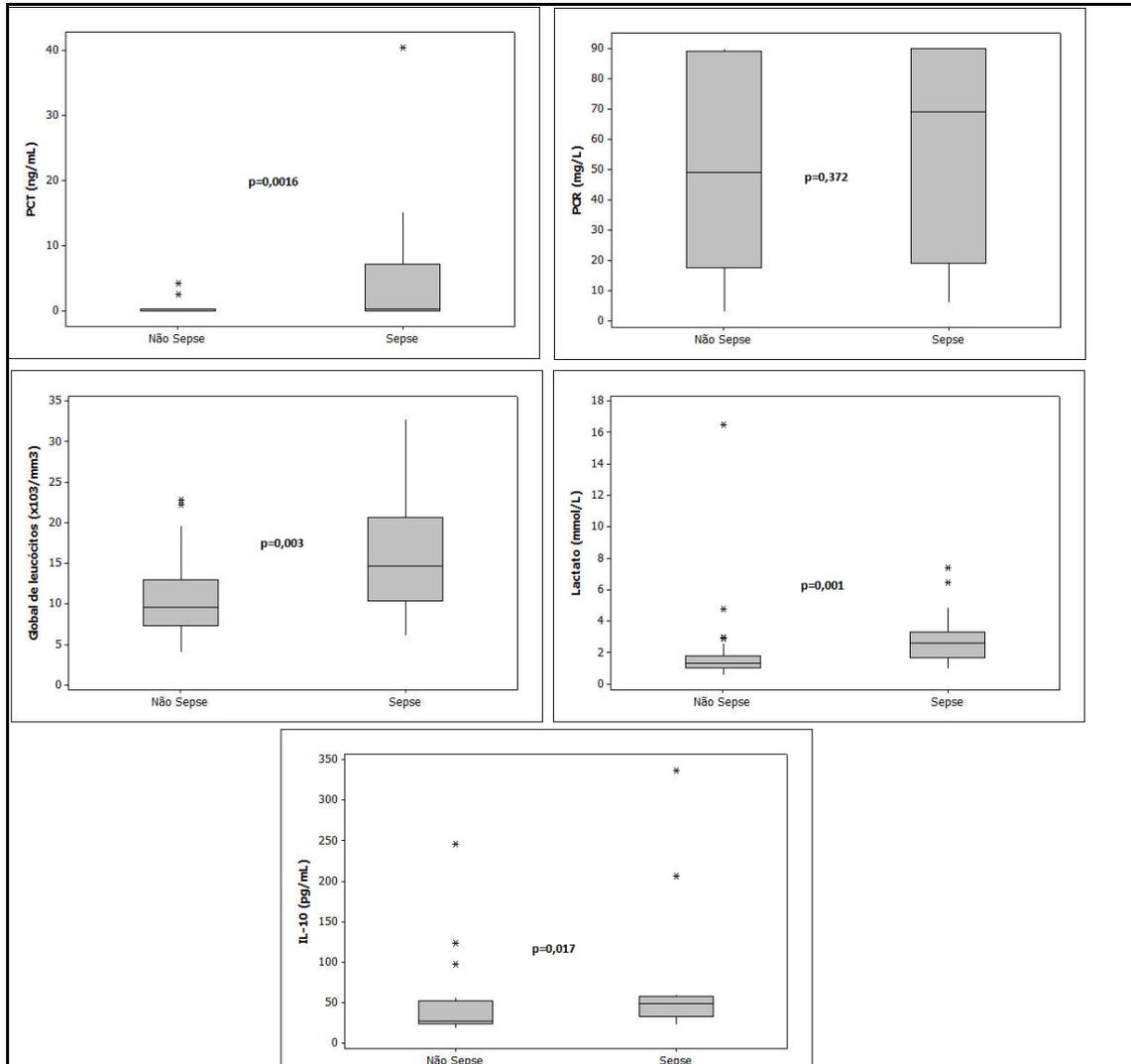


Figura 10: Níveis plasmáticos de PCT, PCR, Global de leucócitos, Lactato e IL-10 no dia de abertura do protocolo para os grupos sepse e não sepse. Os dados são apresentados pelo gráfico de Boxplot e referem-se à mediana e intervalo interquartil.

Legenda: PCT: Procalcitonina; PCR: Proteína C Reativa; IL-10: Interleucina 10

Foram calculados os valores de sensibilidade, especificidade, valores preditivo positivo e negativo para PCT, PCR, Global de Leucócitos, IL-10 e Lactato. A sensibilidade foi calculada como sendo a probabilidade do teste dar positivo, sabendo que o paciente tinha sepse. A especificidade como a probabilidade do teste dar negativo sabendo que o paciente não tinha sepse. O valor preditivo positivo (VPP) foi calculado como a probabilidade do

paciente ser sepse, sabendo que o teste foi positivo. O valor preditivo negativo (VPN) foi considerado com a probabilidade do paciente não ser sepse, sabendo que o teste foi negativo. Para esses cálculos foram considerados como ponto de corte os valores utilizados pelo hospital para o lactato, PCR e global de leucócitos. Para a PCT foi considerado o valor de referência sugerido pelo fabricante. Para a IL-10 a mediana da população estudada, ou seja, dos pacientes nos quais foi dosada a IL-10, foi calculada e utilizada como ponto de corte. Foram considerados positivos, os testes que possuíam os seguintes valores:

- para PCT: valores maiores que 0,05 ng/mL;
- para lactato: valores maiores que 2,40 mmol/L;
- para global de leucócitos: valores menores que 4.000/mm<sup>3</sup> ou maiores que 11.000/mm<sup>3</sup>;
- para PCR: valores maiores que 10mg/L;
- para IL-10: valores maiores que 34,20 pg/mL

A tabela 4 mostra os resultados obtidos para sensibilidade, especificidade, VPP e VPN para PCT, PCR, Lactato e Global de leucócitos.

*Tabela 4: Sensibilidade, Especificidade, Valor Preditivo Positivo (VPP) e Valor Preditivo Negativo (VPN) em discriminar a sepse e não sepse.*

	<b>Sensibilidade</b>	<b>Especificidade</b>	<b>VPP</b>	<b>VPN</b>
<b>Procalcitonina</b>	41%	86%	70%	66%
<b>Protéina C reativa</b>	87%	18%	39%	70%
<b>Lactato</b>	57%	84%	68%	76%
<b>Global de leucócitos</b>	70%	65%	55%	78%
<b>IL-10</b>	69%	72%	69%	72%

*Legenda: PCT: Procalcitonina; PCR: Proteína C Reativa; IL-10: Interleucina 10*

A figura 11 mostra a distribuição dos resultados de IL-10 entre os grupos sepse e não sepse e a dificuldade em determinar um valor de referência que pudesse discriminar adequadamente entre os grupos, daí a justificativa para se utilizar a mediana global como ponto de corte.

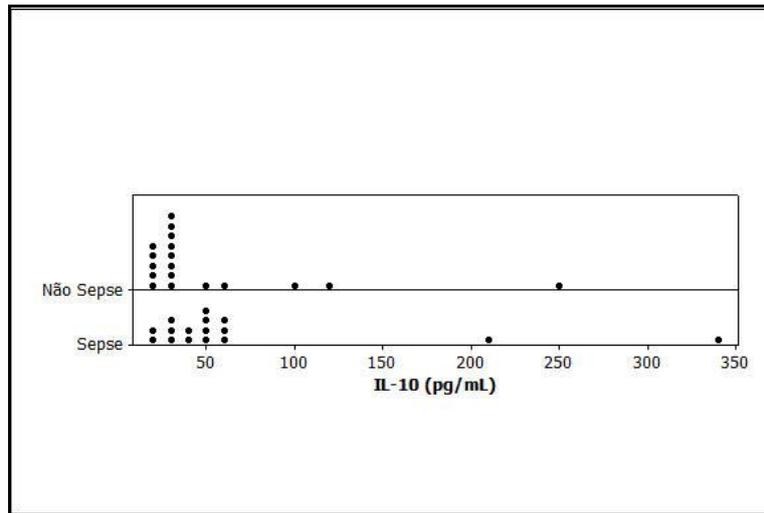


Figura 11: Distribuição dos valores de IL-10 (pg/mL) em relação à classificação sepse e não sepse. Os dados são apresentados pelo gráfico de diagrama de pontos, onde os pontos referem-se ao valor obtido para IL-10.

Legenda: IL-10: interleucina 10.

No D1, as medianas da IL-10 ( $p=0,001$ ) e do lactato ( $p=0,024$ ) foram estatisticamente diferentes entre grupos sepse e não sepse, sendo que para o grupo sepse, as medianas estavam mais elevadas. A mediana da PCT para o grupo sepse foi cerca de 2,8 vezes maior que para o grupo não sepse, sendo um indicativo de que pacientes desse grupo possuem níveis mais elevados desse biomarcador ( $p=0,079$ ). A mediana da global de leucócitos foi aproximadamente 1,5 vezes menor para o grupo não sepse, com um p valor *borderline* ( $p=0,060$ ). A mediana da PCR não apresentou diferença significativa entre os grupos estudados ( $p=0,599$ ). Os valores máximo e mínimo, mediana, primeiro e terceiro quartis estão descritos graficamente na figura 12.

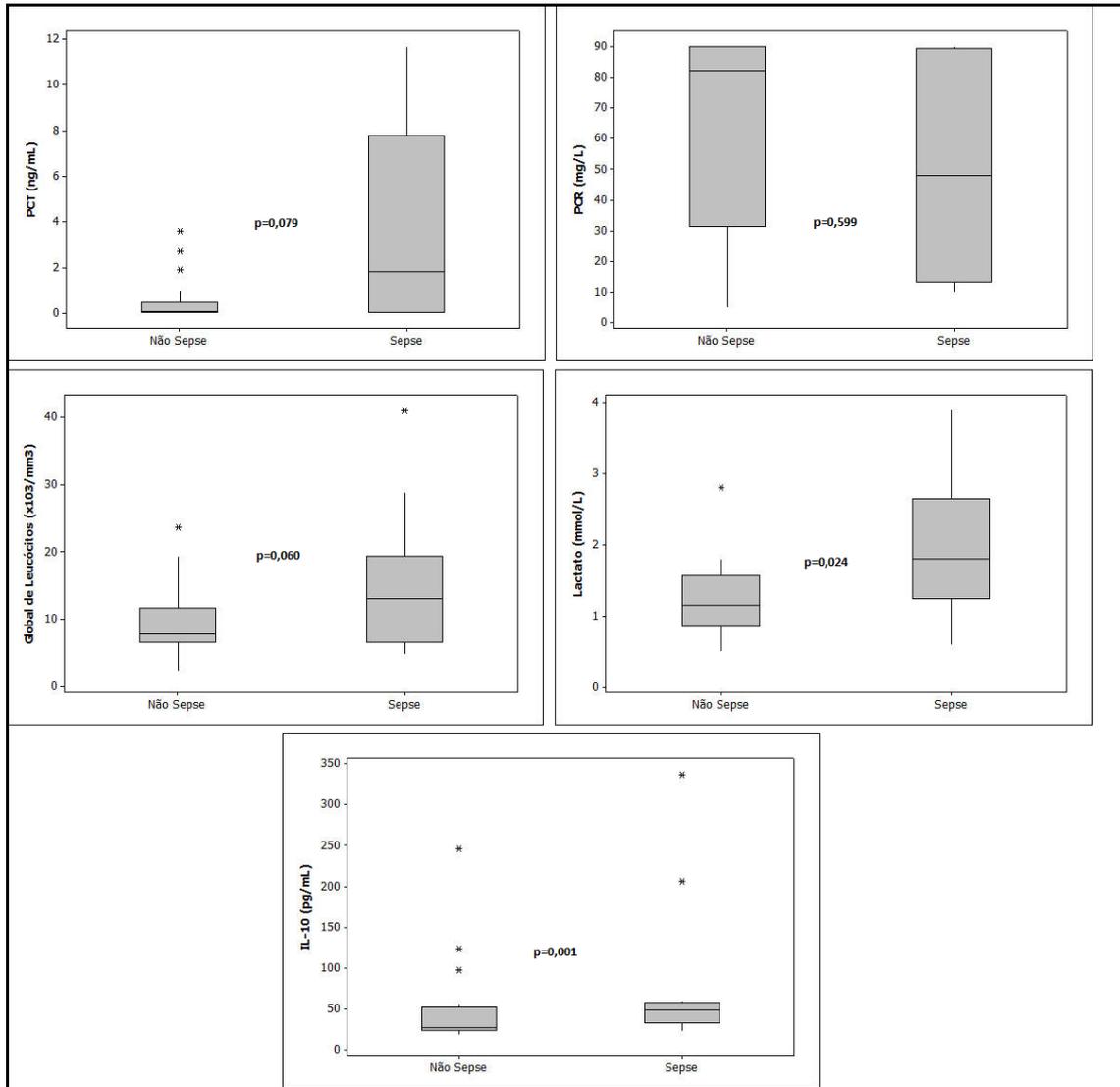


Figura 12: Níveis plasmáticos de PCT, PCR, Global de leucócitos, Lactato e IL-10 no D1 para os grupos sepse e não sepse. Os dados são apresentados pelo gráfico de Boxplot e referem-se à mediana e intervalo interquartil.

