

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

FACULDADE DE MEDICINA

ARNALDO SANTOS LEITE

**MORBIDADE E MORTALIDADE DE PACIENTES COM
CHOQUE SÉPTICO TRATADOS COM
NORADRENALINA: ESTUDO MULTICÊNTRICO**

Belo Horizonte

2009

ARNALDO SANTOS LEITE

**MORBIDADE E MORTALIDADE DE PACIENTES COM
CHOQUE SÉPTICO TRATADOS COM
NORADRENALINA: ESTUDO MULTICÊNTRICO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do Título de Doutor em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. José Carlos Serufo

Belo Horizonte

2009

L533m Leite, Arnaldo Santos.
Morbidade e mortalidade de pacientes com choque séptico tratados com noradrenalina [manuscrito]; estudo multicêntrico . / Arnaldo Santos Leite.
- - Belo Horizonte: 2009.
153f.: il.
Orientador: José Carlos Serufo.
Área de concentração: Infectologia e Medicina Tropical.
Tese (doutorado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Choque Séptico/terapia. 2. Choque Séptico/epidemiologia. 3. Noradrenalina/uso terapêutico .4. Unidades de Terapia Intensiva. 5. Dissertações Acadêmicas. I. Serufo, José Carlos. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. III. Título

NLM: QZ 140

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

REITOR

Prof. Ronaldo Tadêu Pena

PRÓ-REITOR DE PÓS-GRADUAÇÃO

Prof^a Elizabeth Ribeiro da Silva

PRÓ-REITOR DE PESQUISA

Prof. Carlos Alberto Pereira Tavares

DIRETOR DA FACULDADE DE MEDICINA

Prof. Francisco José Penna

CHEFE DO DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA

Prof. José Carlos Bruno da Silveira

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

Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha (Coordenador).

Prof. Vandack Alencar Nobre Júnior (Sub-coordenador)

Prof. José Roberto Lambertucci

Prof. Carlos Maurício de Figueiredo Antunes

Prof. Antônio Luiz Pinho Ribeiro

Jader Bernardo Campomizzi (representante discente)



FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO
Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (031) 3409.9641 FAX: (31) 3209.9640



DECLARAÇÃO

A Comissão Examinadora abaixo assinada, composta pelos professores doutores: José Carlos Serufo, Fernando Antônio Botoni, Vandack Alencar Nobre Junior, Bruno Carameli, Cláudio Piras, aprovou a defesa da tese intitulada: **“MORBIDADE E MORTALIDADE DE PACIENTES COM CHOQUE SÉPTICO TRATADOS COM NORADRENALINA: ESTUDO MULTICÊNTRICO”** apresentada pelo doutorando **ARNALDO SANTOS LEITE** para obtenção do título de doutor em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, realizada em 13 de agosto de 2009.

Prof. José Carlos Serufo
orientador

Prof. Fernando Antonio Botoni

Prof. Vandack Alencar Nobre Junior

Prof. Bruno Carameli

Prof. Cláudio Piras

Às pessoas mais importantes

de minha vida:

minha mãe,

D. Maria;

minha esposa,

Ana Margarida;

e minha filha,

Ana Sophia.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Dr. José Carlos Serufo, grande sábio, cujas lições extrapolaram o ambiente acadêmico, agradeço profundamente o privilégio da boa convivência de vários anos.

Ao Professor Dr. Manoel Otávio da Costa Rocha, exemplo de dedicação à vida acadêmica, pessoa em que pude espelhar como professor.

À minha esposa, Ana Margarida Marques Carvalho Mitre, grande incentivadora e apoiadora, presença fundamental em todos os momentos.

À Pós-Graduação da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, pelo acolhimento nestes últimos seis anos, enquanto mestrando e doutorando.

À Dra. Ana Carolina Leite Viana, companheira desde o início do desenvolvimento do trabalho, exemplo de inteligência e organização.

À Dra. Letícia Leite Viana, presença marcante na reta final, correta e desprendida.

À Maria do Carmo Leite, pela revisão do texto e sugestões.

Aos ex-alunos de medicina, Ana Paula Camargo Campos, Augusto Braga Fernandes Antunes, Carolina Marquetti e Mariana Paiva, grandes contribuições na coleta dos dados e discussões iniciais.

Às equipes médica e de enfermagem dos Hospitais Militar e Manoel Gonçalves, companhia freqüente, através de sua competência, com trabalho de elevada qualidade e registro confiável trouxeram fidelidade ao trabalho.

Aos grandes parceiros do trabalho, Dr. Carlito Rodrigues Fiebig, Dr. Celso Renato Resende Silva, Dr. Hugo Corrêa Andrade Urbano, Dr. José Carlos Versiani, Dr. Marco Antônio Soares Reis e Dr. Saulo Fernandes Saturnino, coordenadores das UTIs dos hospitais participantes, cuja abnegação permitiram a condução de trabalho tão longo e cansativo.

“A ciência não pode
prever o que vai acontecer.

Só pode prever
a probabilidade de algo acontecer.”

César Lattes

RESUMO

O choque séptico acomete 9% dos pacientes admitidos em unidades de tratamento intensivo (UTIs), com mortalidade acima de 50%. O início rápido do tratamento é essencial, com emprego imediato de antibióticos eficazes, eliminação de sítio de infecção, se possível, e tratamento de suporte. O tratamento de suporte se baseia na expansão volêmica e no uso de vasopressores. Outras medidas como ventilação artificial, nutrição, suporte inotrópico, controle glicêmico, correções de distúrbios eletrolíticos e ácido-básicos são também relevantes. A noradrenalina, empregada freqüentemente em doses acima das usuais, tem sido o vasopressor de escolha. Esse estudo objetivou avaliar a morbidade e a mortalidade de pacientes com choque séptico que usaram noradrenalina, e o papel de outras variáveis intervenientes no desfecho. Incluíram-se 289 pacientes com choque séptico e que receberam noradrenalina. Os casos foram selecionados nas UTIs de sete hospitais de Minas Gerais no período de 01 de maio de 2004 a 31 de dezembro de 2005. Os pacientes foram acompanhados diariamente até o momento da alta hospitalar ou óbito. Em 93,4% (270/289) dos pacientes foi possível identificar o sítio de infecção: pulmonar (54,3%), abdominal (24,6%), urinário (6,6%), pele e partes moles (3,1%) e outros (4,8%). A mediana do índice de APACHE II situou-se em 16. Entre 289 pacientes, a mortalidade na UTI foi de 68,9%. Todos os 65 pacientes que usaram pico de dose de noradrenalina acima de 2,37 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ faleceram na UTI. O uso de doses mais elevadas de noradrenalina teve relação com maior mortalidade na UTI, maior monitorização de pressão intra-arterial e com cateter de artéria pulmonar, maior emprego de ventilação artificial, dobutamina, midazolam, maior índice de APACHE II, mais tempo de uso e maior dose de dobutamina, menor tempo de monitorização da pressão venosa central e de uso de ventilação artificial. Houve diferença de mortalidade na UTI em razão do pico de dose de noradrenalina utilizada. Entre os pacientes que sobreviveram à terapia intensiva, a maior dose empregada foi de 2,37 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Entre os pacientes que não sobreviveram, chegou a ser empregado 14,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Os pacientes não sobreviventes também apresentaram índice de APACHE II mais elevado, maior emprego de hemodiálise, monitorização de pressão intra-arterial e ventilação artificial, receberam dose maior de dobutamina e desenvolveram insuficiência renal aguda mais freqüentemente. Nesse estudo, idade, sexo, clínica de origem, hospital participante, emprego de corticóide, dopamina, dobutamina, fentanil e midazolam, número de doenças associadas, sítio de infecção, dose de dopamina, tempo de uso de noradrenalina e emprego de monitorização hemodinâmica não estiveram associados à mortalidade na UTI em pacientes com choque séptico. O índice de APACHE II, a dose de noradrenalina e o desenvolvimento de insuficiência renal aguda se mostraram marcadores independentes de mortalidade na UTI. A dose de noradrenalina, quando acima de 0,785 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, sinalizou prognóstico desfavorável, enquanto ao ultrapassar 2,37 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ não trouxe benefícios, com mortalidade na UTI de 100%.

PALAVRAS-CHAVE: choque séptico – noradrenalina – mortalidade – tratamento intensivo

ABSTRACT

Among patients admitted into intensive care units (ICU), 9% present septic shock. More than 50% of them die. The implementation of rapid treatment is essential, with immediate usage of antibiotics, infectious focus elimination, if applicable, and supportive treatment. First, the supportive treatment is based in fluid resuscitation and the use of vasopressors. Other measures such as artificial ventilation, nutrition, inotropic support, glucose control, corrections of electrolytic and acid-basic imbalance are also essential for the patient's recovery. Norepinephrine has been the vasopressor of choice, used frequently above usual doses. The aim of this study was to evaluate the morbidity and mortality of patients with septic shock who used norepinephrine. The importance of other intervening variables in the outcome of septic shock patients was also analyzed. We enclosed 289 septic shock patients admitted in the ICUs of seven hospitals of Minas Gerais between May 1st, 2004 and December 31st, 2005 who used norepinephrine. The patients were followed everyday until the patient's discharge. It was possible to identify the site of infection in 93.4% (270/289) of studied patients: lung (54.3%), abdomen (24.6%), urinary tract (6.6%), skin and soft tissue (3.1%) and others (4.8%). In 6.6% of patients it was not possible to identify the site of infection. The median of the index of APACHE II was 16. Among the 289 patients, the ICU mortality was 68.9%. All the 65 patients who used norepinephrine above 2.37 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ died before being discharged from ICU. When the patients were compared, the group which used higher doses of norepinephrine used pulmonary artery catheter and intra-arterial catheter more often, received more frequently artificial ventilation, dobutamine and midazolam, had a higher APACHE II index, used higher dose and more time of dobutamine, with lower time of use of central venous pressure monitoring and artificial ventilation. When the different cut-off points of maximum dose of norepinephrine are compared, a statistical difference in ICU mortality was also observed. The maximum dose of norepinephrine among patients who survived in the ICU was 2.37 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Among the nonsurvivors, norepinephrine was used until the dose of 14.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Also, the nonsurvivors had a higher APACHE II index, were submitted to hemodialysis, intra-arterial catheter monitoring and artificial ventilation more often, received a higher dose of dobutamine and developed more often acute renal failure. This study showed that age, sex, hospital, site of infection, use of corticoids, dopamine, dobutamine, fentanyl, midazolam, number of co-morbidities, dose of dopamine, duration of norepinephrine use and implement of haemodynamic monitoring were not associated with ICU mortality in septic shock patients. The APACHE II index, the dose of norepinephrine and the development of an acute renal failure were independently associated to a higher ICU mortality rate. In this sample, the norepinephrine dose was a marker for ICU mortality. Norepinephrine dose above 0,785 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ pointed to bad outcome and above 2.37 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ did not show benefit because the ICU mortality in this last group was 100%.

KEY WORDS: septic shock – norepinephrine – mortality – intensive care

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Gráfico 01 - Caracterização dos pacientes com choque séptico quanto à faixa etária.....	81
Gráfico 02 - Distribuição dos pacientes com choque séptico quanto ao hospital participante.....	81
Gráfico 03 - Caracterização dos pacientes com choque séptico quanto ao número de doenças associadas.....	83
Gráfico 04 - Caracterização dos pacientes com choque séptico quanto ao índice de APACHE II.....	84
Gráfico 05 - Caracterização dos pacientes com choque séptico quanto ao sítio primário de infecção.....	84
Gráfico 06 - Mortalidade na UTI de pacientes com choque séptico conforme o pico de dose de noradrenalina utilizada.....	86
Gráfico 07 - Caracterização dos pacientes com choque séptico quanto ao desfecho.....	88
Gráfico 08 - Função de sobrevivência do tempo até ocorrência do óbito entre pacientes que usaram ou não corticóide	97
Gráfico 09 - Função de sobrevivência do tempo até ocorrência do óbito entre pacientes com pico de dose de noradrenalina abaixo ou acima de 0,785 µg/kg/min.....	97
Gráfico 10 - Função de sobrevivência do tempo até ocorrência do óbito entre pacientes com diferentes números de doenças associadas.....	98
Gráfico 11 - Função de sobrevivência do tempo até ocorrência do óbito entre pacientes com ou sem insuficiência renal aguda.....	98
Gráfico 12 - Curva ROC mostrando o pico de dose de noradrenalina como preditor da ocorrência de óbito.....	100

LISTA DE TABELAS

01 - Abordagem do choque séptico: diretriz da campanha mundial de sobrevivência à sepse (<i>Surviving sepsis campaign</i>).....	32
02 - Efeito nos receptores adrenérgicos de algumas catecolaminas empregadas no tratamento do choque séptico.....	38
03 - Variação das doses de noradrenalina conforme os livros de medicina intensiva.....	47
04 - Motivos de admissões na UTI de pacientes com choque séptico.....	82
05 - Prevalência de doenças associadas entre os pacientes com choque séptico.....	83
06 - Caracterização dos pacientes conforme alguns aspectos terapêuticos e de monitorização empregados.....	84
07 - Caracterização dos pacientes com choque séptico quanto ao pico de dose e tempo de uso de drogas vasoativas.....	85
08 - Distribuição da mortalidade na UTI e mortalidade hospitalar de pacientes com choque séptico conforme os estratos de dose (pico) de noradrenalina.....	87
09 - Comparação de sobrevivida após a UTI com idade, emprego de hemodiálise, drogas vasoativas, número de doenças associadas e desenvolvimento de insuficiência renal aguda.....	88
10 - Comparação do tempo de uso de noradrenalina em relação a alguns aspectos relacionados ao tratamento intensivo.....	89
11 - Coeficiente de correlação entre variáveis contínuas e o tempo de uso de noradrenalina (em dias).....	90
12 - Comparação do pico da dose de noradrenalina em relação a alguns aspectos relacionados ao tratamento intensivo.....	91
13 - Coeficiente de correlação entre variáveis contínuas e pico de dose de noradrenalina (em $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$).....	92
14 - Mortalidade na UTI dos pacientes com choque séptico de acordo com o hospital analisado.....	93
15 - Comparação entre o sítio de infecção e a ocorrência de óbito na UTI	93
16 - Comparação entre variáveis categóricas e a ocorrência de óbito na UTI.....	94
17 - Comparação entre variáveis contínuas e a ocorrência de óbito na UTI.....	94
18 - Modelo final de regressão logística binária buscando fatores associados ao óbito.....	95

19 - Tempo até a ocorrência do óbito por variável estudada, com o risco relativo e respectivo IC95%.....	96
20 - Modelo final de regressão de Cox buscando fatores associados ao tempo até a ocorrência do óbito.....	99
21 - Possíveis pontos de corte para o pico de dose de noradrenalina, com suas respectivas sensibilidade e especificidade para ocorrência do óbito.....	101
22 - Contingência para óbito x pico de dose de noradrenalina (ponto de corte = 0,785 µg/kg/min).....	102
23 - Sítios de infecção em pacientes com sepse: comparação dos resultados do estudo atual com os achados de Bochud; Glauser e Calandra (2001).....	109

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ACCP/SCCM	<i>American College of Chest Physicians and the Society of Critical Care Medicine</i>
APACHE	<i>Acute Physiology and Chronic Health Evaluation</i>
CAP	Cateter de artéria pulmonar
CS	Choque séptico
CTI	Centro de Tratamento Intensivo
CVP	<i>Central venous pressure</i>
D.P.	Desvio padrão
FC	freqüência cardíaca
FiO ₂	Fração inspirada de oxigênio
HPM	Hospital da Polícia Militar de Minas Gerais
ICU	<i>Intensive Care Unity</i>
Irpm	incursões respiratórias por minuto
mmHg	milímetros de mercúrio
MODS	Síndrome da Disfunção de Múltiplos Órgãos
MPM	<i>Mortality Probability Model</i>
O ₂	Oxigênio
P25-75	Intervalo interquartil
PA	Pressão arterial
PAM	Pressão arterial média
PaO ₂	pressão parcial de oxigênio arterial
PIA	pressão intra-arterial
PTI	púrpura trombocitopênica idiopática
PVC	pressão venosa central
PWAP	pressão capilar pulmonar
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
SAPS	<i>Simplified Acute Physiology Score</i>
SIDA	síndrome da imunodeficiência adquirida
SIRS	Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica
SNC	Sistema Nervoso Central
SOFA	<i>Sepsis-related Organ Failure Assessment</i>
SUPPORT	<i>Study to understand prognoses and preferences for outcomes and risks of treatments</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
UTI	Unidade de Tratamento Intensivo
UTIs	Unidades de Tratamento Intensivo

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	15
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	18
2.1	Introdução à sepse e ao choque séptico.....	18
2.2	Nomenclatura.....	18
2.3	Epidemiologia da sepse e do choque séptico.....	23
2.4	Etiologia da sepse.....	24
2.4.1	Agentes microbianos.....	24
2.4.2	Sítios de infecção.....	25
2.5	Fisiopatologia da sepse e do choque séptico.....	26
2.5.1	Difusão orgânica na sepse.....	28
2.5.2	Desempenho cardiovascular no choque séptico.....	30
2.5.3	Oferta de oxigênio na sepse.....	31
2.6	Abordagem da sepse e do choque séptico.....	31
2.6.1	Diagnóstico e tratamento da infecção.....	33
2.6.2	Expansão volêmica na sepse e no choque séptico.....	35
2.6.3	Drogas vasoativas no choque séptico.....	35
2.7	Noradrenalina no choque séptico.....	40
2.7.1	Efeito da noradrenalina no choque séptico.....	41
2.7.2	Noradrenalina e transporte de oxigênio.....	43
2.7.3	Noradrenalina e função renal.....	44
2.7.4	Titulação da dose de noradrenalina.....	45
2.7.5	O problema da dose de noradrenalina.....	46
2.8	Outras drogas vasoativas no choque séptico.....	48
2.8.1	Adrenalina.....	48
2.8.2	Dopamina.....	49
2.8.3	Dobutamina.....	50
2.8.4	Dopexamina.....	51
2.8.5	Inibidores da fosfodiesterase.....	52
2.8.6	Vasopressina.....	52
2.8.7	Outras drogas vasoativas.....	54
2.9	Qual o melhor vasopressor no choque séptico?	55
2.10	Outras terapêuticas na sepse e no choque séptico.....	59
2.11	Prognóstico da sepse e do choque séptico.....	60
2.11.1	Índices de prognóstico.....	62

2.11.2	Limite de esforço terapêutico.....	65
3	OBJETIVOS.....	67
3.1	Objetivo geral.....	67
3.2	Objetivos específicos.....	67
4	PACIENTES E MÉTODOS.....	68
4.1	Desenho do estudo.....	68
4.2	Cálculo do tamanho da amostra.....	68
4.3	Critérios de inclusão.....	69
4.4	Critérios de exclusão.....	69
4.5	Critérios de perda.....	70
4.6	População estudada.....	70
4.7	Variáveis estudadas.....	72
4.8	Locais de desenvolvimento do estudo.....	73
4.9	Coleta de dados.....	75
4.10	Análise dos resultados.....	76
4.11	Pesquisa bibliográfica.....	78
4.12	Considerações éticas.....	79
5	RESULTADOS.....	80
5.1	Caracterização dos pacientes.....	80
5.2	Caracterização do emprego de noradrenalina e outras drogas vasoativas..	85
5.3	Mortalidade de acordo com as doses de noradrenalina.....	86
5.4	Complicações e mortalidade hospitalar de acordo com a dose de noradrenalina utilizada durante o tratamento intensivo.....	87
5.5	Associação entre variáveis clínicas e o tempo de uso de noradrenalina..	89
5.6	Associação entre variáveis clínicas e a utilização de diferentes doses de noradrenalina.....	90
5.7	Associação entre variáveis clínicas e mortalidade.....	92
5.8	Fatores associados ao tempo até ocorrência do óbito.....	96
5.9	Valor preditivo da dose de noradrenalina como marcador de mortalidade em pacientes com choque séptico.....	99
6	ANÁLISE E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS.....	103
6.1	Introdução.....	103
6.2	Análise da metodologia.....	104
6.3	Análise dos resultados.....	108

6.4	Considerações finais.....	130
7	LIMITAÇÕES DO ESTUDO.....	133
8	CONCLUSÕES.....	136
9	PROPOSIÇÕES.....	138
	REFERÊNCIAS.....	140
	APÊNDICES.....	147
	APÊNDICE A – Termo de consentimento livre e esclarecido	147
	APÊNDICE B – Protocolo de coleta de dados.....	148
	APÊNDICE C – Protocolo para verificação de dose de medicamentos de infusão contínua.....	151
	APÊNDICE D – Protocolo para verificação do balanço hídrico.....	152
	ANEXO – Aprovação pelo comitê de ética em pesquisa da UFMG.....	153

1 INTRODUÇÃO

A sepse apresenta alta prevalência em hospitais, particularmente em Unidades de Tratamento Intensivo (UTIs). Mais de 500.000 pacientes são acometidos por sepse a cada ano nos Estados Unidos. Apenas 55 a 65% desses sobrevivem (RUSSEL, 2008; SCHOENBERG; WEISS; RADERMACHER, 1998; WHEELER; BERNARD, 1999). A incidência de sepse vem aumentando, provavelmente, em decorrência do maior emprego de terapias imunossupressoras e de métodos diagnósticos e terapêuticos cada vez mais agressivos (SCHOENBERG; WEISS; RADERMACHER, 1998).

O choque séptico, a instância mais grave da sepse, é definido como estado de hipoperfusão e/ou disfunção orgânica causado por agente infeccioso, que cursa com hipotensão refratária a expansão volêmica adequada e conduz à necessidade de agentes vasopressores (ACCP/SCCM, 1992; BONE; SIBBALD; SPRUNG, 1992; MUCKART; BHAGWANJEE, 1997).

Cerca de 9% dos pacientes admitidos em UTI apresentam choque séptico. Apesar dos avanços no tratamento de pacientes críticos, o prognóstico do choque séptico ainda permanece desfavorável, persistindo como a principal causa de óbito em UTI de adultos não coronarianos (ANNANE *et al.*, 2007).

A mortalidade no choque séptico ultrapassa 50%. Alguns fatores parecem estar relacionados ao prognóstico. Quando o sítio infeccioso de origem está no abdome (sepse abdominal), a mortalidade atinge 72% (RUSSEL, 2008; SCHOENBERG; WEISS; RADERMACHER, 1998). Quatro outros aspectos também estariam relacionados a prognóstico mais desfavorável no choque séptico: pneumonia como causa do choque séptico, mais de três órgãos em falência, oligúria e lactato sanguíneo elevado detectados já na admissão da UTI (MARTIN *et al.*, 2000). O prognóstico em longo prazo também é ruim. Apenas 30% dos pacientes que recebem alta do hospital sobrevivem após o primeiro ano (SCHOENBERG; WEISS; RADERMACHER, 1998).

O manejo de pacientes com sepse, sepse grave e choque séptico requer abordagem combinada, empregando medidas diagnósticas rigorosas, introdução rápida de antibióticos eficazes e tratamento de suporte (BOCHUD; GLAUSER; CALANDRA, 2001; DELLINGER *et al.*, 2008; HOTCHKISS; KARL, 2003; WHEELER; BERNARD, 1999).

O tratamento antimicrobiano permanece como arma principal para pacientes com choque séptico, não substituindo, contudo, a necessidade premente de drenagem de abscessos e de remoção de corpo estranho e tecido necrótico, quando presentes (BOCHUD; GLAUSER; CALANDRA, 2001).

O tratamento de suporte tem como base a reposição vigorosa de fluidos. Em seguida, os vasopressores são os agentes mais relevantes no suporte hemodinâmico desses pacientes (BALK, 2004; HOTCHKISS; KARL, 2003; WHEELER; BERNARD, 1999).

A noradrenalina, neurotransmissor do sistema simpático, tem sido o agente vasopressor de escolha para suporte hemodinâmico inicial no paciente com choque séptico (BALK, 2004; DASTA, 1990). Seu emprego nessas circunstâncias está associado a desfecho mais favorável (MARTIN *et al.*, 2000). Entretanto, existe indefinição na literatura em relação às doses de noradrenalina a serem utilizadas no choque séptico (DASTA, 1990; DE BACKER; VINCENT, 2002). Ela não estabelece os limites da dose para o tratamento desses doentes. Desse modo, protocolos diversos têm sido utilizados nas pesquisas relacionadas ao seu emprego, com limite superior de dose variando de 0,24 a 5 µg/kg/min (RUDIS; BASHA; ZAROWITZ, 1996).

A existência de doentes com choque séptico refratário às medidas instituídas que necessitam de doses progressivas de aminas vasoativas, é freqüente na rotina do intensivista. Em algumas situações, a infusão de vasopressores é aumentada indefinidamente, no afã de se evitar, ou talvez adiar, por alguns minutos ou horas, o óbito inexorável do paciente. Freqüentemente as doses de noradrenalina são aplicadas em níveis altíssimos (DE BACKER; VINCENT, 2002), conduta que pode representar medida heróica no sentido de se evitar o óbito iminente do paciente. Outras vezes nada mais é do que simples rotina em modo agressivo de abordagem ao paciente crítico. Não existe resposta na literatura para essa questão. Não foi encontrado na literatura trabalho que avalie a mortalidade e complicações relacionadas a essa estratégia terapêutica. Da mesma forma, não se tem controle de seqüelas em médios e longos prazos, ou seja, após a alta hospitalar.

A causa exata do óbito em pacientes com choque séptico permanece obscura. Muitos doentes morrem quando alguma intervenção é retirada ou sua progressão é interrompida, isto é, quando os médicos, em acordo com os familiares, decidem interromper terapêutica que vem se mostrando fútil

(HOTCHKISS; KARL, 2003). A suspensão do suporte hemodinâmico, ou a decisão de não prosseguir com novos ajustes de doses de vasopressores são, talvez, as condutas mais freqüentes e difíceis no limite de esforço terapêutico. No entanto, a interrupção dessa progressão acontece, geralmente, por julgamento subjetivo das pessoas envolvidas.

O conhecimento da morbidade e da mortalidade em pacientes sépticos que fizeram uso de doses elevadas de noradrenalina, acima daquelas habitualmente preconizadas pela literatura, abrirá caminho para o aprimoramento da análise dessa situação. Não se sabe se essas medidas são eficazes no aumento da sobrevivência ou se reduzem a morbidade desses pacientes. É possível que representem futilidade terapêutica, servindo, apenas, para aumentar a permanência hospitalar, elevando, portanto, os custos no cuidado de pacientes críticos.

Este estudo avaliou a associação da dose elevada de noradrenalina no tratamento do choque séptico com as variáveis: idade do paciente, índice de APACHE II, doenças associadas, sítio de infecção, níveis de monitorização hemodinâmica (pressão venosa central, cateter de artéria pulmonar e pressão intra-arterial), volume e tipo de fluidos administrados. Avalia, também, as complicações (morbidade) associadas ao tratamento empregado, o tempo de permanência na terapia intensiva e a mortalidade. Procura determinar a dose de noradrenalina que sinaliza evolução para o óbito.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 INTRODUÇÃO À SEPSE E AO CHOQUE SÉPTICO

A sepse é a causa mais comum de morte em UTI não coronariana para pacientes adultos (RUSSEL, 2008). Trata-se de doença de alta mortalidade e de alta morbidade. Sua incidência em elevação, as novas etiologias e o surgimento em novas populações de pacientes têm sido associados ao envelhecimento populacional, ao aumento do uso de antibióticos mais potentes e de maior espectro, e de agentes imunossupressores, assim como o emprego de técnicas invasivas no tratamento de doenças inflamatórias, infecciosas e neoplásicas (PÓVOA *et al.*, 2009).

2.2 NOMENCLATURA

Com base no *Consensus Conference of the American College of Chest Physicians and the Society of Critical Care Medicine* (ACCP/SCCM, 1992), e diante da necessidade de se uniformizar os termos relacionados à sepse, objetivando eliminar algumas nomenclaturas mal definidas como "síndrome séptica", "septicemia" ou "estado séptico", os termos Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS), sepse, sepse grave e choque séptico foram definidos da seguinte forma (ACCP/SCCM, 1992; BONE; SIBBALD; SPRUNG, 1992; MUCKART; BHAGWANJEE, 1997):

SÍNDROME DA RESPOSTA INFLAMATÓRIA SISTÊMICA (SIRS)

É o quadro sistêmico em resposta a insulto (infecção, hemorragia, trauma, etc.), caracterizado pela presença de duas ou mais das seguintes manifestações clínicas:

- Temperatura corporal maior que 38°C ou menor que 36°C;
- Freqüência cardíaca maior que 90 bpm;
- Taquipnéia com freqüência respiratória maior que 20 irpm ou PaCO₂ < 32 mmHg;
- Leucocitose maior que 12.000 ou leucopenia menor que 4.000 ou desvio para esquerda (mais de 10% de neutrófilos imaturos).

Essas mudanças fisiológicas devem representar uma alteração aguda na ausência de outras causas para tais anormalidades, como neutropenia e leucopenia induzidas por quimioterápicos (ACCP/SCCM, 1992).

SEPSE

Quadro no qual existe uma SIRS em resposta a infecção documentada.

SEPSE GRAVE

É a sepse associada à disfunção orgânica, evidências de hipoperfusão ou hipotensão, e que responde à expansão volêmica isoladamente. A hipoperfusão pode incluir acidose láctica, oligúria ou alteração do estado mental. A hipotensão induzida pela sepse é definida pela pressão sistólica menor que 90 mmHg ou reduzida em 40 mmHg ou mais em relação ao valor basal, na ausência de outras causas para hipotensão (como choque cardiogênico) (ACCP/SCCM, 1992).

CHOQUE SÉPTICO

É a sepse grave cursando com hipotensão refratária a expansão volêmica adequada, e associada a hipoperfusão ou disfunção orgânica. Pacientes recebendo inotrópicos ou vasopressores podem não estar hipotensos no momento em que manifestam a hipoperfusão ou a disfunção orgânica, e mesmo assim podem ser enquadrados na classificação de choque séptico (ACCP/SCCM, 1992).

Portanto, a terminologia SIRS deve prevalecer em relação ao termo sepse quando essa decorre de inflamação difusa (ou resposta clínica à inflamação), que pode ocorrer em pacientes com grande diversidade de doenças, como infecção, pancreatite, isquemia, trauma, choque hemorrágico e lesão orgânica mediada imunologicamente. O termo sepse, uma subcategoria da disfunção definida como SIRS, deve ser utilizado apenas para aqueles pacientes com infecção documentada (BONE; SIBBALD; SPRUNG, 1992).

OUTROS TERMOS

Ainda no consenso da ACCP/SCCM (1992), definiu-se a Síndrome de Disfunção de Múltiplos Órgãos (MODS), relativa à extensão da disfunção orgânica em pacientes com SIRS, que pode variar sobremaneira. O termo MODS foi proposto para revelar os diversos graus de gravidade e a natureza dinâmica da desordem (BONE; SIBBALD; SPRUNG, 1992).

Bacteriemia foi definida como a presença de bactérias viáveis no sangue. Quando vírus, fungos, parasitas ou outros patógenos estiverem presentes no sangue, a condição deve ser descrita de maneira similar (viremia, fungemia, parasitemia, etc.) (ACCP/SCCM, 1992).

Infecção é um fenômeno microbiano caracterizado por resposta inflamatória à presença de microorganismos ou por invasão de tecidos, normalmente estéreis, por esses organismos (ACCP/SCCM, 1992).

Essas definições foram desenvolvidas para prover máxima flexibilidade na classificação de pacientes quanto à identificação para tratamento sob a perspectiva clínica ou de pesquisa (BONE; SIBBALD; SPRUNG, 1992). Termos que não expressam de forma adequada a fisiopatologia do processo relacionado à infecção, como síndrome séptica e septicemia, foram refutados (ACCP/SCCM, 1992).

Em 1997, duas categorias adicionais ao consenso de 1992 foram introduzidas: pacientes com injúria não infecciosa, mas com alterações fisiopatológicas equivalentes à sepse grave, foram classificados como portadores de SIRS grave; pacientes com injúria não infecciosa mas com alterações fisiopatológicas equivalentes a choque séptico foram classificados como portadores de choque estéril. Entretanto, essa classificação conduziu a alguns problemas: entre pacientes com lesões múltiplas após trauma sem lesão no trato gastrointestinal que requerem aminas vasoativas, e aqueles pacientes com contaminação peritoneal grave, essa diferenciação parece óbvia. Porém, naqueles pacientes com hipovolemia e sítio evidente para sepse é difícil estabelecer qual dos dois fatores predomina para deflagração da resposta inflamatória. Além disso, quando se analisa a translocação bacteriana em pacientes sob risco para tal fenômeno e que não têm sítio infeccioso evidente, poder-se-ia enquadrá-los em SIRS grave ou choque estéril (MUCKART; BHAGWANJEE, 1997).

Com o passar dos anos, inúmeras críticas surgiram em relação aos critérios para as definições propostas. No que se refere ao conceito de SIRS, observou-se que o fato de pacientes preencherem maior número de critérios (entre os quatro critérios propostos) não está associado a maior mortalidade. Isto enfatiza que o critério para a definição de SIRS não marca a gravidade da resposta inflamatória (MUCKART; BHAGWANJEE, 1997).

Os critérios para a definição de sepse se mostram sensíveis, possibilitando a inclusão de pacientes com gravidade menor. Tem seu grande valor ao evidenciar a presença de resposta inflamatória sistêmica e ao permitir a diferenciação entre pacientes com sepse daqueles com sepse grave e envolvimento orgânico, o que se traduz em diferentes taxas de mortalidade (BONE; SIBBALD; SPRUNG, 1992).

Outro problema relacionado às definições propostas é que infecção é freqüentemente suspeita, ou fortemente suspeita. Em geral não é possível a confirmação microbiológica, conseqüentemente, a sepse (SIRS relacionada a infecção) pode ser fortemente suspeita, sem necessariamente haver confirmação microbiológica do processo infeccioso causal (VINCENT, 1997). Moore e Moore (citado por MUCKART; BHAGWANJEE, 1997) enfatizaram essa situação em 1995, quando denominaram "inflamação sistêmica maligna" a resposta hipercatabólica excessiva que precipita a disfunção orgânica em pacientes vítimas de trauma. Nessas situações é comum o rastreamento de sítio infeccioso, e o achado negativo é freqüentemente interpretado como sepse com culturas negativas. Entretanto, tem se tornado evidente que, em pacientes vítimas de trauma, disfunções semelhantes podem ocorrer com ou sem infecção. Isso se torna óbvio, uma vez que a erradicação de sítio infeccioso não necessariamente causa resolução da resposta inflamatória nesses pacientes (MUCKART; BHAGWANJEE, 1997).

Tem sido muito difícil, também, definir os limites entre infecção e sepse. É possível que as duas entidades mencionadas anteriormente não tenham limites tão bem definidos conforme proposto: infecção é o processo relacionado à presença de microorganismos induzindo alguma resposta localizada do hospedeiro ou sua presença em tecido normalmente estéril; sepse é a resposta sistêmica do hospedeiro à presença do microorganismo. Para aumentar ainda mais a confusão, nem todos os pacientes que parecem estar sépticos demonstram alguma infecção. A proporção de pacientes com sepse e infecção documentada pode ser muito baixa, chegando a apenas

50%. Essa dificuldade pode ser explicada pelo uso de agentes antimicrobianos mascarando o resultado de culturas. Por outro lado, é bem conhecida a situação de pacientes que parecem sépticos, mas realmente não têm infecção demonstrável, como nos casos de trauma ou pancreatite. A introdução do termo SIRS objetivou criar um critério bastante sensível na captura desses pacientes (VINCENT, 1997).