Legenda: PCT: Procalcitonina; PCR: Proteína C Reativa; IL-10: Interleucina 10

No último dia de acompanhamento, D2, não houve diferença entre as medianas para a maioria dos marcadores avaliados em relação aos grupos sepse e não sepse, apesar de todos apresentarem níveis mais elevados para o grupo sepse. A PCT apresentou maior amplitude de resultados, que variaram de 0,05 a 10,15 ng/mL no grupo sepse e também valores maiores, se comparada ao grupo não sepse, porém não significativo ( $p=0,189$ ). A global de leucócitos foi significativamente mais elevada ( $p=0,014$ ) no grupo sepse. O lactato e a PCR, apesar de mais elevados no grupo sepse, não foram significativos ( $p=0,141$  e  $p=0,391$  respectivamente). Para a PCR houve sobreposição entre a mediana e o 3º quartil no valor de 90mg/dL. Os valores

máximo e mínimo, mediana, primeiro e terceiro quartis estão descritos graficamente na figura 13.

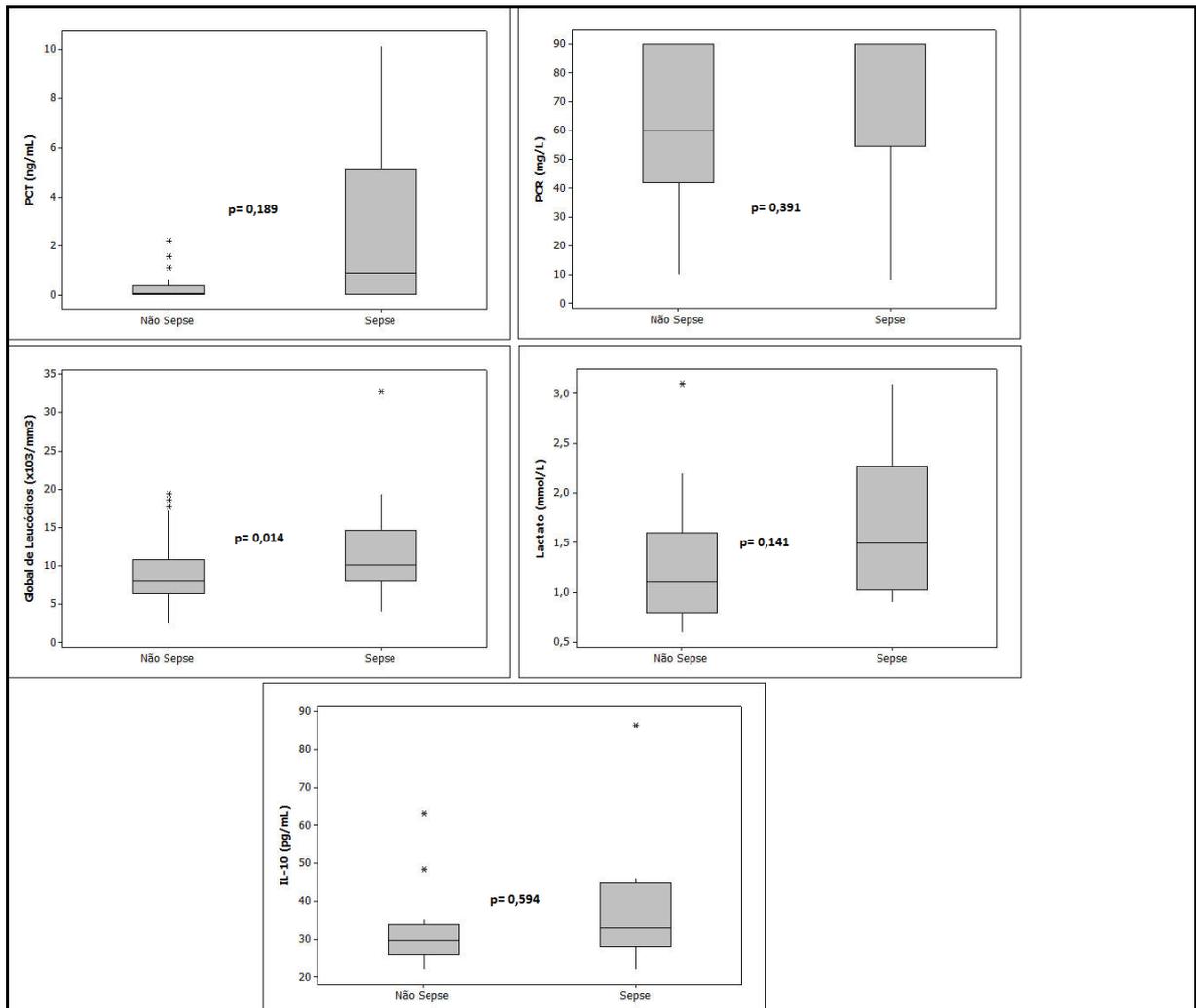


Figura 13: Níveis plasmáticos de PCT, PCR, Global de leucócitos, Lactato e IL-10 no D2 para os grupos sepse e não sepse. Os dados são apresentados pelo gráfico de Boxplot e referem-se à mediana e intervalo interquartil.

Legenda: PCT: Procalcitonina; PCR: Proteína C Reativa; IL-10: Interleucina 10

Os níveis plasmáticos dos três dias consecutivos de PCT, IL-10 e lactato foram avaliados quanto à sua relação com o desfecho (alta ou óbito). Para a PCT, as medianas do D0 (p=0,522), D1 (p=0,925) e D2 (p=0,703) não foram estatisticamente diferentes entre os grupos “alta” e “óbito”. No D0 e D2 a mediana foi maior para o grupo “alta”, enquanto que no D1 os valores foram iguais. Para a IL-10, também não houve diferença entre os grupos e os dias D0, D1 e D2, com valores de p iguais a 0,824, 0,678, 0,609, respectivamente. Para esse biomarcador as medianas foram maiores para o grupo óbito, exceto no D2 que foram iguais. As medianas do lactato também não foram estatisticamente diferentes entre os grupos alta e

óbito, durante os três dias avaliados (D0  $p=0,711$ ; D1  $p=0,775$ ; D2  $p=0,278$ ). Apenas no D0, a mediana do lactato foi maior no grupo óbito, nos outros dois dias, as medianas foram maiores para o grupo alta (Figura 14).

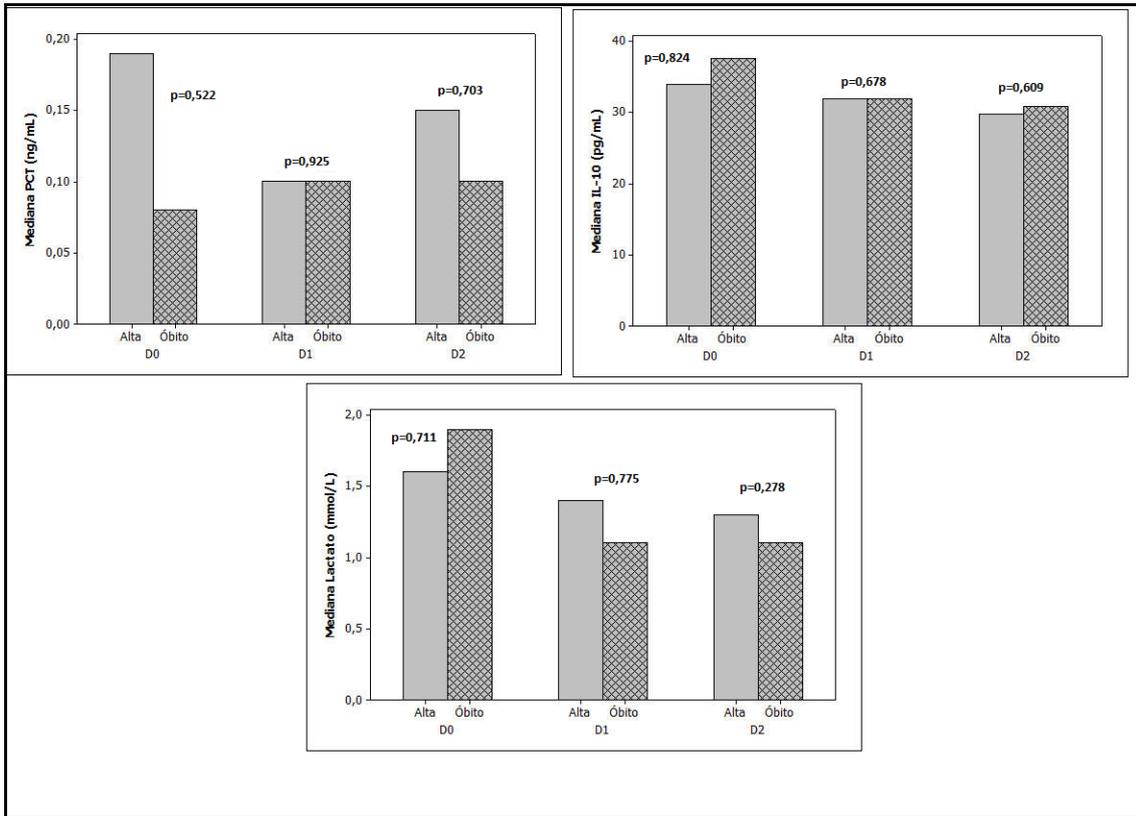


Figura 14: Medianas para PCT, IL-10 e Lactato no dia de abertura do protocolo (D0), 24 horas (D1) e 48 horas após a abertura (D2) em relação aos desfechos alta ou óbito. Os dados são apresentados pelo gráfico de barras e referem-se à mediana dos valores obtidos para cada biomarcador.

Legenda: PCT: Procalcitonina; IL-10: Interleucina 10

Adicionalmente à análise entre os níveis totais dos biomarcadores e os desfechos, foi investigada a possível relação entre as diferenças nos níveis plasmáticos (D1-D0 e D2-D0) de PCT, IL-10 e lactato e os desfechos alta ou óbito. As diferenças foram calculadas pela subtração entre os valores obtidos nos dias D1 e D0 (D1 - D0) e entre os dias D2 e D0 (D2 - D0), em seguida os resultados foram classificados como menores que zero, iguais a zero ou maiores que zero para posterior análise da sua relação com os desfechos (Tabela 5).

Tabela 5: Classificação das diferenças obtidas entre D1-D0 e entre D2-D0 para a PCT, IL-10 e lactato.

	Diferença <0	Diferença =0	Diferença > 0	p valor*
<b>PCT</b>				
D1-D0 (n=39)	9	13	17	0,965
D2-D0 (n=38)	11	15	12	0,560
<b>IL-10</b>				
D1-D0 (n=33)	15	3	13	0,061
D2-D0 (n=31)	19	1	10	0,109
<b>Lactato</b>				
D1-D0 (n=41)	25	3	13	0,823
D2-D0 (n=31)	19	2	10	0,014*

Os dados são apresentados como frequência de ocorrência e foram avaliados pelo teste de Mood para mediana. \* $p < 0,05$  foi considerado significativo. D0: dia de abertura do protocolo; D1: 24 horas após a abertura do protocolo e D2: 40 horas após a abertura do protocolo. Legenda: PCT: Procalcitonina; IL-10: Interleucina 10

Para a PCT não houve significância entre as diferenças ao longo dos três dias avaliados e o desfecho alta ou óbito, fato este decorrente da grande frequência de diferenças iguais a zero. Para a IL-10, também não foi encontrada diferença estatisticamente significativa, porém os valores de p obtidos são baixos e podem não ter alcançado a significância devido ao n amostral. Nota-se que a frequência de diferenças menores que zero é maior, indicando que os valores de IL-10 foram maiores no D0 do que em D1 e D2, e como o valor de p foi *borderline* para D1-D0 ( $p=0,061$ ), este resultado pode ser indicativo de que diferenças negativas para IL-10 poderiam sugerir um pior prognóstico para o paciente. Em relação ao lactato, observa-se que não houve diferença significativa entre D1-D0 ( $p=0,823$ ), porém a diferença D2-D0 é significativa ( $p=0,014$ ) se correlacionada com o desfecho.