Observa-se, porém, que os critérios que definem SIRS podem abarcar mais de dois terços da população internada em UTI e uma boa parcela de pacientes internados em outros setores do hospital. Vincent (1997) escreveu: "Nós todos temos SIRS regularmente, quando praticamos esporte, corremos para pegar o ônibus ou temos gripe, pois temos taquicardia e febre." Diversos pacientes na UTI podem se enquadrar nos critérios para SIRS, seja por trauma, edema pulmonar, infarto miocárdico ou embolia pulmonar. Discute-se se o termo SIRS não seria sensível demais para ser considerado útil na prática clínica. Argumenta-se que sua utilização poderia até ser perigosa pelo fato de reduzir o empenho do médico na busca de sítio de infecção ao considerar que o paciente tem "simplesmente" SIRS, algo tão comum na UTI (VINCENT, 1997).

Em 2001, em nova reunião da ACCP/SCCM, propôs-se a criação do "PIRO", método de estratificação dos pacientes com sepse baseado em condições predisponentes, natureza e extensão do insulto (infecção), natureza e magnitude da resposta inflamatória e grau de disfunção orgânica concomitante. Salientou-se que o método ainda é arcaico, necessita ser refinado para aplicação na prática clínica e na pesquisa e, ainda, que o uso de marcadores biológicos para o diagnóstico de sepse permanece prematuro, e que o estabelecimento de critérios para diagnóstico da sepse à beira do leito deve ser priorizado em relação à padronização de critérios para entrada em ensaios clínicos. O consenso, apesar de não trazer novas definições, preceitua que: 1) os conceitos correntes de sepse, sepse grave e choque séptico permanecem úteis para a prática clínica e na pesquisa, conforme preconizado 10 anos antes; 2) essas definições não permitem estratificar nem estabelecer prognóstico da resposta do organismo à sepse; 3) os critérios diagnósticos de SIRS são muito sensíveis, mas não são específicos (LEVY *et al.*, 2003).

Em que pesem as divergências, é evidente o fato de que os critérios do consenso da ACCP/SCCM de 1992 para sepse e SIRS possuem méritos,

foram bem-aceitos e têm sido amplamente utilizados na prática clínica e na pesquisa (ANGUS *et al.*, 2001).

2.3 EPIDEMIOLOGIA DA SEPSE E DO CHOQUE SÉPTICO

Entre os pacientes admitidos em hospitais gerais, 3% e 1% apresentam, respectivamente, bacteriemia isoladamente e bacteriemia com sepse grave. Dos pacientes admitidos em UTI, 10% apresentam sepse, 6% sepse grave e 2-3% choque séptico. Já a prevalência de SIRS em pacientes de UTI é elevada. Ocorre em 40-70% dos pacientes admitidos nessas unidades. Entre os pacientes admitidos em UTI com SIRS, 19% desenvolvem sepse, 12% sepse grave e 5,3% choque séptico (SCHOENBERG; WEISS; RADERMACHER, 1998).

Os índices de mortalidade da SIRS e doenças correlatas revelam a existência de uma resposta inflamatória progressiva e contínua à infecção, existindo nítida relação hierárquica entre as condições.

Dessa forma, a taxa de mortalidade relacionada à SIRS situa-se entre 6 e 7%. A mortalidade em sepse grave atinge 15-35%. A mortalidade no choque séptico ultrapassa 50%. Particularmente, a sepse abdominal apresenta elevada mortalidade, em torno de 72%. O prognóstico em longo prazo também é ruim, ou seja, apenas 30% dos pacientes com choque séptico sobrevivem após o primeiro ano da admissão hospitalar (SCHOENBERG; WEISS; RADERMACHER, 1998).

Os pacientes com SIRS e infecção (classificados apenas como sepse), ou seja, com quadro séptico menos grave, apresentam baixa mortalidade, semelhante à mortalidade da população hospitalar em geral (LE GALL *et al.*, 1995).

Um grande estudo epidemiológico realizado nos Estados Unidos em 2001 para aprofundar os conhecimentos acerca da situação da sepse naquele país mostrou incidência de 751.000 casos de sepse grave naquele ano. Desses, 383.000 pacientes receberam cuidados intensivos. A mortalidade hospitalar em pacientes com sepse grave foi de 28,6%, representando 215.000 óbitos no ano. Observou-se relação clara entre a mortalidade e a idade do paciente. O óbito ocorreu em 10% das crianças, e chegou a 38,4% em pacientes com mais de 85 anos (ANGUS *et al.*, 2001).

Estatísticas norte-americanas revelam que cada paciente com disfunção de múltiplos órgãos custa, em média, 100.000 dólares. Para aqueles pacientes com disfunção de múltiplos órgãos que não sobrevivem, o custo médio estimado é de 500.000 dólares por paciente (COOK *et al.*, 2001).

O custo médio na terapia de cada caso de sepse grave é de 22.100 dólares por paciente, com permanência média hospitalar de 19,6 dias. O custo médio com paciente não sobrevivente é bem maior, atingindo 25.900 dólares. O custo hospitalar total nos Estados Unidos com o tratamento de pacientes com sepse grave é de cerca de 16,7 bilhões de dólares por ano. O custo do tratamento da sepse grave em paciente com mais de 65 anos representa 52,3% desse montante; 30,8% de todo o valor é investido no tratamento da sepse grave em paciente com mais de 75 anos (ANGUS *et al.*, 2001).

Em estudo epidemiológico da sepse em UTIs brasileiras, a prevalência de sepse entre os pacientes internados na UTI foi de 16,7%. A mortalidade nos pacientes com sepse, sepse grave e choque séptico foi de 19,6%, 34,4% e 65,3%, respectivamente (SALES JÚNIOR *et al.*, 2006).

2.4 ETIOLOGIA DA SEPSE

2.4.1 AGENTES MICROBIANOS

Em relação ao perfil bacteriano responsável etiológicamente pelos quadros de sepse, observou-se, do ponto de vista epidemiológico, uma mudança nas últimas décadas. Nas décadas de 1960 e 1970, bactérias gram-negativas causavam a grande maioria dos quadros. A partir dos anos 1980, as bactérias gram-positivas também passaram a ter importância. Atualmente, pode-se dizer que a participação dos dois grupos bacterianos é similar. Levantamento de estudos multicêntricos realizado na literatura revelou o seguinte perfil bacteriano na etiologia dos quadros de sepse (BOCHUD; GLAUSER; CALANDRA, 2001; LLEWELYN; COHEN, 2001):

- Bactérias gram-positivas: 34%
 - *Staphylococcus aureus*: 12%
 - Estafilococos coagulase-negativo: 7%
 - Enterococos: 8%

- *Pneumococos*: 4%
- Outras bactérias Gram-positivas: 3%
- Bactérias Gram-negativas: 42%
 - *Escherichia coli*: 13%
 - *Klebsiella pneumoniae*: 8%
 - *Pseudomonas aeruginosa*: 8%
 - Outras bactérias Gram-negativas: 13%
- Participação mista: 14%
- Fungos (principalmente, espécies de *Candida* spp.): 5%
- Anaeróbios: 2%
- Outros agentes: 3%

2.4.2 SÍTIOS DE INFECÇÃO

A presença de infecção é pré-requisito para o diagnóstico de sepse. Sepse pode complicar infecção acometendo qualquer sítio (BOCHUD; GLAUSER; CALANDRA, 2001; LLEWELYN; COHEN, 2001; WHEELER; BERNARD, 1999).

A identificação do sítio primário de infecção é ponto crítico na condução do paciente com sepse (BOCHUD; GLAUSER; CALANDRA, 2001). Contudo, estabelecer que determinado paciente com SIRS tenha infecção como causa, portanto, sepse, e não outro insulto deflagrador do processo inflamatório, pode ser extremamente difícil (BOCHUD; GLAUSER; CALANDRA, 2001; LLEWELYN; COHEN, 2001). Existem várias causas não infecciosas para SIRS (LLEWELYN; COHEN, 2001). Em 20 a 30% dos casos não é possível estabelecer, de maneira definitiva, o sítio de infecção. Mesmo naqueles pacientes em que um sítio é fortemente suspeito, grande proporção apresenta culturas negativas ou microorganismos isolados de forma espúria (WHEELER; BERNARD, 1999). A hemocultura positiva, que seria, em tese, prova irrefutável de infecção grave, está positiva em apenas 30% dos pacientes com sepse (WHEELER; BERNARD, 1999).

Nos últimos 30 anos mudanças significativas ocorreram em relação aos sítios primários de infecção em pacientes críticos. A cavidade abdominal e o trato urinário foram os sítios mais frequentes de infecção (27 e 21%,

respectivamente) em estudos conduzidos nas décadas de 1960 e 1970 (BOCHUD; GLAUSER; CALANDRA, 2001). Já nas décadas de 1980 e 1990, os estudos mostraram que infecções do trato respiratório foram predominantes, respondendo por 36% dos casos. Infecções primárias da corrente sanguínea foram encontradas em 20% dos pacientes. Infecções abdominais e urinárias foram respectivamente a terceira e quarta causas de sepse nesses pacientes (BOCHUD; GLAUSER; CALANDRA, 2001; LLEWELYN; COHEN, 2001; WHEELER; BERNARD, 1999).

Em relevante estudo (BOCHUD; GLAUSER; CALANDRA, 2001), o sítio de infecção pôde ser identificado em 92% de um total de 2.803 pacientes com sepse. A frequência de infecção distribuiu-se nos diversos sítios da seguinte forma:

- Pulmão: 36%
- Sangue: 20%
- Cavidade abdominal: 19%
- Trato urinário: 13%
- Pele e partes moles: 7%
- Outros: 5%

2.5 FISIOPATOLOGIA DA SEPSE E DO CHOQUE SÉPTICO

As citocinas são as protagonistas do emaranhado fisiopatológico da sepse. São peptídeos imunorreguladores pleomórficos produzidos pelo organismo, com atividades pró-inflamatórias ou antiinflamatórias. Entre as citocinas com atividades pró-inflamatórias estão o fator de necrose tumoral, a interleucina 1 e a interleucina 8. Entre as citocinas com atividades antiinflamatórias estão a interleucina 6 e a interleucina 10 (WHEELER; BERNARD, 1999).

Atualmente a sepse é considerada doença inflamatória, em que se observa descontrole dos sistemas reguladores, com hiperatividade inflamatória alternando com atividade inflamatória diminuída (HOTCHKISS; KARL, 2003).

Um fator estimulador da SIRS em pacientes sépticos, por exemplo, alguma toxina microbiana, estimula a produção de fator de necrose tumoral e interleucina 1. Essas citocinas promovem adesão leucocitária ao endotélio, liberação de proteases e de metabólitos do ácido aracdônico e ativação da

coagulação. A interleucina 8 possui papel fundamental na perpetuação da atividade inflamatória. Já as interleucinas 6 e 10 são citocinas contraregulatórias, inibindo o fator de necrose tumoral, aumentando a atividade de imunoglobulinas e inibindo a atividade de macrófagos e linfócitos T. O tromboxane A_2 , metabólito do ácido aracdônico, vasoconstritor, a prostaciclina, vasodilatadora, e a prostaglandina E_2 também apresentam importante papel na fisiopatologia da sepse (WHEELER; BERNARD, 1999).

Existe complexa interação dessas substâncias, com intrincado sistema regulatório de retroalimentação e inibição. Elas são responsáveis por deflagrar a sepse, sua manutenção e, paradoxalmente, são também agentes que de certa forma debelam o processo (WHEELER; BERNARD, 1999).

Da mesma forma, a concentração sérica de neurotransmissores e de hormônios parece estar alterada em pacientes com sepse. Lin *et al.* (2005) avaliaram a concentração de noradrenalina e de vasopressina nesses pacientes, bem como sua relação com o prognóstico. Foram avaliados 182 pacientes (72 com choque séptico, 56 com sepse grave e 54 com sepse). A concentração de vasopressina foi significativamente menor entre os pacientes com choque séptico. Do mesmo modo, a concentração de noradrenalina foi significativamente maior entre os pacientes com choque séptico. A relação vasopressina/noradrenalina foi significativamente menor para os pacientes com o diagnóstico de choque séptico. A análise da curva ROC mostrou que a razão vasopressina/noradrenalina de 1/1.000 teve sensibilidade de 97% e especificidade de 85% no diagnóstico de choque séptico. Portanto, a baixa relação de nível sérico vasopressina/noradrenalina pode prever o choque séptico em evolução (LIN *et al.*, 2005).

O desenvolvimento de hipotensão refratária representa importante problema no tratamento de pacientes críticos. A ativação aumentada dos canais de potássio ATP-sensíveis nas células musculares lisas é implicada na fisiopatologia da vasodilatação induzida pela sepse e na baixa responsividade vascular a catecolaminas. O bloqueio farmacológico dos canais de potássio ATP-sensíveis tem sido proposto como abordagem para estabilizar esses pacientes. Em modelos animais, este bloqueio realizado com sulfoniluréias via parenteral mostrou-se eficaz na reversão da vasodilatação sistêmica e da hipotensão. Porém, dois estudos clínicos recentes não mostraram benefício quando glibenclamida foi administrada via

enteral em pacientes com choque séptico necessitando noradrenalina (LANGE; MORELLI; WESTPHAL, 2008).

2.5.1 DISFUNÇÃO ORGÂNICA NA SEPSE

A síndrome da disfunção de múltiplos órgãos (MODS) é caracterizada pela presença de função orgânica alterada em pacientes críticos (ACCP/SCCM, 1992). Embora seja problema freqüente em UTI, ainda não há consenso em sua definição e na classificação de sua gravidade (MARSHALL *et al.*, 1995). A disfunção é definida como processo no qual a função orgânica não é capaz de manter a homeostase. Pode ser fenômeno de caráter absoluto ou relativo e tem evolução contínua (ACCP/SCCM, 1992).

A descrição específica do processo contínuo que caracteriza a disfunção orgânica ainda não está disponível. Não estão claras quais variáveis irão determinar um grau de disfunção que possa caracterizar a síndrome. Não está definida, por exemplo, qual a disfunção orgânica encontrada em pacientes com débito cardíaco e oferta sistêmica de O₂ normais, mas que exibem evidências de oxigenação tissular inadequada (acidose láctica, por exemplo). A acurácia das variáveis individualmente ou agrupadas, assim como os níveis de anormalidade, devem ser estabelecidos de maneira que reflitam a prática clínica (ACCP/SCCM, 1992).

Os sete sistemas habitualmente descritos na MODS são o respiratório, renal, hepático, cardiovascular, hematológico, gastrintestinal e o sistema nervoso central (SNC). Marshall *et al.* (1995), entretanto, ponderam que apenas cinco desses sistemas apresentam variáveis já validadas quanto a critérios de disfunção:

- 1) respiratório (PaO₂/FiO₂ seria a melhor variável validada na literatura);
- 2) renal (creatinina sérica é a melhor variável observada na literatura, apesar de algumas imperfeições, como possibilidade de refletir quadro crônico e de ser alterada por diálise);
- 3) hepático (bilirrubina);
- 4) hematológico (contagem de plaquetas);
- 5) SNC (escala de coma de Glasgow).

Quanto ao sistema cardiovascular, para conceituar sua disfunção, os autores propõem a variável FC corrigida pela PA e pela PVC ($FC \times PVC/PAM$), com medição simultânea dos três componentes (MARSHALL *et al.*, 1995).

Apesar de o aparelho digestivo estar freqüentemente incluído nos estudos, ao estabelecerem seu escore para MODS, Marshall *et al.* (1995) omitiram esse sistema, pela dificuldade no conceito da disfunção digestiva.

Com o intuito de comprovar a falta de padronização na conceituação de disfunção orgânica, Hebert *et al.* (1993) definiram as sete disfunções, conforme:

- Sistema respiratório: uso de ventilador com gradiente alvéolo-arterial maior que 250 mmHg ou shunt pulmonar maior que 20%;
- Sistema cardiovascular: vasopressor para manter pressão arterial média maior que 55 mmHg na ausência de hipovolemia (PWAP > 6 mmHg);
- Sistema renal: creatinina > 300 $\mu\text{mol/mL}$ (3,4 mg%);
- Sistema hepático: bilirrubina maior que 60 mmol/l (3,5 mg%) ou fosfatase alcalina > 350 U/L.
- Sistema gastrointestinal: sangue vivo em sonda nasogástrica e/ou melena e/ou sangue vivo no reto, associados a queda na hemoglobina maior que 2 g/dL, necessitando de pelo menos duas unidades de concentrado de hemácias em 24 horas;
- Sistema hematológico: leucócitos < 2.000/mm³ e/ou plaquetas < 40.000/mm³ e/ou anormalidade na coagulação sugestiva de coagulação intravascular disseminada (atividade de protrombina > duas vezes o índice de normalização internacional (RNI), tempo de tromboplastina > duas vezes o controle, produtos de degradação da fibrina > 10 mg/L);
- SNC: escala de coma de Glasgow < 10 ou redução na escala em pelo menos três pontos, se houver injúria prévia no SNC (HEBERT *et al.*, 1993).

Os primeiros estudos clínicos em MODS identificaram infecção “oculta” como a mais importante causa da síndrome. Entretanto, estudos posteriores têm mostrado que a disfunção orgânica pode se desenvolver na ausência de sítio

de infecção e pode ser reproduzida experimentalmente pela infusão de uma grande diversidade de mediadores inflamatórios (ACCP/SCCM, 1992).

A progressão da disfunção multiorgânica em geral se desenvolve na fase inicial da terapia intensiva (MARSHALL *et al.*, 1995). O risco de morte é cumulativo, aumentando em 15 a 20% para cada órgão adicional em disfunção na sepse. Em média, dois órgãos entram em disfunção na sepse, com taxa de mortalidade de 30 a 40%. Felizmente, a maioria das disfunções orgânicas é reversível, resolvendo-se em, aproximadamente, um mês nos pacientes sobreviventes (WHEELER; BERNARD, 1999).

O reconhecimento precoce da disfunção orgânica e a instituição de intervenções específicas produzem impacto na mortalidade de pacientes com choque séptico. Freitas *et al.* (2008) observaram que a intervenção iniciada nas primeiras 48 horas da disfunção orgânica ou após 48 horas refletiram em mortalidades diversas (32,1% e 82,1%, respectivamente).

2.5.2 DESEMPENHO CARDIOVASCULAR NO CHOQUE SÉPTICO

Em pacientes com choque séptico, observa-se redução da contratilidade ventricular esquerda, dilatação ventricular esquerda e alterações do relaxamento diastólico. O choque séptico pode ser ainda agravado por hipertensão pulmonar e disfunção ventricular direita. Pacientes com choque séptico não sobreviventes têm significativa redução na fração de ejeção do ventrículo direito quando comparados com os sobreviventes (SCHREUDER *et al.*, 1989). Essa redução no desempenho ventricular direito se explica por aumento em sua pós-carga, devido à hipertensão pulmonar, e por isquemia ventricular direita decorrente da redução no fluxo sanguíneo coronariano direito e da baixa relação oferta / demanda de O₂. Esta última pode ser consequência da baixa PA sistêmica e do aumento da pressão intracavitária do ventrículo direito. Outros fatores, como substâncias circulantes depressoras do miocárdio, também representam algum papel (SCHREUDER *et al.*, 1989).

Mesmo em estados de choque com índice cardíaco elevado e resistência vascular sistêmica diminuída, estudos em humanos e animais sugerem que ambos os ventrículos perdem a complacência, dilatam e tornam-se hipocontráteis. Durante esse período, o débito cardíaco é mantido às custas de dilatação ventricular, do aumento da pressão de enchimento ventricular e

de taquicardia. Se o choque progride, o índice cardíaco pode tornar-se inapropriadamente reduzido, com resistência vascular sistêmica elevada (MARTIN *et al.*, 1999).

O choque séptico é caracterizado por defeito distributivo e perda absoluta de volume para o espaço intersticial decorrente de aumento da permeabilidade microvascular (MARTIN *et al.*, 1999). Uma importante disfunção orgânica em pacientes com sepse é a instabilidade hemodinâmica. O apogeu da disfunção hemodinâmica na sepse é o choque séptico, o qual está associado a graves alterações cardiovasculares, incluindo intensa vasodilatação periférica, hipotensão arterial e alterações na distribuição do fluxo sanguíneo regional, principalmente na circulação esplâncnica e nos rins (DE BACKER; VINCENT, 2002).

2.5.3 OFERTA DE OXIGÊNIO NA SEPSE

Há evidências da existência de dependência patológica entre consumo e oferta de O₂ em pacientes com sepse. Pacientes com baixo consumo de O₂ geralmente têm maior morbidade e mortalidade que aqueles com consumo normal ou supranormal (RUDIS; BASHA; ZAROWITZ, 1996).

O consumo de O₂ depende da oferta. Um consumo normal ou elevado não garante que a oferta de O₂ aos tecidos esteja adequada em pacientes com sepse, já que apresentam elevada demanda e grande atividade metabólica (REINHART; SAKKA; MEIER-HELLMANN, 2000).

A hipóxia tecidual, especialmente na circulação esplâncnica, é importante co-fator na patogênese da falência orgânica múltipla. Restaurar e manter o transporte de O₂ para os tecidos é o passo mais importante no tratamento de suporte de pacientes com sepse. A otimização da oferta de O₂ aos tecidos melhora a oxigenação no nível celular, desde que a extração de O₂ também melhore (REINHART; SAKKA; MEIER-HELLMANN, 2000; RUDIS; BASHA; ZAROWITZ, 1996).

2.6 ABORDAGEM DA SEPSE E DO CHOQUE SÉPTICO

A abordagem da sepse e, em especial, do choque séptico inicia-se pela eliminação rápida do sítio de infecção, se possível, através da remoção cirúrgica de corpos estranhos, tecido necrótico e drenagem de abscessos

(HOTCHKISS; KARL, 2003; WHEELER; BERNARD, 1999). A antibioticoterapia deve ser instituída tão logo possível, precedida pela coleta de material para culturas convencionais e específicas, de acordo com suspeita clínica (BOCHUD; GLAUSER; CALANDRA, 2001). Concomitante a essas medidas, deve-se manter tratamento de suporte hemodinâmico e respiratório ao paciente, no sentido de sejam mantidas adequadas perfusão e oferta de O₂ aos tecidos (DELLINGER *et al.*, 2008; RIVERS, 2001; RUSSEL, 2008; WHEELER; BERNARD, 1999). A TAB. 1 resume algumas medidas que devem ser instituídas na abordagem do choque séptico de acordo com as evidências correntes e conforme diretriz elaborada pelas principais sociedades relacionadas à terapia intensiva mundial, em especial as sociedade norte-americanas e européias (DELLINGER *et al.*, 2008, GRADE, 2004).

TABELA 1

Abordagem do choque séptico: diretriz da campanha mundial de sobrevivência à sepse (*Surviving sepsis campaign*)

conduta	grau de recomendação* e
	qualidade da evidência**
introdução precoce de antibióticos, dentro da primeira hora do diagnóstico	1B
reconhecimento do sítio de infecção o mais rápido possível	1C
abordagem do foco infeccioso o mais rápido possível após reanimação inicial	1C
expansão volêmica com cristalóides ou colóides	1B
manter PVC \geq 8 mmHg (\geq 12 mmHg se em ventilação artificial)	1C
manter PAM \geq 65 mmHg	1C
vasopressores de escolha no tratamento inicial: dopamina ou noradrenalina	1C
adrenalina, fenilefrina e vasopressina não devem ser os vasopressores inicialmente	2C
adrenalina como primeira escolha quando não se observa resposta da PA à noradrenalina	2B
não empregar "dose protetora renal" de dopamina	1A
monitorar PIA tão logo quanto possível em pacientes necessitando vasopressores	1D
empregar dobutamina na presença de disfunção miocárdica (pressão de enchimento elevada e baixo débito cardíaco)	1C
não elevar o débito cardíaco para valores supranormais	1B
empregar hidrocortisona quando a resposta não é adequada à expansão volêmica e uso de vasopressores	2C
empregar proteína C ativada em pacientes com APACHE \geq 25 ou em casos de disfunção de múltiplos órgãos	2B
transfusão de hemácias quando hemoglobina $<$ 7,0 g/dL	1B
manter volume corrente de 6 mL/kg de peso ideal em pacientes com LPA/SDRA***	1B
manter pressão de platô \leq 30 cm H ₂ O	1C
manter PEEP (pressão positiva ao final da expiração) para evitar colapso pulmonar	1C
se não houver contraindicação, manter cabeceira do leito elevada em pacientes em ventilação artificial	1B
não empregar de rotina cateter de artéria pulmonar em pacientes com LPA/SDRA***	1A
manter restrição hídrica em pacientes com LPA/SDRA*** que não apresentem sinais de hipoperfusão tecidual	1C
empregar protocolo de sedação com objetivos específicos em pacientes sob ventilação artificial	1B
despertar diário em pacientes com sedação contínua ou intermitente	1B
evitar emprego de bloqueadores neuromusculares	1B
controlar hiperglicemia com insulina endovenosa	1B
empregar protocolo de insulino terapia objetivando manter glicemia $<$ 150 mg/dL	2C
hemodiálise intermitente e hemofiltração veno-venosa contínua são equivalentes	2B
não corrigir acidose metabólica em pacientes com acidose láctica por hipoperfusão e Ph \geq 7,15	1B
profilaxia para trombose venosa profunda com heparina fracionada ou não-fracionada	1A
profilaxia para úlcera de estresse com bloqueador H ₂	1A
discutir plano terapêutico com pacientes e familiares	1D

Nota: *grau de recomendação: 1 (forte) e 2 (fraco)

**qualidade da evidência: A (elevada), B (moderada), C (baixa) e D (muito baixa)

***LPA/SDRA: lesão pulmonar aguda / síndrome da disfunção respiratória aguda

Fonte: *Surviving sepsis campaign* (DELLINGER *et al.*, 2008; GRADE, 2004)

2.6.1 DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA INFECÇÃO

A antibioticoterapia ainda é o esteio da terapia em pacientes com sepse. Portanto, a suspeita de infecção deve fazer parte da rotina de abordagem de pacientes com SIRS, o que tem implicação no prognóstico do doente.

Cerca de 10% dos pacientes com sepse não recebem prontamente terapia antimicrobiana adequada para o patógeno responsável, aumentando a mortalidade em 10 a 15% em relação àqueles que recebem antibioticoterapia adequada desde o início (WHEELER; BERNARD, 1999). Diversos estudos retrospectivos demonstram que a administração precoce de antibióticos apropriados reduz substancialmente a mortalidade em pacientes com infecções sangüíneas por gram-negativos, assertiva que pode ser estendida para infecções por bactérias gram-positivas ou agentes fúngicos (BOCHUD; GLAUSER; CALANDRA, 2001).

No entanto, estabelecer que determinado paciente com SIRS tem infecção como causa, portanto, sepse, e não outra causa para o quadro, pode ser extremamente difícil. Existem várias causas não-infecciosas para SIRS: lesão tecidual (cirurgia, trauma, hematoma, trombose venosa, infarto pulmonar e miocárdico, rejeição a transplante, pancreatite, eritroderma), causas metabólicas (crise tireotóxica, insuficiência adrenal aguda), hemoderivados, anestésicos, síndrome neuroléptica maligna, opiáceos, benzodiazepínicos, neoplasias (hipernefroma, linfoma, síndrome de lise tumoral) e hemorragia subaracnóidea (LLEWELYN; COHEN, 2001).

Há várias razões que justificam a importância do diagnóstico microbiológico de paciente com sepse. Em primeiro lugar, ele permite avaliar a eficácia do esquema antimicrobiano eleito. Em segundo lugar, possibilita levantamento epidemiológico da prevalência bacteriana na instituição. Por fim, o conhecimento do agente responsável pode ter implicação na eleição de tratamentos adjuvantes (LLEWELYN; COHEN, 2001).

Entretanto, freqüentemente existem grandes dificuldades em se localizar o sítio de infecção em pacientes com sepse. Muitas vezes, ele se encontra oculto, como em casos de sinusite e infecção intra-abdominal. Os exames microbiológicos convencionais têm uma série de limitações: dificuldade em se distinguir colonização de infecção, terapia antimicrobiana prévia, dificuldade em identificar organismos não usuais, dificuldade em avaliar a relevância de resultados de culturas com crescimento polimicrobiano, e a

interpretação de cultura que isolou organismo habitualmente de baixa virulência. Portanto, muitos organismos isolados de sítios não estéreis podem representar colonização ou infecção, e a microbiologia isoladamente não pode responder a essa questão. De outra forma, espécime obtido de sítio realmente infectado pode trazer resultado de cultura negativo, ou porque antibióticos esterilizaram o material, ou porque técnicas especiais deveriam ser empregadas (semear a amostra antes de uma hora, usar meio de cultura especial para detectar *Haemophilus* spp e imunofluorescência para detectar *P. jiroveci*, por exemplo) (LLEWELYN; COHEN, 2001).

Os marcadores tradicionais de infecção, como neutrofilia, não têm sensibilidade significativa entre pacientes hospitalizados para distinguir sepse de outra etiologia da SIRS (LLEWELYN; COHEN, 2001).

O diagnóstico clínico de pneumonia em paciente fora da UTI considera a presença de febre, leucocitose, escarro purulento e novo infiltrado na radiografia do tórax. Nessa situação, esses critérios são altamente sensíveis e específicos. Porém, em pacientes intubados e em ventilação artificial, esses parâmetros não são específicos. Além disso, dois terços dos pacientes com pneumonia nosocomial têm pelo menos outro sítio de infecção. Um novo infiltrado no RX de tórax não é diagnóstico de pneumonia em paciente ventilado mecanicamente. Essa alteração radiológica pode ter inúmeras causas não infecciosas. O estudo microbiológico de aspirado traqueal exemplifica bem a dificuldade em se diferenciar colonização de infecção em paciente de UTI (LLEWELYN; COHEN, 2001).

O crescimento bacteriano a partir de material proveniente de tecido profundo ou de líquido intra-cavitário colhido assepticamente representa diagnóstico de infecção. Entretanto, a contribuição de culturas de *swab* de feridas é limitada (LLEWELYN; COHEN, 2001).

Por fim, existem várias outras situações dificultadoras do diagnóstico de infecção em pacientes com SIRS. Não existe padronização para a abordagem diagnóstica de colecistite acalculosa. No caso de busca diagnóstica de sinusite, há discrepância entre achados de imagem (presença de líquido em seios paranasais vistos pela radiografia, tomografia ou ultrassom) e confirmação microbiológica em líquido aspirado após punção. Também não existe padronização para o diagnóstico de candidíase sistêmica. Uma única colônia de *Candida* spp isolada de sítio estéril, como

sangue ou líquido, é significativa. Porém, é difícil diferenciar colonização ou infecção quando *Candida* spp é isolada de sítios não estéreis, como trato respiratório ou ferida cirúrgica (LLEWELYN; COHEN, 2001).

2.6.2 EXPANSÃO VOLÊMICA NA SEPSE E NO CHOQUE SÉPTICO

Para o tratamento de suporte, a expansão volêmica adequada é o primeiro passo, possivelmente, o mais importante, no tratamento de pacientes com sepse e choque séptico (BOCHUD; GLAUSER; CALANDRA, 2001; DASTA, 1990; HOTCHKISS; KARL, 2003; REINHART; SAKKA; MEIER-HELLMANN, 2000; WHEELER; BERNARD, 1999). O debate em relação ao tipo de fluido a ser empregado no paciente com sepse é antigo e persiste na literatura. As soluções colóides são muito mais caras que as soluções cristalóides. Porém, o uso de soluções colóides não revela vantagens sobre o emprego de soluções cristalóides (DELLINGER *et al.*, 2008; WHEELER; BERNARD, 1999).

Outro aspecto em discussão na literatura é qual o objetivo a ser atingido na expansão volêmica do paciente com sepse. Deve-se basear em variáveis de monitorização hemodinâmica? Quais os valores das variáveis de transporte de O₂ a serem atingidos? Quais as técnicas de monitorização a serem utilizadas? Todas essas questões são polêmicas na literatura, e ainda estão por serem respondidas (DELLINGER *et al.*, 2008; REINHART; SAKKA; MEIER-HELLMANN, 2000; RUSSEL, 2008).

2.6.3 DROGAS VASOATIVAS NO CHOQUE SÉPTICO

Em pacientes com sepse, caso a expansão volêmica adequada seja parcial ou totalmente ineficaz no restabelecimento da perfusão tissular, os agentes vasoativos deverão ser então instituídos (BOCHUD; GLAUSER; CALANDRA, 2001; DASTA, 1990; HOTCHKISS; KARL, 2003; WHEELER; BERNARD, 1999; HOLMES, 2005). Os agentes vasoativos tradicionalmente disponíveis para suporte hemodinâmico ao paciente com choque séptico são: noradrenalina, adrenalina, dopamina e dobutamina (HOFFMAN; LEFKOWITZ, 2006). Nos últimos anos, dopexamina, inibidores da fosfodiesterase e vasopressina, novas drogas vasoativas, também foram introduzidas para uso clínico, mas com emprego ainda polêmico no choque séptico (DELLINGER *et al.*, 2008; REINHART; SAKKA; MEIER-HELLMANN, 2000; RUSSEL, 2008).

As drogas vasoativas empregadas na sepse podem ser divididas em drogas vasopressoras e drogas inotrópicas. Entre os agentes vasopressores mais comumente empregados estão adrenalina, dopamina e noradrenalina. Entre as drogas inotrópicas, a mais estudada é a dobutamina (HOFFMAN; LEFKOWITZ, 2006). Durante os 40 últimos anos, poucos estudos clínicos controlados foram desenvolvidos de modo a guiar os intensivistas quanto ao uso de drogas vasoativas no tratamento dos estados de choque (HOLMES, 2005). A escolha de um agente ou outro varia conforme a condição clínica do doente, presença de doenças associadas, objetivos terapêuticos, além da segurança e efetividade das drogas em pauta. Mesmo assim, conforme se discutirá adiante, a escolha da droga vasoativa para tratamento do choque séptico ainda permanece polêmica (LEONE; MARTIN, 2008).

2.6.3.1 FARMACOLOGIA DAS AMINAS VASOATIVAS

As catecolaminas endógenas são responsáveis pelo controle do tônus muscular liso de vasos e brônquios e pela regulação da contratilidade miocárdica. Esses efeitos são mediados pelos receptores adrenérgicos do sistema nervoso autônomo localizados na vasculatura, miocárdio e brônquios (RUDIS; BASHA; ZAROWITZ, 1996).

As células das fibras pré-ganglionares do sistema nervoso simpático originam-se na coluna espinal tóraco-lombar e terminam na cadeia de gânglios simpáticos. Células nos gânglios simpáticos enviam longas fibras pós-ganglionares, que terminam nas junções sinápticas da superfície dos órgãos efetores como coração, vasos e rim. Receptores adrenérgicos pós-sinápticos estão localizados próximo ou dentro das junções sinápticas. Esses receptores adrenérgicos podem ser ativados por catecolaminas endógenas ou exógenas, ao passo que os receptores pré-sinápticos são estimulados pelos neurotransmissores liberados localmente, e são controlados por mecanismo de *feedback* negativo (HOFFMAN; LEFKOWITZ, 2006).

Os receptores α -adrenérgicos são divididos em tipos α -1 e α -2, e os β -adrenérgicos em tipos β -1 e β -2. O coração possui principalmente receptores pós-sinápticos β -1. A estimulação dos receptores β -1 no coração causa aumento da frequência cardíaca e da força de contração. Esse efeito parece ser mediado pela ativação da adenilciclase, com subsequente produção e

acúmulo de adenino-monofosfato cíclico. Os receptores pós-sinápticos α -1 adrenérgicos também foram descritos em corações humanos. O estímulo desses receptores causa aumento significativo da contratilidade e aumento da frequência cardíaca. O mecanismo pelo qual isso ocorre não é claramente compreendido, mas não é mediado pelo adenino-monofostato cíclico. Receptores pré-sinápticos α -2 adrenérgicos são encontrados no coração e parecem ser ativados pela liberação de noradrenalina a partir do próprio nervo simpático. Sua ativação (receptores pré-sinápticos α -2 adrenérgicos) inibe maior liberação de noradrenalina pelo nervo terminal (RUDIS; BASHA; ZAROWITZ, 1996).

Nos vasos sanguíneos, existem ambos os receptores adrenérgicos, pré-sinápticos e pós-sinápticos. Os receptores pós-sinápticos α -1 e α -2 são encontrados nesses locais e são responsáveis pela mediação da vasoconstrição. Os receptores pós-sinápticos β -2 mediam a vasodilatação. O papel dos receptores α -2 pré-sinápticos é o mesmo que no coração. Receptores pré-sinápticos β -1 têm sido identificados e mostram ser responsáveis pela facilitação da liberação de neurotransmissores (HOFFMAN; LEFKOWITZ, 2006).

Os receptores dopaminérgicos periféricos são classificados em tipo I, II e III. Estimulação de receptores dopaminérgicos I periféricos produz vasodilatação arterial mesentérica, renal e coronariana, além de resposta natriurética. Estimulação de receptores dopaminérgicos II inibe a liberação de noradrenalina pelas terminações dos nervos simpáticos, inibe a liberação de prolactina e tem efeito antiemético. O estímulo de receptores dopaminérgicos I e II suprime a peristalse e pode precipitar íleo funcional (RUDIS; BASHA; ZAROWITZ, 1996).

A TAB. 2 mostra o efeito das drogas vasoativas mais comumente empregadas no tratamento do choque séptico nos receptores adrenérgicos (LEONE; MARTIN, 2008).

2.6.3.2 VASOPRESSORES NO CHOQUE SÉPTICO

Em virtude do fenômeno de auto-regulação, o fluxo sanguíneo regional é mantido constante, mesmo com grande variação da pressão arterial (PA). Entretanto, torna-se pressão-dependente se a PA cai abaixo de um valor

crítico. Aumentar a PA acima desse valor crítico, em tese, não aumenta mais o fluxo sanguíneo aos órgãos. Esse valor crítico pode também variar entre os órgãos, e a sepse, em particular, pode afetar de forma diferenciada essa auto-regulação nos diferentes órgãos (DE BACKER; VINCENT, 2002).

TABELA 2

Efeito nos receptores adrenérgicos de algumas catecolaminas empregadas no tratamento do choque séptico

droga	dose	receptores				
		α_1 arterial	α_1 venoso	β_1	β_2	dopaminérgico
adrenalina	dose baixa	+	+	++++	++++	0
	dose elevada	++++	++++			0
noradrenalina		+++++	+++++	+++	?	0
dopamina	dose baixa	0	+++	+++	+++++	++++
	dose elevada	++++	+++	+++++		
dobutamina	5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	+	?	++++	++	0
isoproterenol	0,0015 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	0	0	+++++	+++++	0

Fonte: Vasopressor use in septic shock: an update (LEONE; MARTIN, 2008)

Estudo experimental em animais sugere que o valor crítico da PA para a auto-regulação é próximo de 65 mmHg e que manter a PA média nesse valor é segura, mesmo em condições de sepse (TREGGIARI *et al.*, 2002). Contudo, estudos em animais sadios podem não ser aplicáveis em pacientes idosos e com aterosclerose (DE BACKER; VINCENT, 2002). Ao se determinar qual a PA de perfusão apropriada a ser atingida, configurando-a como benéfica para todos os órgãos, doenças associadas como hipertensão ou doença vascular oclusiva devem ser consideradas (REINHART; SAKKA; MEIER-HELLMANN, 2000).

Os vasopressores podem ter diferentes efeitos nos leitos regionais, de acordo com a atividade específica de cada agente. Algumas drogas têm efeitos constritivos diretos na vasculatura regional (DE BACKER; VINCENT, 2002). Daí os diferentes resultados observados quando se utilizam os vários agentes. Além disso, existem evidências de que os efeitos das drogas vasoativas na perfusão global e regional em pacientes com choque séptico ou sepse diferem muito em relação a pacientes sem sepse (REINHART; SAKKA; MEIER-HELLMANN, 2000).

A sepse não é doença exclusivamente macrohemodinâmica, envolve sobretudo a microcirculação (REINHART; SAKKA; MEIER-HELLMANN, 2000). A hipóxia tecidual, especialmente na circulação esplâncnica, é considerada importante co-fator na patogênese da falência orgânica múltipla (REINHART; SAKKA; MEIER-HELLMANN, 2000). O uso de vasopressores para atingir adequada pressão de perfusão em pacientes com choque séptico é conduta amplamente aceita (DE BACKER; VINCENT, 2002; REINHART; SAKKA; MEIER-HELLMANN, 2000). Restaurar e manter o transporte de oxigênio (O₂) para os tecidos é o passo mais importante no tratamento de suporte de pacientes com sepse. Entretanto, estratégia rotineira de elevação da oferta de O₂ aos tecidos por meio da administração de catecolaminas em doses muito altas não traz benefícios (MARTIN *et al.*, 1993; REINHART; SAKKA; MEIER-HELLMANN, 2000).

O real valor de se maximizar a oferta global de O₂ como primeiro objetivo no manejo hemodinâmico de pacientes com sepse parece ser cada vez mais duvidoso. Estudos prévios mostraram claramente que pacientes portadores de sepse com o chamado "estado hiperdinâmico" e elevada oferta de O₂ têm melhor prognóstico que pacientes que – principalmente por doença cardíaca pré-existente – não exibem essa resposta circulatória na sepse. Atingir um "estado hiperdinâmico" por meio de adequada expansão volêmica, o que resulta em otimização da pré-carga, é certamente útil. Porém, a estratégia de elevar o débito cardíaco até o máximo com o uso de doses elevadas de catecolaminas mostrou ser deletéria (REINHART; SAKKA; MEIER-HELLMANN, 2000).

Dados provenientes de estudos multicêntricos em pacientes com sepse sugerem que a PA média entre 70 e 90 mmHg nesses pacientes é adequada. Portanto, uma pressão acima de 75 mmHg é correntemente considerada apropriada (DE BACKER; VINCENT, 2002; DELLINGER *et al.*, 2008; HOLMES, 2005; REINHART; SAKKA; MEIER-HELLMANN, 2000; TREGGIARI *et al.*, 2002).

Estudos têm confirmado que não há benefício em se aumentar a pressão arterial média acima de 65 mmHg em pacientes com choque séptico. Bourgoin *et al.* (2005) realizaram estudo experimental e compararam grupos de pacientes mantidos com PA média em 65 ou 85 mmHg, de acordo com ajuste na dose de noradrenalina. O lactato arterial e o consumo de oxigênio não se alteraram, assim como a função renal. Concluiu-se que o aumento da PAM de 65 para 85 mmHg com noradrenalina não afeta as variáveis

metabólicas nem melhora a função renal, reafirmando que não há benefício em se obter PAM mais elevada nesses pacientes.

O emprego de vasopressores no tratamento da hipotensão de pacientes sépticos pode apresentar efeitos adversos na microcirculação do trato gastrointestinal. Estudos que avaliaram os efeitos de três vasopressores no fluxo microvascular em diversos órgãos abdominais em porcos com sepse experimental concluíram que a administração dos vasopressores fenilefrina, adrenalina e noradrenalina não melhoraram o fluxo microvascular na maioria dos órgãos abdominais, a despeito de aumentarem a pressão de perfusão e de, no caso da adrenalina e noradrenalina, aumentarem o fluxo sanguíneo sistêmico. De fato, noradrenalina e adrenalina parecem redirecionar o fluxo sanguíneo para longe da circulação mesentérica e reduzir o fluxo na microcirculação da mucosa jejunal e pancreática. Por outro lado, fenilefrina parece aumentar a PAM sem afetar quantitativamente o fluxo sanguíneo ou redistribuir o fluxo (KREJCI; HILTEBRAND; SIGURDSSON, 2006).

Os agentes vasopressores podem apresentar efeitos adversos de várias formas. Podem levar à acidose láctica, decorrente de excessiva constrição arteriolar periférica. A vasoconstrição pode aumentar a taxa metabólica por si só, contrapondo o benefício de uma elevação do débito cardíaco. Relatos do passado (RUDIS; BASHA; ZAROWITZ, 1996) acerca de necrose de dedos e pés, hoje, são menos encontrados (LEONE; MARTIN, 2008).

Entre os agentes vasopressores, noradrenalina e dopamina melhoram de forma similar o consumo de O_2 sistêmico, decorrente do aumento da oferta pela dopamina e do aumento da extração por noradrenalina (DELLINGER *et al.*, 2008).

2.7 NORADRENALINA NO CHOQUE SÉPTICO

A noradrenalina é o principal neurotransmissor dos nervos simpáticos pós-ganglionares dos mamíferos, sendo precursora endógena da adrenalina, ao passo que dopamina é sua precursora imediata. Noradrenalina interage com receptores α e β -adrenérgicos. Noradrenalina e adrenalina diferem principalmente em relação à eficácia na estimulação dos receptores α e β_2 , sendo equipotentes na estimulação de receptores β_1 . A noradrenalina é um potente agonista α e praticamente não exerce efeito sobre os receptores β_2 .

Provoca vasoconstrição periférica, com aumento significativo da resistência vascular sistêmica (HOFFMAN; LEFKOWITZ, 2006; KASINSKI *et al.*, 2006).

A noradrenalina foi inicialmente utilizada há cerca de 40 anos no tratamento de estados hipotensivos antes do desenvolvimento das catecolaminas sintéticas dopamina e dobutamina (RUDIS; BASHA; ZAROWITZ, 1996). O temor de que a vasoconstrição regional, em especial em alguns órgãos como os rins, poderia trazer efeitos indesejáveis, suplantando os benefícios, fez com que seu uso permanecesse restrito por muitos anos (HOFFMAN; LEFKOWITZ, 2006; KASINSKI *et al.*, 2006).

2.7.1 EFEITO DA NORADRENALINA NO CHOQUE SÉPTICO

Até por volta de 1989, dopamina era o agente vasopressor adotado no tratamento do choque séptico. Naquela época, houve o que pode ser chamado de renascimento da noradrenalina. Contudo, seu uso era limitado, pois se acreditava não ter influência sobre o volume sistólico e no débito cardíaco, e que poderia provocar constrição da artéria renal (SCHREUDER *et al.*, 1989).

Martin *et al.* (1993) demonstraram, de forma pioneira, o benefício de noradrenalina no choque séptico. Seus estudos comprovaram que noradrenalina melhora a PA sistêmica, o débito urinário, a oferta e o consumo de O₂ em pacientes com choque séptico (MARTIN *et al.*, 1993).

A vasoconstrição excessiva com redução na oxigenação tecidual é um risco potencial no uso de noradrenalina. Para se evitar esse efeito indesejável, a utilização racional de noradrenalina baseia-se não apenas na reversão da hipotensão, mas deve-se buscar atingir otimização no transporte e consumo de O₂ (MARTIN *et al.*, 1993). O potencial efeito deletério da noradrenalina é insignificante em relação ao prejuízo causado por inadequada pressão de perfusão, que é revertida com a droga.

Em 1996, um estudo de metanálise avaliou oito estudos sobre o uso de noradrenalina no choque séptico. Todos eles mostraram aumento na PA média. Sete deles constataram aumento na resistência vascular sistêmica. Em seis estudos a frequência cardíaca não alterou nem diminuiu, tendo aumentado insignificamente nos outros dois estudos. O índice cardíaco aumentou ou não alterou. Não houve alteração na pressão capilar pulmonar em nenhum dos estudos. Também foi demonstrado aumento do débito

urinário na maioria dos trabalhos. Portanto, foi constatado que a noradrenalina melhora as variáveis hemodinâmicas até valores normais ou supranormais na maioria dos pacientes sépticos (RUDIS; BASHA; ZAROWITZ, 1996).

Mais recentemente, um estudo experimental avaliou pacientes com choque séptico que persistiam instáveis hemodinamicamente com o uso de dobutamina. Quando associado a noradrenalina, ocorreu aumento significativo no índice cardíaco e no índice de volume sistólico. Houve também melhora marcante na função ventricular após associação de noradrenalina, apesar de aumento significativo na pós-carga ventricular (MARTIN *et al.*, 1999).

A melhora no desempenho ventricular pela noradrenalina, aparentemente paradoxal, pode ser explicada por possível efeito inotrópico, mesmo que moderado, decorrente de estímulo dos receptores $\alpha 1$ e $\beta 1$ cardíacos. Outro motivo seria o fato de que, em pacientes com baixa PA, uma reduzida pressão de perfusão arterial coronariana pode conduzir ao baixo fluxo coronariano e à isquemia miocárdica, situação revertida com o efeito vasopressor da noradrenalina (MARTIN *et al.*, 1999).

Constatou-se, também, que a noradrenalina, quando comparada com dopamina em pacientes com choque séptico, tem efeito benéfico na circulação esplâncnica. Ficou demonstrado que pacientes tratados com noradrenalina tiveram aumento no pH, enquanto aqueles tratados com dopamina tiveram redução no pH (REINHART; SAKKA; MEIER-HELLMANN, 2000).

Em modelo experimental de choque séptico, constatou-se que aumento na PA média em 10 mmHg pelo uso de noradrenalina ocasionou significativo aumento no débito cardíaco, na extração de O_2 e no fluxo sanguíneo portal, estabilização da acidose metabólica e tendência em restaurar o fluxo renal e da mucosa jejunal para valores próximos ao estado pré-choque (TREGGIARI *et al.*, 2002).

É difícil distinguir os efeitos na elevação da PA de outros efeitos específicos dos vasopressores. A noradrenalina não tem efeito apenas α , mas também pequeno efeito β -adrenérgico. Em estudos experimentais, observou-se aumento no fluxo sanguíneo esplâncnico quando noradrenalina foi empregada para aumentar a PA média de 60 para 90 mmHg em modelo de

choque endotóxico. Esse mesmo efeito foi observado com isoproterenol (β -adrenérgico), mas não com fenilefrina (α -adrenérgico). Portanto, pode ser postulado que o efeito inicial da noradrenalina em melhorar o fluxo esplâncnico seria por essa ação β , e não exclusivamente pelo aumento da PA média (DE BACKER; VINCENT, 2002; TREGGIARI *et al.*, 2002).

O tratamento com vasopressores é indispensável no manejo de pacientes com choque séptico. A noradrenalina tem sido considerada pela maioria dos autores como o agente de escolha nessas situações (BALK, 2004). Enquanto a oferta de O_2 for mantida em nível adequado, o tratamento com noradrenalina não tem efeitos deletérios na oxigenação tecidual (REINHART; SAKKA; MEIER-HELLMANN, 2000).

2.7.2 NORADRENALINA E TRANSPORTE DE OXIGÊNIO

Manter oferta de O_2 adequada é um dos maiores objetivos no tratamento de pacientes sépticos (MARTIN *et al.*, 1993). O aumento da oferta de O_2 deve ser guiado por medidas de parâmetros que remetem à oxigenação global e regional (REINHART; SAKKA; MEIER-HELLMANN, 2000). O emprego da monitorização de oferta e consumo de O_2 parece ser uma forma racional de se titular a terapia vasopressora (RUDIS; BASHA; ZAROWITZ, 1996). Entretanto, estratégias de rotina para elevação da oferta de O_2 por meio do emprego de doses muito elevadas de catecolaminas não se mostram benéficas (REINHART; SAKKA; MEIER-HELLMANN, 2000). Esse tipo de tratamento não pode ser estendido a todos os pacientes sépticos (RUDIS; BASHA; ZAROWITZ, 1996).

Entretanto, existe, de fato, correlação positiva entre consumo de O_2 e sobrevida em pacientes com choque séptico. Sob esse ponto de vista, foi estudado o efeito da noradrenalina sobre o transporte de O_2 em pacientes com sepse (MARTIN *et al.*, 1993).

Schreuder *et al.* (1989) já observaram que a extração de O_2 foi significativamente maior em pacientes com choque séptico que receberam noradrenalina, quando comparada com dopamina.

Posteriormente, ficou demonstrado novamente que pacientes com choque séptico que receberam noradrenalina tiveram significativo aumento no consumo de O_2 , refletido em redução no nível de lactato. Isso pode ser

explicado pela correção da isquemia esplâncnica pela noradrenalina e captação mais eficiente de lactato pelo fígado (MARTIN *et al.*, 1993).

O aumento no fluxo sanguíneo esplâncnico foi demonstrado em pacientes com choque séptico hiperdinâmico em uso de noradrenalina. Outro efeito da noradrenalina em pacientes sépticos é restaurar a reatividade vascular e direcionar o fluxo sanguíneo para áreas de maior demanda de O₂, otimizando, dessa forma, a extração de O₂ (MARTIN *et al.*, 1993).

Contudo, os benefícios da otimização do transporte de O₂ ainda são polêmicos. Ainda há controvérsia quanto à forma de se monitorizar as variáveis hemodinâmicas e de oxigenação global e regional. Estudos clínicos amplos, bem controlados, são escassos (RUDIS; BASHA; ZAROWITZ, 1996).

2.7.3 NORADRENALINA E FUNÇÃO RENAL

O uso de agentes vasopressores deve ser evitado em pacientes com hipotensão e hipovolemia, como no choque hemorrágico (MARTIN *et al.*, 1993; 2000). Apesar de aumentarem a PA, eles reduzem o fluxo sanguíneo renal ao passo que aumentam a resistência vascular renal (MARTIN *et al.*, 1993).

A situação é diferente no choque hiperdinâmico. Em pacientes com choque distributivo, o débito urinário está reduzido como resultado de diminuição na pressão de perfusão glomerular. A noradrenalina, quando empregada nesses pacientes, aumenta a fração de filtração, pois tem efeito maior na resistência vascular eferente que na aferente. Foi comprovado que a noradrenalina melhora a PA sistêmica, o débito urinário, a oferta e o consumo de O₂ em pacientes com choque séptico (MARTIN *et al.*, 1993; 2000; REDL-WENZL *et al.*, 1994).

Da mesma forma, em estudo de metanálise foi observado que, na maioria dos trabalhos analisados em relação ao fluxo urinário em pacientes com choque séptico, o uso de noradrenalina esteve associado a consistente aumento no débito urinário (RUDIS; BASHA; ZAROWITZ, 1996).

Além de seu efeito em elevar a taxa de filtração glomerular nos pacientes com choque séptico, o aumento do débito urinário com a noradrenalina pode também ser explicado pela redução do hormônio antidiurético. Os barorreceptores cardíacos e aórticos são sensíveis a pressão, e no caso de

pressão intravascular reduzida, ocorre aumento da liberação desse hormônio. Com a recuperação da pressão sistêmica e central em pacientes com choque séptico em uso de noradrenalina, ocorrerá inibição da liberação do hormônio antidiurético (MARTIN *et al.*, 2000).

2.7.4 TITULAÇÃO DA DOSE DE NORADRENALINA

Ao mesmo tempo em que se processa expansão volêmica vigorosa, os agentes vasopressores são geralmente necessários no tratamento de pacientes com choque séptico (REINHART; SAKKA; MEIER-HELLMANN, 2000). Eles podem influenciar o fluxo sanguíneo renal e esplâncnico, a distribuição do fluxo no intestino e no rim e o balanço entre demanda e oferta de O₂ em vários órgãos. Esses efeitos podem ser influenciados por vários fatores, incluindo a dose dos agentes vasopressores empregados (DE BACKER; VINCENT, 2002).

A dose ótima de agentes vasoativos é difícil de ser estabelecida clinicamente. O ideal é que os agentes vasopressores sejam utilizados em doses mínimas necessárias para restaurar a perfusão dos órgãos (DE BACKER; VINCENT, 2002).

É difícil certificar-se clinicamente a adequação da perfusão tecidual. Por isso, o princípio para se titular a dose de noradrenalina no choque séptico é baseado na idéia de que a dose deve ser a mais baixa, capaz de manter PA diastólica suficiente para a perfusão coronariana e PA média adequada para irrigar os tecidos vitais. Tem sido aceito o valor de 70 mmHg como a PA média adequada para esses fins (TREGGIARI *et al.*, 2002). Entretanto, alguns defendem valor de PA maior como objetivo, alegando que isto poderia melhorar ainda mais a perfusão dos órgãos (DE BACKER; VINCENT, 2002).

Em doses mais elevadas, o benefício potencial pode ser sobrepujado pela excessiva vasoconstrição, o que pode comprometer ainda mais a função cardíaca e a perfusão em órgãos vitais (TREGGIARI *et al.*, 2002).

Em modelo experimental de choque séptico em animais, noradrenalina em doses mais elevadas foi capaz de aumentar a PA, sem contudo melhorar a perfusão regional. Observou-se que, ao aumentar a PA média em 10 mmHg acima do valor observado durante o choque, houve significativo aumento no débito cardíaco, na extração de O₂, no fluxo sanguíneo portal, bem como estabilização da acidose metabólica. Houve também tendência em restaurar

o fluxo renal e da mucosa jejunal para valores próximos à condição pré-choque. Entretanto, ao se aumentar a PA média em 20 mmHg acima do valor observado durante o choque, houve aumento adicional do débito cardíaco e da oferta de O₂, mas sem melhorar o fluxo sanguíneo portal, da artéria renal, ou o fluxo sanguíneo na mucosa jejunal. Portanto, quando a noradrenalina é aumentada objetivando PA média maior, acima de um determinado nível capaz de manter adequada perfusão tecidual, não há melhora na circulação esplâncnica, apesar de incremento maior no débito cardíaco (TREGGIARI *et al.*, 2002). Parece existir um efeito dose/resposta que determina o limite entre benefício e efeito deletério da noradrenalina na perfusão regional em pacientes com choque séptico (TREGGIARI *et al.*, 2002).

A expressão dos receptores adrenérgicos é diferente nos diversos leitos vasculares. A vasculatura esplâncnica, talvez com exceção dos vasos em músculos esqueléticos, é particularmente sensível à noradrenalina exógena. Sob esse ponto de vista, o aumento da dose de noradrenalina pode acarretar excessiva vasoconstrição e redistribuição do fluxo sanguíneo para longe dos vasos esplâncnicos (TREGGIARI *et al.*, 2002).

Diante da dificuldade em se estabelecer o objetivo terapêutico ao se titular a dose de agentes vasopressores, diversos dispositivos para monitorização têm sido propostos. A monitorização hemodinâmica e de variáveis respiratórias para estabelecimento do metabolismo global de O₂ tem sido tradicionalmente empregada. Mais recentemente, técnicas de monitorização objetivando avaliar a perfusão regional foram introduzidas para uso clínico. Alguns autores sugerem o emprego da tonometria intestinal e da medida do fluxo sanguíneo por döppler a laser como guia para titular a dose de noradrenalina (TREGGIARI *et al.*, 2002).

2.7.5 O PROBLEMA DA DOSE DE NORADRENALINA

Conforme já exposto, a infusão de noradrenalina é titulada até se atingir objetivos hemodinâmicos específicos. Entretanto, doses de noradrenalina muito acima das recomendadas pelo fabricante são necessárias em pacientes com choque séptico para atingir tais objetivos (RUDIS; BASHA; ZAROWITZ, 1996).

Embora muitos estudos tenham comparado os efeitos da infusão de diferentes catecolaminas ou combinação dessas no tratamento do choque

séptico, poucos deles exploraram a relação entre dose infundida e o objetivo que poderia ser, por exemplo, a pressão arterial (PA) média a ser obtida (TREGGIARI *et al.*, 2002).

Dasta (1990) já observava a necessidade de instituição de doses de noradrenalina acima das usuais no tratamento do paciente com choque séptico. Em metanálise que avaliou o emprego de noradrenalina no choque séptico (RUDIS; BASHA; ZAROWITZ, 1996), constatou-se que doses de noradrenalina que variaram de 0,01 a 2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ melhoraram as variáveis hemodinâmicas até valores normais ou supranormais na maioria dos pacientes sépticos. Porém, existe indefinição na literatura em relação às doses de noradrenalina a serem empregadas no choque séptico (DE BACKER; VINCENT, 2002).

Até muito recentemente, as doses preconizadas para noradrenalina não ultrapassavam 20 $\mu\text{g}/\text{min}$. Os livros mais tradicionais de terapia intensiva, em suas últimas edições, não apresentam consenso em relação à existência de “teto” na titulação de noradrenalina, mas também não fazem supor que o mesmo seja infinito. Como se observa na TAB. 3, a variação de doses é muito grande, conforme a fonte pesquisada (GONZALES; KANNEWURF; HESS, 2000; HOFFMAN; LEFKOWITZ, 2006; JIMENEZ, 1997; KASINSKI *et al.*, 2006; PARKER; FINK, 2003).

TABELA 3

Variação das doses de noradrenalina conforme os livros de medicina intensiva

Livro-texto	Ano	Dose de noradrenalina
Civetta	1997	0,5 - 80 $\mu\text{g}/\text{min}$
Shoemaker	2000	até 3 - 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$
Rippe	2003	2 - 12 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$
Goodman	2006	não menciona doses
Knobel	2006	até 15 $\mu\text{g}/\text{min}$

2.8 OUTRAS DROGAS VASOATIVAS NO CHOQUE SÉPTICO

2.8.1 ADRENALINA

A justificativa para se empregar adrenalina no tratamento de pacientes com choque séptico é pelo seu efeito β -adrenérgico, com aumento do débito cardíaco e elevação da pressão de perfusão sistêmica mediada pelo efeito α -adrenérgico. A adrenalina, efetivamente, melhora o transporte de O_2 até valores normais ou supranormais, sem causar efeitos adversos no coração ou efeitos constritivos periféricos (RUDIS; BASHA; ZAROWITZ, 1996).

Em um estudo comparando os vasopressores no choque séptico, perfusão esplâncnica, oferta e consumo de O_2 foram medidos. O tratamento foi iniciado com a associação de dobutamina e noradrenalina. Após troca do esquema para adrenalina isoladamente, titulada para atingir a mesma PA média anterior, não houve mudança na oferta e consumo de O_2 . Contudo, a perfusão esplâncnica reduziu apesar do débito cardíaco estável. A redução na oferta de O_2 esplâncnica esteve associada a menor consumo de O_2 esplâncnico. A deterioração na oxigenação tecidual decorrente da administração de adrenalina foi evidente por aumento dos níveis de lactato e redução do pH (REINHART; SAKKA; MEIER-HELLMANN, 2000).

A adrenalina apresenta efeitos previsíveis na hemodinâmica sistêmica e é tão eficiente quanto a noradrenalina na correção dos distúrbios hemodinâmicos no choque séptico. É uma droga mais barata que outros vasopressores comumente empregados no choque séptico. Porém, o impacto clínico da hiperlactatemia transitória e dos efeitos esplâncnicos não estão estabelecidos (LEVY, 2005).

Embora alguns estudos demonstrem a limitação do emprego de adrenalina em pacientes sépticos, essa droga vasoativa ainda é freqüentemente empregada no tratamento desses pacientes. Ressalta-se que a sobrevida de pacientes tratados com noradrenalina isoladamente ou com a combinação de noradrenalina e dobutamina não diferem do desfecho de pacientes tratados com adrenalina (LEONE; MARTIN, 2008).

2.8.2 DOPAMINA

Até 1993, a dopamina era amplamente recomendada no tratamento do choque séptico, em virtude de sua capacidade de aumentar a pressão arterial por meio da melhora no desempenho miocárdico e do aumento da resistência vascular sistêmica. Entretanto, em muitos pacientes dopamina não é eficaz em restaurar a condição hemodinâmica. Vários estudos demonstraram que pressão de perfusão tissular adequada pode não ser obtida com dopamina, mesmo quando empregada em doses tão elevadas quanto 80 µg/kg/min (MARTIN *et al.*, 1993).

O aumento do débito urinário decorrente da infusão de dopamina (a chamada dose "protetora renal" ou dopaminérgica) não decorre de receptor específico renal, mas do tradicional efeito barorreceptor, que reduz a liberação de hormônio antidiurético pela hipófise, na medida em que ocorre aumento do débito cardíaco ou melhor preenchimento do continente vascular (LUCAS, 1994).

Alguns efeitos adversos da dopamina limitam seu uso, incluindo aumento da pressão capilar pulmonar (PWAP), que pode ser deletério para pacientes cardiopatas, e aumento no shunt intrapulmonar, agravando hipoxemia na presença de insuficiência respiratória aguda, síndrome bastante prevalente em pacientes com sepse (MARTIN *et al.*, 1999).

A infusão prolongada de dopamina tem importante efeito nos níveis de diversos hormônios hipofisários que podem influenciar metabólica e imunologicamente a homeostase de pacientes críticos (REINHART; SAKKA; MEIER-HELLMANN, 2000).

A dopamina em baixas doses não deve mais ser empregada. Além de comprovadamente não prevenir insuficiência renal, a dopamina em doses baixas tem efeitos deletérios na oxigenação esplâncnica (REINHART; SAKKA; MEIER-HELLMANN, 2000).

Vários estudos vêm comparando os efeitos de dopamina e de noradrenalina em pacientes com choque séptico. Em um desses estudos, o fluxo esplâncnico foi similar com as duas drogas, mas a relação fluxo esplâncnico e débito cardíaco foi menor com dopamina ($p < 0,05$). Embora a oferta e o consumo de oxigênio tenham sido maior com dopamina, a oferta e o consumo de oxigênio esplâncnico não foi diferente. A captação hepática de lactato foi menor com dopamina. Em pacientes sépticos vasoplégicos em

que dopamina é empregada para manter a PAM, a hemodinâmica esplâncnica e o metabolismo de oxigênio requerem elevado débito cardíaco, que é responsável por grande consumo global de oxigênio quando comparado com noradrenalina. Além disso, dopamina piora o balanço hepático de energia (GUÉRIN *et al.*, 2005). Contudo, estudo recente mostrou melhor sobrevida em pacientes com choque séptico tratados com dopamina, quando comparados com aqueles que receberam noradrenalina no tratamento vasopressor (PÓVOA *et al.*, 2009).

2.8.3 DOBUTAMINA

Os agentes vasopressores apresentam efeitos adversos, tais como aumento da PWAP e do *shunt* intrapulmonar. São situações especialmente deletérias para pacientes cardiopatas e na insuficiência respiratória aguda, quando agravam a hipoxemia. Por essas razões a dobutamina tem sido utilizada para tratar desordens hemodinâmicas em pacientes com choque séptico (MARTIN *et al.*, 1999).

Entretanto, até 54% dos pacientes com choque séptico não apresentam aumento do índice cardíaco, do índice de volume sistólico ou da oferta de O₂ em resposta à infusão de dobutamina. As hipóteses para justificar esse achado são: 1) possível dessensibilização dos receptores β -1 induzida pela sepse. 2) durante a sepse, os receptores β -1 são menos responsivos à estimulação por redução do conteúdo de AMP cíclico miocárdico (MARTIN *et al.*, 1999).

Embora a dobutamina possa reverter a hipotensão em pacientes com sepse, ela não possui efeito α -adrenérgico, não tendo, portanto, efeito na resistência vascular sistêmica. Pode, inclusive, diminuir o tônus vascular em decorrência do efeito β -adrenérgico na vasculatura. Caso não haja concomitante aumento no débito cardíaco, a PA poderá até mesmo cair. Nesses casos, o emprego de drogas vasopressoras se faz necessário (MARTIN *et al.*, 1999).

Tem sido proposto que em pacientes com choque séptico refratários mesmo a doses elevadas de noradrenalina, a associação de dobutamina deve ser considerada para aumentar o fluxo sanguíneo esplâncnico (DE BACKER; VINCENT, 2002). Foi demonstrado que a associação de dobutamina e noradrenalina, quando comparada à dopamina isoladamente, tituladas até

atingir-se níveis similares de PA média, está relacionada a menor frequência cardíaca, menores pressões de enchimento e menor *shunt* intrapulmonar (REINHART; SAKKA; MEIER-HELLMANN, 2000).

Vários autores sugerem que dobutamina seja a catecolamina de escolha para aumentar a contratilidade miocárdica e atingir níveis supranormais de débito cardíaco e oferta de O₂ em decorrência de seu efeito predominante agonista β-1 adrenérgico (REINHART; SAKKA; MEIER-HELLMANN, 2000). A oferta e consumo de O₂ em pacientes com choque séptico que recebem dobutamina devem ser cuidadosamente monitorizados. Métodos que demonstram mudanças na oxigenação tecidual, tais como níveis de lactato, produção de CO₂ regional ou mudanças no consumo do O₂ devem ser empregados. Ainda não está claro até quanto a oferta de O₂ deve ser maximizada, e se existe uma oferta de O₂ ótima para todos os pacientes sépticos (REINHART; SAKKA; MEIER-HELLMANN, 2000).

2.8.4 DOPEXAMINA

A dopexamina é uma catecolamina que tem efeito predominante em receptores β-2 adrenérgicos e receptores dopaminérgicos. É indicada para melhorar a perfusão esplâncnica, mas esse efeito permanece controverso, de modo a não haver razão para seu uso rotineiro em pacientes com sepse (LEONE; MARTIN, 2008; REINHART; SAKKA; MEIER-HELLMANN, 2000).

Em experimentos animais foi demonstrado que não existem diferenças no fluxo sanguíneo mesentérico de cães sépticos tratados com dopexamina, quando comparados com aqueles que não receberam aminas. Foi observado, contudo, que os intestinos de cães que receberam dopexamina liberaram menos lactato, fazendo supor que a droga aumenta preferencialmente a perfusão na mucosa intestinal. Em dois experimentos clínicos, dopexamina aumentou o pH da mucosa gástrica, que se encontrava diminuído. Entretanto, permanece indefinido se dopexamina tem, realmente, efeito seletivo na perfusão esplâncnica, ou se esse achado é simplesmente decorrente da estabilização hemodinâmica (REINHART; SAKKA; MEIER-HELLMANN, 2000).

Em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca e que receberam dopexamina, foi verificado aumento similar na oferta global e esplâncnica de O₂. Nessa

situação não foi encontrado efeito preferencial da dopexamina sobre a circulação esplâncnica (REINHART; SAKKA; MEIER-HELLMANN, 2000).

Portanto, embora alguns investigadores recomendem dopexamina para melhorar a oxigenação esplâncnica e a função renal, estudos adicionais são aguardados para demonstrar claramente a utilidade da dopexamina no tratamento de pacientes com choque séptico (LEONE; MARTIN, 2008).

2.8.5 INIBIDORES DA FOSFODIESTERASE

Os inibidores da fosfodiesterase ocasionam aumento no débito cardíaco em decorrência de seu efeito inotrópico positivo e por suas propriedades vasodilatadoras. Proporcionam grande redução nas pressões de enchimento e redução na resistência vascular sistêmica e pulmonar. São empregados principalmente no tratamento da insuficiência cardíaca grave, especialmente quando catecolaminas tornam-se ineficazes (REINHART; SAKKA; MEIER-HELLMANN, 2000).