Foi realizado o teste de correlação entre a PCT e a IL-10 e, posteriormente, entre PCT, IL-10 e os demais marcadores do estudo. Ao testar a PCT, percebeu-se que apenas a PCR se correlacionava com a mesma ( $r=0,527$ ), de maneira positiva e moderada, apresentando um valor de p significativo ( $p=0,023$ ). O valor do coeficiente de correlação obtido demonstra que ambas as variáveis crescem juntas, pois “r” foi maior que zero. Para os demais marcadores, os valores de p não foram significativos na correlação com PCT. Ao testar a IL-10, foi constatado que nenhum dos três marcadores (Lactato, PCR e leucócitos) se correlacionava

com ela. Entretanto, para os leucócitos *versus* IL-10 o valor de p foi *borderline* ( $p=0,062$ ) mostrando uma possível correlação, que neste caso, foi classificada como fraca, uma vez que o coeficiente de correlação encontrado foi de 0,371. A tabela 6 a seguir mostra as correlações realizadas com seus respectivos valores de coeficiente de correlação (r) e valor de p.

*Tabela 6: Correlação entre PCT e IL-10 com lactato, global de leucócitos e PCR.*

<b>Correlações</b>	<b>Coefficiente de correlação (r)</b>	<b>Valor de p *</b>
<b>PCT x PCR</b>	0,527	0,023*
<b>PCT x IL-10</b>	0,038	0,855
<b>PCT x Leucócitos</b>	0,041	0,827
<b>PCT x Lactato</b>	0,124	0,506
<b>IL10 x PCR</b>	0,167	0,425
<b>IL-10 x Leucócitos</b>	0,371	0,062
<b>IL-10 x Lactato</b>	-0,015	0,944

*São apresentados os dados de coeficiente de correlação (r) e valores de p obtidos pelo teste de correlação de Spearman. \* $p < 0,05$  foi considerado significativo*

*Legenda: PCT: procalcitonina; PCR: Proteína C reativa; IL-10: interleucina 10*

Finalmente, com o objetivo de prever quais as variáveis teriam maior poder para discriminar entre sepse e não sepse foi realizada uma análise de regressão logística. Inicialmente, foi testado o modelo com os cinco biomarcadores do estudo: PCT, PCR, IL-10, Global de Leucócitos e Lactato. No modelo inicial, de análise de regressão univariada foram incluídas as seguintes variáveis explicativas de interesse: idade, sexo, origem do paciente, hipotensão, taquicardia, taquipnéia, febre, proteína C reativa, global de leucócitos, lactato, hemocultura, qSOFA, Procalcitonina, IL-10 e desfecho final. Foi investigada a associação dessas variáveis com a classificação dos pacientes nos grupos sepse e não sepse, sendo a variável de referência “não sepse = 0”. As variáveis explicativas que apresentaram valor de  $p < 0,20$  (sexo, origem do paciente, febre, global de leucócitos, lactato, hemocultura e procalcitonina), indicando uma possível associação com a sepse, foram incluídas na análise posterior de regressão logística multivariada. Para as demais variáveis explicativas de interesse o valor de p foi  $> 0,20$ , indicando não haver associação com a sepse, neste caso.

A análise posterior de regressão logística multivariada revelou permanência de associação significativa apenas entre a variável global de leucócitos e a sepse, conforme mostrado a seguir:

**p=0,006**

**OR=1,158**

**IC=1,044-1,285**

**Variável: global de leucócitos**

Esses resultados mostram uma associação significativa independente da global de leucócitos com o quadro de sepse e permitem inferir que indivíduos com sepse têm 1,158 vezes mais chances de terem global de leucócitos elevada que indivíduos não sepse. A adequação do modelo foi testada por Hosmer-Lemeshow, com valor de  $p=0,185$ . Para as demais variáveis de interesse não houve associação independente e significativa com a sepse.

## 6 DISCUSSÃO

### 6.1 CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA DOS PACIENTES DO ESTUDO

O diagnóstico precoce da sepse ainda é um desafio mundial visto que os primeiros sinais são inespecíficos e muitas vezes podem não ser percebidos pelos pacientes e até mesmo pela equipe médica. Soma-se a isso, a ausência de um biomarcador com elevada sensibilidade e precisão que seja capaz de discriminar com segurança os pacientes com sepse. Os resultados microbiológicos, que confirmam o processo infeccioso, demoram alguns dias para possuírem resultados, atrasando, em alguns casos, a decisão médica pelo início da antibioticoterapia. Com uma taxa de mortalidade em torno de 55% no Brasil (CFM, 2015), a sepse é considerada um problema de saúde pública.

Neste trabalho foram avaliados 61 pacientes provenientes do Protocolo Sepse, que possuíam os critérios de SIRS e que posteriormente foram classificados pelo hospital em sepse e não sepse. A mediana das idades para o grupo sepse foi de 77 anos, demonstrando a maior frequência de idosos neste grupo. O presente estudo não mostrou diferenças ( $p=0,536$ ) entre os grupos em relação à idade, provavelmente porque a população do estudo foi composta, em sua maioria, por idosos. No estudo conduzido por Silva e colaboradores, em 2004 com 884 pacientes brasileiros internados na UTI, também não houve diferença significativa na idade entre os grupos sepse e não sepse. Aliado a isso, pode-se citar o fato dos maiores de 65 anos geralmente terem mais comorbidades que podem ocasionar os sinais e sintomas que são utilizados como triagem para o protocolo. Adicionalmente, sabe-se que as taxas de incidência de sepse são maiores nos idosos e nas crianças (ANGUS *et al.*, 2013; TANIGUCHI *et al.*, 2014; GOTTS & MATTHAY, 2016). HALL e colaboradores demonstraram que em 2008 a taxa de hospitalização por sepse foi muito maior para os maiores de 65 anos (122,2 por 10.000 de população) quando comparada com os que tinham idade inferior (9,5 por 10.000 de população). Os idosos que tiveram sepse apresentaram um tempo de internação duas vezes superior aos outros pacientes (HALL *et al.*, 2011). De fato, a idade avançada é considerada um fator de risco para o desenvolvimento e mortalidade por sepse. Um estudo realizado com 500 hospitais nos Estados Unidos mostrou que apesar das pessoas com idade superior a 65 anos representarem 12% da população, eles constituíram 65% dos casos de sepse, com um risco relativo de 13,1 (GOTTS & MATTHAY, 2016).

Também não houve diferença significativa para o sexo e os grupos avaliados ( $p=0,155$ ), apesar de alguns trabalhos relatarem que o sexo masculino tem uma taxa de incidência de sepse maior que o feminino (JUNIOR *et al.*, 2006; ANGUS *et al.*, 2013). A mortalidade associada à sepse é 15% maior entre o sexo masculino quando comparado ao

feminino (TANIGUCHI *et al.*, 2014). A relação da sepse com o sexo ainda não está bem estabelecida ou completamente elucidada e provavelmente sofre influência das diferenças hormonais existentes e/ou individualidades entre homens e mulheres, como o cuidado com a saúde e o asseio, por exemplo. Em modelos animais, foi demonstrado que a administração de estrógeno pode melhorar a depressão imune, enquanto os andrógenos podem causá-la após trauma/hemorragia em machos (ANGELE *et al.*, 2006).

A origem do protocolo também foi avaliada nesse estudo, no qual os pacientes foram distribuídos entre internação e pronto atendimento. Apesar do valor de  $p$  não ter sido significativo ( $p=0,106$ ), é importante ressaltar a elevada frequência de pacientes com sepse vindos do pronto atendimento, pois 44% dos pacientes que tiveram a origem do protocolo no pronto atendimento foram classificados como sepse. Esse dado é extremamente relevante, pois demonstra a importância e a necessidade de um esclarecimento massivo e difuso de toda a população sobre o que é sepse e quais são os primeiros sinais e sintomas das infecções e dessa grave condição clínica. Em 2014, O ILAS encomendou uma pesquisa ao Datafolha com o objetivo de mensurar o nível de conhecimento da população sobre sepse. Foram entrevistados aproximadamente 2000 brasileiros de 134 municípios, sendo que 93% dos entrevistados nunca ouviram falar sobre a sepse, condição essa responsável por mais óbitos que o infarto e o câncer. Pesquisa semelhante foi conduzida na Alemanha, Estados Unidos e Canadá e as porcentagens de pessoas que conheciam o que é sepse foi de 49%, 44% e 29%, respectivamente, contra 7% no Brasil. O resultado dessas entrevistas demonstrou que apesar de sua elevada incidência e mortalidade, a população desconhece a sepse que se torna um inimigo silencioso e perigoso. O valor de  $p$  obtido nesse trabalho, apesar de não ser significativo para o nível de confiança de 95%, é considerado um valor pequeno e provavelmente está relacionado ao reduzido tamanho da amostra, pode ser indicativo de uma tendência: a ocorrência de sepse fora do ambiente hospitalar.

Como era esperado, houve diferença significativa entre um resultado positivo de hemocultura e a ocorrência da sepse. Hemocultura positiva é indicativa da presença de microrganismos viáveis na corrente sanguínea e um forte indicador de infecção. A sepse pode acontecer na presença ou ausência de uma hemocultura positiva (ARAUJO, 2012). Além disso, dados demonstraram que, dentre 25% a 50% dos pacientes com sepse, não é possível isolar o agente patogênico (TAEB *et al.*, 2017). A coleta da hemocultura é de fundamental importância visto que na sepse pode ocorrer bacteremia constante ou transitória (DIAMENT *et al.*, 2011), este ponto foi confirmado durante o estudo, pois de todos os pacientes que entraram no protocolo sepse, era obrigatória a coleta de pelo menos duas amostras de

hemocultura. Neste trabalho, dos nove pacientes que possuíam hemocultura positiva, oito foram classificados como sepse. O paciente que foi classificado como não sepse e possuía hemocultura positiva foi a óbito no dia da internação e no prontuário existiam as hipóteses diagnósticas: choque cardiogênico? Choque hipovolêmico? Choque séptico? Foi isolado da hemocultura deste paciente *Staphylococcus aureus*, que é considerado um agente patogênico importante. A classificação do paciente como não sepse foi realizada pelo hospital, entretanto, pode ser que tenha ocorrido algum engano no momento desta classificação. A taxa de hemocultura positiva em pacientes sépticos nesse trabalho foi de 35% em consonância com a literatura, que nos diz que de 30% a 50% dos pacientes com sepse grave apresentam hemocultura positiva (DIAMENT *et al.*, 2011). Este dado demonstra que a coleta de hemocultura deve fazer parte do protocolo de sepse.

Os critérios de SIRS estipulados no consenso de 1991 correspondem a sinais e sintomas da resposta inflamatória sistêmica e, juntamente com uma infecção suspeita ou confirmada, compõem o conceito de sepse que foi utilizado durante aproximadamente 25 anos. Em 2016, o SEPSIS 3 desvinculou o conceito de sepse da presença desses sintomas e propôs que seja utilizado o escore SOFA e a presença de infecção. Comparando-se os critérios de SIRS com o SOFA, a capacidade em prever a mortalidade hospitalar é superior para o segundo, com área sob a curva de 0,64 versus 0,74, respectivamente (TAEB *et al.*, 2017). Os resultados desse trabalho demonstraram que os critérios clínicos de taquicardia, taquipnéia, febre e hipotensão não foram estaticamente diferentes entre os grupos sepse e não sepse e foi de acordo com o que os autores descrevem. Sabe-se que os critérios de SIRS ocorrem para a maior parte dos pacientes hospitalizados independentemente da presença de infecção (REINHART *et al.*, 2012; GOTTS & MATTHAY, 2016; TAEB *et al.*, 2017).