Um importante efeito adverso dos inibidores da fosfodiesterase é a indução de trombocitopenia. No tratamento de pacientes com choque séptico e instabilidade hemodinâmica, a enoximona aumentou a oferta e o consumo globais de O₂. Não está claro se existe algum efeito seletivo na perfusão regional. O aumento no *shunt* pulmonar e grande vasodilatação conduz à necessidade de associar vasopressores. Além disso, outro problema dos inibidores da fosfodiesterase é sua longa meia-vida, sendo de 20-45 minutos para milrinona, o que limita seu uso em pacientes muito instáveis (REINHART; SAKKA; MEIER-HELLMANN, 2000).

Portanto, o emprego de inibidores da fosfodiesterase em pacientes com choque séptico deve se limitar a pacientes com cardiopatia associada e insuficiência cardíaca, ou àqueles pacientes em que a terapia convencional se mostrou ineficaz. Quando empregados, monitorização hemodinâmica adequada deve ser estabelecida em virtude de sua influência no tônus vascular (REINHART; SAKKA; MEIER-HELLMANN, 2000).

2.8.6 VASOPRESSINA

A falência cardiovascular é um dos problemas mais importantes em pacientes com infecção grave. Embora noradrenalina seja um agente

vasopressor potente, na maioria dos casos muito eficiente, doses muito elevadas conduzindo a efeitos adversos podem ser necessárias. Como tratamento suplementar, vasopressina pode reverter a falência hemodinâmica e reduzir significativamente as doses de noradrenalina. Entretanto, permanece a dúvida se esta estratégia permite uma melhora no desfecho destes pacientes, tanto sob o ponto de vista quantitativo quanto qualitativo, fazendo-se necessária a realização de grandes estudos randomizados e prospectivos para tal definição (DUENSER; HASIBEDER, 2005, RUSSEL, 2008).

Farand *et al.* (2006) fizeram uma revisão analisando os efeitos diretos e indiretos da noradrenalina e vasopressina na perfusão tecidual e na permeabilidade em pacientes com sepse grave. Foram revistas publicações em inglês e francês entre 1966 e 2005. Poucos estudos randomizados compararam diferentes vasopressores na sepse. Vasopressina apresenta resposta vascular heterogênea conforme o órgão analisado (FARAND *et al.*, 2006).

Foi realizado estudo randomizado em 23 pacientes para comparar os efeitos de noradrenalina e vasopressina nas variáveis hemodinâmicas, disfunção orgânica e eventos adversos em pacientes com choque séptico hiperdinâmico. Foi administrada vasopressina (0,04 – 0,20 U/min) ou noradrenalina (0,1-2,8 µg/kg/min) objetivando atingir PAM acima de 70 mmHg. As duas drogas similarmente aumentaram a PAM durante 48 horas, mas noradrenalina teve que ser associada a 36% dos pacientes que estavam usando apenas vasopressina dentro das 48 horas. Vasopressina aumentou a resistência vascular sistêmica, reduziu a necessidade de noradrenalina, reduziu o débito cardíaco ao abaixar a frequência cardíaca, aumentou o *clearance* de creatinina e melhorou o escore SOFA. Um paciente em uso de vasopressina desenvolveu síndrome coronariana aguda. Concluiu-se que, durante a fase hiperdinâmica inicial do choque séptico, o emprego de altas doses de vasopressina como vasopressor isolado falha em elevar a PAM de forma adequada, mas ajuda a mantê-la com menor demanda de noradrenalina (LAUZIER *et al.*, 2006).

Estudo multicêntrico randomizado duplo-cego foi conduzido, de tal forma que pacientes com choque séptico necessitando dose de noradrenalina acima de 5 µg/min foram alocados para receber vasopressina em baixas doses (0,01 a 0,03 U/min) ou noradrenalina (5 a 15 µg/min). Um total de 778 pacientes

foram randomizados, 396 receberam vasopressina e 382, noradrenalina. Não houve diferença significativa na mortalidade entre os dois grupos. Nos pacientes definidos como de menor gravidade, a mortalidade no grupo de vasopressina foi menor. No grupo de pacientes mais graves, não houve diferença na mortalidade. Esse estudo concluiu que vasopressina em baixas doses não reduz a mortalidade de pacientes com choque séptico quando comparado com o uso de noradrenalina (RUSSELL *et al.*, 2008).

Outro estudo recente revelou maior mortalidade entre pacientes tratados com vasopressina (em associação a noradrenalina) quando comparados com aqueles que receberam noradrenalina isoladamente (MICEK *et al.*, 2007).

2.8.7 OUTRAS DROGAS VASOATIVAS

Metaraminol foi avaliado em dez pacientes com choque séptico quanto aos efeitos hemodinâmicos, em comparação com noradrenalina. Todos eles foram monitorados com cateter de artéria pulmonar e calorimetria indireta. As variáveis hemodinâmicas foram obtidas durante infusão de noradrenalina. Depois, noradrenalina foi substituída por metaraminol em dose suficiente para manter a PAM constante. Depois de 20 minutos de PA estável, novas medidas foram realizadas. A PAM não diferiu significativamente com noradrenalina ou metaraminol. Não se observou relação entre as doses de noradrenalina e metaraminol. A troca de noradrenalina por metaraminol não modificou as variáveis hemodinâmicas, tais como frequência cardíaca, índice de volume sistólico, pressão de oclusão de artéria pulmonar e consumo de oxigênio (NATALINI *et al.*, 2005).

Ensaio clínico randomizado comparou, em pacientes com choque séptico, os efeitos de noradrenalina e de terlipressina nas variáveis hemodinâmicas e na função renal. Vinte pacientes adultos com choque séptico, após a expansão volêmica inicial, foram randomizados para receber noradrenalina ou terlipressina. Ambas as drogas aumentaram significativamente a PAM, a resistência vascular sistêmica, a resistência vascular pulmonar e o trabalho ventricular direito e esquerdo. Com terlipressina, mas não com noradrenalina, observou-se redução significativa da frequência cardíaca sem diminuição no volume sistólico. A oferta e o consumo de oxigênio foram significativamente reduzidos com terlipressina, mas não com noradrenalina. A concentração sanguínea do lactato foi reduzida significativamente pelas

duas drogas. O fluxo urinário e o *clearance* de creatinina foram elevados pelas duas drogas. Concluiu-se que, em pacientes com estado hiperdinâmico do choque séptico, tanto noradrenalina quanto terlipressina são efetivas em aumentar a PAM. Com terlipressina, mas não com noradrenalina, ocorre melhora na PAM em detrimento do índice cardíaco e do consumo de oxigênio, que foram significativamente reduzidos. A função renal melhorou com as duas drogas (ALBANÈSE *et al.*, 2005).

O isoproterenol tem sido investigado no tratamento de pacientes com choque séptico. Em pacientes com saturação venosa mista abaixo de 70% sem resposta com a correção de hipoxemia e anemia, o emprego de isoproterenol aumentou significativamente a saturação venosa central, o índice cardíaco, o volume sistólico e o trabalho ventricular esquerdo. A frequência cardíaca não atingiu níveis significativos. O lactato arterial reduziu significativamente durante o período de estudo. Não se observaram eventos cardíacos adversos. Isoproterenol mostrou-se eficiente em melhorar as variáveis hemodinâmicas e de oxigenação em pacientes com choque séptico, sendo alternativa à dobutamina (LEONE *et al.*, 2006).

2.9 QUAL O MELHOR VASOPRESSOR NO CHOQUE SÉPTICO?

A escolha do agente vasoativo no tratamento do choque séptico tem sido muito debatida entre os especialistas (DE BACKER; VINCENT, 2002; LUCAS, 1994; MARTIN *et al.*, 1993; 1999; 2000; PATEL; BALK, 2007; REDL-WENZL *et al.*, 1994; REINHART; SAKKA; MEIER-HELLMANN, 2000; RUDIS; BASHA; ZAROWITZ, 1996; SCHREUDER *et al.*, 1989).

Em estudo experimental, dopamina e noradrenalina foram comparadas no choque séptico. Após uma hora de uso, houve aumento similar na PA sistólica e diastólica. Com noradrenalina, a resistência vascular sistêmica foi maior em 39%, e a frequência cardíaca, menor em 10%, se comparada com dopamina. Em paralelo com o débito cardíaco, a oferta de O₂ foi significativamente maior com dopamina do que com noradrenalina. Noradrenalina e dopamina melhoraram de forma similar o consumo de O₂ sistêmico, resultado de aumento da oferta pela dopamina e aumento da extração por noradrenalina (SCHREUDER *et al.*, 1989).

Estudo foi realizado comparando noradrenalina e dopamina em pacientes com choque séptico e hipertensão pulmonar. As drogas foram tituladas até

doses para manter níveis de PA semelhantes. Ambos os regimes de tratamento apresentaram resultados similares na pressão de perfusão da artéria coronariana direita. Entretanto, em nenhum dos dois grupos houve melhora do desempenho do ventrículo direito, medido pela sua fração de ejeção. Se houve alguma melhora na função do ventrículo direito em decorrência de elevação na PA sistêmica e conseqüente melhora na perfusão miocárdica direita, isso foi contrabalançado por aumento na pós-carga e na demanda de O₂ do ventrículo direito (SCHREUDER *et al.*, 1989).

Ainda nesse estudo, durante o uso de noradrenalina houve significativo aumento na resistência vascular pulmonar em comparação com dopamina, resultando em aumento na pós-carga do ventrículo direito, o que não foi observado com dopamina. Por outro lado, a demanda de O₂ pelo ventrículo direito quando empregada dopamina foi elevada. Noradrenalina pode levar a menor demanda ao ventrículo direito que dopamina, mas esse efeito é anulado pelo aumento na pós-carga ao ventrículo direito, atenuando qualquer benefício potencial sobre seu desempenho (SCHREUDER *et al.*, 1989).

Schreuder *et al.* (1989) descrevem que o aumento da PA provocado por dopamina é relacionado ao efeito inotrópico, ao passo que o aumento da PA provocado por noradrenalina é resultado de importante elevação na resistência vascular sistêmica.

Em pacientes com choque séptico que evoluem para o óbito, a vasculatura periférica não responde aos efeitos vasoconstritores da dopamina. Mesmo em pacientes que recebem dopamina em doses médias elevadas como 20 µg/kg/min ocorre apenas pequeno aumento na resistência vascular sistêmica (SCHREUDER *et al.*, 1989).

No entanto, foram os trabalhos conduzidos por MARTIN *et al.* em 1993 que finalmente encorajaram o uso de noradrenalina no tratamento do choque séptico. Foi demonstrado aumento do fluxo sanguíneo renal nesses pacientes que, em estado hiperdinâmico, recebiam noradrenalina como tratamento de suporte. Por meio de ensaio clínico randomizado e duplo-cego, esses autores verificaram maior eficácia de noradrenalina (1,5 +/- 1,2 µg/kg/min) em relação à dopamina na melhora das variáveis hemodinâmicas – resistência vascular sistêmica, índice cardíaco, oferta de O₂ e extração de O₂ – sem, contudo, influenciar negativamente o fluxo renal. Nesse trabalho,

o protocolo estabelecido para titulação das doses de noradrenalina rezava limite máximo de 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, conforme as variáveis de monitorização hemodinâmica e de transporte de O_2 almejadas. Porém, as doses realmente empregadas ficaram muito aquém desse limite máximo proposto (1,5 +/- 1,2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$).

Ainda nesse estudo, dopamina foi eficaz em atingir a meta terapêutica em 5 de 16 pacientes (31%). Por outro lado, noradrenalina foi eficaz em 15 de 16 pacientes (93%). Um paciente em cada grupo não respondeu à combinação das duas drogas nas doses máximas propostas. Esses dois pacientes morreram dentro de poucas horas em choque intratável, mesmo com a associação de uma terceira amina: adrenalina a 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Dez de 11 pacientes que não responderam à dopamina foram tratados com sucesso com a adição de noradrenalina. Em pacientes que receberam inicialmente noradrenalina, houve significativo aumento na PA média, resistência vascular sistêmica, oferta de O_2 e débito urinário. Essas mudanças se mantiveram por seis horas. Uma significativa redução no lactato sanguíneo também foi observada. Dos 32 pacientes estudados, 15 receberam alta do hospital (MARTIN *et al.*, 1993).

O estudo de Redl-Wenzl *et al.* (1994) observou que noradrenalina no choque séptico era superior à dopamina e associação dopamina + dobutamina na melhora da taxa de filtração glomerular, sem prejuízo no débito cardíaco, oferta e consumo de O_2 . Nesse estudo foi empregada noradrenalina na dose máxima de 2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$.

Em 1996, uma revisão da literatura objetivou avaliar o corrente uso de vasopressores e inotrópicos em pacientes com sepse no que dizia respeito à escolha da droga, aos objetivos terapêuticos, segurança e efetividade das doses a serem utilizadas. Concluiu-se que adrenalina, noradrenalina e fenilefrina, quando empregadas em doses acima das usuais, aumentam de forma similar as variáveis hemodinâmicas. Adrenalina aumenta o transporte de O_2 de forma mais nítida que noradrenalina. Concluiu-se também que não se pode recomendar de forma definitiva um ou outro agente, tendo em vista os poucos dados de literatura até então disponíveis (RUDIS; BASHA; ZAROWITZ, 1996).

Martin *et al.* (2000), relatam não ser possível obter pressão de perfusão tissular adequada em vários pacientes com o uso de dopamina, mesmo

quando se administra doses tão altas quanto 80 µg/kg/min. Nessas situações, noradrenalina mostra-se benéfica, com melhora da PA, débito urinário, oferta e consumo de O₂.

Em recente estudo prospectivo observacional (MICEK *et al*, 2007) desenhado para se identificar as variáveis preditoras de mortalidade no D28 em pacientes com choque séptico tratados com noradrenalina associada ou não a vasopressina, 137 pacientes foram arrolados, e a mortalidade foi de 37,2%. Após análise multivariada, a associação entre noradrenalina e vasopressina se mostrou preditora de morte. Outros fatores identificados como associados a maior mortalidade foram: insucesso na reposição volêmica inicial, terapia antimicrobiana inicial inapropriada e elevado índice de APACHE II.

A dúvida permanece. Estudo randomizado comparou adrenalina com noradrenalina. Dobutamina era associada quando se fazia necessário agente inotrópico. Não foi observada diferença entre os dois agentes na sobrevivência dos pacientes (PATEL; BALK, 2007).

Outro estudo randomizado prospectivo multicêntrico duplo-cego envolvendo 330 pacientes com choque séptico em 19 UTIs da França também comparou noradrenalina com adrenalina. Os participantes receberam adrenalina (n = 161) ou noradrenalina mais dobutamina (n = 169). As estratégias objetivavam manter PAM em 70 mmHg ou maior. No D28, a mortalidade no grupo que recebeu adrenalina foi de 40% e no grupo noradrenalina + dobutamina foi de 34%, sem diferença estatística. Não houve também diferença da mortalidade no momento da alta da UTI, 47% x 44% (p = 0.69), na alta hospitalar, 52% x 49% (p = 0.51), e no D90, 52% x 50% (p = 0.73) (ANNANE *et al.*, 2007).

Apesar de extensa literatura, ainda não se encontra definido o vasopressor mais adequado no choque séptico. Não existe o agente perfeito. Embora a diretriz corrente (DELLINGER *et al*, 2008) recomende o emprego de noradrenalina ou dopamina, a adrenalina também pode ser empregada com resultados provavelmente similares. Novos estudos muito aguardados estão sendo realizados e objetivam comparar os vasopressores, em especial noradrenalina *versus* dopamina e o papel da vasopressina.

2.10 OUTRAS TERAPÊUTICAS NA SEPSE E NO CHOQUE SÉPTICO

O tratamento da acidemia em pacientes com choque séptico deve ser restrito. Embora seja difícil demonstrar seu benefício, tanto no desempenho cardiovascular quanto no metabolismo do O₂, o uso de bicarbonato é aceito em pacientes com pH abaixo de 7,2 (WHEELER; BERNARD, 1999).

Tem sido demonstrado que regime restrito de hemotransfusão (mantendo hemoglobina entre 7 e 9 g/dl) é pelo menos tão eficaz quanto o regime mais liberal (manter hemoglobina entre 10 e 12 g/dl) em pacientes críticos. Vários estudos de falência orgânica e oxigenação tecidual em pacientes com sepse não demonstraram nenhuma diferença entre pacientes com hemoglobina normal e aqueles com hemoglobina entre 8 e 10 g/dl (REINHART; SAKKA; MEIER-HELLMANN, 2000).

A terapia liberal da anemia em pacientes com sepse deve ser evitada. Uma redução na hemoglobina para 8-10 g/dl é bem tolerada pela maioria dos pacientes. A redução na viscosidade sanguínea reduz a pós-carga cardíaca e aumenta o retorno venoso, ambos elevando o débito cardíaco. O emprego de sangue estocado, contendo hemácias “velhas”, rígidas, que trafegam com dificuldade na microcirculação, reduz a disponibilidade de O₂ em nível celular. Por fim, os riscos inerentes à hemoterapia, em especial as reações transfusionais, devem ser considerados na tomada da decisão de tratar a anemia, condição muito freqüente em pacientes com sepse (REINHART; SAKKA; MEIER-HELLMANN, 2000).

A Proteína C ativada, um anticoagulante, foi o primeiro agente antiinflamatório que se mostrou eficaz no tratamento da sepse, com redução em 19,4% do risco relativo de morte. Contudo, a proteína C ativada está aprovada apenas para uso em pacientes com sepse que têm elevado grau de disfunção orgânica e elevado risco de óbito (BALK, 2004; DELLINGER *et al*, 2008; HOTCHKISS; KARL, 2003; RUSSEL, 2008).

A Proteína C ativada melhora o tônus vascular durante a sepse ao diminuir a produção de óxido nítrico, reduzindo a demanda de noradrenalina para manter a pressão arterial. Em estudo retrospectivo, 22 pacientes com choque séptico e disfunção de pelo menos dois órgãos foram avaliados quanto à dose de noradrenalina antes e 24 horas depois da administração de Proteína C ativada. Embora a pressão arterial média tenha sido similar ao grupo

controle, a necessidade de noradrenalina aumentou no grupo controle e reduziu no grupo tratado (MONNET *et al.*, 2005).

Não está indicado o uso de corticosteróides em altas doses em pacientes com sepse. Hidrocortisona em baixas doses, 50 mg de 6/6 horas, foi eficaz em um estudo de pacientes com choque séptico, achado não confirmado por outros investigadores (BALK, 2004; DELLINGER *et al.*, 2008). Recentemente, foi publicado trabalho que não evidenciou melhora na sobrevida de pacientes sépticos tratados com corticosteróides, embora o emprego deste medicamento tenha abreviado a resolução do choque (SPRUNG *et al.*, 2008; VINCENT, 2008).

O tratamento intensivo com insulina objetivando controle rigoroso da glicemia, mesmo em pacientes não diabéticos, mantendo níveis entre 80 e 110 mg/dl, resultou em menor morbidade e mortalidade entre pacientes críticos. Houve redução dos episódios de sepse em 46%. Naqueles pacientes com bacteriemia, houve redução da mortalidade de 29,5 para 12,5%. Houve também redução na mortalidade por falência de múltiplos órgãos em pacientes com sepse (VAN DEN BERGHE *et al.*, 2001). Entretanto, estudos recentes, entre eles uma metanálise, constestam estes resultados, com a observação de que a estratégia de insulino terapia intensiva trouxe maior risco de hipoglicemia sem conferir redução na mortalidade de pacientes críticos (GRIESDALE *et al.*, 2009, NICE-SUGAR, 2009).

2.11 PROGNÓSTICO DA SEPSE E DO CHOQUE SÉPTICO

Niskanen *et al.* já relatavam, em 1996, que a maioria dos estudos que avaliaram os resultados da terapia intensiva envolvendo pacientes com sepse levava em conta a mortalidade hospitalar. Permanece a carência de estudos que analisam a qualidade de vida após a alta hospitalar dos pacientes que recuperaram de quadros sépticos. Tem sido proposto que a medida da qualidade de vida após a terapia intensiva seja uma das formas de se avaliar os efeitos da terapia e a eficácia dos cuidados intensivos.

Em geral, não é a infecção por si, mas o choque ou a insuficiência orgânica que é responsável pelo desfecho de pacientes com sepse. Tipicamente, 10% de todas as mortes por sepse são decorrentes de insuficiência cardíaca refratária, 40% por insuficiência circulatória refratária e 50% por falência orgânica múltipla irreversível (REINHART; SAKKA; MEIER-HELLMANN, 2000).

Dessa forma, todas as estratégias terapêuticas devem ser pesadas à luz da prevenção e tratamento da miocardiopatia da sepse, vasculopatia da sepse e falência orgânica múltipla.

O prognóstico da sepse depende da idade e das doenças associadas apresentadas pelo doente. Outros fatores de risco para mortalidade de pacientes com sepse incluem pH arterial baixo (menor que 7,33) e choque. De forma secundária, a mortalidade está relacionada ao motivo de admissão na terapia intensiva, gravidade da doença de base, doença hepática ou cardiovascular preexistente, hipotermia, trombocitopenia e infecção em mais de um sítio. O prognóstico é pior em pacientes vítimas de sepse abdominal, pulmonar e neuro-meningiana, especialmente se o foco de sepse não pode ser erradicado (SCHOENBERG; WEISS; RADERMACHER, 1998). Curiosamente, estudo mostrou que a mortalidade por sepse grave em mulheres é menor que em homens (ANGUS *et al.*, 2001).

Apesar da introdução rápida de antibióticos adequados e do tratamento de suporte (ventilação artificial, expansão volêmica e uso de vasopressores), cerca de 60% dos pacientes com choque séptico ainda evoluem para disfunção de múltiplos órgãos, hipotensão refratária e morte (HOTCHKISS; KARL, 2003). Mesmo o paciente com sepse grave que recebe alta hospitalar persiste com risco consideravelmente maior de morrer quando comparado com pacientes não sépticos (ANGUS *et al.*, 2001).

Novas terapias na sepse grave têm buscado abordagem para alterar a resposta inflamatória sistêmica do paciente. Essas formas de tratamento são bem diferentes das estratégias clássicas de terapia que são dirigidas contra os organismos causais (antibióticos e procedimentos cirúrgicos). Mesmo com o tratamento corrente, a morbidade e a mortalidade em sepse grave permanecem elevadas. Nos últimos anos, novos antibióticos e sofisticados cuidados do doente crítico tiveram pouco impacto na taxa de mortalidade da doença (RUSSEL, 2008).

2.11.1 ÍNDICES DE PROGNÓSTICO

APACHE

Em 1981, foi descrito o *acute physiology and chronic health evaluation* (APACHE), um sistema de classificação de gravidade de doenças em grupos de pacientes de UTI. A classificação foi proposta para ser executada nas primeiras 32 horas em que o paciente é admitido na UTI (KNAUSS *et al.*, 1981).

O sistema é baseado em variáveis fisiológicas, sendo composto por duas partes: um escore fisiológico, representando o grau de doença aguda, e uma avaliação do estado de saúde prévio à admissão, indicando a condição anterior à doença aguda. O escore fisiológico que avalia a doença aguda rastreia os sete maiores sistemas fisiológicos (neurológico, cardiovascular, respiratório, gastrintestinal, renal, metabólico e hematológico). São empregadas 34 variáveis para totalização do escore (KNAUSS *et al.*, 1981).

O sistema foi validado após verificação de associação direta entre valor do escore e taxa de mortalidade. Também se observou uma proporção direta entre quantidade de terapia empregada e valor do escore (KNAUSS *et al.*, 1981).

O APACHE é útil em vários grupos de pacientes, independentemente do diagnóstico individualmente. Porém, em similaridade com outros modelos de prognóstico, o sistema compara grupos de pacientes críticos, mas não pode prever sobrevida ou necessidade terapêutica em avaliação individualizada (KNAUSS *et al.*, 1981).

APACHE II

Em 1985, foi descrito o APACHE II, escore que utiliza pontuação que se baseia nos valores de 12 medidas fisiológicas, idade, estado prévio de saúde, e que mostra uma medida geral de gravidade da doença. Foi desenvolvido como um sistema mais simples, de melhor uso clínico, tendo em vista que o APACHE original se baseia em 34 variáveis, sendo então muito complexo, e ainda não estava validado por um estudo multicêntrico (KNAUSS *et al.*, 1985).

O APACHE II foi validado em vários países, com comprovação de sua associação com a mortalidade hospitalar (KNAUSS *et al.*, 1985; ROWAN *et al.*, 1994). Possui acurácia em amplo espectro de diagnósticos, é fácil de ser empregado, e baseia-se em dados disponíveis na maioria dos hospitais (KNAUSS *et al.*, 1985).

O cálculo do APACHE II é feito de acordo com o pior desvio de 12 variáveis nas 24 horas iniciais da admissão na UTI, sendo essencial que todas essas variáveis sejam medidas. A gasometria arterial, embora inapropriada em determinados doentes, deve ser excluída apenas quando o julgamento clínico indica fortemente que o resultado esteja dentro dos limites da normalidade (KNAUSS *et al.*, 1985).

Teoricamente, o máximo valor possível do escore APACHE II é 71. Chang *et al.* (1989) analisaram os escores em grande amostra de pacientes. Eles observaram escores de até 55. Para escore de 0-4, a mortalidade foi de 1,9%, de 3,9% (5-9), de 73% (30-34) e de 84% (>35), com diferença estatística entre todos os estratos. Contudo, a mortalidade variou de acordo com a doença. Como exemplo, pacientes com ICC e APACHE II de 10-19 tiveram mortalidade menor que pacientes com choque séptico na mesma faixa de escore. Em seu estudo não houve sobreviventes quando o APACHE II foi maior que 40.

O APACHE II é capaz de estratificar o prognóstico de grande variedade de pacientes em virtude da elevada correlação entre alteração fisiológica e risco de morte na vigência de doença aguda. Originalmente, o APACHE II mede as variáveis conforme seu pior comportamento nas primeiras 24 horas de UTI. Tem sido proposto que o APACHE II seja calculado a partir de variáveis medidas logo na admissão, sem prejuízo na acurácia do método (KNAUSS *et al.*, 1985).

O APACHE II registrado diariamente foi avaliado como preditor de mortalidade em base individual. Chang *et al.* (1989) observaram mortalidade de 100% conforme os seguintes critérios: APACHE II > 35 na admissão, > 29 e < 35 na admissão com redução menor que 3 do D2 para D3 ou >27 em qualquer dia, com aumento > 2 em relação ao dia anterior. Rogers e Fuller (1994) não observaram o mesmo em uma grande casuística. Pelo contrário, observaram grande número de sobreviventes mesmo na vigência desses critérios.

A taxa de mortalidade é alta em pacientes com os níveis mais elevados de APACHE II. Entretanto, alguns estudos não demonstraram correspondência clara entre mortalidade e nível de escore. Isso mostra a ineficácia do método em avaliar o risco de morte para determinado paciente, em análise individualizada, de modo a eventualmente auxiliar na decisão de se limitar o esforço terapêutico para aquele paciente (ROGERS; FULLER, 1994).

ÍNDICES DE FALÊNCIA ORGÂNICA

Hebert *et al.* (1993) avaliaram a acurácia de um sistema simplificado de índice de falência orgânica. Foi estudada a capacidade desse sistema em prever a mortalidade de pacientes com "síndrome séptica". Para tanto, identificaram aqueles pacientes que se enquadravam no diagnóstico de "síndrome séptica" como causa da admissão na UTI ou durante o tratamento na UTI. No primeiro dia de evolução da "síndrome séptica" foi estabelecido o índice de falência orgânica. Observou-se forte associação linear entre o número de sistemas orgânicos em disfunção e a mortalidade no trigésimo dia de UTI. A mortalidade foi de 10% para pacientes sem disfunção e de 100% para aqueles com cinco ou mais sistemas em disfunção. Constatou-se mortalidade geral de 34%, mortalidade de 20% em pacientes com índice menor que 3 e 70% em pacientes com índice 3 ou maior (três ou mais órgãos em disfunção foi definido como disfunção orgânica múltipla). Notou-se que o risco de morte variou conforme o sistema comprometido, com a seguinte ordem decrescente de risco relativo de óbito para os sistemas em falência: hematológico, neurológico, hepático, cardiovascular, gastrointestinal, respiratório e renal. Observou-se maior mortalidade em pacientes mais idosos, com a probabilidade de morrer aumentando em 5% para cada ano adicional à idade média da amostra (HEBERT *et al.*, 1993).

O "MOD score" foi proposto por Marshall *et al.* (1995) para mensurar o grau de disfunção orgânica e o número de sistemas comprometidos na MODS. Existe forte correlação entre "MOD score" e mortalidade. Não houve morte durante internação na UTI em pacientes com "MOD score" = zero. A mortalidade na UTI foi de 100% em pacientes com "MOD score" > 20. A mortalidade foi de 25% (9-12), 50% (13-16) e 75% (17-20). Foi observado que esse escore teve maior valor em prever mortalidade que o APACHE II (MARSHALL *et al.*, 1995).

Esse estudo também revelou, em análise multivariada, que a disfunção do SNC foi a que teve maior correlação com a mortalidade. Já a disfunção hepática não teve impacto sobre a mortalidade. Esse achado foi paradoxal em relação a outros dados da literatura que atestam elevada mortalidade em pacientes com disfunção hepática (MARSHALL *et al.*, 1995).

Outros dois modelos de escore de gravidade (SAPS II e MPM II) foram avaliados quanto à acurácia em prever a mortalidade na sepse grave. Foi observada elevada acurácia dos dois métodos, mesmo que independentemente. Entretanto, esses dois modelos foram validados para pacientes com sepse grave detectada na admissão na UTI, seja por infecção adquirida na comunidade ou desenvolvida no hospital antes de sua admissão na UTI (LE GALL *et al.*, 1995).

A maioria dos escores de gravidade e prognóstico avalia o desfecho durante a permanência hospitalar. Um modelo de escore de gravidade foi desenhado para examinar o desfecho em até 180 dias após a admissão na UTI de pacientes criticamente enfermos, bem como auxiliar na tomada de decisões médicas. Denominado SUPPORT (*study to understand prognoses and preferences for outcomes and risks of treatments*), esse escore inclui a impressão subjetiva do médico em relação ao potencial de sobrevivência do paciente, além de outras variáveis (doença subjacente, temperatura, PA média, frequência cardíaca, frequência respiratória, gasometria arterial, sódio, potássio, creatinina, hematócrito, leucograma, albumina, bilirrubina, escala de Glasgow). Esse modelo não foi criado especificamente para doentes com sepse, mas mostrou acurácia na previsão do desfecho também nesses pacientes (KNAUSS *et al.*, 1995).

A medida diária da disfunção orgânica durante a permanência na UTI revelou informações prognósticas adicionais àquelas obtidas apenas na admissão na UTI (COOK *et al.*, 2001).

2.11.2 LIMITE DE ESFORÇO TERAPÊUTICO

O limite de esforço terapêutico passa por três etapas: não reanimar, não iniciar novas terapias e suspender tratamentos já em uso. Portanto, a retirada do suporte ao paciente é a medida mais extrema e a última empregada no limite de esforço (CHANG *et al.*, 1989).

A acurácia do julgamento clínico para se prognosticar a sobrevivência de pacientes críticos é baixa. Modelos que mesclam avaliação clínica e informática para estabelecer o prognóstico de pacientes em terapia intensiva foram propostos, mas se mostraram também de baixa sensibilidade (CHANG *et al.*, 1989).

Métodos de escore de gravidade para pacientes com sepse são recomendados para determinar o risco de morte desses doentes. Seu maior objetivo é eleger pacientes candidatos para uso ou teste de novas terapias. Entretanto, o emprego de modelos de escores que mensuram gravidade também pode auxiliar na tomada de decisões, ajudando os clínicos que lidam com pacientes com sepse e suas seqüelas (ACCP/SCCM, 1992).

Os profissionais que trabalham em UTI, em geral, recebem tremenda pressão social para manter as intervenções sem considerar custos. Entretanto, ao se lidar com pacientes graves, muitas vezes com prognóstico muito desfavorável em função da gravidade da doença ou em decorrência das condições subjacentes, a questão do limite de esforço terapêutico tem que ser considerada (DELLINGER *et al.*, 2008).

A falência hemodinâmica tem papel relevante no desfecho negativo de pacientes sépticos. A suspensão do suporte hemodinâmico ou a não instituição de novas estratégias terapêuticas em pacientes com choque séptico refratário constituem medidas de limitação do tratamento em doentes tão graves e que não respondem à terapia. Embora seja medida controversa e difícil, o médico freqüentemente se depara diante de tal dilema. Este estudo procura avaliar a relação da noradrenalina com o desfecho de pacientes com choque séptico e, em especial, analisa a dose da noradrenalina como variável preditora para o óbito. Os resultados deste estudo podem trazer informações que auxiliam o médico na tomada de decisões frente ao paciente com choque séptico refratário.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a morbidade e a mortalidade de pacientes com choque séptico tratados com noradrenalina em estudo multicêntrico.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

3.2.1 Caracterizar a população de pacientes com choque séptico tratados com noradrenalina nas sete unidades de tratamento intensivo participantes conforme variáveis clínicas e demográficas.

3.2.2 Determinar a distribuição dos pacientes com choque séptico conforme as diferentes doses de noradrenalina utilizadas, assim como em relação ao emprego de outras drogas vasoativas.

3.2.3 Determinar a mortalidade durante a internação na UTI de pacientes com choque séptico de acordo com as doses de noradrenalina utilizadas durante o tratamento intensivo.

3.2.4 Descrever complicações e mortalidade hospitalar de pacientes com choque séptico de acordo com a dose de noradrenalina utilizada durante o tratamento intensivo, entre aqueles que obtiveram alta da UTI.

3.2.5 Verificar a associação entre variáveis clínicas e o tempo de uso de noradrenalina no tratamento de pacientes com choque séptico.

3.2.6 Verificar a associação entre variáveis clínicas e a utilização de diferentes doses de noradrenalina no tratamento de pacientes com choque séptico.

3.2.7 Verificar a associação entre variáveis clínicas e a mortalidade de pacientes com choque séptico.

3.2.8 Verificar os fatores associados ao tempo até a ocorrência do óbito em pacientes com choque séptico.

3.2.9 Avaliar o valor preditivo da dose de noradrenalina como marcador de mortalidade em pacientes com choque séptico.

4 PACIENTES E MÉTODOS

4.1 DESENHO DO ESTUDO

Tratou-se de estudo multicêntrico, prospectivo, observacional, com enfoque em prognóstico.

4.2 CÁLCULO DO TAMANHO DA AMOSTRA

Foi feito estudo retrospectivo e observado que 62% dos pacientes com choque séptico e que receberam noradrenalina precisaram de dose acima de 50 µg/min. Em 38% dos casos o pico de dose de noradrenalina ficou abaixo de 50 µg/min. Foi observado ainda que a mortalidade na UTI dos pacientes com choque séptico que receberam noradrenalina foi de 70% (mortalidade de 93% e 38% entre os pacientes que usaram pico de dose de noradrenalina acima e abaixo de 50 µg/min, respectivamente) (LEITE, 2004).

Para a análise estatística univariada, com nível de significância de 0,05 e poder do teste de 95%, e considerando os dados observados no referido estudo, o tamanho da amostra foi calculado em 26 indivíduos (13 para o grupo que recebeu pico de dose de noradrenalina maior que 50 µg/min e 13 para o grupo que recebeu pico de dose de noradrenalina menor que 50 µg/min).

O cálculo do tamanho da amostra para análise multivariada foi feito da seguinte forma:

Possíveis variáveis intervenientes no desfecho de pacientes com choque séptico:

- Idade;
- Sítio de infecção;
- Índice de APACHE II na admissão;
- Duração da internação em UTI;
- Presença de monitorização hemodinâmica invasiva;
- Tempo de emprego de noradrenalina;

- Insuficiência renal aguda;
- Doenças associadas;
- Média de infusão de volume.

De acordo com a mortalidade observada no estudo retrospectivo, e para expectativa de dez eventos (óbitos) para cada variável independente, a amostra deveria conter 90 pacientes com o desfecho óbito. Conseqüentemente, para mortalidade de 70%, o cálculo do tamanho da amostra para análise multivariada foi de um total de 128 pacientes.

4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Paciente com idade maior ou igual a 18 anos.
- O paciente ou responsável ter concordado e assinado o termo de consentimento livre e esclarecido.
- Pacientes com diagnóstico provável de choque séptico conforme critérios definidos pela ACCP/SCCM (1992), independentemente da definição do sítio infeccioso de origem, e que tiverem recebido noradrenalina. O diagnóstico de choque séptico foi feito logo na admissão do paciente, ou seja, como motivo da internação em UTI, ou durante a permanência na UTI, quando esteve relacionado à complicação evolutiva.

4.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Pacientes incluídos inicialmente com o diagnóstico provável de choque séptico, mas que, durante a evolução, tiveram afastada a possibilidade de sítio infeccioso que pudesse estar contribuindo com a disfunção hemodinâmica, como nos casos de pancreatite aguda, reação transfusional, pós-operatório de grandes cirurgias, politraumatismo, grandes queimados, anafilaxia, embolia gordurosa, tromboembolismo pulmonar, e outros.
- Pacientes que permaneceram internados na UTI por menos de vinte e quatro horas.

- Pacientes que receberam noradrenalina por outro motivo que não choque séptico: choque puramente cardiogênico, choque puramente hipovolêmico, choque neurogênico, choque anafilático e para a terapia hipertensora em pacientes com hipoperfusão cerebral.

4.5 CRITÉRIOS DE PERDA

- Prontuários ou dados extraviados no processo de coleta.
- Pacientes transferidos do hospital durante o tratamento do choque.

4.6 POPULAÇÃO ESTUDADA

Tratou-se de uma coorte de pacientes com 18 ou mais anos vítimas de choque séptico internados em sete UTIs de diferentes hospitais de Minas Gerais no período de vinte meses, ou seja, entre os dias 01/05/2004 e 31/12/2005.

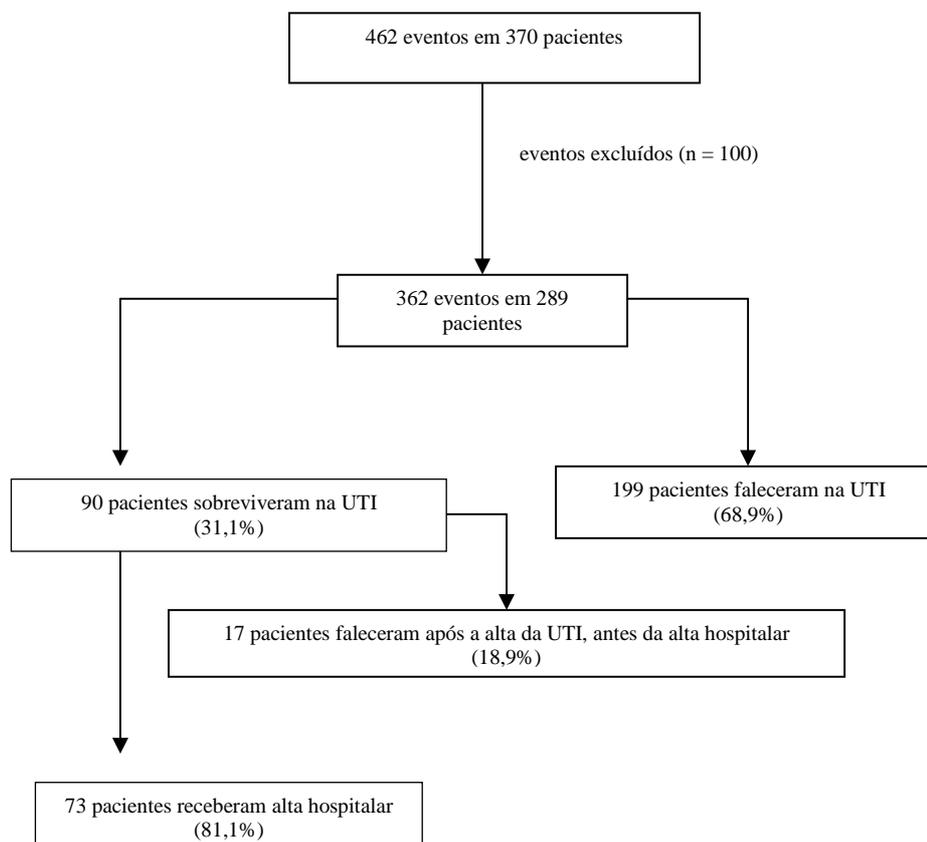
Selecionaram-se para estudo todos os pacientes que preencheram critérios para choque séptico conforme definição da ACCP/SCCM e que receberam noradrenalina na estratégia terapêutica.

Conforme pode ser visto no fluxograma que se segue, 462 eventos (episódios de choque e/ou uso de noradrenalina) foram considerados para possível inclusão no estudo, acometendo um total de 370 pacientes. Entretanto, cem eventos foram excluídos:

- 23 casos de SIRS sem sepse;
- 22 casos em que não foi empregado noradrenalina;
- 22 casos de choque exclusivamente cardiogênico;
- 11 casos de choque exclusivamente hipovolêmico;
- 9 casos de choque neurogênico;
- 5 pacientes internados por menos de 24 horas;
- 5 casos de choque de origem indeterminada;
- 1 caso de choque anafilático;
- 1 caso de hipotensão medicamentosa;

- o 1 caso de uso de noradrenalina para manutenção de doador.

FLUXOGRAMA DA CASUÍSTICA



Permaneceram, portanto, para análise, 362 eventos em 289 pacientes. Ocorre que 66 pacientes apresentaram dois ou mais eventos. Então foi estudado aquele evento no qual foi empregada dose mais elevada de noradrenalina. Não foi observada perda no presente estudo. Não houve relato de paciente ou responsável que não tivesse consentido em participar do estudo. Portanto, foram analisados 289 eventos em 289 pacientes.

Nas UTIs participantes é rotina anotar o uso e a dose de drogas vasoativas no prontuário médico, além de correlacionar com a situação clínica dos pacientes. Cada UTI contou com um aluno de iniciação científica sob supervisão de um médico coordenador da unidade. Os pacientes selecionados segundo esta

estratégia foram acompanhados diariamente, com preenchimento do protocolo de coleta de dados (APÊNDICES B-D).

4.7 VARIÁVEIS ESTUDADAS

A coleta de dados foi feita a partir do prontuário, anotando-se as seguintes variáveis:

- Sexo.
- Idade.
- Motivo da internação em UTI: doença (infarto agudo do miocárdio, pneumonia etc.), síndrome (desconforto respiratório agudo, por exemplo) ou circunstância (pós-operatório, por exemplo).
- Causa do choque séptico: Origem do sítio infeccioso, se conhecido.
- Índice de APACHE II.
- Duração da internação em UTI.
- Grau de monitorização hemodinâmica: monitorização apenas clínica ou recursos empregados:
 - Pressão venosa central (PVC): definido como presença de cateter venoso central e medidas de PVC documentadas durante algum período do uso de noradrenalina. Pacientes com cateter de artéria pulmonar foram considerados como monitorizados com PVC.
 - Pressão Intra-arterial (PIA): definido como presença de cateter intra-arterial presente durante algum período do uso de noradrenalina.
 - Cateter de artéria pulmonar (CAP): definido como presença de cateter de artéria pulmonar durante algum período do uso de noradrenalina.
 - Débito cardíaco por doppler esofágiano.
 - Tonometria gástrica.
- Mortalidade na terapia intensiva.
- Mortalidade hospitalar.

- Insuficiência renal aguda: definida como creatinina sérica igual ou maior que 3,4 mg % (HEBERT *et al.*, 1993).
- Doenças associadas identificadas na anamnese.
- Uso de drogas vasoativas, duração e doses: os dados foram extraídos da folha de registro de infusão de drogas, prescrição médica e anotações médicas dos serviços, conforme protocolo (APÊNDICE C).
 - Dopamina.
 - Dobutamina.
 - Noradrenalina.
 - Adrenalina.
- Balanço hídrico: por meio de análise do balanço hídrico calculado a cada 12 horas a partir da internação ou 48 horas anteriores ao diagnóstico do choque, de acordo com o protocolo (APÊNDICE D).
- Emprego de corticóide (dose e tempo de uso).
- Permanência hospitalar total.
- Complicações após a alta da UTI.

4.8 LOCAIS DE DESENVOLVIMENTO DO ESTUDO

O presente estudo foi realizado em sete UTIs para adultos nos seguintes hospitais:

- Hospital Evangélico (Belo Horizonte)
- Hospital Madre Tereza (Belo Horizonte)
- Hospital Manoel Gonçalves (Itaúna)
- Hospital Odilon Behrens (Belo Horizonte)
- Hospital da Polícia Militar de Minas Gerais (Belo Horizonte)
- Hospital Universitário São José (Belo Horizonte)
- Hospital Vila da Serra (Nova Lima)

O Hospital Evangélico de Belo Horizonte localiza-se no Bairro Serra. Trata-se de hospital filantrópico com 185 leitos, sendo 10 leitos de terapia intensiva de adultos. Cerca de 70% de sua clientela provém do SUS. A UTI

divide seu atendimento entre pacientes clínicos e os provenientes das cirurgias cardiovasculares e neurológicas.

O Hospital Madre Tereza localiza-se em Belo Horizonte, no bairro Gutierrez. É hospital-geral, com grande volume de atendimento nas áreas de cardiologia e neurologia. Sua UTI para adultos possui 48 leitos. Atende principalmente pacientes particulares e vinculados a diversos seguros de saúde, mas também atende pacientes usuários do SUS, em especial aqueles pacientes cirúrgicos de alta complexidade.

O Hospital Manoel Gonçalves localiza-se em Itaúna, região centro-oeste de Minas Gerais. É hospital filantrópico, com clientela predominante de pacientes do SUS, mas atendendo também pacientes particulares e convênios vários. Trata-se do único hospital de Itaúna, sendo referência no atendimento para cidades vizinhas dentro de sua microárea. Tem capacidade para 130 leitos. Sua UTI para adultos, inaugurada em 17 de setembro de 2003, tem capacidade para 10 leitos.

O Hospital Municipal Odilon Behrens é referência para as urgências clínicas, politraumas, cirurgias ortopédicas, urológicas, bucomaxilo-facial, vasculares, plásticas e partos de alto risco. É um hospital-geral, com 402 leitos (sendo 135 distribuídos na unidade de urgência e emergência e 267 nas unidades de internação). Faz parte da rede própria do SUS, assistindo não só aos cidadãos de Belo Horizonte, mas, também, aos pacientes de outras cidades do estado.

O Hospital da Polícia Militar de Minas Gerais, localizado em Belo Horizonte, atende exclusivamente policiais e bombeiros militares de Minas Gerais, ativos ou aposentados, e seus dependentes. É um hospital-geral, com capacidade para 113 leitos. Sua UTI atende exclusivamente pacientes adultos. Foi inaugurada em 17 de janeiro de 1972 e tem atualmente capacidade para nove leitos.

O Hospital Universitário São José desenvolve atividades de hospital-geral, com ações assistenciais em nível de internação e ambulatorial, tendo também ensino de graduação e pós-graduação. O hospital se situa próximo ao centro de Belo Horizonte. É uma instituição filantrópica que oferece um total de 141 leitos de internação, sendo 8 leitos de terapia intensiva. Cerca de 70% de sua ocupação é por pacientes do SUS.

O Hospital Vila da Serra localiza-se em Nova Lima, cidade próxima a Belo Horizonte. É hospital-geral, possuindo 210 leitos para internações clínicas, cirúrgicas e obstétricas. Sua UTI para adultos conta com 20 leitos. Atende pacientes particulares e usuários de diversos planos de saúde. Não possui convênio com o SUS.

4.9 COLETA DOS DADOS

Os dados foram coletados pela equipe de pesquisadores, conforme visita diária às UTIs participantes durante todo o período de estudo, e com o preenchimento do protocolo de coleta de dados (APÊNDICE B). Os pacientes foram seguidos até a alta hospitalar.

A equipe de pesquisadores (coordenadores do projeto, coordenadores das UTIs participantes e acadêmicos de iniciação científica) teve a seguinte composição:

- Coordenação do projeto:
 - José Carlos Serufo
 - Professor da Pós-Graduação, Infectologia e Medicina Tropical e da disciplina de Traumatologia e Urgências (FM/HC/UFMG)
 - Arnaldo Santos Leite
 - Aluno da Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Infectologia e Medicina Tropical (FM/UFMG)
- Coordenadores das UTIs
 - Hospital Evangélico
 - Celso Renato Resende Silva
 - Hospital Madre Tereza
 - José Carlos Versiani
 - Hospital Manoel Gonçalves
 - Arnaldo Santos Leite
 - Hospital Odilon Behrens

- Saulo Fernandes Saturnino
- Hospital da Polícia Militar de Minas Gerais
 - Carlito Rodrigues Fiebig
- Hospital Universitário São José
 - Marco Antônio Soares Reis
- Hospital Vila da Serra
 - Hugo Corrêa Andrade Urbano
- Acadêmicos de iniciação científica da Faculdade de Medicina da UFMG:
 - Ana Carolina Leite Viana
 - Ana Paula Camargo Campos
 - Augusto Braga Fernandes Antunes
 - Carolina Marquetti
 - Letícia Leite Viana
 - Mariana Paiva

4.10 ANÁLISE DOS RESULTADOS

Inicialmente foi feita análise descritiva das variáveis utilizadas no estudo. Para as variáveis categóricas, foram feitas tabelas de distribuição de freqüências. Já para as variáveis quantitativas foram utilizadas medidas de tendência central e variabilidade.

Foram verificadas as associações das variáveis de interesse (categóricas e quantitativas) com as variáveis respostas (óbito, dose de noradrenalina e tempo de uso de noradrenalina).

A variável resposta óbito (classificada como variável categórica) foi comparada com as variáveis independentes. Na comparação com variáveis categóricas (sexo, clínica de origem, sítio de infecção, insuficiência renal aguda e monitorização com CAP, PVC e PIA) foi utilizado o teste Qui-quadrado de Pearson, que é o indicado para comparar grupos independentes quanto à proporção de ocorrência de determinado evento. Nos casos em que ocorreram valores esperados menores que cinco foi utilizado o teste exato

de Fisher. Na comparação com variáveis quantitativas (idade, índice de APACHE II, número de doenças associadas, tempo de UTI, tempo de internação hospitalar, tempo de noradrenalina e expansão volêmica com cristalóide e colóide), foi utilizado o teste não-paramétrico de Mann-Whitney.

Foram verificados fatores associados tanto à dose empregada de noradrenalina quanto ao tempo de uso de noradrenalina. Foi utilizado o teste não-paramétrico de Mann-Whitney (comparação de dois grupos) ou teste Kruskal-Wallis (aplicado a dados provenientes de três ou mais amostras independentes), quando se tratava de variáveis categóricas. Na comparação com variáveis quantitativas contínuas, foi empregado o coeficiente de correlação de Spearman. Optou-se por utilizar testes não-paramétricos devido ao caráter assimétrico das variáveis testadas.

Foi utilizada ainda a análise de regressão logística binária para descrever a relação entre as variáveis de interesse (variáveis independentes) e a variável resposta (óbito). Esse tipo de análise tem como vantagem controlar possíveis fatores de confusão, isto é, fatores que podem influenciar no efeito de outras variáveis da análise. Para entrada das variáveis independentes no modelo logístico, utilizou-se um valor de p de até 0,20 e para permanência da variável no modelo final foi adotado nível de 5% de significância. Foi estimada a *odds ratio*, com seu intervalo de 95%. Para avaliar o ajuste do modelo foi utilizado o teste de Hosmer & Lemeshow.

Para definição do melhor ponto de corte da dose de noradrenalina em prever o óbito, foi utilizada a metodologia da curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*). A curva ROC é uma representação gráfica da sensibilidade *versus* um menos a especificidade, proporcionando a escolha do ponto de corte mais apropriado para se definir um teste positivo. A área abaixo da curva varia entre zero e um e é indicador do poder do teste. Uma área de 0,5 (linha diagonal) indica que o índice não tem poder de predição, e o valor um indica perfeito poder de predição.

Foi utilizada a ocorrência de óbito para definição de um teste positivo, ou seja, de um valor de corte da dose de noradrenalina.

Nessa análise, calculou-se a área abaixo da curva e os pontos de corte com suas respectivas sensibilidade e especificidade, para análise e escolha do pesquisador quanto ao melhor ponto de corte. Foram destacados os pontos de corte cujos valores têm maior soma de sensibilidade e especificidade.

Foram selecionados os eventos com emprego de doses mais elevadas de noradrenalina naqueles 66 pacientes que tiveram eventos repetidos. Para verificar se esta estratégia proporcionou viés de seleção forçando a análise para doses mais elevadas de noradrenalina, foi também construída a curva ROC para a dose de noradrenalina como preditora do óbito incluindo apenas o primeiro evento de cada paciente, independente da dose de noradrenalina empregada.

Para se analisar o tempo até a ocorrência do óbito na UTI dos pacientes estudados e comparar possíveis preditores para esse evento, foi utilizada a metodologia de análise de sobrevivência. Essa é uma técnica empregada quando se deseja estudar o tempo até a ocorrência do evento de interesse (nesse caso o óbito). Nesse tipo de análise a principal característica é a presença de censura, que é a observação parcial da resposta. Isto é, por alguma razão, o acompanhamento do paciente é interrompido. Nesse estudo, as censuras ocorreram apenas devido à não ocorrência de óbito até o final do estudo. O método de análise de sobrevivência possibilitou incorporar na análise estatística a informação contida nos dados censurados.

Para análise dos dados em questão, foi utilizado o método de Kaplan-Meier para construção da curva de sobrevida.

Na forma de análise univariada, foi utilizado o modelo univariado de Cox. Na análise multivariada, para estimar os riscos relativos (*hazard ratios*), foi utilizado o modelo de regressão de Cox. Para entrada das variáveis preditoras no modelo de Cox, utilizou-se um valor de p de até 0,20 e para permanência da variável no modelo final foi adotado nível de 5% de significância.

Para avaliar a adequação do modelo de cox e a suposição básica de riscos proporcionais, foi empregada técnica gráfica envolvendo o logaritmo da função de sobrevida versus o tempo.

Todos os resultados foram considerados significativos para a probabilidade de significância inferior a 5% ($p < 0,05$), tendo, portanto, pelo menos 95% de confiança nas conclusões apresentadas.

4.11 PESQUISA BIBLIOGRÁFICA

O levantamento bibliográfico foi realizado nas bases de dados da BVS (Biblioteca Virtual em Saúde) - Lilacs (Literatura Latino-Americana e do Caribe

em Ciências da Saúde) e *Medline Interface PubMed*. Os termos pesquisados foram: sepse, choque séptico, tratamento, vasopressores, noradrenalina, norepinefrina, mortalidade e prognóstico. Foram incluídas publicações nos idiomas português, espanhol e inglês.

As citações no texto foram indicadas pelo sistema autor/data e as referências foram organizadas, ao final do trabalho, em ordem alfabética, de acordo com as normas preconizadas pela Associação Brasileira de Normas Técnicas (FRANÇA; VASCONCELLOS, 2008).

4.12 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O projeto foi submetido, inicialmente, à apreciação e aprovação do colegiado da Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Infectologia e Medicina Tropical e da Câmara do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFMG. Em seguida, foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa de cada hospital participante e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG. No ANEXO consta o relatório de aprovação desse último.

Os pacientes e/ou responsáveis foram esclarecidos sobre os objetivos da pesquisa, mediante leitura do termo de consentimento e esclarecimento de dúvidas. Os participantes somente foram incluídos no estudo mediante assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (Apêndice A). Os dados obtidos foram utilizados exclusivamente para os fins da pesquisa, e a identidade dos pacientes foi mantida em total sigilo. Este estudo não trouxe risco aos participantes.

5 RESULTADOS

5.1 CARACTERIZAÇÃO DOS PACIENTES

Entre os pacientes estudados, 55,4% eram do sexo masculino. A idade dos pacientes variou de 18 a 94 anos, com mediana (P25-75) de 64 (49-75) anos. Observou-se predomínio de pacientes com mais de 60 anos, correspondendo a 54,7% dos casos. O GRAF. 1 mostra a distribuição dos pacientes segundo a faixa etária.

O GRAF. 2 mostra a distribuição dos pacientes conforme o hospital participante. Houve predomínio de pacientes clínicos (75,1%) em relação aos pacientes cirúrgicos. Entre os pacientes clínicos, insuficiência respiratória (29,4%) e sepse/choque séptico (18,7%) foram os motivos mais freqüentes que conduziram os pacientes à UTI. Entre as admissões, 24,9% foram decorrentes de pós-operatório, com predomínio das cirurgias do aparelho digestivo (15,9%) e cirurgias cárdio-vasculares (4,5%). A TAB. 4 mostra os diversos motivos de internações na UTI.

Os pacientes apresentaram entre zero e sete doenças associadas, com mediana (P25-75) de 2 (1-3). A prevalência e a identificação das doenças associadas são mostradas no GRAF. 3 e na TAB. 5. O índice de APACHE II medido na admissão na UTI variou de dois a 45, com mediana (P25-75) de 16 (12-22). Observou-se ainda, que 46,7% apresentaram índice entre dois e 15 pontos e 53,3% entre 16 e 45 pontos (GRAF. 4).

Em 153 pacientes (52,9%), o choque séptico foi de origem nosocomial (infecção instalada após 48 horas de internação hospitalar). Em 93,4% (270/289) dos pacientes foi possível identificar o sítio de infecção. A distribuição dos sítios de infecção é mostrada no GRAF. 5.

A TAB. 6 apresenta a caracterização dos pacientes conforme alguns aspectos terapêuticos e de monitorização empregados. Para a expansão volêmica nas primeiras 72 horas do choque séptico, observou-se maior emprego de soluções cristalóides (mediana: 5.810 mL/24 horas; P25-75: 4.225-7.315 mL/24 horas) do que de soluções colóides (mediana: 500 mL/24 horas; P25-75: 0-1.000 mL/24 horas).

A complicação insuficiência renal aguda (creatinina maior ou igual a 3,4 mg/dL) ocorreu durante a internação na UTI em 30,8% dos pacientes, com realização de terapia renal substitutiva em 21,1% (61/289) dos pacientes.

O tempo de internação na UTI variou de um a 135 dias (mediana: 10 dias; P25-75: 5-21 dias) e o tempo total de internação hospitalar variou de um a 988 dias (mediana: 16 dias; P25-75: 8-35 dias).

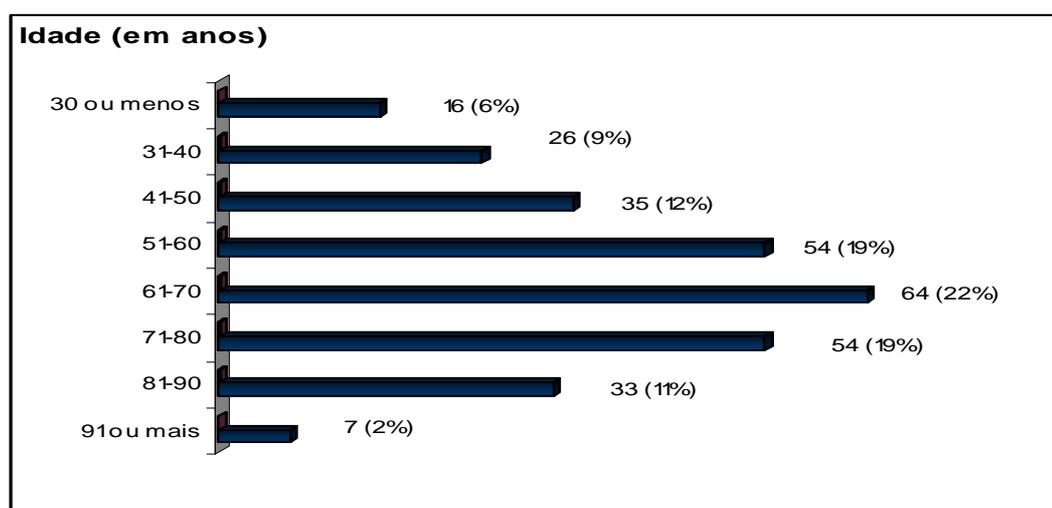


GRÁFICO 1 – Caracterização dos pacientes com choque séptico quanto à faixa etária (n=289), estudo multicêntrico, 01/05/2004 a 31/12/2005

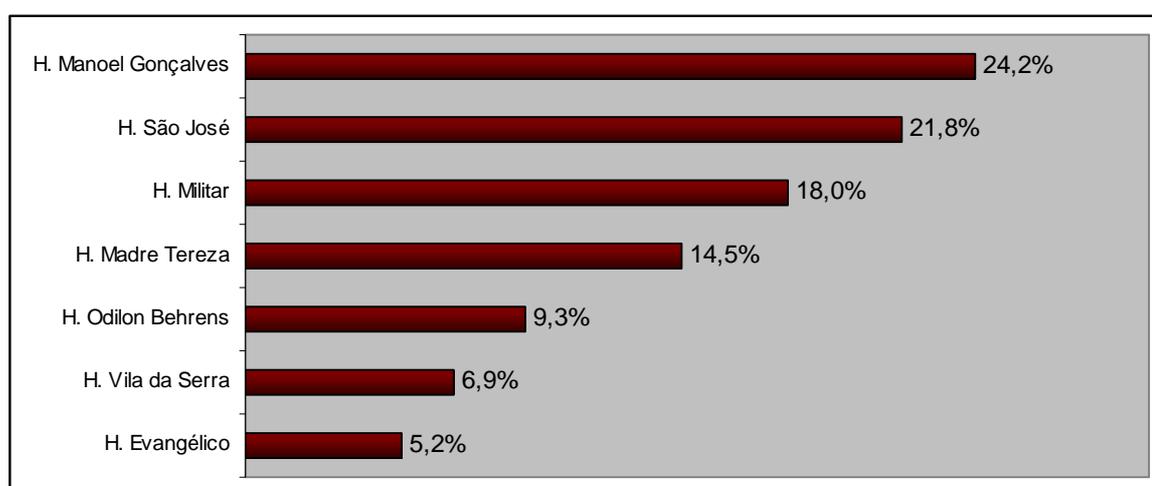


GRÁFICO 2 – Distribuição dos pacientes com choque séptico quanto ao hospital participante (n=289), estudo multicêntrico, 01/05/2004 a 31/12/2005

TABELA 4

Motivos de admissões na UTI de pacientes com choque séptico (n=289), estudo multicêntrico, 01/05/2004 a 31/12/2005

motivos de admissões na UTI	n (%)
Condições clínicas	217 (75,1)
insuficiência respiratória	85 (29,4)
sepse e choque séptico	54 (18,7)
choque não séptico	16 (5,5)
pneumonia	14 (4,8)
parada cardiorespiratória	8 (2,8)
acidente vascular encefálico	8 (2,8)
pancreatite aguda	5 (1,7)
insuficiência renal aguda	5 (1,7)
síndrome coronariana aguda	3 (1,0)
hemorragia digestiva	3 (1,0)
intoxicação exógena	2 (0,7)
embolia pulmonar	2 (0,7)
edema agudo de pulmão	2 (0,7)
distúrbio hidreletrolítico	2 (0,7)
cetoacidose diabética	2 (0,7)
síndrome de Stevens Johnson	1 (0,3)
síndrome da resposta inflamatória sistêmica	1 (0,3)
meningite	1 (0,3)
insuficiência hepática	1 (0,3)
crise convulsiva	1 (0,3)
coma	1 (0,3)
Condições cirúrgicas	72 (24,9)
cirurgia do aparelho digestivo	46 (15,9)
cirurgia cardiovascular	13 (4,5)
politraumatismo	4 (1,4)
cirurgia ortopédica	3 (1,0)
cirurgia obstétrica	2 (0,7)
cirurgia plástica	1 (0,3)
cirurgia de cabeça e pescoço	1 (0,3)
cirurgia urológica	1 (0,3)
cirurgia torácica	1 (0,3)
total geral	289 (100)

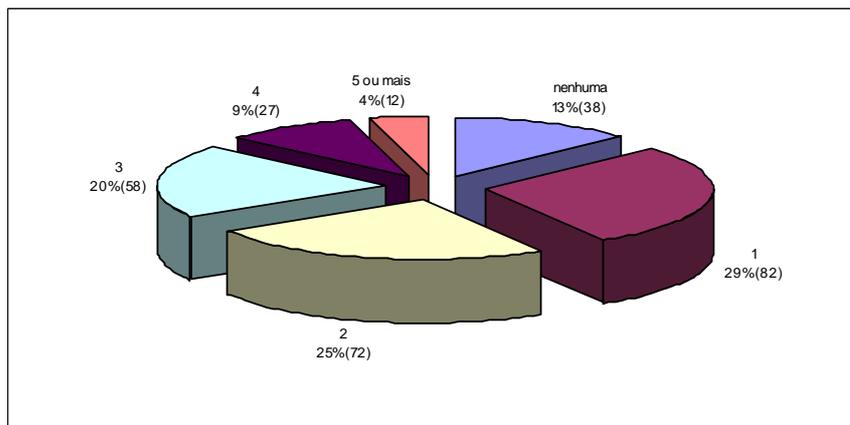


GRÁFICO 3 – Caracterização dos pacientes com choque séptico quanto ao número de doenças associadas (n=289), estudo multicêntrico, 01/05/2004 a 31/12/2005

TABELA 5

Prevalência de doenças associadas entre os pacientes com choque séptico (n=289), estudo multicêntrico, 01/05/2004 a 31/12/2005

doença associada	n (%)	doença associada	n (%)
hipertensão arterial	107 (37,0%)	doença de Chagas	2 (0,7%)
diabetes mellitus	57 (19,7%)	doença de Crohn	2 (0,7%)
insuficiência renal crônica	35 (12,1%)	doença do colágeno	2 (0,7%)
neoplasia maligna	33 (11,4%)	doença genética	2 (0,7%)
insuficiência cardíaca congestiva	32 (11,1%)	insuficiência venosa profunda	2 (0,7%)
acidente vascular encefálico	31 (10,7%)	mielite	2 (0,7%)
DPOC	29 (10,0%)	cardiopatía congênita	1 (0,3%)
alcoolismo	28 (9,7%)	aplasia de medula	1 (0,3%)
insuficiência coronariana	24 (8,3%)	aracnoidite	1 (0,3%)
hipotireoidismo	17 (5,9%)	bócio tóxico	1 (0,3%)
cardiopatía valvar	14 (4,8%)	doença de Paget	1 (0,3%)
arritmia cardíaca	13 (4,5%)	esquistossomose	1 (0,3%)
demência cerebral	10 (3,5%)	fibrose pulmonar	1 (0,3%)
insuficiência arterial periférica	10 (3,5%)	glomerulonefrite crônica	1 (0,3%)
asma	8 (2,8%)	hanseníase	1 (0,3%)
cirrose hepática	8 (2,8%)	hipertensão pulmonar	1 (0,3%)
obesidade mórbida	8 (2,8%)	hipertireoidismo	1 (0,3%)
desnutrição	7 (2,4%)	insuficiência hepática	1 (0,3%)
doença psiquiátrica	7 (2,4%)	neurocisticercose	1 (0,3%)
SIDA	7 (2,4%)	osteomielite crônica	1 (0,3%)
depressão	6 (2,1%)	pancitopenia	1 (0,3%)
epilepsia	6 (2,1%)	paralisia cerebral	1 (0,3%)
doença de Parkinson	4 (1,4%)	PTI	1 (0,3%)
pancreatite crônica	3 (1,0%)	retocolite ulcerativa	1 (0,3%)
paraplegia	3 (1,0%)	silicose pulmonar	1 (0,3%)
síndrome de Down	3 (1,0%)	síndrome de Guillain-Barré	1 (0,3%)
tuberculose pulmonar	3 (1,0%)	trauma raquimedular	1 (0,3%)
artrite reumatóide	2 (0,7%)	tumor duodenal	1 (0,3%)
diabetes insipidus	2 (0,7%)	úlcera péptica	1 (0,3%)

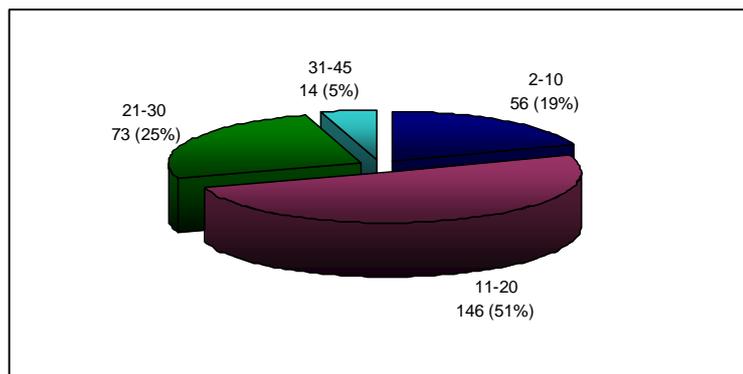


GRÁFICO 4 – Caracterização dos pacientes com choque séptico quanto ao índice de APACHE II (n=289), estudo multicêntrico, 01/05/2004 a 31/12/2005

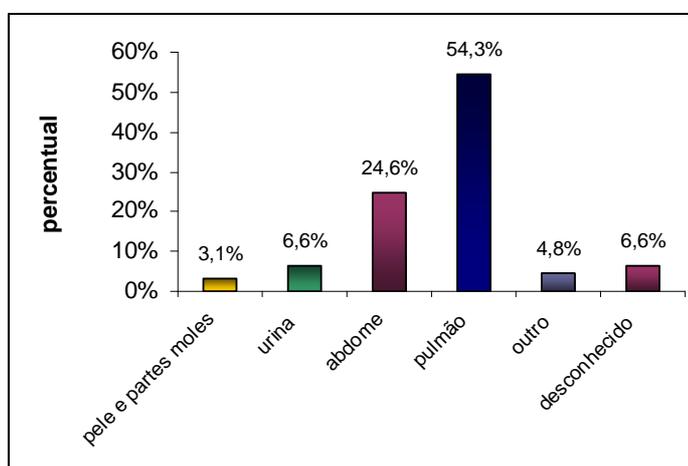


GRÁFICO 5 – Caracterização dos pacientes com choque séptico quanto ao sítio primário de infecção (n=289), estudo multicêntrico, 01/05/2004 a 31/12/2005

TABELA 6

Caracterização dos pacientes conforme alguns aspectos terapêuticos e de monitorização empregados (n=289), estudo multicêntrico, 01/05/2004 a 31/12/2005

variável	n (%)	duração (em dias)*
hemodiálise	61 (21,1%)	5 (2-10)
ventilação artificial	277 (95,8%)	9 (4-17)
PVC	276 (95,5%)	9 (5-15)
PIA	192 (66,4%)	6 (3-9)
CAP	62 (21,5%)	5 (4-7)
corticóide**	118 (59,9%)	8 (3-15,75)
midazolam	257 (88,9%)	..
fentanil	215 (74,4%)	..