Os critérios de SIRS, que são os utilizados como sinais de alerta no hospital, são muito sensíveis sendo que vários pacientes podem apresentá-los na ausência de processos infecciosos e até mesmo inflamatórios. Até 93% dos pacientes internados na UTI e 47% dos internados nas enfermarias podem apresentar pelo menos dois critérios SIRS durante algum momento da internação (HENKIN *et al.*, 2009; MACHADO *et al.*, 2016). Todos os 61 pacientes desse estudo eram SIRS positivo, ou seja, possuíam no mínimo dois critérios de SIRS. Como pode ser visto na tabela 3 houve baixa relação entre a presença de SIRS e a ocorrência de sepse (38%), o que já era esperado, visto que os dados da literatura nos informam sobre a elevada sensibilidade e a baixa especificidade desses critérios na classificação do paciente e até mesmo em prever a mortalidade (FINKELSZTEIN *et al.*, 2017).

No nosso trabalho, a mortalidade geral entre pacientes com sepse e não sepse foi de 25%, sendo que todos os pacientes eram SIRS positivo, porcentagem muito próxima aos 24% descrito na literatura (SILVA *et al.*, 2004). Não foi possível avaliar a ocorrência da sepse na ausência de critérios SIRS, pois o protocolo de sepse do hospital tem a presença desses critérios como gatilho para abertura do protocolo e acompanhamento do paciente. Sabe-se que um entre oito pacientes admitidos na UTI, com infecção e disfunção orgânica, não apresentam os critérios SIRS (MACHADO *et al.*, 2016).

O SEPSIS 3 desatrelou o conceito de sepse da ocorrência de critérios SIRS. Sepse passa a ser definida como a presença de uma disfunção orgânica ameaçadora à vida causada por uma resposta desregulada do organismo frente à infecção, sendo que essa disfunção deve ser avaliada pelo score SOFA (SINGER, *et al.*, 2016). Sabendo das limitações que tangem o cálculo do SOFA e com o objetivo de melhorar a especificidade no momento de triagem do paciente o qSOFA passa a ser indicado na triagem dos pacientes, em substituição aos critérios SIRS. Durante a execução desse estudo foi publicado o SEPSIS 3 e o hospital estava utilizando na triagem dos pacientes os critérios de SIRS, dessa maneira, a presença do qSOFA positivo não foi utilizada como parâmetro para enquadrar o paciente no protocolo. Dos 61 participantes do estudo com SIRS positivo, apenas 31% deles tiveram qSOFA positivo, ou seja, uma baixa relação entre os dois scores. Em outro estudo prévio, foi demonstrada uma correlação positiva entre SIRS e qSOFA para pacientes fora da UTI (TAEB *et al.*, 2017). Como este trabalho não foi intervencionista, não foi possível triar os pacientes utilizando a nova recomendação, porém a título de pesquisa foi calculado o qSOFA de todos os participantes do estudo e não foi encontrada diferença entre a sua positividade e a ocorrência de sepse ( $p=0,295$ ). A avaliação do qSOFA neste trabalho foi limitada, pois não foi possível determinar como os pacientes com ausência de SIRS, mas qSOFA positivo se correlacionavam com a sepse, logo, não foi possível responder qual dos scores apresenta melhor sensibilidade e especificidade para a classificação sepse *versus* não sepse e para a mortalidade, até o momento.

Em recente trabalho publicado no qual foram avaliados 182 pacientes com suspeita de infecção, foi demonstrado que a mortalidade hospitalar de pacientes com qSOFA positivo (27%) foi maior se comparada aos com qSOFA negativo (6%). A discriminação na mortalidade foi superior para o qSOFA positivo se comparada com os critérios de SIRS, com área sob a curva de 0,74 *versus* 0,54, respectivamente. A sensibilidade e a especificidade do qSOFA maior que 2 foi de 90% e 42%, respectivamente, se comparada à presença de dois ou

mais critérios SIRS que foi de 93% de sensibilidade e 12% de especificidades (FINKELSZTEIN *et al*, 2017). Entretanto o presente estudo não reproduziu esses resultados.

Entre os desfechos avaliados não houve diferença estatística significativa ( $p=0,687$ ) entre os grupos sepse e não sepse, tendo em vista que mais pacientes do grupo não sepse evoluíram a óbito. Essa observação talvez seja relativa à gravidade dos pacientes atendidos nesse período, que apresentaram os sintomas de SIRS em decorrência de outra condição que não a sepse e evoluíram para o óbito devido à doença de base. Outra consideração importante é que dentro do hospital, o paciente com suspeita de sepse, além de reconhecido precocemente (abertura do protocolo), tem seu manejo bem estabelecido e padronizado minimizando potenciais impactos evitáveis e iniciando os cuidados necessários rapidamente. Esse resultado contraria os achados da literatura, já que era esperado que no grupo sepse a taxa de mortalidade fosse significativamente maior. Silva e colaboradores, em 2004, demonstraram que a taxa de mortalidade aumenta com a progressão e a gravidade do quadro séptico, sendo de 24,2%, 33,9%, 46,9% e 52,2% para SIRS, sepse, sepse grave e choque séptico, respectivamente. A taxa de mortalidade para o grupo sepse no presente trabalho foi de 33%, menor que a taxa descrita na literatura para o Brasil, que é de aproximadamente 50%, segundo os dados do ILAS em 2016. Outros fatores limitantes que poderiam contribuir com esses resultados são: tamanho amostral, características individuais dos pacientes e terapias preservadoras da vida.

## **6.2 AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS PLASMÁTICOS DE MARCADORES INFLAMATÓRIOS**

Os marcadores PCT, PCR, IL-10, lactato e global de leucócitos foram mensurados nos pacientes no dia da abertura do protocolo (D0), 24 horas (D1) e 48 horas (D2) após a abertura e foram avaliados quanto à relação dos níveis plasmáticos (concentração ou número absoluto) com a classificação (sepse e não sepse) e com o desfecho (alta ou óbito).

A PCR é uma proteína de fase aguda que tem seu uso muito bem estabelecido no Brasil como um marcador de inflamação. Apesar de sua baixa especificidade, a PCR tem sido utilizada principalmente em processos de triagem para detectar o início precoce da sepse, especialmente nas primeiras horas de vida em UTI neonatal, já que apresenta uma boa sensibilidade nesses pacientes (FAIX, 2013). No presente trabalho, não houve diferença significativa entre os níveis de PCR e a classificação sepse e não sepse para os três dias avaliados ( $p=0,372$ ;  $0,599$ ;  $0,391$ , respectivamente). O trabalho desenvolvido por Heredia-Rodríguez e colaboradores, em 2017, com pacientes do pós-operatório, obteve resultado

semelhante, ou seja, os níveis de PCR não foram distintos entre os grupos com e sem infecção. Já o estudo de Harbath e colaboradores al., em 2011, apresentou resultados contrários aos nossos, nos quais as concentrações de PCR foram cada vez maiores e estatisticamente diferentes entre os grupos SIRS, sepse, sepse grave e choque séptico ( $p=0,04$ ) para pacientes críticos admitidos com suspeita de sepse.

Em todos os dias, as medianas encontradas para PCR foram elevadas, acima do valor de referência (10mg/L), para os dois grupos avaliados, demonstrando que outras condições clínicas, principalmente doenças inflamatórias, podem cursar com aumento de PCR. No nosso estudo, para o D0, foi obtida uma sensibilidade de 87% e uma especificidade de 18% para um *cut off* de 10mg/L. A sensibilidade e a especificidade em distinguir a sepse de outras condições clínicas inflamatórias variam muito na literatura, mas estão entre 71 e 98% e entre 66 e 87%, respectivamente (SILVA, 2005). A especificidade obtida neste estudo foi muito abaixo do descrito na literatura, pois todos os pacientes possuíam critérios de SIRS, logo, tinham condições inflamatórias que podem ter influenciado no aumento dos níveis de PCR, independente da infecção. Com um perfil cinético mais favorável (elevação mais precoce que a PCR), a PCT possui maior sensibilidade e especificidade se comparada à PCR (REINHART *et al.*, 2012).

Neste trabalho, houve diferença significativa entre os níveis de PCT e classificação sepse e não sepse para D0 ( $p=0,001$ ). No D1 o valor de  $p$  foi considerado baixo ( $p=0,079$ ), indicando uma tendência de valores mais elevados para o grupo sepse, porém não significativa, e no último dia de acompanhamento (D2) não houve nenhuma tendência ou diferença significativa ( $p=0,189$ ).

Um fator limitante na análise da PCT refere-se ao número reduzido de dosagens ( $n=39$ ), principalmente no grupo sepse ( $n=17$ ), sendo essa uma possível explicação para o valor de  $p$  no D1 apresentar-se tão próximo da diferença significativa, porém não ter sido suficiente para discriminar os grupos. Esses resultados corroboram com outros encontrados na literatura (IAPICHINO *et al.*, 2010; SCHUETZ *et al.*, 2011, REINHART *et al.*, 2012; HEREDIA-RODRÍGUEZ *et al.*, 2017) nos quais níveis plasmáticos de PCT possuem valor diagnóstico para a sepse e a evolução pro choque séptico. Em um estudo recente, conduzido por Angeletti e colaboradores, em 2015, níveis mais elevados de PCT, estatisticamente significativos, foram encontrados nos pacientes com sepse, quando comparados aos pacientes com SIRS ou ao grupo controle. Neste mesmo trabalho, ter valores de  $PCT > 0,5 \text{ ng/mL}$  significava uma probabilidade de ter sepse doze vezes maior que o grupo controle (participantes saudáveis e pacientes com critérios SIRS) e nove vezes maior que o grupo SIRS.

Riedel e colaboradores, 2011, estudaram a utilidade da PCT como marcador de infecção de corrente sanguínea em pacientes do departamento de emergência com suspeita de infecção, e encontraram um elevado valor preditivo negativo (98%) concluindo que a PCT é um marcador útil para desconsiderar a sepse neste local. Entretanto, neste mesmo trabalho, não houve diferença significativa entre as medianas da PCT e os critérios clínicos para SIRS.

Apesar de resultados favoráveis à sua utilização como biomarcador de diagnóstico da sepse, o estudo de Karon e colaboradores, 2017, apresentou resultados divergentes. O grupo avaliou 501 pacientes do departamento de emergência, que tiveram o painel de sepse solicitado pelo médico devido a suspeita de sepse. Alguns biomarcadores, entre eles a PCT, foram dosados no momento da admissão e avaliados quanto à sua capacidade em prever a sepse. O resultado obtido para PCT demonstrou uma *odds ratio* (OR) de 1,01 e intervalo de confiança (IC) de 0,99 a 1,04 mostrando que a associação entre PCT e sepse não era estatisticamente significativa e os resultados possivelmente deveram-se à casualidade. De maneira semelhante, no presente estudo, apesar das diferenças encontradas para PCT entre os grupos sepse e não sepse, a análise de regressão posterior não mostrou permanência de associação significativa entre a PCT e a sepse. Mesmo com esses resultados conflitantes, em 2008 o “*Guidelines for evaluation of new fever in critically ill adult patients*” recomendou o uso da procalcitonina como um marcador de diagnóstico coadjuvante para diferenciar a SIRS de origem infecciosa da não infecciosa (BIRON *et al.*, 2015).

Neste trabalho, para o D0, foi obtida uma sensibilidade de 41% e uma especificidade de 86%, para um *cutoff* de 0,5ng/mL para PCT. Para este mesmo valor de *cutoff*, Hausfater e colaboradores, 2007, encontraram uma sensibilidade de 63% e uma especificidade de 79% ao avaliar a performance da PCT em diagnosticar infecções bacterianas/ parasitárias em pacientes do pronto socorro. Para um *cutoff* de 1,1 ng/mL, a literatura descreve um valor de sensibilidade de 97% e especificidade de 78% em diferenciar SIRS de sepse, sepse grave e choque séptico (HARBATH *et al.*, 2001). Karon e colaboradores, 2017, encontraram sensibilidade e especificidade de 63% para prever a sepse. Em relação aos critérios de sensibilidade e especificidade, os dados encontrados na literatura corroboram com o presente estudo.