Nota: * especifica a mediana (intervalo interquartil)

** para essa variável, haviam 92 pacientes (31,8%) sem informação

5.2 CARACTERIZAÇÃO DO EMPREGO DE NORADRENALINA E OUTRAS DROGAS VASOATIVAS

Todos os pacientes utilizaram noradrenalina, 50,9% (147/289) utilizaram dobutamina e 20,1% (58/289) dopamina. Nenhum paciente recebeu adrenalina, vasopressina ou qualquer outra droga vasoativa em infusão contínua.

Noradrenalina foi empregada por um a 43 dias (mediana = 4 dias). O pico de dose de noradrenalina foi mantido por uma a 114 horas (mediana = 4 horas). A mediana (P25-75) para pico de dose de noradrenalina foi de 1,13 (0,51-2,31) $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. A TAB. 7 caracteriza o uso das drogas vasoativas de acordo com o pico de dose e o tempo de uso.

TABELA 7

Caracterização dos pacientes com choque séptico quanto ao pico de dose e tempo de uso de drogas vasoativas (n=289), estudo multicêntrico, 01/05/2004 a 31/12/2005

	mínimo	máximo	média (\pm DP)	mediana (P25-75)
<u>noradrenalina (n=289):</u>				
pico de dose (em $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	0,04	14,53	1,65 (\pm 1,64)	1,13 (0,51-2,31)
tempo de uso (em dias)	1	43	5,8 (\pm 5,09)	4 (3-7)
tempo de uso do pico de dose (em horas)	1	114	9,8 (\pm 14,24)	4 (2-12)
<u>dopamina (n=58):</u>				
pico de dose (em $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	1,31	25,48	13,72 (\pm 5,63)	13,96 (9,90-17,55)
tempo de uso (em dias)	1	35	3,03 (\pm 4,73)	2 (1-3)
<u>dobutamina (n=147):</u>				
pico de dose (em $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	1,43	45,3	9,89 (\pm 7,56)	7,7 (5,01-11,41)
tempo de uso (em dias)	1	22	4,9 (\pm 4,25)	3 (2-6)

5.3 MORTALIDADE DE ACORDO COM AS DOSES DE NORADRENALINA

Entre os 289 pacientes incluídos no estudo, 199 faleceram ainda durante a internação na UTI, com mortalidade de 68,9%.

Todos os 65 pacientes que receberam noradrenalina em dose acima de 2,37 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ faleceram ainda durante a internação na UTI. Entre os pacientes que usaram noradrenalina em dose igual ou menor a 2,37 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, a mortalidade na UTI foi de 59,8% (134/224). A mortalidade na UTI foi diretamente proporcional ao pico de dose de noradrenalina (GRAF. 6).

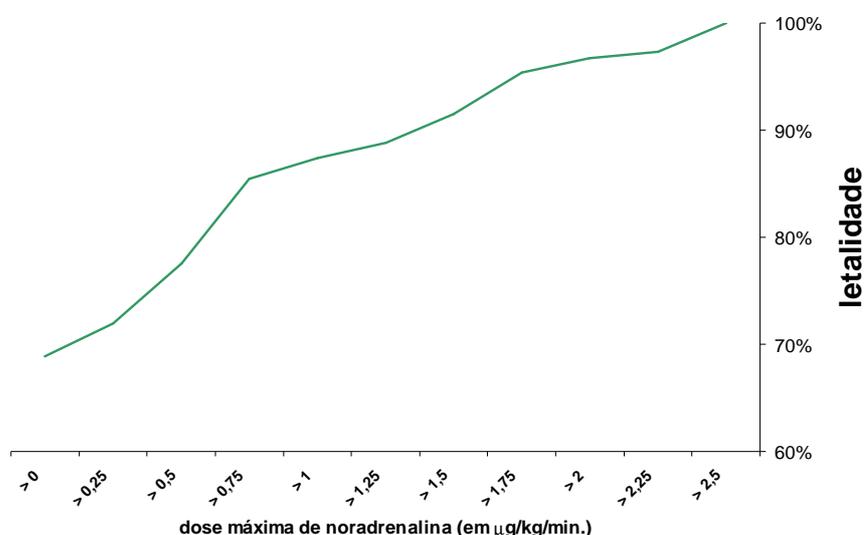


GRÁFICO 6 – Mortalidade na UTI de pacientes com choque séptico conforme o pico de dose de noradrenalina utilizada (n=289), estudo multicêntrico, 01/05/2004 a 31/12/2005

Os pacientes que evoluíram para o óbito receberam doses significativamente maiores de noradrenalina que os pacientes sobreviventes. No grupo que evoluiu para óbito na UTI (n = 199), observou-se uma variação no pico de dose de noradrenalina de 0,05 a 14,53 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, com mediana (P25-75) igual a 1,80 (0,81-2,96) $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. No grupo que recebeu alta da UTI (n = 90), a variação foi de 0,04 a 2,37 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, numa mediana (P25-75) igual a 0,53 (0,30-0,88) $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (p < 0,001). A TAB. 8 mostra a distribuição da mortalidade na UTI e mortalidade hospitalar de pacientes com choque séptico conforme os estratos de dose (pico) de noradrenalina.

TABELA 8

Distribuição da mortalidade na UTI e mortalidade hospitalar de pacientes com choque séptico conforme os estratos de dose (pico) de noradrenalina (n=289), estudo multicêntrico, 01/05/2004 a 31/12/2005

Pico de dose de noradrenalina empregada (em µg/kg/min)	n	Mortalidade na UTI	Mortalidade hospitalar
< 0,25	25	36,0 % (9/25)	44,0 % (11/25)
0,25 0,50	38	44,7 % (17/38)	55,3 % (21/38)
0,50 1,00	72	52,8 % (38/72)	62,5 % (45/72)
1,00 1,50	35	74,3 % (26/35)	80,0 % (28/35)
1,50 2,00	28	75,0 % (21/28)	78,6 % (22/28)
2,00 2,50	30	90,0 % (27/30)	93,3 % (28/30)
2,50 3,00	14	100,0 % (14/14)	100,0 % (14/14)
3,00 4,00	26	100,0 % (26/26)	100,0 % (26/26)
≥ 4,00	21	100,0 % (21/21)	100,0 % (21/21)
TOTAL	289	68,9 % (199/289)	74,7 % (216/289)

5.4 COMPLICAÇÕES E MORTALIDADE HOSPITALAR DE ACORDO COM A DOSE DE NORADRENALINA UTILIZADA DURANTE O TRATAMENTO INTENSIVO

Como se observa no GRAF. 7, dos 289 pacientes selecionados, 73 pacientes (25,3%) receberam alta hospitalar. A ocorrência de óbito na UTI foi de 68,9% (199/289). A mortalidade hospitalar global foi de 74,7% (216/289). Entre os 90 pacientes que receberam alta da UTI, 17 faleceram antes de receberem alta hospitalar. Entre os 73 pacientes que receberam alta hospitalar, um deles apresentou hematoma hepático de tratamento cirúrgico após a alta da UTI e antes da alta hospitalar. Não se observou complicação entre os outros 72 pacientes.

Quando comparado com os pacientes que sobreviveram, os pacientes que faleceram após a alta da UTI eram indivíduos mais idosos ($p = 0,001$) e possuíam maior número de doenças associadas ($p = 0,04$). Os pacientes que faleceram após a alta da UTI haviam recebido noradrenalina por mais tempo

durante o tratamento intensivo ($p = 0,0003$). O desenvolvimento de insuficiência renal aguda e o emprego de hemodiálise, dobutamina e dopamina durante a permanência na UTI não influenciaram o óbito após a alta da UTI. O pico de dose de noradrenalina e o tempo de emprego do pico da dose de noradrenalina não tiveram associação com o óbito após a alta da UTI (TAB. 09).

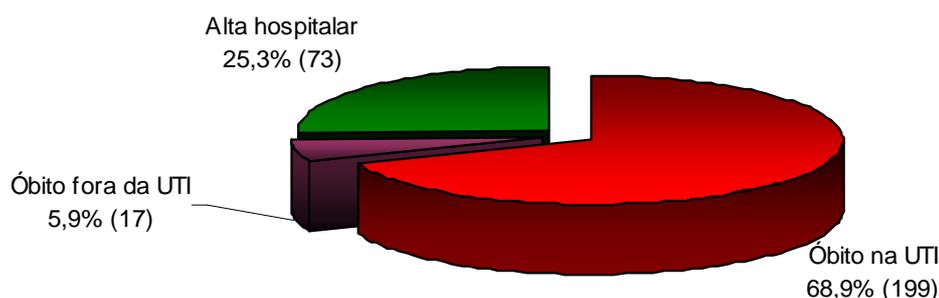


GRÁFICO 7 – Caracterização dos pacientes com choque séptico quanto ao desfecho (n=289), estudo multicêntrico, 01/05/2004 a 31/12/2005

TABELA 09

Comparação de sobrevivência após a UTI com idade, emprego de hemodiálise, drogas vasoativas, número de doenças associadas e desenvolvimento de insuficiência renal aguda, estudo multicêntrico, 01/05/2004 a 31/12/2005

variável	óbitos*** (n = 17)	sobreviventes*** (n = 73)	p
idade (em anos)	69 (65-78)	59 (46-73)	0,001*
número de doenças associadas	2 (2-3)	2 (1-3)	0,04*
insuficiência renal aguda	3 (17,6%)	8 (11,0%)	0,4**
emprego de hemodiálise	3 (17,6%)	4 (5,5%)	0,09**
emprego de dobutamina	5 (29,4%)	35 (47,9%)	0,2**
emprego de dopamina	5 (29,4%)	10 (13,7%)	0,5**
tempo de uso de noradrenalina (em dias)	8 (2-14)	4 (3-6)	0,0003*
pico de dose de noradrenalina (em $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	0,53 (0,32-0,85)	0,53 (0,29-0,88)	0,4*
tempo de pico de dose de noradrenalina (em horas)	4 (1-18)	4 (2-10)	0,3*

Nota: *Teste Mann-Whitney
 **Teste exato de Fisher
 ***Específica a mediana (intervalo interquartil)

5.5 ASSOCIAÇÃO ENTRE VARIÁVEIS CLÍNICAS E O TEMPO DE USO DE NORADRENALINA

O tempo de uso de noradrenalina associou-se à maior prevalência de insuficiência renal aguda e ao maior emprego de hemodiálise, PVC, cateter de artéria pulmonar, ventilação artificial, midazolam e fentanil, além de maior volume de infusão de cristalóides. Não se associou ao sexo, emprego de PIA e emprego de dobutamina (TAB. 10 e 11).

O tempo de uso de noradrenalina associou-se também ao maior tempo de uso de hemodiálise, PVC, cateter de artéria pulmonar, ventilação artificial, dobutamina e PIA (TAB. 11).

TABELA 10

Comparação do tempo de uso de noradrenalina em relação a alguns aspectos relacionados ao tratamento intensivo (n=289), estudo multicêntrico, 01/05/2004 a 31/12/2005

Variável	Emprego da variável	n	Tempo de uso de noradrenalina (em dias)	
			mediana (P27-75)	p*
hemodiálise	Sim	61	6 (4-11)	< 0,001
	Não	228	4 (3-6)	
PVC	Sim	276	4 (3-7)	0,05
	Não	13	3 (2-4)	
PIA	Sim	192	4 (3-7)	0,7
	Não	97	4 (3-7)	
cateter de artéria pulmonar	Sim	62	6 (4-10)	0,001
	Não	227	4 (3-6)	
ventilação artificial	Sim	277	4 (3-7)	0,01
	Não	12	3 (2-3,25)	
dobutamina	Sim	147	4 (3-7)	0,4
	Não	142	4 (3-7)	
dopamina	Sim	58	4 (2-6)	0,09
	Não	231	4 (3-8)	
midazolam	Sim	257	4 (3-8)	< 0,001
	Não	32	3 (2-4)	
fentanil	Sim	215	4 (3-8)	< 0,001
	Não	74	3 (2-5,75)	

Nota: *Teste Mann-Whitney

TABELA 11

Coeficiente de correlação entre variáveis contínuas e o tempo de uso de noradrenalina (em dias), estudo multicêntrico (n=289), 01/05/2004 a 31/12/2005

	Correlação*	Valor-p
índice de APACHE II	-0,03	0,6
cristalóide médio	0,14	0,02
colóide médio	-0,06	0,4
idade	0,1	0,1
dias de emprego de dobutamina	0,18	0,002
dias de emprego de PVC	0,51	<0,001
dias de emprego de PIA	0,19	0,001
dias de emprego de cateter de artéria pulmonar	0,23	<0,001
dias de emprego de hemodiálise	0,28	<0,001
dias de emprego de ventilação artificial	0,49	<0,001
número de doenças associadas	0,05	0,4
diferença entre creatinina máxima e inicial	0,29	<0,001

Nota: *Coeficiente de correlação de Spearman

5.6 ASSOCIAÇÃO ENTRE VARIÁVEIS CLÍNICAS E A UTILIZAÇÃO DE DIFERENTES DOSES DE NORADRENALINA

A dose de noradrenalina não teve associação com o hospital estudado, sexo, idade, emprego de hemodiálise, PVC, dopamina, fentanil e corticóide. Uma maior dose de noradrenalina teve relação com maior emprego de PIA, cateter de artéria pulmonar, ventilação artificial, dobutamina, midazolam, maior índice de APACHE II, mais tempo de uso e maior dose de dobutamina, menor tempo de uso de PVC e de ventilação artificial (TAB. 12 e 13).

TABELA 12

Comparação do pico da dose de noradrenalina em relação a alguns aspectos relacionados ao tratamento intensivo (n=289), estudo multicêntrico, 01/05/2004 a 31/12/2005

Variável	n	Pico da dose de noradrenalina (em µg/kg/min)		
		mediana (P25-75)	p	
Sexo	Masc	160	1,00 (0,46-2,31)	0,1*
	Fem	129	1,25 (0,61-2,28)	
Emprego de hemodiálise	Sim	61	1,36 (0,79-2,43)	0,1*
	Não	228	0,99 (0,50-2,29)	
Emprego de PVC	Sim	276	1,16 (0,51-2,31)	0,5*
	Não	13	0,85 (0,52-1,48)	
Emprego de PIA	Sim	192	1,48 (0,57-2,62)	<0,001*
	Não	97	0,79 (0,45-1,52)	
Emprego de cateter de artéria pulmonar	Sim	62	1,36 (0,77-2,48)	<0,001*
	Não	227	1,00 (0,50-2,25)	
Ventilação Artificial	Sim	277	1,20 (0,53-2,34)	0,05*
	Não	12	0,29 (0,21-0,59)	
Uso de dobutamina	Sim	147	1,60 (0,68-2,79)	<0,001*
	Não	142	0,84 (0,46-1,92)	
Uso de dopamina	Sim	58	1,19 (0,51-2,30)	1,0*
	Não	231	1,04 (0,52-2,30)	
Uso de midazolam	Sim	257	1,20 (0,53-2,34)	0,02*
	Não	32	0,71 (0,31-1,56)	
Uso de fentanil	Sim	215	1,18 (0,55-2,20)	0,8*
	Não	74	0,89 (0,39-2,82)	
Uso de corticóide	Sim	118	1,00 (0,51-2,25)	0,9*
	Não	79	1,27 (0,50-2,03)	
Hospital	1	15	1,01 (0,66-1,74)	0,07**
	2	70	1,24 (0,63-2,28)	
	3	42	0,60 (0,38-1,71)	
	4	52	1,63 (0,46-3,03)	
	5	27	1,04 (0,75-1,91)	
	6	63	1,36 (0,55-2,81)	
	7	20	0,86 (0,36-2,09)	

Nota: *Teste Mann-Whitney

**Teste Kruskal-Wallis

TABELA 13

Coeficiente de correlação entre variáveis contínuas e pico de dose de noradrenalina (em $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), estudo multicêntrico (n=289), 01/05/2004 a 31/12/2005

	Correlação*	p
Idade	-0,08	0,2
Índice de APACHE II	0,12	0,05
Cristalóide médio	0,07	0,2
Colóide médio	0,05	0,4
Dias de emprego de dobutamina	0,19	0,001
Dias de emprego de dopamina	0	1,0
Dias de emprego de corticóide	-0,09	0,1
Dias de emprego de PVC	-0,3	<0,001
Dias de emprego de PIA	0,01	0,8
Dias de emprego de cateter de artéria pulmonar	0,1	0,1
Dias de emprego de hemodiálise	0,09	0,1
Dias de emprego de ventilação artificial	-0,25	<0,001
Dose máxima de dobutamina em $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	0,32	<0,001
Dose máxima de dopamina em $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	0	1,0
Número de doenças associadas	-0,11	0,1
Diferença entre creatinina máxima e inicial	0,06	0,3

Nota: *Coeficiente de correlação de Spearman

5.7 ASSOCIAÇÃO ENTRE VARIÁVEIS CLÍNICAS E MORTALIDADE

A dose máxima de noradrenalina empregada entre os pacientes que sobreviveram à terapia intensiva foi 2,37 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Entre pacientes que não sobreviveram, noradrenalina chegou a ser empregada na dose de 14,53 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$.

A ocorrência de óbito não se associou ao sexo, idade, hospital participante (TAB. 14), emprego de corticóide, dopamina, dobutamina, fentanil e midazolam, sítio de infecção (TAB. 15) e dose de dopamina. Por outro lado, o óbito esteve associado a maior emprego de hemodiálise, PIA e ventilação artificial, maior índice de APACHE II, maior dose de noradrenalina e dobutamina e maior prevalência de insuficiência renal aguda. A incidência de óbito foi maior entre os pacientes que fizeram hemodiálise (88,5%), tiveram emprego de PIA (72,9%) e de ventilação artificial (71,1%). A comparação da ocorrência do óbito com as variáveis categóricas e quantitativas é mostrada nas TAB. 16 e 17, respectivamente.

TABELA 14

Mortalidade na UTI dos pacientes com choque séptico de acordo com o hospital analisado (n=289), estudo multicêntrico, 01/05/2004 a 31/12/2005

Hospital	n	Óbito na UTI	p*
		n (%)	
1	15	10 (66,7%)	0,1
2	70	51 (72,9%)	
3	42	25 (59,5%)	
4	52	33 (63,5%)	
5	27	20 (74,1%)	
6	63	50 (79,4%)	
7	20	10 (50,0%)	

Nota: *Teste exato de Fisher

TABELA 15

Comparação entre o sítio de infecção e a ocorrência de óbito na UTI (n=289), estudo multicêntrico, 01/05/2004 a 31/12/2005

Sítio de infecção	n	Óbito na UTI	p*
		n (%)	
abdominal	71	56 (78,9%)	0,3
pele e partes moles	9	6 (66,7%)	
pulmonar	157	100 (63,7%)	
urinário	19	12 (63,2%)	
sítio desconhecido	19	14 (73,7%)	
outro	14	11 (78,6%)	

Nota: *Teste exato de Fisher

TABELA 16

Comparação entre variáveis categóricas e a ocorrência de óbito na UTI
(n=289), estudo multicêntrico, 01/05/2004 a 31/12/2005

Variável	n	Óbito na UTI		p
		Não (n=90)	Sim (n=199)	
sexo masculino	160	55 (61,1%)	105 (52,8%)	0,2**
uso de corticóide*	118	37 (56,1%)	81 (61,8%)	0,4**
uso de dobutamina	147	40 (44,4%)	107 (53,8%)	0,1**
uso de dopamina	58	15 (16,7%)	43 (21,6%)	0,3**
uso de fentanil	215	66 (73,3%)	149 (74,9%)	0,8**
uso de midazolan	257	78 (86,7%)	179 (89,9%)	0,4**
emprego de hemodiálise	61	7 (7,8%)	54 (27,1%)	<0,001**
emprego de PVC	276	85 (94,4%)	191 (96,0%)	0,5***
emprego de PIA	192	52 (57,8%)	140 (70,4%)	0,04**
emprego de CAP	62	16 (17,8%)	46 (23,1%)	0,3**
emprego de ventilação artificial	277	80 (88,9%)	197 (99,0%)	<0,001**
insuficiência renal aguda	89	11 (12,2%)	78 (39,2%)	<0,001**

Nota: *em 92 pacientes não foi coletado a informação quanto ao uso de corticóide

** Teste Qui-quadrado de Pearson

***Teste exato de Fisher

TABELA 17

Comparação entre variáveis contínuas e a ocorrência de óbito na UTI
(n=289), estudo multicêntrico, 01/05/2004 a 31/12/2005

Variável	Óbito na UTI*		p**
	Não (n=90)	Sim (n=199)	
idade (em anos)	64 (50-74)	65 (49-75)	0,5
índice de APACHE II	15 (10-19)	17 (13-23)	0,003
cristalóide médio (em mL/24 horas)	4.277 (3.461-5.389)	4.132 (2.988-5.109)	0,1
cristalóide máximo (em mL/24 horas)	5.962 (4.400-7.257)	5.650 (4.133-7.206)	0,4
colóide médio (em mL/24 horas)	150 (0-333)	167 (0-400)	0,1
colóide máximo (em mL/24 horas)	350 (0-500)	500 (0-1.000)	0,1
número de doenças associadas	2 (1-3)	2 (1-3)	0,4
pico de dose de noradrenalina (em mL/hora)	20 (10-34)	60 (30-100)	<0,001
pico de dose de noradrenalina (em µg/kg/min)	0,53 (0,30-0,88)	1,80 (0,81-2,96)	<0,001
pico de dose de dobutamina (em µg/kg/min)	0 (0-5,92)	3,15 (0-9,36)	0,04
pico de dose de dopamina (em µg/kg/min)	0 (0-0)	0 (0-0)	0,2

Nota: * especifica a mediana (intervalo interquartil)

**Teste Mann-Whitney

Pacientes com 65 anos de idade ou mais tiveram mortalidade na UTI de 69,4% (100/144), enquanto aqueles com menos de 65 anos tiveram mortalidade na UTI de 68,3% (99/145) ($p = 0,1$). Entre os pacientes com 75 anos ou mais, a mortalidade na UTI foi de 71,1% (54/76), enquanto os pacientes com menos de 75 anos tiveram mortalidade na UTI de 68,1% (145/213) ($p = 0,1$).

Não se observou diferença quando comparada a mortalidade na UTI entre pacientes clínicos (63,7%) e cirúrgicos (75,0%) ($p = 0,07$). Também não teve diferença da mortalidade na UTI na comparação entre pacientes com choque séptico por infecção adquirida na comunidade e no hospital, as quais foram respectivamente 63,2% (86/136) e 73,2% (112/153) ($p = 0,07$).

Análise multivariada

Todas as variáveis significativas ao nível de 20% foram levadas para o modelo de regressão logística: sexo, uso de dobutamina, dose de dopamina, clínica de origem (paciente clínico ou cirúrgico), origem da infecção (comunitária ou hospitalar), emprego de hemodiálise, emprego de PIA, emprego de ventilação artificial, índice de APACHE II, cristalóide e colóide médio, dose de noradrenalina e insuficiência renal aguda. De acordo com a TAB. 18, as variáveis que permaneceram no modelo final sendo associadas ao óbito, de forma independente, foram insuficiência renal aguda, pico de dose de noradrenalina e índice de APACHE II.

TABELA 18

Modelo final de regressão logística binária buscando fatores associados ao óbito, estudo multicêntrico (n=289), 01/05/2004 a 31/12/2005

Variável	p	OR	IC (95%)
Insuficiência renal aguda			
Não		1	
Sim	<0,001	5,31	[2,47; 11,42]
Pico de dose de noradrenalina (em $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	<0,001	4,42	[2,80; 6,98]
Índice de APACHE II	0,03	1,05	[1,01; 1,10]

Nota: Ajuste do modelo através do teste de Hosmer & Lemeshow : $p = 0,8$

5.8 FATORES ASSOCIADOS AO TEMPO ATÉ OCORRÊNCIA DO ÓBITO

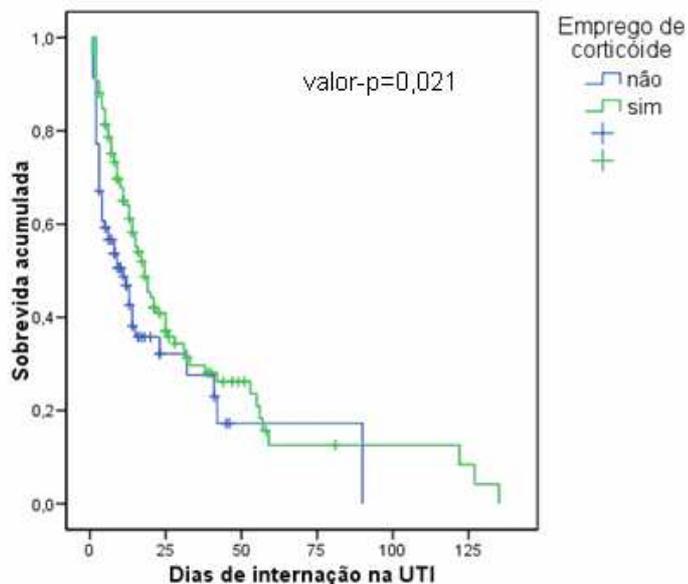
Análise univariada (modelo de Cox)

A TAB. 19 mostra a análise univariada através do modelo de Cox, para o tempo até a ocorrência do óbito. As variáveis que se mostraram associadas com o tempo até a ocorrência de óbito foram: emprego de corticóide, índice de APACHE II, número de doenças associadas, dose de noradrenalina e insuficiência renal aguda. O fato de não usar corticóide, maior índice de APACHE II, menor número de doenças associadas, maior dose de noradrenalina e a presença de insuficiência renal aguda estão associados a óbito mais precoce. Essas associações foram ilustradas por meio de gráficos de sobrevivência (Método Kaplan-Meier) nos GRAF. 8 a 11.

TABELA 19

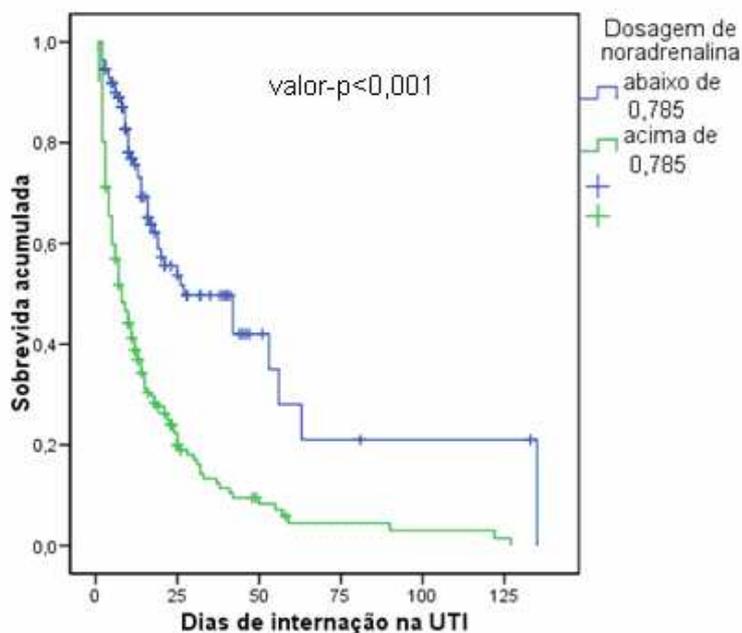
Tempo até a ocorrência do óbito por variável estudada, com o risco relativo e respectivo IC95%, estudo multicêntrico (n=289), 01/05/2004 a 31/12/2005

Variável	HR	IC (95%)	p
Sexo feminino	1,14	[0,86; 1,51]	0,4
Idade (em anos)	1	[0,99; 1,01]	0,6
Sem emprego de Hemodiálise	1,01	[0,73; 1,39]	0,9
Sem emprego de PVC	1,3	[0,64; 2,64]	0,5
Sem emprego de PIA	0,86	[0,63; 1,17]	0,3
Sem emprego de cateter de artéria pulmonar	1,16	[0,83; 1,62]	0,4
Sem emprego de ventilação artificial	0,4	[0,10; 1,63]	0,2
Sem emprego de corticóide	1,53	[1,07; 2,20]	0,02
Sem emprego de dobutamina	0,81	[0,61; 1,07]	0,1
Sem emprego de dopamina	0,9	[0,64; 1,27]	0,6
Sem emprego de midazolam	0,94	[0,59; 1,52]	0,8
Sem emprego de fentanil	1,16	[0,84; 1,60]	0,4
índice de APACHE II	1,03	[1,01; 1,05]	0,01
Cristalóide médio	1	[1,00; 1,00]	0,3
Colóide médio	1	[1,00; 1,00]	0,2
Número de doenças associadas	0,88	[0,79; 0,98]	0,02
Pico de dose de noradrenalina (em µg/kg/min)	1,22	[1,16; 1,29]	<0,001
Dose de noradrenalina > 0,785 µg/kg/min	2,91	[2,09; 4,05]	<0,001
Insuficiência renal aguda	1,35	[1,01; 1,80]	0,04



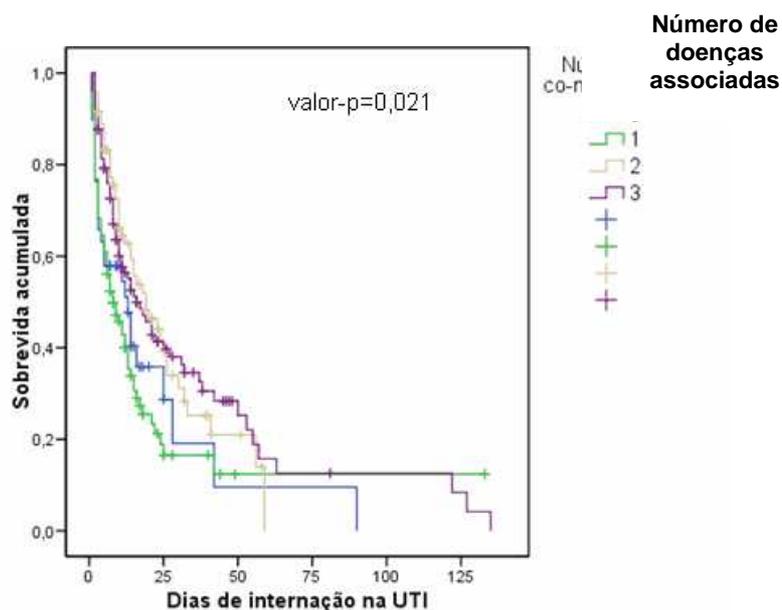
Nota: valor-p pelo teste de Log-Rank

GRÁFICO 8: Curva de sobrevivência para tempo até ocorrência do óbito entre pacientes que usaram ou não corticóide, estudo multicêntrico, 01/05/2004 a 31/12/2005



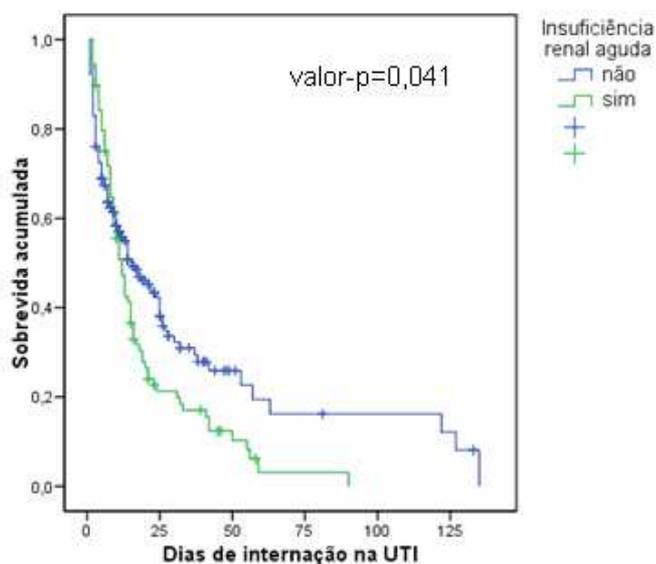
Nota: valor-p pelo teste de Log-Rank

GRÁFICO 9: Curva de sobrevivência para tempo até ocorrência do óbito entre pacientes com pico de dose de noradrenalina abaixo ou acima de 0,785 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, estudo multicêntrico (n=289), 01/05/2004 a 31/12/2005



Nota: valor-p pelo teste de Log-Rank

GRÁFICO 10: Curva de sobrevivência para tempo até ocorrência do óbito entre pacientes com diferentes números de doenças associadas, estudo multicêntrico (n=289), 01/05/2004 a 31/12/2005



Nota: valor-p pelo teste de Log-Rank

GRÁFICO 11: Curva de sobrevivência para tempo até ocorrência do óbito entre pacientes com ou sem insuficiência renal aguda, estudo multicêntrico, (n=289), 01/05/2004 a 31/12/2005

Análise multivariada (modelo de Cox)

Todas as variáveis que, no modelo univariado, mostraram-se significativas no nível de 20% foram levadas para o modelo multivariado: emprego de corticóide, ventilação artificial e dobutamina, índice de APACHE II, volume de colóide médio, número de doenças associadas, dose de noradrenalina e insuficiência renal aguda. De acordo com a TAB. 20, as variáveis que permaneceram no modelo final, associadas ao tempo até a ocorrência do óbito de forma independente, foram: emprego de corticóide, dose de noradrenalina e número de doenças associadas.

O pressuposto de chances proporcionais foi testado através de gráficos do logaritmo da função de sobrevivência versus o tempo. Este pressuposto não foi violado, embora possa ser observado o cruzamento de algumas curvas nos GRAF 8,10 e 11.

TABELA 20

Modelo final de regressão de Cox buscando fatores associados ao tempo até a ocorrência do óbito, estudo multicêntrico (n=289), 01/05/2004 a 31/12/2005

variável	p	HR	IC (95%)
Sem emprego de corticóide	0,001	1,88	[1,28; 2,76]
Pico de dose de noradrenalina (em $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	<0,001	1,59	[1,43; 1,78]
Número de doenças associadas	0,023	0,86	[0,75; 0,98]

5.9 VALOR PREDITIVO DA DOSE DE NORADRENALINA COMO MARCADOR DE MORTALIDADE EM PACIENTES COM CHOQUE SÉPTICO

A curva ROC mostrada no GRAF. 12 analisa o pico de dose de noradrenalina empregado e sua sensibilidade e especificidade em prever o óbito do paciente. A medida da área abaixo da curva ROC para definir seu poder como preditor na ocorrência do óbito foi de 0,804 (IC95% = 0,756 a 0,855). Observou-se que a dose de 0,785 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ representa o ponto de corte que melhor distingue óbito e sobrevivência.

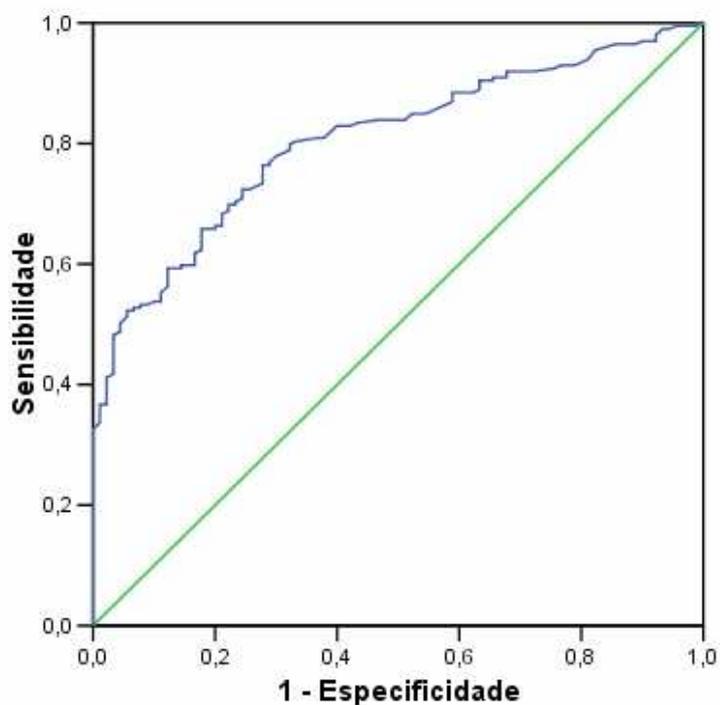


GRÁFICO 12: Curva ROC mostrando o pico de dose de noradrenalina como preditor da ocorrência de óbito, estudo multicêntrico (n=289), 01/05/2004 a 31/12/2005

A TAB. 21 mostra todos os possíveis pontos de corte para a dose de noradrenalina, com suas respectivas sensibilidade e especificidade para ocorrência do óbito.

A TAB. 22 mostra a sensibilidade (76,4%) e a especificidade (72,3%) para o pico de dose de noradrenalina em predizer o óbito do paciente com choque séptico, considerando o corte de 0,785 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Tendo em vista os achados deste estudo, o valor preditivo positivo e o valor preditivo negativo para a dose de noradrenalina (corte = 0,785 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) em predizer o óbito do paciente foram 85,9 % e 58,0%, respectivamente.

TABELA 21

Possíveis pontos de corte para o pico de dose de noradrenalina, com suas respectivas sensibilidade e especificidade para ocorrência do óbito, estudo multicêntrico (n=289), 01/05/2004 a 31/12/2005

Pico de dose de noradrenalina (em µg/kg/min)	Sensibilidade	Especificidade	Pico de dose de noradrenalina (em µg/kg/min)	Sensibilidade	Especificidade
0,310	92,0%	27,8%	1,190	62,3%	82,2%
0,325	92,0%	30,0%	1,210	61,8%	83,3%
0,335	92,0%	31,1%	1,225	61,3%	83,3%
0,345	92,0%	32,2%	1,240	60,8%	83,3%
0,355	91,0%	32,2%	1,260	59,8%	83,3%
0,365	91,0%	34,4%	1,280	59,8%	85,6%
0,375	90,5%	34,4%	1,300	59,3%	85,6%
0,385	90,5%	35,6%	1,315	59,3%	86,7%
0,395	90,5%	36,7%	1,325	59,3%	87,8%
0,405	89,9%	36,7%	1,345	58,8%	87,8%
0,425	89,4%	36,7%	1,380	57,8%	87,8%
0,445	88,9%	36,7%	1,405	56,8%	87,8%
0,455	88,4%	37,8%	1,445	56,3%	87,8%
0,465	88,4%	41,1%	1,485	55,3%	88,9%
0,475	87,4%	41,1%	1,495	54,8%	88,9%
0,490	86,9%	41,1%	1,510	54,3%	88,9%
0,505	84,9%	45,6%	1,550	53,8%	88,9%
0,515	84,9%	47,8%	1,590	53,8%	90,0%
0,525	83,9%	48,9%	1,610	53,3%	91,1%
0,545	83,9%	51,1%	1,635	53,3%	92,2%
0,565	83,9%	53,3%	1,655	52,8%	92,2%
0,575	83,4%	56,7%	1,665	52,8%	93,3%
0,585	82,9%	57,8%	1,675	52,3%	93,3%
0,600	82,9%	60,0%	1,695	52,3%	94,4%
0,615	80,9%	62,2%	1,735	51,8%	94,4%
0,645	80,9%	63,3%	1,770	51,3%	94,4%
0,675	80,4%	66,7%	1,790	50,3%	95,6%
0,690	79,9%	67,8%	1,810	49,7%	95,6%
0,710	79,4%	67,8%	1,830	49,2%	95,6%
0,730	78,9%	67,8%	1,855	48,7%	95,6%
0,745	77,9%	70,0%	1,880	48,2%	96,7%
0,760	76,9%	71,1%	1,905	47,7%	96,7%
0,775	76,4%	71,1%	1,925	47,2%	96,7%
0,785	76,4%	72,2%	1,935	46,2%	96,7%
0,805	74,9%	72,2%	1,955	45,2%	96,7%
0,825	73,9%	72,2%	1,975	44,7%	96,7%
0,840	73,4%	72,2%	1,995	44,2%	96,7%
0,855	72,9%	73,3%	2,015	43,7%	96,7%
0,870	72,4%	74,4%	2,040	43,2%	96,7%
0,885	72,4%	75,6%	2,065	42,7%	96,7%
0,895	70,9%	75,6%	2,075	41,7%	96,7%
0,905	70,4%	76,7%	2,100	41,2%	97,8%
0,920	69,8%	76,7%	2,140	39,7%	97,8%
0,935	69,8%	77,8%	2,165	39,2%	97,8%
0,950	69,3%	77,8%	2,175	38,2%	97,8%
0,965	68,8%	77,8%	2,195	37,7%	97,8%
0,980	68,3%	78,9%	2,220	37,2%	97,8%
0,995	67,8%	78,9%	2,245	36,7%	97,8%
1,005	66,3%	78,9%	2,270	36,7%	98,9%
1,020	66,3%	80,0%	2,295	36,2%	98,9%
1,035	65,8%	80,0%	2,325	34,7%	98,9%
1,045	65,8%	82,2%	2,350	34,2%	98,9%
1,075	65,3%	82,2%	2,365	33,7%	98,9%
1,115	64,8%	82,2%	2,385	32,7%	100,0%
1,135	64,3%	82,2%	2,410	32,2%	100,0%
1,160	63,8%	82,2%			

TABELA 22

Contingência para óbito x pico de dose de noradrenalina (ponto de corte = 0,785 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), estudo multicêntrico (n=289), 01/05/2004 a 31/12/2005

Pico de dose de noradrenalina	óbito		Total
	Não	sim	
abaixo de 0,785 mcgr/kg/min	65 (72,2%)	47 (23,6%)	112 (38,8%)
acima de 0,785 mcgr/kg/min	25 (27,8%)	152 (76,4%)	177 (61,2%)
Total	90 (100%)	199 (100%)	289 (100%)

Nota: Sensibilidade = $152/199 = 76,4\%$

Especificidade = $65/90 = 72,2\%$

Objetivando neutralidade na seleção dos eventos, foi também avaliada outra curva ROC para a dose de noradrenalina como preditora do óbito, porém incluindo agora apenas o primeiro evento de cada paciente, independente da dose de noradrenalina empregada. Analisando-se os intervalos de confiança, não houve diferença significativa na comparação da curva ROC do grupo em seu primeiro evento (área = 0,789, IC95% = 0,738; 0,840) com a curva ROC para o grupo com evento em maior dose de noradrenalina (área = 0,804, IC95% = 0,756; 0,855).

6 ANÁLISE E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

6.1 INTRODUÇÃO

Esse estudo constatou que, na população estudada, todos os pacientes com choque séptico que receberam noradrenalina acima de 2,37 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ – dose definida como “elevada” – faleceram ainda durante a permanência na UTI. A administração de doses elevadas de noradrenalina não esteve associada ao baixo volume de fluidos utilizado na expansão volêmica dos pacientes, nem ao menor emprego de dispositivos de monitorização hemodinâmica. A mortalidade na UTI dos pacientes com choque séptico foi diretamente proporcional ao pico de dose de noradrenalina empregada. Houve diferença estatística na mortalidade na UTI quando os diversos estratos de doses de noradrenalina foram comparados.

Refletindo a gravidade dos pacientes com choque séptico e a conseqüente necessidade de instituição de medidas de suporte de vida, o estudo constatou que parcela considerável, ou seja, 65 pacientes (22,5%) com choque séptico receberam noradrenalina acima de 2,37 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, com mortalidade na UTI de 100%. Alguns pacientes chegaram a receber doses de noradrenalina altíssimas, atingindo até 14,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. O emprego de doses tão elevadas de agente vasopressor não teve impacto positivo no desfecho dos pacientes.

Foi observada alta incidência de insuficiência renal aguda nos pacientes com choque séptico que receberam noradrenalina (30,8%), embora não tenha sido verificada associação entre dose de noradrenalina e desenvolvimento de insuficiência renal aguda. Contudo, foi demonstrado que a dose de noradrenalina, o desenvolvimento de insuficiência renal aguda e a gravidade dos pacientes (medida pelo índice de APACHE II) se comportaram como marcadores independentes de mortalidade na UTI em pacientes com choque séptico.

Esse estudo determinou, ainda, um ponto de corte da dose de noradrenalina (0,785 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) que sinalizou o desfecho óbito, com sensibilidade de 76,4% e especificidade de 72,2%. Essa dose situa-se bem abaixo do nível acima do qual todos faleceram (2,37 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), podendo ser útil na tomada de decisões.

6.2 ANÁLISE DA METODOLOGIA

O estudo foi realizado nas unidades de terapia intensiva de sete hospitais de Minas Gerais, cinco deles em Belo Horizonte (Evangélico, Madre Tereza, Militar, Odilon Behrens e São José), um deles na região metropolitana de Belo Horizonte (Vila da Serra) e outro no interior do estado (Manoel Gonçalves). São hospitais gerais com UTIs exclusivamente para adultos. Caracterizam-se assim: um hospital público (Odilon Behrens), três hospitais filantrópicos (Manoel Gonçalves, Evangélico e Madre Tereza), um hospital universitário (São José), um hospital particular (Vila da Serra) e um hospital militar. Desta forma, pode-se afirmar que um dos hospitais atende unicamente pacientes do SUS, dois deles atendem exclusivamente pacientes particulares e/ou pacientes com convênios diferentes do SUS e quatro hospitais atendem pacientes diversos, predominando clientes cobertos unicamente pelo SUS. Diante do exposto, pode-se afirmar que houve predomínio de pacientes vinculados exclusivamente ao SUS, o que justifica, em parte, a gravidade dos pacientes. São pacientes que freqüentemente aguardam vaga na UTI por muito tempo, chegando ao tratamento intensivo em fase mais avançada da doença.

O estudo foi conduzido em caráter prospectivo. As UTIs participantes eram visitadas diariamente por acadêmicos de medicina treinados e calibrados, que auxiliados pelo coordenador local da pesquisa, avaliavam a inclusão dos pacientes. Inicialmente eram selecionados todos aqueles pacientes com qualquer tipo de choque ou que estivessem em uso de qualquer amina vasoativa. Permaneceram no estudo apenas aqueles pacientes com choque séptico e que fizeram uso de noradrenalina. Portanto, todos os pacientes com choque séptico que receberam noradrenalina foram incluídos, mesmo que o diagnóstico definitivo de choque séptico tenha sido feito no decorrer da internação, de acordo com acompanhamento clínico e resultado de exames complementares. Tal medida foi importante para minimizar possível viés de seleção.

A qualidade do preenchimento de prontuários médicos é problema real que pode dificultar a confiabilidade do estudo. Para minimizar o viés de informação, os dados foram coletados diariamente pelos pesquisadores, com busca de informações em prontuários médicos e de enfermagem, e através de diálogo com a equipe assistente. As doses de medicamentos foram verificadas diretamente nos registros feitos pela enfermagem, os quais

obrigatoriamente especificam a cada hora as velocidades de infusão das diversas drogas de administração contínua. Também era verificada a prescrição médica quanto à diluição do medicamento para exata definição da dose empregada.

O consenso de 1992 define “choque séptico como a sepse grave cursando com hipotensão refratária a expansão volêmica adequada e associada a hipoperfusão ou disfunção orgânica” (ACCP/SCCM, 1992). Entretanto, esse consenso não definiu o que é expansão volêmica adequada, nem, tampouco, os critérios para disfunção orgânica. Isso pode dificultar o discernimento entre paciente com choque séptico e paciente com sepse grave. No estudo atual, foram incluídos apenas pacientes com choque séptico que usaram noradrenalina. Os vasopressores foram empregados quando se julgou clinicamente que a expansão volêmica isoladamente foi ineficaz em reverter a hipotensão, o que por si já remete para a definição de choque séptico. Para respaldar ainda mais os critérios empregados, o consenso de 1992 menciona que “pacientes recebendo inotrópicos ou vasopressores podem não estar hipotensos no momento em que manifestam a hipoperfusão ou a disfunção orgânica, e, mesmo assim, podem ser classificados como choque séptico” (ACCP/SCCM, 1992). Schoenberg; Weiss e Radermacher (1998), para inclusão em estudo, utilizaram como um dos critérios para a definição de choque séptico a presença de sepse grave com necessidade de tratamento vasopressor com noradrenalina ou adrenalina, a despeito de adequada expansão volêmica. Em nosso estudo, todos os pacientes incluídos receberam noradrenalina como agente vasopressor, sem a inclusão, portanto, de pacientes com sepse grave, deixando apenas aqueles indivíduos classificados como portadores de choque séptico.

A literatura é vasta em críticas relacionadas à nomenclatura definida pelo consenso de 1992. Também o momento adequado para se enquadrar o paciente em determinada classificação é polêmico. Muckart e Bhagwanjee (1997) acompanharam pacientes durante a permanência na UTI e observaram que 20,9% dos pacientes classificados como portadores de SIRS nas primeiras 24 horas tiveram o quadro agravado durante a internação, com mudança na classificação. Além disso, 70% dos pacientes que não preenchiam critérios para SIRS nas primeiras 24 horas desenvolveram SIRS nos dias subsequentes (MUCKART; BHAGWANJEE, 1997). Não ficou claro, no consenso, em qual momento da terapia intensiva os pacientes devem ser

classificados: se na admissão, nas primeiras 24 horas ou na pior circunstância durante toda a permanência em UTI (MUCKART; BHAGWANJEE, 1997).

Dificuldade ainda maior é diferenciar os pacientes com choque séptico daqueles pacientes com choque por outras causas. Não existe definição para os equivalentes não infecciosos para sepse grave e choque séptico.

Para resolver essa questão, no estudo de Muckart e Bhagwanjee (1997), insultos infecciosos e não infecciosos foram distintos conforme a necessidade ou não de antibióticos, com base na prática de manejo antimicrobiano próprio da sua instituição. Exemplificando, infecção era considerada causa da SIRS (sepse, portanto) se porção do trato gastrointestinal possuidor de flora bacteriana ou fúngica tivesse sido lesada. Essa seria uma das situações que levaria ao uso terapêutico de antibióticos. Dessa forma, a terapia antimicrobiana, em oposição ao uso estritamente profilático, por si só, já conduziria ao diagnóstico de sepse (MUCKART; BHAGWANJEE, 1997).

No estudo sobre sepse de Schoenberg; Weiss e Radermacher (1998), pacientes eram incluídos no grupo de sepse se apresentassem SIRS associada à infecção confirmada microbiologicamente (bacteriemia, fungemia, ou sítio infeccioso por bactéria, fungo ou vírus) ou infecção fortemente suspeita (pus em sítios operatórios, perfuração intestinal e peritonite). Choque séptico foi definido como sepse grave concomitante a hipotensão arterial (PA de 90 mmHg ou menor) e/ou necessidade de tratamento vasopressor com noradrenalina ou adrenalina (taxa de infusão maior que 0,1 µg/kg/min) e/ou dopamina (taxa de infusão maior que 5 µg/kg/min), a despeito de adequada expansão volêmica.

Os critérios práticos para uso clínico no diagnóstico de sepse e condições relacionadas são necessariamente arbitrários. Não há "padrão-ouro" com o qual esses critérios possam ser comparados. Ainda não é possível basear em marcadores bioquímicos ou imunológicos para identificar a resposta inflamatória (VINCENT, 1997).

No estudo atual, foi considerado portador de choque de origem séptica aquele paciente no qual a equipe assistente o caracterizou como tal, verificando-se, entretanto, os parâmetros utilizados, em especial o emprego de agente vasopressor e os critérios diagnósticos para SIRS. As informações

eram extraídas dos prontuários e conforme discussão com a coordenação médica da UTI. Não foi instituído protocolo específico para a definição de choque séptico nas diversas instituições participantes. Nessa situação, o julgamento clínico, baseado em critérios radiológicos, laboratoriais e de evolução, não tão-somente a necessidade de emprego de antibióticos, foi preponderante para a definição de choque de origem infecciosa.

O estudo teve como objetivo avaliar o desfecho de pacientes que receberam noradrenalina. Por isso, todos os pacientes que não usaram noradrenalina, mesmo que tenham apresentado choque séptico, foram excluídos do estudo.

Também foram excluídos do estudo pacientes que permaneceram por menos de 24 horas internados na UTI, uma vez que foi considerado que tão pouco tempo de internação poderia prejudicar a acurácia no diagnóstico de choque séptico. Da mesma forma, foi considerado que 24 horas de tratamento em UTI seria o tempo mínimo para se avaliar as conseqüências do emprego de noradrenalina. Pacientes que chegaram em condições muito graves, já moribundos, que tiveram morte precoce (menos de 24 horas de internação na UTI), sem tempo para o empreendimento de medidas de suporte de vida, foram excluídos do estudo. Tal situação ocorreu em apenas cinco dos 370 pacientes inicialmente incluídos.

Os pacientes que apresentaram choque por outras causas que não infecciosas, mesmo tendo usado noradrenalina, foram excluídos do estudo. Conforme discutido anteriormente, muitas vezes, é difícil afastar a presença de infecção em paciente com SIRS ou condição correlata. Contudo, entre os pacientes excluídos por esse critério, as outras condições causadoras da instabilidade hemodinâmica (não infecciosas) eram óbvias, como no choque exclusivamente hipovolêmico por hemorragia e no choque exclusivamente cardiogênico.

O acompanhamento diário dos pacientes, com busca de casos de forma ativa, impediu que nosso estudo apresentasse algum tipo de perda. Era critério para inclusão o consentimento do paciente ou do seu responsável. Portanto, a não inclusão por falta de consentimento não foi considerada como perda. Caso não houvesse o consentimento, o paciente não era selecionado, portanto não configurava como perda. Tratou-se de ocorrência aleatória que não comprometeu a seleção dos pacientes. Havia tempo suficiente para o consentimento para a participação no estudo, uma vez que

foram incluídos pacientes com pelo menos 24 horas de internação na UTI. O fato de não incluir pacientes sem consentimento reforça o compromisso ético do estudo.

A análise mais importante deste estudo esteve relacionada às doses empregadas de noradrenalina. Tratando-se de estudo observacional, que não interferiu nas condutas dos serviços, foi limitação deste estudo a falta de protocolo definido de manejo da noradrenalina, critérios para sua introdução e para modificação das doses.

Neste contexto, Hernandez *et al.* (2005) avaliaram um algoritmo de tratamento vasopressor no choque séptico baseado no emprego exclusivo de noradrenalina. O algoritmo foi aplicado em 100 pacientes, com avaliação da adesão, violação ao protocolo, efeitos adversos e desfecho dos pacientes. Foram analisadas 7139 horas de uso do algoritmo nesses 100 pacientes. Ênfase deve ser dada à baixa mortalidade entre seus pacientes (33%), não tendo sido observados eventos adversos relacionados à noradrenalina.

Ainda em relação ao manejo da noradrenalina, diversos profissionais médicos e de enfermagem de vários hospitais franceses foram entrevistados com relação à forma que os mesmos empregavam esse medicamento. Apenas 25% dos médicos empregavam noradrenalina de forma sistematizada e de acordo com dados de monitorização hemodinâmica. Todos os entrevistados relataram que adaptavam o tratamento a objetivos clínicos e pressão arterial, e 77,5% ao fluxo urinário. A concentração de noradrenalina variou de 0,5 a 2 mg/mL, diluída em solução salina ou dextrose. A dose inicial prescrita variou de 0,1 a 1 µg/kg/min. Grandes diferenças foram observadas entre os serviços (BLAZEJEWSKI *et al.*, 2007).

6.3 ANÁLISE DOS RESULTADOS

6.3.1 CARACTERIZAÇÃO DOS PACIENTES

O grupo de estudo foi constituído por 289 pacientes. Uma parcela significativa dos pacientes (18%) foi proveniente do hospital Militar, que tem como característica atender familiares e pais de militares, além de militares reformados. Configura-se um grupo de pacientes mais idosos, já com um maior número de doenças associadas.

Foram selecionados para o estudo pacientes com idade mais avançada, com mediana de 64 anos. Perfil da terapia intensiva atual, que cada vez mais tem uma clientela de pacientes mais idosos, esse achado também é explicado pela incidência mais alta de choque séptico nessa faixa etária. Nesse grupo de pacientes, há maior prevalência de fatores predisponentes para sepse, tais como diabetes, neoplasias e doenças cerebrovasculares. Observou-se discreto predomínio de pacientes do sexo masculino (55,4%). Doenças clínicas foram os principais motivos de internação na UTI, representando 75,1% de todas as admissões.

No presente estudo, foi possível identificar o sítio de infecção em 93,4% dos pacientes, achado comparável ao estudo de Bochud; Glauser e Calandra (2001), que identificaram o sítio de infecção em 92% dos pacientes com sepse. A TAB. 23 compara as frequências dos sítios de infecção observadas no estudo em pauta com aquelas publicadas pelo autor citado.

TABELA 23

Sítios de infecção em pacientes com sepse: comparação dos resultados do estudo atual com os achados de Bochud; Glauser e Calandra (2001)

Sítio de infecção	Estudo atual (n=289)	BOCHUD et al. (n=2.803)
Pulmonar	54,3%	33,1%
Sanguíneo	..	18,4%
Abdominal	24,6%	17,5%
Urinário	6,6%	12,0%
Pele e partes moles	3,1%	6,4%
Outros	4,8%	4,6%
Não identificado	6,6%	8,0%

Nota: o sítio sanguíneo não foi verificado no estudo atual pela baixa prevalência de hemoculturas positivas e pela dificuldade em se associar hemocultura positiva ao sítio primário de infecção.

Schoenberg; Weiss e Radermacher (1998) descrevem que nem todos os pacientes com sepse demonstram inequivocamente infecção. A proporção de

pacientes que realmente demonstram infecção e bacteriemia é menor que 50%. Uma razão para essa observação é que, algumas vezes, é difícil documentar um processo infeccioso em pacientes já sob uso de antibióticos. Muitas condições simulam sepse, como pancreatite e trauma. O percentual de infecções comprovadas correlaciona-se diretamente com a gravidade clínica da sepse. Hemoculturas positivas foram encontradas em 17% de pacientes com sepse, 25% com sepse grave e em 69% de pacientes com choque séptico. Bochud; Glauser e Calandra (2001) relatam que um patógeno é identificado em 71% dos pacientes com sepse. Em média, hemoculturas são positivas em 34% dos pacientes, variando de 9-64%.

Conforme esperado para pacientes com choque séptico, observou-se nos pacientes estudados, já na admissão à UTI, um elevado risco calculado de óbito, espelhado pelo alto índice de APACHE II (mediana = 16).

A expansão volêmica é postulada como a principal medida no tratamento de suporte aos pacientes com choque séptico. Em quase todos os pacientes com sepse ocorre grave depleção volêmica intravascular pelo aumento da permeabilidade capilar. Uma discussão ainda reticente é se a reposição de fluidos deve ser feita com solução cristalóide ou colóide. Não há ainda estudos prospectivos definitivos que respondam a essa questão. Três metanálises mostraram ausência de diferença entre os dois tipos de soluções. Estudos randomizados controlados concluíram que o uso de albumina pode estar associado a aumento da mortalidade. Controvérsias à parte, a adequação da volemia parece ser mais importante que o tipo de fluido empregado (DELLINGER *et al*, 2008; REINHART; SAKKA; MEIER-HELLMANN, 2000).

Foi também objetivo do estudo mensurar a expansão volêmica dos pacientes estudados. Empregou-se preferencialmente solução cristalóide na terapia de fluidos.

Entre os pacientes estudados, quando se analisou a quantidade de fluidos empregada nas primeiras 72 horas do choque séptico, foi obtida mediana de volume máximo empregado em 24 horas. Essa mediana foi de 5.810 mL (1.405 – 16.244 mL) de cristalóides e 500 mL (617,3 – 3.800 mL) de colóides. Esse achado é equivalente ao relatado por Wheeler e Bernard (1999), que observaram necessidade de quatro a seis litros de cristalóides para equilíbrio volêmico inicial na maioria dos pacientes com sepse grave.

Redl-Wenzl *et al.* (1994) estudaram 56 pacientes com choque séptico decorrente de infecção abdominal. Mediante protocolo de expansão volêmica caracterizado por monitorização hemodinâmica invasiva rigorosa, o balanço hídrico médio foi positivo em 8.000 mL nas primeiras 24 horas de tratamento, variando de 3.000 a 21.000 mL.

No presente estudo, também foi observada elevada incidência de insuficiência renal aguda, a qual acometeu 30,8% dos pacientes. Schoenberg; Weiss e Radermacher (1998), analisando pacientes de uma UTI cirúrgica, observaram incidência de insuficiência renal em 3% dos pacientes com sepse grave, necessitando terapia dialítica. A incidência de insuficiência renal aguda em pacientes com choque séptico foi de 13%. Registraram ainda que 73% dos pacientes com insuficiência renal aguda e choque séptico faleceram, contrapondo com mortalidade geral de 40% em pacientes com choque séptico.

Pacientes com choque séptico freqüentemente necessitam de ventilação artificial invasiva. Em 95,8% dos casos foi necessário empregar esta estratégia de suporte aos pacientes. Trata-se de medida importante para aumentar a oferta de oxigênio aos tecidos e reduzir o trabalho respiratório. Foi elevada a prevalência de insuficiência respiratória e pneumonia como causa de admissão na UTI, mostrando que a ventilação artificial, de fato era medida essencial para o tratamento. Em paralelo ao suporte ventilatório, fez-se necessário o emprego freqüente de drogas sedativas em infusão contínua, como fentanil e midazolam. O comprometimento hemodinâmico conhecido da ventilação artificial com pressão positiva e conseqüente redução do débito cardíaco e o uso de sedativos com hipotensão adversa se associam à vasoplegia inerente ao doente séptico, aumentando a demanda por agentes vasopressores.

No grupo estudado, a freqüência de emprego de monitorização hemodinâmica variou de 21,5% para cateter de artéria pulmonar, 66,4% para PIA e 95,5% para PVC. Tais achados mostram que a abordagem dos pacientes espelhou a conduta de profissionais medianamente intervencionistas. Podem-se tecer críticas em relação a esse fato, alegando que pacientes com choque séptico, necessitando agentes vasopressores, deveriam ser monitorizados em 100% dos casos, em virtude de sua gravidade. Tal polêmica é bastante debatida na literatura e não há padronização de conduta consensual entre os diversos serviços (DELLINGER

et al, 2008; WHEELER; BERNARD, 1999). Tratando-se de estudo observacional, o qual não interferiu nas condutas dos intensivistas, não foi possível instituir padronização relativa à monitorização. A falta de conduta padronizada neste estudo poderia comprometer em parte os resultados, impactando a sobrevida dos doentes, e dificultando até mesmo o diagnóstico de choque séptico. Por outro lado, essa seria uma vantagem ao permitir analisar diferentes condutas. Entretanto, para a definição de choque séptico, faz-se necessária expansão volêmica adequada, a qual pode não ser totalmente eficaz sem monitorização hemodinâmica mais agressiva. Essa é de fato uma das limitações deste estudo.

O valor da monitorização com cateter de artéria pulmonar em pacientes com sepse grave ainda não está estabelecido. Wheeler e Bernard (1999) ensinam: “o emprego de cateter de artéria pulmonar parece estar justificado em pacientes com choque, especialmente naqueles com grave disfunção miocárdica, pulmonar ou renal”.

Reinhart; Sakka e Meier-Hellmann (2000) mencionam que variáveis como débito urinário, níveis de lactato, tensão de CO₂ regional ou de mucosa gástrica podem ser úteis no acesso à perfusão regional e oxigenação tecidual. O emprego de dispositivos para monitorização de pacientes com sepse, buscando otimizar a função cardiorespiratória, ainda é polêmico. Há pouca dúvida, entretanto, que ampla monitorização hemodinâmica com cateter de artéria pulmonar ou com técnicas alternativas (como doppler esofágico) é necessária em pacientes com choque séptico que precisam de vasopressores. Entretanto, essa polêmica persistirá até que estudos prospectivos bem controlados sejam concluídos. Há evidências de que a monitorização de variáveis de perfusão regional possa ser útil na prática clínica rotineira, como o emprego da monitorização do pH de mucosa gástrica na orientação do tratamento (REINHART; SAKKA; MEIER-HELLMANN, 2000).

O emprego de corticóide permanece bastante controverso na literatura (DELLINGER *et al.*, 2008; SPRUNG *et al.*, 2008, VINCENT *et al.*, 2008). No presente estudo, 59,9% dos pacientes receberam corticóide.

Entre os pacientes estudados, foi observado elevado número de doenças associadas. Em média, cada paciente apresentou duas doenças associadas. A presença de doença associada é fator predisponente para o desenvolvimento

de sepse e de choque séptico. Acaba também por agravar o prognóstico do paciente, sendo de se esperar impacto na mortalidade.

6.3.2 CARACTERIZAÇÃO DO EMPREGO DE NORADRENALINA E OUTRAS DROGAS VASOATIVAS

Dasta (1990) relatou que pacientes com choque séptico habitualmente precisavam de doses de noradrenalina acima das usuais. Entretanto, não definiu quais seriam as doses usuais, nem tampouco qual seria a dose necessária ou suficiente. O suporte hemodinâmico nesses doentes é freqüentemente dificultado por baixa resposta vascular à noradrenalina exógena. Embora a taquifilaxia à noradrenalina represente problema significativo, a relação entre dose de noradrenalina e PAM na presença de SIRS ainda não é bem compreendida. Em estudo prospectivo que avaliou a resposta a doses crescentes de noradrenalina em cobaias saudáveis e endotoxêmicas, Lange *et al.* (2007) confirmaram a presença de baixa responsividade vascular à noradrenalina na presença de endotoxemia. Tal fenômeno se mostrou precoce, ocasionado por mecanismo independente da droga, não por taquifilaxia decorrente de administração prolongada.

Redl-Wenzl *et al.* (1994), em estudo de pacientes com choque séptico e redução muito significativa da resistência vascular sistêmica, empregaram noradrenalina na dose inicial de 0,05 µg/kg/min. A dose de noradrenalina variou de 0,1 a 2 µg/kg/min, média de 0,4 µg/kg/min. Em outro trabalho, Martin *et al.* (2000) empregaram noradrenalina em pacientes com choque séptico em doses de 1,5 +/- 1,2 µg/kg/min. Segundo o protocolo, a dose máxima de noradrenalina seria 5 µg/kg/min. Os autores mencionam que dois pacientes que chegaram a usar a dose máxima faleceram por choque séptico intratável, apesar da associação de adrenalina. Não mencionam quais as doses máximas empregadas para os outros pacientes.

Muckart e Bhagwanjee (1997) observaram que entre pacientes com choque séptico com menor grau de disfunção orgânica, quando a homeostase podia ser mantida com doses baixas de drogas vasoativas (embora não defina o que é dose baixa), apresentavam prognóstico muito melhor.

No presente estudo, foi critério de inclusão o emprego de noradrenalina para tratamento do choque séptico. Portanto, todos os pacientes selecionados fizeram uso de noradrenalina, que foi empregada por até 43 dias, com pico

de dose mantido por até 114 horas. Esse pico variou de 0,04 até 14,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Treze pacientes receberam noradrenalina acima de 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Doses tão altas não foram observadas em nenhum protocolo de tratamento descrito na literatura.

Além de noradrenalina, 20,1% dos pacientes receberam também dopamina. Nessa situação, em geral, noradrenalina foi instituída para pacientes não respondedores à dopamina. O pico de dose de dopamina variou de 1,31 a 25,48 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Pôde-se observar alguns casos de uso de dopamina em doses baixas associada à noradrenalina, medida esta que já não é mais aceita. Acreditava-se que dopamina em baixas doses possuía efeito de proteção renal, mas vários trabalhos já mostraram ser esta medida ineficaz (REINHART; SAKKA; MEIER-HELLMANN, 2000).

Em 50,9% dos pacientes foi também administrado dobutamina com o objetivo de se obter efeito inotrópico cardíaco. O pico de dose de dobutamina variou de 1,43 a 45,3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Nota-se, portanto, que alguns pacientes receberam doses mínimas de dobutamina, tão baixos quanto 1,31 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, sem efeito terapêutico. Por outro lado, doses de dobutamina acima de 30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ não possuem efeito inotrópico adicional, apenas aumentando seus efeitos adversos.

6.3.3 MORTALIDADE DE ACORDO COM AS DOSES DE NORADRENALINA

O uso de noradrenalina no manejo hemodinâmico pode influenciar o desfecho favorável de pacientes com choque séptico. Segundo estudo de Martin *et al.* (2000), 57 pacientes tratados com noradrenalina tiveram menor mortalidade hospitalar que 40 pacientes que usaram outros vasopressores (62% e 82% respectivamente).

O principal objetivo do nosso estudo foi avaliar a mortalidade de pacientes com choque séptico que usaram doses elevadas de noradrenalina durante o tratamento intensivo. Inicialmente, seria necessário definir o conceito de dose elevada de noradrenalina.

Procurou-se então estabelecer estratos de doses (picos) de noradrenalina, comparando-se a mortalidade na UTI entre os diversos estratos. Assim, foi observada mortalidade na UTI estatisticamente diferente ($p < 0,005$) quando todos os cortes de doses foram comparados: 0,25, 0,5, 1,0, 1,5, 2,0 e 2,37

$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Mais relevante foi o achado de que todos os 65 pacientes que receberam noradrenalina em dose acima de $2,37 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ faleceram. Portanto, o estudo estabeleceu $2,37 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ como o valor de corte que caracteriza dose elevada de noradrenalina, não definida na literatura, de modo que todos os pacientes que receberam dose maior vieram a falecer.

O emprego de doses tão elevadas de catecolaminas não parece influenciar o prognóstico destes pacientes que se configuram refratários ao tratamento. De fato, a inflamação sistêmica em pacientes com sepse causa vasodilatação que impede a resposta usual a catecolaminas. Existem evidências de que a vasorreatividade alterada está associada à excessiva produção de radicais livres. O efeito antioxidante da n-acetilcisteína já foi estudado, observando-se o fluxo plasmático renal e a resposta pressórica sistêmica ao emprego de noradrenalina durante endotoxemia experimental. Observou-se que este agente atenua o aumento da temperatura corporal e a concentração plasmática de fator de necrose tumoral induzidas pela endotoxina. Também melhora a responsividade à noradrenalina. Desta forma, altas doses de n-acetilcisteína pode exercer efeito protetor na circulação sistêmica e na reatividade a catecolaminas em pacientes com choque séptico (SCHALLER *et al.*, 2007).

No presente estudo, ficou evidente que vários pacientes fizeram uso de doses muito elevadas de noradrenalina, sem qualquer êxito, como medida de desespero na tentativa de recuperar situação que muito provavelmente já se configurava refratária. Observou-se que 61 pacientes fizeram uso de noradrenalina em dose acima de $2,5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$.

A mediana do pico de dose de noradrenalina entre os pacientes que sobreviveram foi de $0,53 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, enquanto a daqueles que faleceram foi de $1,8 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ($p < 0,001$).