Neste trabalho, houve diferença significativa entre os níveis de IL-10 e a classificação sepse e não sepse para D0 ( $p=0,017$ ) e D1 ( $p=0,001$ ). No D2 não houve mais diferença significativa ( $p=0,594$ ). Assim como para a PCT, o número de dosagens da IL-10 também foi muito pequeno ( $n=34$ ), principalmente no D2 ( $n=31$ ). Pode-se considerar essa questão como uma das limitações do estudo. Em um trabalho realizado com 62 pacientes brasileiros,

internados em uma unidade de terapia intensiva de um hospital universitário de referência para pacientes de média e alta complexidade, foi demonstrado que níveis aumentados de IL-6 e de IL-10 foram relacionados com a gravidade da sepse e estavam significativamente aumentados entre os pacientes com choque séptico, se comparados aos pacientes com sepse grave (NOBRE *et al.*, 2016). Alguns estudos vêm demonstrando a IL-10 como um possível biomarcador para sepse neonatal (FAIX, 2013; KHAERTYNOV *et al.*, 2017). Níveis mais elevados de IL-10, estatisticamente significativos, foram encontrados nos pacientes com sepse, quando comparados aos pacientes com SIRS ou ao grupo controle (ANGELETTI *et al.*, 2015). É importante salientar que o aumento de um marcador antiinflamatório, contrapondo a elevação de marcadores pró-inflamatórios, era, de certa forma, esperado, como parte da resposta imune dos pacientes, entretanto trabalhos adicionais avaliando a IL-10 e outras citocinas na sepse, considerando um número maior de pacientes, serão necessários.

Neste trabalho, houve diferença significativa entre os níveis de lactato e classificação sepse e não sepse para D0 ( $p=0,001$ ) e D1 ( $p=0,024$ ). No D2 já não houve mais diferença significativa ( $p=0,141$ ), porém o valor de  $p$  em D2 foi considerado pequeno, demonstrando um potencial valor do lactato para discriminar os grupos sepse e não sepse no D2. Este comportamento pode ter sido decorrente, mais uma vez, do número reduzido de determinações de lactato no terceiro dia ( $n=31$ ). Níveis mais elevados de lactato foram encontrados no grupo sepse, como era esperado, visto que a hiperlactatemia na sepse tem causa multifatorial (CONSENSO BRASILEIRO DE SEPSE, 2004; SAMRAJ *et al.*, 2014). Nossos resultados estão de acordo com os descritos por Karon e col. que demonstraram níveis mais elevados de lactato entre os pacientes classificados como sepse. A sensibilidade e especificidade para o lactato distinguir entre sepse e não sepse foi de 55,1% e 62,7%, respectivamente (KARON *et al.*, 2017). O presente trabalho obteve valores mais elevados de sensibilidade e especificidade, 57% e 84%, respectivamente, para um *cut off* de 2,40 mmol/L para o lactato. Níveis mais elevados de lactato foram encontrados nos pacientes com sepse confirmada em relação àqueles em que esta condição não foi diagnosticada. O estudo conduzido por Singer e colaboradores, 2014, demonstrou que níveis séricos de lactato são tanto maiores quanto maior for a gravidade da sepse (SINGER *et al.*, 2014).

Valores elevados de global de leucócitos são relacionados à presença de infecção, entretanto este biomarcador não se altera exclusivamente para processos infecciosos. Neste trabalho, houve diferença significativa entre os níveis de global de leucócitos e classificação sepse e não sepse para D0 ( $p=0,003$ ) e D2 ( $p=0,014$ ), com o grupo sepse apresentando valores mais elevados, conforme esperado. No D1 não houve diferença significativa, porém o valor

de  $p$  foi *borderline* ( $p=0,060$ ), demonstrando, mais uma vez, uma tendência de valores maiores de global de leucócitos para o grupo sepse em relação ao não sepse. A sensibilidade e especificidade foram de 70% e 65%, respectivamente, para valores de *cut off* inferiores a  $4.000/\text{mm}^3$  ou superiores a  $11.000/\text{mm}^3$ . Os resultados obtidos estão de acordo com aqueles encontrados por Karon e colaboradores, 2017, que obtiveram sensibilidade e especificidade de 66%. HEREDIA-RODRÍGUEZ e colaboradores, 2017, também demonstraram que níveis mais elevados na contagem de leucócitos e na concentração de PCT eram capazes de diferenciar o grupo com infecção em pacientes do pós-operatório. Em pacientes pediátricos, gravemente doentes, não foi encontrada diferença entre a contagem de leucócitos e as classificações SIRS, sepse, sepse grave e choque séptico (REY *et al.*, 2007). Os resultados obtidos para a global de leucócitos no presente estudo eram, de fato, esperados, entretanto ressaltam a importância da utilização de marcadores clássicos no diagnóstico e monitoramento de condições graves, como a sepse.

A análise de regressão logística multivariada mostrou que apenas a global de leucócitos se associou significativamente de modo independente com a sepse, com uma *OR* igual a 1,158. O estudo realizado por Karon e colaboradores, 2017, apresentou resultados semelhantes aos nossos, com uma *OR* de 1,04 para a contagem de leucócitos. Entretanto, ao contrário dos resultados obtidos no presente estudo, outros marcadores apresentaram resultados semelhantes e se associaram à sepse, tais como lactato, percentual e contagem absoluta de neutrófilos .

Os biomarcadores PCT, IL-10 e lactato foram avaliados quanto à sua relação com o desfecho, alta ou óbito, e não foram encontradas diferenças significativas entre os seus níveis séricos, para os três dias do trabalho, e os desfechos. Os resultados obtidos contrariam o descrito na literatura e uma das hipóteses para esse comportamento seria o reduzido tamanho da amostra, aliado à gravidade dos pacientes, independente da presença da sepse. Os níveis elevados de IL-10 são considerados como preditores da mortalidade na sepse grave (FAIX, 2013). Angeletti e colaboradores, 2015, demonstraram níveis mais elevados de PCT e IL-10 entre os pacientes com sepse ou sepse grave/choque séptico que foram a óbito, se comparados aos que sobreviveram. Níveis elevados de lactato foram associados com piores resultados, entre eles admissão na UTI, uso de agentes vasopressores e morte (SINGER AJ *et al.*, 2014). BORG e colaboradores, 2016, avaliaram 211 pacientes provenientes do departamento de emergência médica com o objetivo de determinar se o lactato poderia auxiliar os médicos em prever sobre a gravidade da doença. O trabalho demonstrou níveis mais elevados de lactato no grupo dos pacientes que não sobreviveram. Resultados semelhantes foram obtidos ao

estudarem pacientes das UTI's cirúrgica e clínica, nos quais os níveis de lactato na admissão foram correlacionados com a mortalidade. Este biomarcador (lactato) foi o fator mais forte na regressão logística para prever a mortalidade, tanto na UTI, quanto na internação regular (HOUWINK *et al.*, 2016). O presente estudo não foi capaz de encontrar resultados semelhantes a esses.

O valor prognóstico da PCT também vem sendo avaliado no decorrer dos anos. Em um estudo retrospectivo, realizado com 220 pacientes da UTI cirúrgica, foi dosada a PCT no dia da admissão e foi encontrado um resultado de PCT como fator independente da mortalidade, morbimortalidade e do tempo de internação entre os pacientes que foram a óbito se comparados aos sobreviventes (SCHNEIDER *et al.*, 2009). Em revisão realizada por Nobre & Borges, 2016, que avaliou o valor prognóstico da PCT em pacientes com infecção do trato respiratório inferior, demonstrou-se que os níveis séricos de PCT podem auxiliar na previsão do prognóstico de alguns pacientes, porém este biomarcador não aparenta ser superior a métodos ou scores já utilizados com pacientes nessas situações. Em 2016, Alba e colaboradores, analisou 453 pacientes provenientes do pronto atendimento com queixa principal de dispneia. Nesses, foi dosada a PCT à admissão e comparada à mortalidade aos 90 dias e após um ano, que se apresentou mais elevada no grupo que faleceu aos 90 dias (0,13 ng/mL) se comparada aos sobreviventes (0,06 ng/mL). O mesmo comportamento ocorreu para o grupo dos pacientes que faleceu após um ano da análise.

Adicionalmente, uma análise entre as subtrações dos valores encontrados para os biomarcadores (D2-D1, D2-D0 e D1-D0) mostrou não haver diferença significativa entre a variação nos níveis da PCT e IL-10 com os desfechos analisados no trabalho, porém para o lactato a diferença entre D2-D0 foi significativa. Nosso resultado para a PCT foi discordante, pois foi demonstrado que variações desse biomarcador com 72 horas de internação foram fortemente associados com o tempo de permanência na UTI e com a mortalidade hospitalar. Quando a PCT reduziu em 80%, o seu VPN para a mortalidade foi de 90%. Quando não houve variação nos níveis de PCT entre os dias de internação, o VPP para permanência na UTI e para mortalidade foi de 48% (SCHUETZ *et al.*, 2013).

Quanto ao lactato, Bolvardi e colaboradores, 2016, demonstraram que o clearance do lactato, obtido em dosagens no momento da admissão e 6 horas após, foi menor no grupo de pacientes que faleceram. Em revisão escrita por Chertoff e colaboradores, 2015, foi demonstrado que a rápida normalização do lactato, dentro de seis horas, é um preditor de sobrevida para pacientes em sepse ou choque séptico e o clearance do lactato 24 horas após a admissão na UTI, bem como o tempo de hiperlactatemia, são melhores preditores de

mortalidade do que os valores iniciais elevados de lactato isoladamente. Embora as análises das diferenças entre os três dias de internação não tenha, de fato, reproduzido os resultados descritos na literatura, o presente estudo espera encorajar novas avaliações prospectivas dos marcadores PCT, IL-10 e lactato em pacientes internados com suspeita de sepse, especialmente com um maior tamanho amostral.

Finalmente, as análises de correlação demonstraram que a PCT e a PCR se correlacionam de maneira moderada e positiva, ou seja, se o valor de PCT aumentar, o da PCR também tende a aumentar e vice-versa. Este resultado permite inferir que tanto a PCR (já utilizada) quanto a PCT (proposta pelo presente estudo) poderiam ser empregadas como ferramentas auxiliares de diagnóstico e monitoramento dos pacientes com suspeita de sepse. Contrariando os nossos achados, um trabalho realizado com apenas 19 pacientes de uma UTI brasileira não mostrou correlação entre PCT e PCR (ANDRIOLO *et al.*, 2004).

## 7 CONCLUSÕES

O estabelecimento de um protocolo da sepse ajuda a manejar de maneira rápida e mais eficaz os pacientes com suspeita de sepse. É frequente a ocorrência de sinais e sintomas da sepse fora do ambiente hospitalar, por isso, é de fundamental importância o esclarecimento da população geral sobre o que é sepse e como reconhecer precocemente seus sintomas. Os critérios SIRS são altamente sensíveis, mas apresentam baixa relação com a presença ou não da sepse.

Níveis aumentados de PCT, IL-10, global de leucócitos e lactato no dia da abertura do protocolo se correlacionaram com a presença da sepse, porém apenas a global de leucócitos permaneceu associada de forma independente à sepse.

A PCT apresenta elevada especificidade para o diagnóstico da sepse e se correlaciona positivamente com a PCR, biomarcador clássico de infecção, possibilitando que o laboratório utilize em conjunto os dois testes.

Apesar de ser um tema bastante estudado, o diagnóstico precoce da sepse continua um desafio devido à ausência de um biomarcador eficaz capaz de prever de maneira sensível e específica essa condição clínica. Estudos adicionais devem ser realizados e estimulados com o objetivo de reduzir o tempo de diagnóstico, o tempo de internação e a mortalidade dos pacientes com sepse.

## 8 REFERÊNCIAS

"SPREAD - Sepsis Prevalence Assessment Database". Acessado pela página <http://www.sepsisnet.org/pg.php?v=spread>. Data do acesso: 09/02/2017

**AKDIS *et al.* Interleukins, from 1 to 37, and interferon-g: Receptors, functions, and roles in diseases.** J Allergy Clin Immunol, 127(3): 721-812, 2011.

**ALBA, G.A. *et al.* Diagnostic and Prognostic utility of procalcitonin in patients presenting to the emergency department with dyspnea.** Am J Med. 129(1):96-104.e7, 2016.

**ANDRIOLO, A.; COSTA, R.P.; NOVO, N.F. Pró-calcitonina e proteína C reativa em processos infecciosos graves.** J. Bras. Patol. Med. Lab. vol.40 no.3 Rio de Janeiro Junho, 2004.

**ANGELE, M.K.; FRANTZ, M.C.; CHAUDRY, I.H. Gender and sex hormones influence the response to trauma and sepsis: potential therapeutic approaches.** Clinics (São Paulo).61(5):479-88, 2006.

**ANGELETTI, S. *et al.* Procalcitonin, MR-Proadrenomedullin, and Cytokines Measurement in Sepsis Diagnosis: Advantages from Test Combination.** Disease Markers, 2015.

**ANGUS, D.C & POLL, T.V.D. Severe Sepsis and Septic Shock.** The new england journal of medicine, n. 369, p. 840-851, 2013.

**ARAUJO, M.R.E. Hemocultura: recomendações de coleta, processamento e interpretação dos resultados.** J Infect Control, 1 (1): 08-19, 2012.

**BIRON, B.M.; AYALA, A.; NEIRA, J.L.L. Biomarkers for Sepsis: What Is and What Might Be?. Biomarker Insights ,10(S4), 2015.**

**BOLVARDI, E. *et al.* The role of lactate clearance as a predictor of organ dysfunction and mortality in patients with severe sepsis.** Mater Sociomed. Feb; 28(1): 57-60, 2016.

**BONE, R.C. *et al.* American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis.** Crit Care Med. 1992;20(6):864-874.

**BONE, R.B.; GRODZIN, C.G.; BALK, R.A. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process.** Chest, v.112, p. 235-43, 1998.

**BORG, M.S. *et.al.* Blood Lactate Is a Useful Indicator for the Medical Emergency Team.** Critical Care Research and Practice, 2016.

**BRIEL, M. *et al.* Procalcitonin-Guided Antibiotic Use vs a Standard Approach for Acute Respiratory Tract Infections in Primary Care.** JAMA Internal Medicine, Vol 168, October 13, 2008.

CASTRO, C.M. & SILVA, R.M. **Procalcitonina no diagnóstico de doenças infecciosas.** *Rev Bras Clin Med.* São Paulo, nov-dez;10(6):521-8, 2012.

CCMJOURNAL. **Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012**, v.41, n. 2, 2013.

CFM. Instituto Latino-Americano para Estudos da Sepse. **Sepse: um problema de saúde pública / Instituto Latino-Americano para Estudos da Sepse.** Brasília, 2015.

CHERTOFF, J. *et al.* **Lactate kinetics in sepsis and septic shock: a review of the literature and rationale for further research.** *Journal of Intensive Care.* 3:39, 2015.

CONDE, K.A.P. *et al.* **Differences in Sepsis Treatment and Outcomes between Public and Private Hospitals in Brazil: A Multicenter Observational Study.** *PLoS ONE* 8(6), 2013.

Consenso Brasileiro de Sepse- Parte I. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, v.16, n.2, 2004.

DANDONA, P. *et al.* **Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects.** *J Clin Endocrinol Metab.* 79(6):1605–1608, 1994.

DIAMENT, D. *et al.* **Diretrizes para tratamento da sepse grave/choque séptico – abordagem do agente infeccioso – diagnóstico.** *Revista Brasileira Terapia Intensiva.* 23(2):134-144, 2011.

EB140.R5, **Improving the prevention, diagnosis and management of sepsis.** 140th session, Agenda item 7.2, 2017.

ELIXHAUSER, A.; FRIEDMAN, B.; STRANGES, E. **Septicemia in U.S. Hospitals, 2009.** Healthcare Cost and Utilization Project, Statistical Brief #122, 2011.

FAIX, J.D. **Biomarkers of sepsis.** *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, n. 50 (1), p. 23-36, 2013.

FINKELSZTEIN, E.J. *et al.* **Comparison of qSOFA and SIRS for predicting adverse outcomes of patients with suspicion of sepsis outside the intensive care unit.** *Critical Care* ,21:73, 2017.

GOTTS, E.J. & MATTHAY A.M. **Sepsis: pathophysiology and clinical management.** *BMJ*, 353:i:1585, 2016.

GRUITHUISEN VPF (ed). *Hippocrates des Zweyten ächte medizinische Schriften*, ins Deutsche übersetzt. Ignaz Josef Lentner, Munich, Germany, 1814.

HALL, M.J; *et al.* **Inpatient Care for Septicemia or Sepsis: A Challenge for Patients and Hospitals.** U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, Centers for Disease Control and Prevention National Center for Health Statistics, n. 62, 2011.

HARBARTH, S. *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* Vol 164. pp 396–402, 2001.

HATHERILL, M. *et al.* **Diagnostic markers of infection: comparison of procalcitonin with C reactive protein and leucocyte count.** Arch Dis Child , 81:417–421, 1999.

HAUSFATER, P. *et al.* **Serum procalcitonin measurement as diagnostic and prognostic marker in febrile adult patients presenting to the emergency department.** Critical care, v.11, n.3, 2007.

HENKIN, C.S. *et al.* **Sepse: uma visão atual.** Scientia Medica, Porto Alegre, v. 19, n. 3, p. 135-145, jul./set, 2009.

HEREDIA-RODRÍGUEZ, M.H. *et al.* **Procalcitonin and white blood cells, combined predictors of infection in cardiac surgery patients.** Journal of surgical research, . (212) 187-194, May, 2017.

HO, K.M. & LIPMAN, J. **An update on C-reactive protein for intensivists.** Anaesth Intensive Care, v.37,n.2,p.234- 241, Mar, 2009.

HOHN, A *et al.* **Procalcitonin-guided algorithm to reduce length of antibiotic therapy in patients with severe sepsis and septic shock.** BMC Infectious Diseases 13:158, 2013.

HOUWINK, A.P. *et al.* **The association between lactate, mean arterial pressure, central venous oxygen saturation and peripheral temperature and mortality in severe sepsis: a retrospective cohort analysis.** Critical Care 20:56, 2016.

<http://ddcnovasprespectivas.blogspot.com.br/2015/05/procalcitonina.html>, acessado em 09/05/2017.

<http://www.ilas.org.br/assets/arquivos/relatorio-nacional/relatorio-nacional-final.pdf>, acessado em 09/02/2017 = ILAS,2016.

IAPICHINO, G. *et al.* **Daily monitoring of biomarkers of sepsis in complicated long-term ICU-patients: can it support treatment decisions?** Minerva Anesthesiol, 76:814-23, 2010.

JUNIOR, J.A.L.S. *et al.* **Sepse Brasil: Estudo Epidemiológico da Sepse em Unidades de Terapia Intensiva Brasileiras.** Revista Brasileira Terapia Intensiva Vol.18 - Número 1 - Janeiro/Março, 2006.

KARON, B.S. *et al.* **Evaluation of lactate, white blood cell count, neutrophil count, procalcitonin and immature granulocyte count as biomarkers for sepsis in emergency department patients.** Clinical Biochemistry, 2017.

KHAERTYNOV, K.S. *et al.* **Comparative Assessment of Cytokine Pattern in Early and Late Onset of Neonatal Sepsis.** Journal of Immunology Research, 2017.

KOJIC, D. *et al.* **Are there new approaches for diagnosis, therapy guidance and outcome prediction of sepsis?** World J Exp Med, May 20; 5(2): 50-63, 2015.

LEVY, M.M. *et al.* **2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference.** Crit Care Med. 31(4):1250-6, 2003.

LIU, D. *et al.* **Prognostic Value of Procalcitonin in Adult Patients with Sepsis: A Systematic Review and Meta-Analysis.** PLoS ONE 10, 2015.

LUBELL, Y. *et al.* **Performance of C-reactive protein and procalcitonin to distinguish viral from bacterial and malarial causes of fever in Southeast Asia.** BMC Infectious Diseases 15:511, 2015.

LUHESHI, N.M.; ROTHWELL, N.J.; BROUGH, D. **Dual functionality of interleukin-1 family cytokines: implications for anti-interleukin-1 therapy.** BR J Pharmacol. Aug;157(8):1318-29, 2009.

MACHADO, F.R. *et al.* **Chegando a um consenso: vantagens e desvantagens do Sepsis 3 considerando países de recursos limitados.** Rev Bras Ter Intensiva. 28(4):361-365, 2016.

MARIK, P.E. & TAEB, A.M. **SIRS, qSOFA and new sepsis definition.** Journal of Thoracic Disease , 9(4):943-945, 2017.

MEISNER, M. **Procalcitonin: Experience with a new diagnostic tool for bacterial infection and systemic inflammation.** J Lab Med ;23:263–72, 1999.

MINNE, L.; ABU-HANNA, A.; JONGE, E. **Evaluation of SOFA-based models for predicting mortality in the ICU: A systematic review.** Critical Care, v. 12 No 6, 2008.

MURAILLE, E. & LEO, O. **Revisiting the Th1/Th2 paradigm.** Scand J Immunol 47: 1, 1998.

NOBRE, V. & BORGES, I. **Valor prognóstico da procalcitonina em pacientes com infecções do trato respiratório inferior no ambiente hospitalar.** Rev Bras Ter Intensiva. 28(2):179-189, 2016.

NOBRE, V. *et al.* **Use of reactive hyperemia - peripheral arterial tonometry and circulating biological markers to predict outcomes in sepsis.** Rev Bras Ter Intensiva. 28(4):387-396, 2016.

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

REINHART, K. *et al.* **New Approaches to Sepsis: Molecular Diagnostics and Biomarkers.** Clinical Microbiology Reviews, v. 25, n. 4, p. 609-634, 2012.

REY, C. *et al.* **Procalcitonin and C-reactive protein as markers of systemic inflammatory response syndrome severity in critically ill children.** Intensive Care Med, 33:477–484, 2007.

RHODES, A. *et al.* **Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016.** Critical Care Medicine, v.45, nº 3, 2017.

RIEDEL, S. *et al.* **Procalcitonin as a Marker for the Detection of Bacteremia and Sepsis in the Emergency Department.** Am J Clin Pathol , n.135, p.182-189, 2011.

SAMPAIO, F. *et al.* **Utilização do Sofa Escore na Avaliação da Incidência de Disfunção Orgânica em Pacientes Portadores de Patologia Cardiovascular.** Revista da SOCERJ, março/abril, 2005.

SAMRAJ, R.S.; ZINGARELLI, B.; WONG, H.R. **Role of biomarkers in sepsis care.** Shock. November ; 40(5): 358–365, 2013.

SCHNEIDER, C.P. *et al.* **Accuracy of procalcitonin for outcome prediction in unselected postoperative critically ill patients.** Shock, Jun; 31 (6): 568-73, 2009.

SCHOTTMUELLER, H. und Behandlung der Sepsis. Inn Med 1914;31:257–280.

SCHUETZ, P. *et al.* **Procalcitonin decrease over 72 hours in US critical care units predicts fatal outcome in sepsis patients.** Critical Care 17:R115, 2013.

SCHUETZ, P. *et al.* **Procalcitonin Algorithms for Antibiotic Therapy Decisions.** ARCH INTERN MED, v.171, n. 15, 2011.

SILVA, A.V & MACHADO, F.S. **Procalcitonina e Proteína C Reativa como Indicadores de Sepse.** Revista Brasileira de Terapia Intensiva, v.17, n.3, 2005.

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

SINGER, A.J. *et al.* **Diagnostic Characteristics of a Clinical Screening Tool in Combination With Measuring Bedside Lactate Level in Emergency Department Patients With Suspected Sepsis.** Academic emergency medicine. August, vol. 21, no. 8, 2014.

SINGER, M. *et al.* **The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3).** JAMA, 315(8):801-810, 2016.

TAEB, A.M.; HOOPER, M.H.; MARIK, P.E. **Sepsis: Current Definition, Pathophysiology, Diagnosis and Management.** Nutrition in Clinical Practice , vol. 32,3, June 296–308,2017.

TANIGUCHI, L.U. *et al.* **Sepsis-related deaths in Brazil: an analysis of the national mortality registry from 2002 to 2010.** Critical Care, 18:608, 2014.

VARELLA, P.P.V; FORTE, W.C.N. **Citocinas: Revisão.** Rev. bras. alerg. imunopatol. 24(4):146-154, 2001.

VINCENT, J.L. *et al.* **The SOFA (Sepsis related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure.** Intensive Care Med. 22:707-710, 1996.

VINCENT, J.L. *et al.* **Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study.** Crit Care Med. Feb;34(2):344-53, 2006.

VINCENT, J.L. & ABRAHAM, E. **The Last 100 Years of Sepsis.** Am J Respir Crit Care Med, v. 173, p. 256–263, 2006.

WATANABE, Y. *et al.* **Ability of procalcitonin to diagnose bacterial infection and bacteria types compared with blood culture findings.** International Journal of General Medicine , 9 325–331, 2016.

WIERSINGA, W.J. *et al.* **Host innate immune responses to sepsis.** Virulence 5:1, 36–44; January 1, 2014.

WU, H. ; CHU, C. ; KAO, K. *et al.* **High Interleukin-10 Expression in Type 2 T Helper Cells in Septic Patients.** Immunological Investigations Vol. 46 , Iss. 4, 2017.

**Anexo A - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG, com inclusão do Hospital Madre Teresa como coparticipante.**



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

Projeto: CAAE – 53353816.0.0000.5149

Interessado(a): Profa. Ana Paula Lucas Mota  
Departamento Análises Clínicas e Toxicológicas  
Faculdade de Farmácia- UFMG

**DECISÃO**

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 16 de maio de 2016, a emenda abaixo relacionada, do projeto de pesquisa intitulado "**Avaliação da procalcitonina, de marcadores inflamatórios e de parâmetros clínicos em pacientes internados por suspeita de sepse**".

- Inclusão do Hospital Madre Teresa como coparticipante (Instituto das Pequenas Missionárias de Maria Imaculada), sendo responsável pela coparticipação Dra. Simone Martins Gonçalves.
- Exclusão do Hospital Felício Rocho na segunda versão;  
Relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto através da Plataforma Brasil.

Profa. Dra. Telma Campos Medeiros Lorentz  
Coordenadora do COEP-UFMG

## **Anexo B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)**

### Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

**Título do Projeto: AVALIAÇÃO DA PROCALCITONINA, DE MARCADORES INFLAMATÓRIOS E DE PARÂMETROS CLÍNICOS EM PACIENTES INTERNADOS COM SUSPEITA DE SEPSE**

#### **Professor orientador e pesquisador responsável:**

**Ana Paula Lucas Mota**

Você está sendo convidado para participar como voluntário de uma pesquisa proposta intitulada “**AVALIAÇÃO DA PROCALCITONINA, DE MARCADORES INFLAMATÓRIOS E DE PARÂMETROS CLÍNICOS EM PACIENTES INTERNADOS COM SUSPEITA DE SEPSE**”, que está descrita a seguir:

Sepse é um conjunto de sintomas e sinais clínicos definidos como a presença de uma infecção (provável ou confirmada) associada a manifestações sistêmicas dessa infecção. O diagnóstico clínico da Sepsé baseia-se na presença de pelo menos dois dos seguintes critérios: temperatura corporal acima de 38°C (febre) ou abaixo de 36°C (hipotermia), taquicardia, taquipneia e alterações na contagem global de leucócitos. Diversos biomarcadores estão sendo utilizados e/ou estudados a fim de fornecer uma rapidez diagnóstica e melhor manejo clínico da sepsé. Dentre os biomarcadores frequentemente estudados, encontram-se a Procalcitonina (PCT), a Proteína C reativa (PCR) e as Interleucinas. Desta forma, o presente trabalho pretende avaliar o desempenho da PCT, de marcadores inflamatórios (PCR, IL-6 e IL-10) e de parâmetros clínicos em pacientes internados por suspeita de sepsé. Espera-se, por meio dos resultados obtidos, que os biomarcadores avaliados sejam capazes de fornecer diagnóstico precoce e/ou informações sobre o prognóstico dos quadros de sepsé.

Esta pesquisa visa esclarecer sobre as alterações laboratoriais em exames de pacientes com sepsé, que possam contribuir para o melhor tratamento e monitoramento dessa condição. Você está sendo convidado para participar desta pesquisa de forma voluntária e gratuita.

Para decidir se você deve concordar ou não em participar desta pesquisa, leia atentamente todos os itens a seguir que irão informá-lo(a) e esclarecê-lo(a) de todos os procedimentos, riscos e benefícios pelos quais você passará segundo as exigências da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde.

#### 1. Identificação do(a) voluntário(a) da pesquisa:

Nome: \_\_\_\_\_ Gênero: \_\_\_\_\_

Identidade: \_\_\_\_\_ Órgão Expedidor: \_\_\_\_\_

Data de Nascimento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

2. Objetivo da pesquisa:

Avaliar o desempenho dos marcadores inflamatórios (Procalcitonina, PCR, IL-6, IL-10) e parâmetros clínicos em pacientes internados por suspeita de sepse.

3. Descrição detalhada e explicação dos procedimentos realizados:

Sua participação é voluntária e se dará por meio de uma punção venosa de amostras sanguíneas, com agulhas estéreis e descartáveis e tubos a vácuo, também estéreis. Os riscos decorrentes de sua participação na pesquisa envolvem possíveis incômodos durante a punção venosa, como dor local, tonteira ou sensação de desmaio e, após a coleta, o possível surgimento de uma mancha roxa, devido ao extravasamento de sangue de um vaso sanguíneo. Geralmente não há complicações e essa mancha roxa desaparece em poucos dias.

Descrição dos desconfortos e riscos da pesquisa:

Risco Mínimo     Risco Baixo     Risco Médio     Risco Alto

4. Descrição dos benefícios da pesquisa:

A pesquisa não oferece nenhum benefício imediato para os participantes. Entretanto, se você aceitar participar, estará contribuindo para a confirmação ou a exclusão das hipóteses geradas em torno das alterações em exames laboratoriais encontrados em pacientes com sepse, bem como irá contribuir para a geração de materiais didáticos, que possuem o objetivo de instruir e esclarecer os participantes sobre o tratamento e a prevenção de diversas complicações associadas às infecções.

5. Despesas, compensações e indenizações:

Você não terá despesa pessoal nessa pesquisa incluindo transporte, exames e consultas. As coletas serão realizadas durante o período da sua internação. Você não terá compensação financeira relacionada à sua participação nessa pesquisa.

6. Direito de confidencialidade:

Você tem assegurado que todas as suas informações pessoais obtidas durante a pesquisa serão consideradas estritamente confidenciais e os registros estarão disponíveis apenas para os pesquisadores envolvidos no estudo. Os resultados obtidos nessa pesquisa poderão ser publicados com fins científicos, mas sua identidade será mantida em sigilo.

7. Acesso aos resultados da pesquisa:

Você tem direito de acesso atualizado aos resultados da pesquisa, ainda que os mesmos possam afetar sua vontade em continuar participando da mesma.

8. Liberdade de retirada do consentimento:

Você tem direito de retirar seu consentimento, a qualquer momento, deixando de participar da pesquisa, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu cuidado e/ou tratamento na instituição.

9. Acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa:

Você tem garantido o acesso, em qualquer etapa da pesquisa, aos profissionais responsáveis pela mesma, para esclarecimento de eventuais dúvidas acerca de procedimentos, riscos, benefícios, etc., através dos contatos abaixo:

Professora orientadora e responsável pela  
pesquisa: Ana Paula Lucas Mota  
Telefone: (31) 3409 6896  
Email: [aplnota@farmacia.ufmg.br](mailto:aplnota@farmacia.ufmg.br)

10. Acesso à instituição responsável pela pesquisa:

Você tem garantido o acesso, em qualquer etapa da pesquisa, à instituição responsável pela mesma, para esclarecimento de eventuais dúvidas acerca dos procedimentos éticos, através do contato abaixo:

Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Madre Teresa  
Avenida Raja Gabáglia 1002, Portaria 7, Gutierrez, Belo  
Horizonte, MG. CEP: 30430142  
Telefone (31) 3339-8239  
Email: [mariangela.vilasboas@hospitalmadreteresa.org.br](mailto:mariangela.vilasboas@hospitalmadreteresa.org.br)

## TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Fui informado verbalmente e por escrito sobre os dados dessa pesquisa e minhas dúvidas com relação a minha participação foram satisfatoriamente respondidas.

Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, os desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que a minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso aos pesquisadores e à instituição de ensino.

Tive tempo suficiente para decidir sobre minha participação e concordo voluntariamente em participar desta pesquisa e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante a mesma, sem penalidades, prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido.

A minha assinatura neste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido dará autorização aos pesquisadores, ao patrocinador do estudo e ao Comitê de Ética do Hospital Madre Teresa de utilizarem os dados obtidos quando se fizer necessário, incluindo a divulgação dos mesmos, sempre preservando minha identidade.

Assino o presente documento em duas vias de igual teor e forma, ficando uma em minha posse.

Belo Horizonte, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

---

Voluntário

---

Pesquisador Responsável

# SEPSE

PROTOCOLO INSTITUCIONAL

### INÍCIO

**Foco infeccioso suscitado ou confirmado + 2 critérios de SIRS abaixo:**

- Hipertermia > 38,3°C ou ou Hipotermia < 36°C
- Taquicardia FC > 90 bpm
- Taquipnéia FR > 20 lpm ou PaCO<sub>2</sub> < 32mmHg
- Calafrios
- Alteração estado mental
- Leucócitos > 12000 ou < 4000 ou > 10% de bastões

Monitorizar sinais vitais (PA, FC, FR, Oximetria) e Punção AVP calibroso

**Unidade Internação:**  
Aclonar Plantação Geral de acordo com código Aclonamento do TRR

**Atendimento 24h:**  
Enfermeiro da Classificação de Risco solicitar exame laboratorial pelo código Sepses e acionar Laboratório para coleta imediata pelo Ramal 62875 e 60738;

Encaminhar paciente para a Sala Amarela

**Unidade Internação:**  
Aclonar Plantação Geral de acordo com código Aclonamento do TRR

**Atendimento 24h:**  
Encaminhar paciente para a Sala Amarela

**Solicitar exame laboratorial código SEPSE + Cultura de sítio pertinente**

- 2 amostras Hemocultura coletadas ao mesmo tempo e em sítios diferentes + amostra cultura do sítio pertinente. Se necessário, coleta de urocultura e paciente não apresentar diurese espontânea, realizar sondagem vesical para coleta precoce de urina;
- Laboratório - disponibilizar resultado lactato e GASA em 30 min e demais exames em até 01 hora. Hemocultura resultado de acordo com o crescimento.
- Prescrever Antibióticoterapia de acordo com o preconizado SCIH
- Se lactato > 4 mmol/l ou PAS < 90mmHg ou PAM < 65mmHg prescrever Ringer Lactato ou SFO, 9% 20ml a 30ml/kg em 30 min ou vasopressor;
- Coletar 2ª amostra de lactato em até 04 a 06 horas se lactato >4 mmol/L.

Disponibilizar antibiótico, no caso de Unidade de Internação, solicitar através do Ramal B084; Administrar antibiótico em até 01 hora após confirmação de Sepses

Sepses Grave ou Choque Séptico: tratamento na UTI  
 Sepses não complicada: tratamento na Unidade ou transferência para UTI se necessário

### ANTIBIOTICOTERAPIA EMPÍRICA

1. Infecção do Trato Urinário (ITU) aguda adquirida na comunidade: Ciprofloxacina 400mg EV 12/12h ou Ceftriaxona 1g EV 12/12h ou \*Gentamicina 5 a 7 mg/kg/EV 24/24h ou \*Btopenem 1g EV 24/24h. \*Preferir caso cepa produtora de ESBL suspeita ou confirmada.
2. Pneumonia adquirida na comunidade: Azitromicina 500mg EV 24/24h + Ceftriaxona 1g EV 12/12h ou Moxifloxacina 400mg EV 24/24h. Nos pacientes com suspeita de infecção por P. aeruginosa (potadores de fibrose cística, bronquiectasias, infecção recente) preferir: Azitromicina 500mg EV 24/24h + Cefepime 2g EV 12/12h ou Aztreonam 500mg EV 24/24h+ Piperacilina + Tazobactam 4,5g EV 6/6h. Para portadores de germes multiresistentes (culturas prévias), avaliar antibiograma para adequação esquemaempírico.
3. Sepses adquirida na comunidade sem foco definido: Ampicilina + Sulbactam 3g EV 6/6h ou Cefepime 2g EV 12/12h ou Piperacilina + Tazobactam 4,5g EV 6/6h.
4. Infecções intra-abdominais (IAB) (peritonite secundária, abscessos, colelitias, diverticulites, etc): Metronidazol 500mg EV 8/8h ou Clindamicina 600mg EV 8/8h + Gentamicina 5 a 7mg/kg EV 24/24h ou Ampicilina + Sulbactam 3g EV 6/6h ou Ceftriaxona 1g EV 12/12h + Metronidazol 500mg EV 8/8h ou Clindamicina 600mg EV 8/8h.
5. Sepses associada a cateter vascular:  
 Vancomicina\*\* 1g EV 12/12h + Meropenem 1g EV 8/8h (\*\* Substituir por Daptomicina 500mg EV 24/24h nos pacientes de risco com lesão renal. Obstar em pacientes com uso prévio de carbapenênicos, associar Polimixina B 12.500 U/Kg EV 12/12h. Obstar o uso de anti-fúngicos se não individualizado.
6. Pneumonia Nosocomial:
  - 6.1. Internação menor que 5 dias: Cefepime 2g EV 12/12h ou Piperacilina / Tazobactam 4,5 EV 6/6h ou Moxifloxacina 400mg EV 24/24h. Em pacientes com falenas de risco para germes multiresistentes, seguir esquema abaixo para Pneumonia em pacientes com internação maior que 5 dias: passagem por UTI geral ou cirúrgica, uso recente de ATB, múltiplos procedimentos invasivos e imunossupressão).
  - 6.2. Internação maior que 5 dias: Linezolida 600mg EV 12/12h ou Vancomicina 20mg/kg EV 12/12h ou Teicoplanina 400mg EV 12/12h por 03 dias, (após 3º dia, manter dose de manutenção de 24/24h) + Meropenem 1g EV 8/8h. Obstar o uso associado de Polimixina B 12.500U/Kg EV 12/12h deverá ser individualizado.
7. Infecção do Trato Urinário (ITU):
  - 7.1. Baixo risco para germe MR: Cefepime 2g EV cada 12h ou Gentamicina 5 a 7mg/kg EV cada 24h; ou Ciprofloxacina 400mg EV cada 12h.
  - 7.2. Alto risco para germe MR: Piperacilina/Tazobactam 4,5g EV cada 06h ou 08h; ou Meropenem 1g EV cada 8h.
8. IAB Hospitalar:
  - 8.1. Baixo risco para germe MR: Ampicilina/Sulbactam 3g EV cada 6h ou Gentamicina 5 a 7mg/kg EV cada 24h + Metronidazol 500mg EV cada 8h ou Gentamicina 5 a 7mg/kg EV cada 24h + Clindamicina 600mg EV cada 8h ou Ceftriaxona 1g EV cada 12h + Metronidazol 500mg EV cada 8h ou Ceftriaxona 1g EV cada 12h + Clindamicina 600mg EV cada 8h.
  - 8.2. Alto risco para germe MR: Vancomicina 20mg/kg EV cada 12h ou Linezolida 600mg EV cada 12h ou Daptomicina 500mg EV cada 24h + Piperacilina / Tazobactam 4,5g EV cada 8h ou Meropenem 1g EV cada 8h. Obstar: A associação de anti-fúngicos e/ou Polimixina B 12.500U/Kg EV 12/12h deverá ser individualizada.
9. Infecções extensas de pele e partes moles da comunidade:  
 Oxacilina 2g EV cada 6h.  
 Obstar: Para lesões necrotizantes preferir Ampicilina/Sulbactam 3g EV cada 6h ou Moxifloxacina 400mg EV cada 24h ou Clindamicina 600mg EV cada 8h + Ciprofloxacina 400mg EV cada 12h. Obstar: O uso de Polimixina B 12.500U/Kg EV 12/12h deverá ser individualizado.
10. Infecções extensas de pele e partes moles de Hospital:
  - 10.1. Baixo risco para germe MR: Oxacilina 2g EV cada 6h.  
 Obstar: Para lesões necrotizantes preferir Ampicilina/Sulbactam 3g EV cada 6h ou Moxifloxacina 400mg EV cada 24h ou Clindamicina 600mg EV cada 8h + Ciprofloxacina 400mg EV cada 12h. Obstar: O uso de Polimixina B 12.500U/Kg EV 12/12h deverá ser individualizado.
  - 10.2. Alto risco para germe MR: Vancomicina 20mg/kg EV cada 12h ou Teicoplanina 400mg EV 12/12h (manter dose por 03 dias, após 3º dia de manutenção de 24/24h) + Piperacilina / Tazobactam 4,5g EV cada 6h ou Meropenem 1g EV cada 8h.
11. Sepses Adquirida no Hospital sem foco definido: Vancomicina 20mg/kg EV cada 12h ou Teicoplanina 400mg EV (manter dose de 12/12h por 03 dias, após 3º dia manter dose de manutenção de 24/24h) ou Linezolida 600mg cada 12h + Meropenem 1g EV cada 8h.  
 Obstar: Associar Polimixina B 12.500U/Kg EV 12/12h para pacientes de alto risco para germe MR.  
 Obstar2: Considerar associação de Fluconazol (400mg EV cada 12h nos primeiros 3 dias, seguido de 200mg EV 12/12h a partir do 4º dia), Micafungina (100mg EV 24/24h) ou Anidulafungina (200mg EV como dose de ataque, seguida por 100mg EV 24/24h) para pacientes de alto risco para candidíase: uso recente ATB de largo espectro, imunossupressão, NPT, neutropenia, corticoterapia, infecções fúngicas recentes (ex: candidíase, monilíase oral), etc. Preferir Micafungina ou Anidulafungina se uso de Fluconazol nos últimos 30 dias ou para pacientes clinicamente instáveis.
12. Escarificação aguda de DPOC:
  - 12.1. Baixo risco para germes multi-resistentes (ausência de internações recentes ou uso prévio de anti-fúngicos de largo espectro): Ampicilina/Sulbactam 3g cada 6 horas EV ou Amoxicilina/Clavulanato 1g cada 8 horas EV ou Ceftriaxona 1g cada 12 horas EV ou Moxifloxacina 400 mg cada 24 horas EV.
  - 12.2. Alto risco para germes multi-resistentes (internação recente e prolongada para tratamento de infecções respiratórias, antibioticoterapia prévia de largo espectro, colonização comprovada por culturas prévias, etc): Meropenem 1g cada 8 horas EV ou Piperacilina/Tazobactam 4,5g cada 06 horas EV.  
 Obstar: o uso de Vancomicina 20mg/Kg EV 12/12h ou Linezolida 600mg EV 12/12h deverá ser individualizado.

(\*) Sinais de disfunção orgânica

- Hipotensão (PAS < 90, PAM < 65 ou queda de 40mmHg na PAS basal)
- Diurese < 0,5ml/kg/h ou elevação abrupta da creatinina
- Rebaixamento do nível de consciência, agitação ou delírium
- Necessidade de suplementação de Oxigênio
- Coagulopatia: plaquetopenia < 100.000/m ou redução 50% em relação ao valor registrado nos últimos 3 dias ou INR > 1,5
- Adosse metabólica inexplicada: déficit de base 5,0mEq/l e lactato > 2x o valor normal
- Aumento significativo de bilirrubinas (> 2x valor de referência)

**EQUIPE MULTIDICPLINAR**

ENFERMAGEM

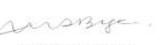
MÉDICO

PID IV/02/2016

Rede de Cuidado Integrado: Instituto Latino Americano de Sepses (IAS)

SEPSE

## Anexo D - Certificado de participação no XV Congresso Mineiro de Medicina Intensiva

 <p><b>XV Congresso Mineiro de MEDICINA INTENSIVA</b> 25 a 27 de maio de 2017 Hotel Dayrell - Belo Horizonte</p> <p>I Congresso Abramede-MG</p> <p>III Congresso Mineiro de Nutrição em Terapia Intensiva</p> <p>I Congresso Mineiro de Psicologia Hospitalar, Urgência, Emergência e UTI</p> <p>A linha do cuidado do paciente crítico da urgência/emergência até a UTI</p>	<p>Realização</p>  <p>Apoio</p>		
<h1>Certificado</h1>			
<p>Certificamos que <b>FERNANDA ROCHA DE FREITAS</b> participou do XV Congresso Mineiro de Medicina Intensiva, I Congresso Abramede-MG, III Mineiro de Nutrição em Terapia Intensiva, I Congresso Mineiro de Psicologia Hospitalar, Urgência, Emergência e UTI, na qualidade autor do Trabalho Científico com o tema: Procalcitonina na triagem do protocolo de sepse, sob forma de apresentação pôster.</p> <p>Co-autores: Simone Martins Gonçalves, Cristiane Alves da Silva Menezes, Ieda de Fátima Oliveira Silva, Ana Paula Lucas Mota</p>			
<p>Belo Horizonte, 27 de Maio de 2017.</p>			
 <p>Dr. Hugo Corrêa de Andrade Urbano Presidente da Somti</p>	 <p>Dra. Maria Aparecida Braga Presidente da Abramede-MG</p>	 <p>Eduardo Fonseca Sad Presidente do Congresso Somti</p>	 <p>Frederico Bruzzi de Carvalho Presidente do Congresso Abramede-MG</p>

Anexo E - Certificado de participação no 51º Congresso Brasileiro de Patologia Clínica e Medicina Laboratorial



**51º Congresso Brasileiro de Patologia Clínica**  
Medicina Laboratorial

**3º Congresso Brasileiro de Informática Laboratorial**

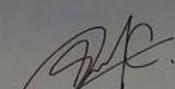
**A Medicina Laboratorial na assistência à saúde**  
**26 a 29 de setembro de 2017**  
Palácio das Convenções do Anhembi Parque  
São Paulo • SP

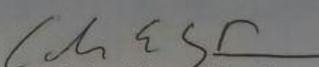
*certificado de participação*

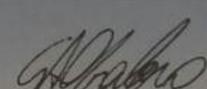
**ANA PAULA LUCAS MOTA**

*participou*

na qualidade de autor responsável do tema livre "**AVALIAÇÃO DA PROCALCITONINA COMO MARCADOR DE TRIAGEM NO PROTOCOLO DE SEPSE**", tendo como co-autores "FREITAS, F. R., GONÇALVES, S. M., MENEZES, C. A. S., SILVA, I. F. O.".

  
**Gustavo Campana**  
Presidente do 51º Congresso Brasileiro de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial

  
**Carlos Eduardo Ferreira**  
Coordenador da Comissão Científica do 51º Congresso Brasileiro de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial

  
**César Alex de Oliveira Galoro**  
Presidente da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial - Biênio 2016/2017

Realização

  
**SBPC ML**  
Sociedade Brasileira de Patologia Clínica  
Medicina Laboratorial

  
**AMB**  
Associação Médica Brasileira

**Anexo F - Certificado de participação no 51º Congresso Brasileiro de Patologia Clínica e Medicina Laboratorial: apresentação oral**

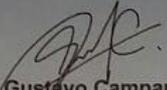


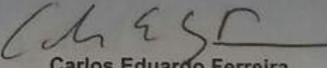
*certificado de participação*

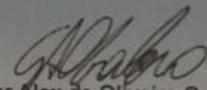
**ANA PAULA LUCAS MOTA**

*participou*

na qualidade de autor responsável do tema livre selecionado para apresentação oral  
**"AVALIAÇÃO DA PROCALCITONINA COMO MARCADOR DE TRIAGEM NO PROTOCOLO DE SEPSE"**, tendo como co-autores "FREITAS, F. R., GONÇALVES, S. M., MENEZES, C. A. S., SILVA, I. F. O."

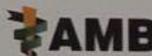
  
**Gustavo Campana**  
Presidente do 51º Congresso Brasileiro de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial

  
**Carlos Eduardo Ferreira**  
Coordenador da Comissão Científica do 51º Congresso Brasileiro de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial

  
**César Alex de Oliveira Galoro**  
Presidente da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial - Biênio 2016/2017

Realização

  
**SBPC ML**  
Sociedade Brasileira de Patologia Clínica Medicina Laboratorial

  
**AMB**  
Associação Médica Brasileira