6.3.4 COMPLICAÇÕES E MORTALIDADE HOSPITALAR DE ACORDO COM A DOSE DE NORADRENALINA

A mortalidade hospitalar global foi muito elevada, atingindo 74,7%. Mesmo após a alta da UTI, a ocorrência de óbito ainda foi freqüente. Pacientes com choque séptico são doentes mais idosos e com diversas doenças associadas. Isto reflete no prognóstico do paciente após a alta da UTI e até mesmo após

a alta hospitalar. No estudo pôde ser comprovado que a ocorrência de óbito após a alta da UTI esteve associada à idade mais avançada e a maior número de doenças associadas. Por outro lado não foi observada elevada frequência de complicações no período de seguimento, após a alta da UTI. Não foram registrados casos de acidente vascular encefálico, insuficiência arterial periférica ou outras situações que pudessem ser atribuídas ao emprego de drogas vasoativas. Excetuando-se os casos de óbito, a única complicação observada foi o desenvolvimento de hematoma hepático em uma paciente, necessitando de intervenção cirúrgica. Esta ocorrência não pôde ser relacionada ao emprego dos agentes vasoativos.

O desenvolvimento de insuficiência renal aguda e o emprego de hemodiálise estiveram associados ao óbito na UTI. Estas morbidades, entretanto, não se relacionaram com pior prognóstico após a alta da UTI e até a alta hospitalar. É possível que a amostra tenha sido pequena para demonstrar tal associação.

Também não foi observada associação entre o uso de dobutamina e dopamina na terapia intensiva e o óbito após a alta da UTI. Da mesma forma, o tamanho da amostra pode ter sido insuficiente para demonstrar essa associação.

Durante o tempo de seguimento, ou seja, até a alta hospitalar, a dose e o tempo de emprego do pico da dose de noradrenalina não se mostraram associados com prognóstico do paciente após a saída da UTI. Entretanto, o tempo total de uso de noradrenalina teve forte associação com maior mortalidade dos pacientes após a alta da UTI. Observa-se na prática que pacientes com diversas doenças associadas e mais idosos têm menor reserva fisiológica. Ao desenvolverem choque séptico permanecem mais tempo recebendo noradrenalina, mesmo que em doses baixas. É possível que o óbito após a alta da UTI esteja relacionado à condição fisiológica destes doentes, não propriamente ao tempo de emprego do vasopressor. Essa hipótese não foi testada neste estudo.

6.3.5 ASSOCIAÇÃO ENTRE VARIÁVEIS CLÍNICAS E O TEMPO DE USO DE NORADRENALINA

A dependência de agentes vasopressores por longo período durante o tratamento intensivo é ocorrência comum na UTI. Em geral está relacionada

a alguns fatores como choque refratário, hipovolemia não corrigida, hemodiálise com depleção volêmica, insuficiência supra-renal relativa e uso de medicamentos com efeito hipotensor.

No estudo atual pôde-se observar que o tempo de uso de noradrenalina de fato se associou ao emprego de hemodiálise. Foi observada relação entre tempo de uso de noradrenalina com tempo de uso de dobutamina e maior emprego de midazolam e fentanil, medicamentos sabidamente responsáveis por efeitos hipotensores. O tempo de emprego de noradrenalina esteve também associado a maior tempo de emprego de dispositivos de monitorização (PVC, PIA e cateter de artéria pulmonar) e maior tempo de ventilação artificial. Logicamente, a necessidade de maior tempo de monitorização decorreu da instabilidade hemodinâmica prolongada. Da mesma forma, o desmame de ventilação artificial se faz na medida da estabilização hemodinâmica.

6.3.6 ASSOCIAÇÃO ENTRE VARIÁVEIS CLÍNICAS E A UTILIZAÇÃO DE DIFERENTES DOSES DE NORADRENALINA

Quando realizada análise das doses empregadas de noradrenalina, observou-se que a mortalidade na UTI foi maior entre os pacientes que usaram doses mais elevadas ($p < 0,001$).

De fato, alguns trabalhos já demonstraram que a resposta hemodinâmica à noradrenalina pode interferir no desfecho de pacientes com choque séptico. A sobrevida aumenta quando a dose de noradrenalina de até $0,5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ restaura o tônus vascular e a pressão arterial dentro das primeiras 48 horas de tratamento (BENCHEKROUNE *et al.*, 2008).

A dose de noradrenalina não teve associação com o hospital estudado. Poder-se-ia argüir que estratégias diferentes na abordagem dos pacientes trariam dificuldade na avaliação do impacto da dose de noradrenalina. Este estudo, com desenho observacional, não instituiu nenhum protocolo para ajuste das doses de vasopressores de acordo com dados clínicos e de monitorização. Entretanto, não houve diferença entre os hospitais estudados com relação às doses de noradrenalina empregadas. Não pôde ser observada, neste estudo, restrição ao aumento das doses de noradrenalina em função do hospital.

Não foi observada associação entre emprego de hemodiálise e dose de noradrenalina, muito embora seja comum observar-se, na prática clínica, uma maior demanda de agentes vasopressores durante a utilização desta estratégia terapêutica.

Não houve associação entre dose de noradrenalina e desenvolvimento de insuficiência renal aguda ($p = 0,3$). Em outros tempos, havia a preocupação no uso de noradrenalina, com temor de seu efeito vasoconstritor deteriorar a função renal. Simples conjectura quando se atribuía nexo causal entre noradrenalina e insuficiência renal aguda. É provável que as duas condições – necessidade de noradrenalina e desenvolvimento de insuficiência renal aguda – sejam consequência da gravidade da doença e de sua evolução natural. O desenvolvimento de insuficiência renal aguda, por sua vez, teria impacto no pior prognóstico de pacientes com choque séptico, conforme se discutirá adiante. Após os trabalhos de REDL-WENZL *et al.* (1993), ficou evidente o benefício da noradrenalina na função renal em pacientes com choque séptico.

Não foi observada associação entre doses mais elevadas de noradrenalina com a quantidade de fluidos para a expansão volêmica inicial. Esse dado torna improvável a hipótese de que parte dos pacientes estudados precisou de doses elevadas de vasopressor por não terem recebido expansão volêmica adequada.

Corticóide tem sido indicado freqüentemente em pacientes com choque séptico refratário, que demandam doses altas de agentes vasopressores. Neste estudo não foi observada relação entre emprego de corticóide e dose de noradrenalina. Os pacientes que receberam doses mais elevadas de noradrenalina não receberam corticóide em menor freqüência.

Em relação à monitorização hemodinâmica, foi observado maior emprego de cateter para PIA ($p < 0,001$) e de artéria pulmonar ($p < 0,001$) em pacientes que receberam doses mais elevadas de noradrenalina. Não foi constatada associação entre monitorização de PVC e dose de noradrenalina. Poder-se-ia argumentar que os pacientes que precisaram receber noradrenalina em doses elevadas seriam aqueles que não receberam dispositivos de monitorização, propiciando, dessa forma, um aumento desnecessário do vasopressor, com impacto no aumento da mortalidade na UTI. Pelo contrário, observou-se que, nos pacientes que receberam doses elevadas de

noradrenalina, a utilização de monitorização de PIA e o emprego de cateter de artéria pulmonar foi maior. Portanto, o uso de altas doses de vasopressores não pode ser atribuído ao baixo emprego de métodos de monitorização.

Uma das limitações deste estudo foi a inexistência de protocolo para nortear a monitorização dos pacientes incluídos. Nota-se a diversidade de condutas em relação à monitorização de PVC, PIA e de emprego de cateter de artéria pulmonar. Mesmo porque esta questão ainda é controversa na literatura. Como exemplo, pode-se citar a monitorização da saturação venosa mista, variável que não foi controlada neste estudo. Na prática clínica, observa-se que a saturação venosa central tem sido empregada para ajustar a volemia do paciente séptico e a infusão de drogas vasoativas. Entretanto, estudo prospectivo recente com 16 pacientes mostrou que, após a expansão volêmica inicial, durante o tratamento do choque séptico na UTI, a saturação venosa central não reflete com fidelidade a saturação venosa mista (VARPULA *et al.*, 2006).

A utilização concomitante de drogas sedativas e de outros agentes vasoativos pode contribuir para a necessidade de diferentes doses de drogas vasopressoras. Neste estudo foi observada associação entre doses mais elevadas de noradrenalina com maior utilização de midazolam e com maior emprego e doses mais elevadas de dobutamina. De fato estes dois medicamentos possuem efeitos vasodilatadores que podem exigir dose mais elevada de noradrenalina.

Não houve associação entre dose de noradrenalina com sexo, idade ou número de doenças associadas, o que refuta qualquer hipótese de que o nível de investimento teria sido diferenciado, conforme essas variáveis. Poderia ser argumentado que a noradrenalina seria aumentada até níveis altíssimos apenas naqueles pacientes com prognóstico melhor, como em pacientes mais jovens ou com menor número de doenças associadas. Isso não foi constatado no estudo. Pelo contrário, analisando-se o índice de APACHE II, paciente com gravidade maior e pior prognóstico recebeu noradrenalina em doses mais altas ($p = 0,047$).

Foi observado que doses maiores de noradrenalina se associaram a maior emprego de ventilação artificial, porém por período menor. Pacientes mais graves, exigindo doses mais elevadas de vasopressores, necessitam com

maior freqüência de suporte ventilatório, mas por outro lado têm chance maior de apresentarem o desfecho óbito mais rapidamente. É importante salientar também o papel da ventilação artificial em aumentar a demanda por vasopressor por seu efeito na redução do débito cardíaco e hipotensão secundária.

6.3.7 ASSOCIAÇÃO ENTRE VARIÁVEIS CLÍNICAS E MORTALIDADE

A mortalidade na UTI no grupo estudado foi bastante elevada (68,9%). Esse dado mostra a importância do choque séptico para a medicina intensiva, doença que retém parcela significativa da mortalidade de pacientes críticos. A prevalência de choque séptico em pacientes hospitalizados é elevada, constituindo parcela significativa dos pacientes internados em UTI. É evidente a necessidade de melhor estudar esta doença, buscando intervenções que possibilitem a redução de sua morbidade e mortalidade.

Le Gall *et al.* (1995) observaram mortalidade de 48% em um grupo de pacientes com sepse grave, e que já internaram na UTI com esse diagnóstico. Schoenberg; Weiss e Radermacher (1998), em seu grupo de pacientes cirúrgicos, observaram mortalidade geral de 40% em pacientes com choque séptico.

A elevada mortalidade no estudo atual pode ser explicada, em parte, pelos critérios de inclusão, ao selecionar pacientes com choque séptico, excluindo aqueles casos que poderiam se enquadrar apenas no grupo de sepse grave. Além disso, o grupo de pacientes incluídos apresentava choque séptico especialmente grave, necessitando de tratamento com noradrenalina. Em alguns hospitais participantes era rotina iniciar o tratamento vasopressor com dopamina, instituindo-se noradrenalina apenas nos casos refratários. Tal medida, certamente, permitiu a seleção para estudo de casos mais graves. Embora não tenha sido objetivo do estudo avaliar esses pacientes, do total de 462 eventos considerados inicialmente, 22 deles foram excluídos por se tratarem de choque sem emprego de noradrenalina. Nesses casos, o vasopressor utilizado foi dopamina, com registro de apenas cinco óbitos (22,7%). Essa baixa mortalidade provavelmente não pode ser atribuída exclusivamente ao vasopressor utilizado, mas principalmente pela menor gravidade dos doentes.

Levy *et al.* (2005) avaliaram 110 pacientes com choque séptico em dez UTIs de hospitais distintos. Dopamina era titulada até 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ após expansão volêmica, e, se a pressão arterial média persistia menor que 70 mmHg, dopamina era prontamente trocada por noradrenalina ou adrenalina. A mortalidade geral após 28 dias de internação hospitalar foi de 54% para a população como um todo. Na análise multivariada, uma variável preditora independente de mortalidade foi a resistência a dopamina e o escore para falência orgânica. Entre os pacientes do estudo, 60% foram resistentes a dopamina. Nos pacientes sensíveis a dopamina, a mortalidade no D28 foi de 16%, comparada com a mortalidade de 78% entre os pacientes resistentes a dopamina ($p = 0,0006$). A capacidade da resistência a dopamina em prever a mortalidade teve sensibilidade de 84% e especificidade de 74%. Desta forma, o reconhecimento precoce da resistência a dopamina no choque séptico pode indicar aqueles pacientes com prognóstico reservado.

No estudo atual, foram também incluídos pacientes que desenvolveram choque séptico durante a internação na UTI, mesmo tendo sido admitidos por outra causa. Choque séptico foi motivo de internação em apenas 13,5% dos pacientes. É de se esperar que o desenvolvimento de choque séptico em pacientes já críticos tenha impacto na piora do prognóstico do paciente. Sob outro ponto de vista, o choque séptico que acomete indivíduos já em tratamento intensivo por outro motivo tem gravidade ainda maior. Apenas 24,9% das admissões foram decorrentes de pós-operatório, com predomínio das cirurgias do aparelho digestivo e aquelas realizadas em caráter de emergência. A maior frequência de pacientes clínicos, por si, já carrega um maior potencial de gravidade. Hersch; Elstein e Zimran (1994) relatam menor sobrevida entre pacientes clínicos, quando comparada a pacientes de UTIs cirúrgicas.

A taxa de mortalidade na UTI encontrada em nosso estudo é comparável à de outros autores (PATEL; BALK, 2007). Martin *et al.* (2000) encontraram mortalidade geral de 73% entre os pacientes com choque séptico. Estes últimos autores observaram que os fatores associados ao desfecho desfavorável foram: doenças associadas, sítio de infecção, neutropenia e antibioticoterapia inadequada. Em estudo denominado "Sepse Brasil" com levantamento prospectivo em 65 hospitais de todas as regiões do Brasil, a mortalidade encontrada em 265 pacientes com choque séptico foi de 65,3% (SALES JÚNIOR *et al.*, 2006).

No estudo atual, não foi verificado o tempo entre a admissão hospitalar e a internação na UTI. Mais relevante ainda seria definir o tempo entre o início da disfunção orgânica e a introdução de medidas de monitorização e de tratamento específico, o qual não foi feito. Em estudo brasileiro, foi observado que a abordagem específica para a sepse muitas vezes é retardada, refletindo sobremaneira no desfecho dos pacientes (FREITAS *et al.*, 2008). Neste último estudo foi verificada mortalidade na UTI em pacientes com choque séptico de 63,9%.

No presente estudo, a mortalidade hospitalar global foi ainda maior (74,7%). Os pacientes com choque séptico, mesmo recebendo alta da UTI, são pacientes que mantêm prognóstico limitado após a saída da UTI e até mesmo depois da alta hospitalar.

Observou-se associação entre mortalidade na UTI e pico de dose de noradrenalina empregada durante o tratamento intensivo. Os pacientes estudados foram divididos em dois grupos: pacientes que faleceram ainda durante a internação na UTI e pacientes que receberam alta da UTI. Esses dois grupos foram comparados. Observou-se que no grupo de sobreviventes a dose máxima de noradrenalina foi de 2,37 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Já no grupo de pacientes falecidos, foi empregado até 14,53 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$.

A idade não influenciou a mortalidade dos pacientes com choque séptico durante a internação na UTI. Quando se comparou a mortalidade na UTI entre diferentes estratos de idades, formados com cortes de 65 ou 75 anos, não houve diferença na mortalidade na UTI. Pacientes com mais de 65 anos e mais de 75 anos representaram 49,8% e 26,3% de toda a amostra, respectivamente. Estes achados são compatíveis com aqueles de outros autores, que estudaram 67 pacientes com choque séptico e idade maior que 65 anos de forma prospectiva (OLIVEIRA *et al.*, 2005). Observaram ausência de relação entre idade e mortalidade na UTI nos pacientes com choque séptico, justificando o investimento nesse subgrupo de pacientes.

Apesar da heterogeneidade das instituições participantes nesse estudo, com níveis diferentes de cobertura por planos de saúde e acesso a tecnologias diversas, não se observou diferença de mortalidade na UTI entre os hospitais.

O emprego de corticóide tem sido indicado no tratamento de pacientes com choque séptico. Embora este estudo não tenha sido desenhado para avaliar os resultados dessa estratégia de tratamento, pôde-se observar que não

houve redução da mortalidade na UTI naqueles pacientes que receberam corticóide.

A insuficiência adrenal está associada à mortalidade aumentada no choque séptico. Porém, ainda não há consenso em relação ao melhor critério de diagnóstico de insuficiência adrenal e nem quando empregar corticóide nos pacientes sépticos. Em estudo que analisou 102 pacientes, empregando-se diferentes cortes de cortisol basal e o delta de cortisol depois de estímulo com corticotropina em baixa dose (1 µg) e alta dose (249 µg), foi diagnosticada insuficiência adrenal em 22,5% dos pacientes (SALGADO; VERDEAL; ROCCO, 2006). Outro estudo que avaliou pacientes idosos encontrou prevalência de insuficiência adrenal de 86% em doentes sépticos (EL SOLH *et al.*, 2008). Entretanto, estudos mais recentes não demonstraram redução da mortalidade pelo emprego de corticóide, embora tenha sido constatada redução do tempo de choque (SPRUNG *et al.*, 2008)

O sítio de infecção e o número de doenças associadas não influenciaram o desfecho dos pacientes com choque séptico. Seria de se esperar que pacientes mais graves, com maior número de doenças associadas, apresentassem maior mortalidade. Dados da literatura também mostram que pacientes com sítio de infecção primariamente abdominal apresentam pior prognóstico (SCHOENBERG; WEISS; RADERMACHER, 1998). É possível que o tamanho da amostra tenha sido insuficiente para demonstrar tais associações.

O estudo atual também mostrou diferença significativa entre os dois grupos (sobreviventes e falecidos) quanto ao desenvolvimento de insuficiência renal aguda e, obviamente, também com a frequência de emprego de hemodiálise ($p < 0,001$). A mortalidade na UTI foi maior entre os pacientes com insuficiência renal aguda e que receberam terapia renal substitutiva. Schoenberg; Weiss e Radermacher (1998) registraram algo semelhante quando 73% dos pacientes com insuficiência renal aguda e choque séptico faleceram, contrapondo com mortalidade geral de 40% em pacientes com choque séptico.

Não houve menor emprego de monitorização hemodinâmica nos pacientes que evoluíram para o óbito. Pelo contrário, verificou-se que os pacientes falecidos receberam mais frequentemente monitorização de PIA ($p = 0,036$). Não houve associação entre mortalidade na UTI com a frequência de

emprego de monitorização de PVC e com cateter de artéria pulmonar. Esses achados reduzem a possibilidade de associação entre elevada mortalidade na UTI nos pacientes estudados e pouca agressividade na monitorização dos pacientes.

Não foi observada associação entre mortalidade na UTI e volume de fluidos utilizados na expansão volêmica dos pacientes. Entretanto, as atuais recomendações do "Surviving Sepsis Campaign" indicam monitorização precoce e expansão volêmica rigorosa. Em estudo que avaliou protocolo com emprego de tais medidas constatou-se redução na mortalidade em 16%, chamando-se a atenção para o aumento significativo da infusão de fluidos nas primeiras seis horas, requerendo inclusive doses mais baixas de noradrenalina (EL SOLH *et al.*, 2008).

O índice de APACHE II medido na admissão da UTI teve relação direta com a mortalidade na UTI. O índice de APACHE II mediano entre os pacientes que sobreviveram foi menor que a mediana daqueles que foram a óbito ($p = 0,003$).

É relevante conhecer o prognóstico de pacientes quando da admissão na UTI. Os índices de prognóstico ou marcadores de gravidade foram criados com esse intuito. O estabelecimento, com acurácia, de baixa probabilidade de sobrevida pode auxiliar na tomada de decisões, no sentido de limitar ou retirar medidas de suporte de vida (KNAUSS *et al.*, 1995).

Os sistemas de escore de prognóstico são habitualmente coletados na admissão ou nas primeiras 24 horas da internação em UTI. Embora sejam bons preditores de desfecho, está claro que possuem alta especificidade (capacidade de predizer sobrevida: 90%), mas a sensibilidade não é elevada (menor acurácia em predizer o óbito: 50-70%). Portanto, os escores de gravidade são, acima de tudo, preditores de sobrevida, e isto é particularmente verdade quando se trata de pacientes com doença de elevada mortalidade (SICIGNANO *et al.*, 1996).

Foram vários os sistemas de escore de gravidade propostos até então para utilização na terapia intensiva: APACHE, APACHE II, APACHE III, SAPS, MODS, SUPPORT, SOFA, etc.

Knauss *et al.* (1981) descreveram o sistema APACHE. A maior crítica ao modelo foi o elevado número de variáveis empregadas, tornando-o pouco

prático. O autor se posicionou, alegando que as 34 variáveis propostas são rotineiramente verificadas em pacientes de UTI.

Diante das críticas recebidas, e buscando melhorar o modelo, foi desenvolvido o APACHE II. Esse escore foi desenhado para avaliar o desfecho em pacientes com doença de gravidade semelhante (HERSCH; ELSTEIN; ZIMRAN, 1994). Em seu trabalho original, Knauss *et al.* (1985) recomendaram que o escore fosse calculado a partir do pior valor medido nas 24 horas.

A coleta de dados em horário fixo é a rotina mais comum nas UTIs. A detecção dos piores valores em 24 horas, conforme proposto por Knauss *et al.*, depende da frequência com que os testes sanguíneos são realizados e da disponibilidade de recursos de monitorização contínua, que podem variar entre os diversos serviços. Knauss *et al.* (1981), em seu artigo original, não determinaram qual a frequência que os dados deveriam ser averiguados. Em geral, os valores da admissão são os piores das primeiras 24 horas. Niskanen *et al.* (1996), em seu estudo, calcularam o APACHE II com base em variáveis medidas na admissão na UTI.

Outra crítica ao método APACHE é que o grau de anormalidade em uma variável pode não refletir a mesma gravidade em doentes distintos, como o grau de hipercapnia em pacientes agudos ou crônicos (KNAUSS *et al.*, 1981).

Knauss *et al.* (1981) ponderam que, se uma variável é importante na abordagem de certa doença, essa será medida e registrada. Por outro lado, se outra variável não for importante, a mesma não seria medida ou teria seu valor normal. De fato, seria problemático não obter certas variáveis propostas, podendo-se incorrer no erro de subestimar a gravidade de uma doença.

Marshall *et al.* (1995) descrevem dificuldade semelhante. Os autores discutem quanto ao problema em se estabelecer a escala de coma de Glasgow de pacientes sedados e em ventilação. Propõem que, nessas circunstâncias, a não ser que haja indício clínico diferente, seja dada pontuação máxima, ou verificada a situação antes da sedação. Os autores também postulam que as variáveis não disponíveis sejam consideradas como normais.

Da mesma forma, Hebert *et al.* (1993) pontuaram que variáveis possivelmente perdidas, e que seriam úteis na avaliação de disfunção orgânica, deveriam ser interpretadas como ausência de disfunção. Enfatizaram que, em especial, a avaliação da escala de coma de Glasgow fica prejudicada em pacientes sedados e/ou sob efeito de agentes relaxantes neuromusculares; e resolveram esse problema em seu estudo pontuando o “Glasgow” conforme estava antes da sedação e/ou paralisia.

Knauss *et al.* (1995), ao descreverem o método SUPPORT, escore de gravidade para estabelecer desfecho em longo prazo de pacientes críticos, prevêm que aquelas variáveis não disponíveis sejam consideradas dentro da faixa normal.

Neste estudo, as variáveis para cálculo do APACHE II foram coletadas do prontuário dos pacientes de forma prospectiva. Não havia protocolo específico exigindo rotina na realização de exames laboratoriais necessários para cálculo exato do índice de APACHE II. Isso pode ter acarretado diminuição da qualidade da informação. A falta de mensuração de algumas variáveis pode subestimar o escore do paciente e dificultar sua correlação com a gravidade. Apesar disso, este estudo conseguiu demonstrar maior mortalidade na UTI entre os pacientes com escores mais elevados.

Embora a mortalidade na UTI dos pacientes com choque séptico não se associou à frequência de uso de dobutamina, os pacientes que receberam doses mais elevadas de dobutamina tiveram maior mortalidade na UTI. Não foram avaliados, neste estudo, os protocolos das instituições para manejar e adequar as doses de dobutamina. É provável que aqueles pacientes não respondedores a agentes vasopressores recebam doses mais elevadas de dobutamina como medida de desespero na tentativa de recuperar o doente.

Observou-se maior emprego de ventilação artificial entre os pacientes que faleceram. Obviamente a associação entre ventilação artificial e óbito se faz muito mais pela gravidade do paciente do que propriamente pelo recurso terapêutico empregado. Pacientes internados em UTI dificilmente evoluem para o óbito sem suporte ventilatório invasivo. Por outro lado, alguns pacientes com choque séptico de menor gravidade melhoram sem a necessidade de ventilação artificial.

A mortalidade na UTI observada na população de pacientes cirúrgicos (75%) foi maior que a observada em pacientes clínicos (67,3%). Entretanto, não

houve diferença estatística. Estes dados contradizem os achados de Hersch, Elstein e Zimran (1994), que relataram maior sobrevida em pacientes cirúrgicos em relação aos pacientes clínicos. Uma possível explicação para o achado no presente estudo é a característica dos hospitais estudados, nos quais a maior parte das intervenções cirúrgicas tem caráter emergencial, aumentando a gravidade desse paciente encaminhado para o pós-operatório na UTI. Em UTIs cirúrgicas, onde as cirurgias eletivas são mais freqüentes, espera-se menor gravidade dos doentes.

O grupo que evoluiu para o óbito usou doses mais altas de noradrenalina, apresentou maior índice de APACHE II, recebeu mais freqüentemente suporte ventilatório artificial, tratamento hemodialítico e monitorização de PIA e usaram doses mais elevadas de dobutamina. Objetivando avaliar o peso de cada uma dessas variáveis em sinalizar o óbito dos pacientes, foi realizada análise multivariada (regressão logística). O modelo revelou que três destas variáveis estiveram independentemente associadas ao óbito dos pacientes com choque séptico: presença de insuficiência renal aguda, maior gravidade do paciente determinada pelo índice de APACHE II e maior pico de dose de noradrenalina. Conforme pôde ser visto na TAB. 18, pacientes com insuficiência renal aguda têm aproximadamente cinco vezes mais chance de ir à óbito que aqueles sem insuficiência renal aguda. O aumento de uma unidade no índice de APACHE II aumenta a chance de óbito em 1,05 vezes. O aumento de cinco unidades no índice de APACHE II eleva a chance de óbito em 5,25 vezes. O aumento de 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ no pico de dose de noradrenalina eleva a chance de óbito em 4,4 vezes.

6.3.8 FATORES ASSOCIADOS AO TEMPO ATÉ OCORRÊNCIA DO ÓBITO

Conforme visto anteriormente, a idade não teve associação com a mortalidade na UTI. Da mesma forma, a idade também não influenciou o tempo até o óbito do paciente com choque séptico. Observou-se, contudo, que o tempo até o óbito teve associação com uso de corticóide, índice de APACHE II, número de doenças associadas, dose de noradrenalina e insuficiência renal aguda.

Teoricamente, a idade avançada deveria aumentar o risco e abreviar o óbito do paciente. Este estudo não mostrou tal associação.

Já o emprego de corticóide influenciou o óbito do paciente. Não que seu emprego tenha reduzido o risco de óbito. Observou-se que pacientes que fizeram uso de corticóide tiveram a mesma mortalidade na UTI daqueles que não o fizeram, porém permaneceram mais tempo na UTI até o óbito, ou seja, o emprego de corticóide apenas retardou o óbito do paciente (HR = 1,88, p = 0,001).

Pacientes mais graves conforme avaliação pelo índice de APACHE II também faleceram mais precocemente, além de apresentarem taxa de mortalidade na UTI maior em relação àqueles menos graves conforme pôde ser observado anteriormente.

O número de doenças associadas influenciou o tempo até o óbito do paciente. Observou-se que pacientes com menor número de doenças associadas faleceram mais rápido que aqueles com maior número de doenças associadas. Tal achado foi inesperado, assim como a falta de associação entre número de doenças associadas e freqüência do óbito conforme foi visto anteriormente. Era de se esperar que pacientes com maior número de doenças associadas e, conseqüentemente, mais graves, apresentassem fragilidade orgânica com impacto maior no óbito, aumentando sua freqüência e precocidade.

A dose de noradrenalina teve impacto no tempo até o óbito do paciente. Pacientes que atingiram dose mais elevada tiveram óbito mais precoce.

Também a presença de insuficiência renal aguda contribuiu para menor tempo até o óbito do paciente. Efeito explicado pela elevada mortalidade na UTI associada a esta complicação conforme visto anteriormente, aumentando a gravidade do paciente com choque séptico.

A análise multivariada mostrou que os fatores que se associaram de forma independente ao óbito mais precoce do paciente foram: não empregar corticóide, dose mais elevada de noradrenalina e menor número de doenças associadas.

Insuficiência renal aguda e maior índice de APACHE II estiveram relacionados ao óbito mais precoce, mas não se mostraram independentemente associados a esse evento, mas sim atrelados a outras variáveis, como emprego de corticóide, dose mais elevada de noradrenalina e número de doenças associadas.

6.3.9 VALOR PREDITIVO DA DOSE DE NORADRENALINA COMO MARCADOR DE MORTALIDADE DE PACIENTES COM CHOQUE SÉPTICO

Com o objetivo de determinar um ponto de corte para a predição de óbito através da dose de noradrenalina, foi utilizada a curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*). Esta curva é um método gráfico que relaciona os valores de sensibilidade e especificidade dos testes. Inicialmente selecionam-se vários pontos de corte e determinam-se esses valores. A seguir, grafa-se a sensibilidade como função da especificidade.

Através da análise da curva ROC, pôde-se constatar a evolução para óbito de todos os pacientes que fizeram uso de dose elevada de noradrenalina (acima de 2,37 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$).

Conforme o critério no qual o melhor ponto de corte deve ser aquele com maior soma entre sensibilidade e especificidade, o valor escolhido da dose de noradrenalina foi de 0,785 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Assim, doses de noradrenalina superiores a esse valor é preditora para o óbito, com 76,4% de sensibilidade e 72,2% de especificidade. Interpreta-se, portanto, que 76,4% dos pacientes que faleceram usaram noradrenalina com pico de dose acima de 0,785 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Por outro lado, 72,2% dos pacientes que sobreviveram receberam noradrenalina com pico de dose abaixo de 0,785 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Entre os pacientes que morreram apenas 23,6% receberam noradrenalina menor que 0,785 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ e apenas 27,8% dos pacientes que sobreviveram receberam noradrenalina maior que 0,785 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$.

A curva ROC (GRAF. 12) para sensibilidade e especificidade do pico de dose de noradrenalina em identificar os pacientes sobreviventes ou não sobreviventes revela alto poder de predição desta variável. Isso pode ser comprovado pelo valor da área abaixo da curva ROC, que foi bastante elevado (área = 0,804 – IC = 0,756 a 0,855).

Entretanto, a escolha do ponto de corte deve ficar a critério do pesquisador, de acordo com os melhores níveis de sensibilidade e especificidade desejados. A TAB. 21 mostra todos os possíveis pontos de corte para a dose de noradrenalina, com suas respectivas sensibilidade e especificidade para ocorrência do óbito.

Levando-se em conta os achados deste estudo, o valor preditivo positivo e o valor preditivo negativo para a dose de noradrenalina (corte = 0,785 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)

em prever o óbito do paciente foram 85,9% e 58,0%, respectivamente. Se analisados em relação à sensibilidade e especificidade, os valores de predição são características de maior interesse para o médico que procura determinar o diagnóstico ou, no caso deste estudo, o prognóstico do paciente. Entretanto, a extrapolação destes valores é limitada pela diferença nas expectativas de óbitos entre populações distintas.

Foi interessante observar que parcela considerável (22,5%) dos pacientes com choque séptico recebeu noradrenalina acima do valor de corte (2,37 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), com mortalidade na UTI de 100%. Alguns chegaram a receber doses de noradrenalina altíssimas, atingindo até a 14,53 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$.

Portanto, a necessidade de usar mais de 0,785 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ de noradrenalina para manter a pressão arterial sinalizou prognóstico desfavorável, enquanto ultrapassar 2,37 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ não trouxe vantagens aos pacientes, prolongando o sofrimento e a estada na UTI, com custos adicionais que não reverteram em benefício.

6.4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A mortalidade e a morbidade relacionadas à falência orgânica múltipla, desfecho freqüente de pacientes sépticos, permanece elevada apesar da melhora na assistência a pacientes admitidos em UTI. Várias drogas novas e caras têm sido testadas no tratamento do choque séptico. Entretanto, expansão volêmica, emprego de agentes vasopressores, ventilação artificial, monitorização hemodinâmica e terapia antimicrobiana se sustentam como medidas fundamentais no tratamento de suporte desses doentes.

Embora muitos estudos tenham comparado os efeitos da infusão de diferentes catecolaminas ou combinação dessas no tratamento do choque séptico, poucos deles exploraram a relação entre dose infundida de amina vasoativa e o desfecho do paciente. A dose de agentes vasopressores no choque séptico deve ser a mais baixa, suficiente para manter pressão de perfusão tecidual.

Os achados deste estudo podem ter conduzido à definição do termo “dose elevada de noradrenalina”. Sugere-se que o nível de dose elevada esteja em torno de 2,37 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, valor de corte que separou indivíduos com alguma sobrevida daqueles com 100% de mortalidade na UTI. Entretanto, o estudo

não pôde verificar o motivo pelo qual a dose elevada de noradrenalina esteve associada a 100% de mortalidade na UTI. É provável que óbito seja o desfecho conseqüente à gravidade inerente ao paciente, e não relacionado ao tratamento demandado. Porém, não se pode afastar a possibilidade de desequilíbrio ainda maior da homeostase ocasionado pelo elevado nível de catecolaminas circulantes, comprometendo a função cardíaca e a perfusão em órgãos vitais, devido à redistribuição do fluxo sanguíneo.

Situações de estresse com elevação de catecolaminas podem ser causa de disfunção ventricular transitória, conforme descrito para uma nova entidade denominada miocardiopatia adrenérgica (SOUSA *et al.*, 2004). Entretanto, não foi encontrado, na literatura, associação entre o emprego de elevadas doses de vasopressores com disfunção miocárdica.

O fígado é um órgão-alvo no choque séptico, contribuindo para a falência orgânica múltipla. Sua disfunção, muitas vezes, define o mau prognóstico nestes pacientes. Aninat *et al.* (2008) mostraram, em estudo realizado com células hepáticas humanas *in vitro*, que as catecolaminas podem modular a resposta inflamatória induzida pelos lipopolissacárides. Algumas catecolaminas podem induzir resposta inflamatória e exacerbar a disfunção hepática presente em pacientes com sepse. Drogas alternativas como vasopressina, por não apresentarem este efeito, devem ser mais bem investigadas (ANINAT *et al.*, 2008).

Vários fatores estão associados ao desfecho desfavorável em pacientes com choque séptico: doenças associadas, sítio de infecção, neutropenia e antibioticoterapia inadequada. O presente estudo indica que a dose de noradrenalina empregada também possa ser considerada fator preditor de mortalidade na UTI nesses pacientes.

Talvez melhor monitorização, com emprego de tonometria intestinal e medida do fluxo sanguíneo por döppler a laser possam ser usados como guia para titular a dose de noradrenalina. A excessiva mortalidade na UTI naqueles pacientes que usaram dose mais elevada de noradrenalina pode ser parcialmente explicada por não se dispor de meios de verificação de perfusão regional nos pacientes estudados. É verdade que a própria condição clínica daquele paciente mais grave poderia se mostrar refratária ao tratamento. Contudo, em alguns pacientes, os efeitos deletérios, como

excessiva vasoconstrição e prejuízo no fluxo sanguíneo regional, poderiam ter sobrepujado os efeitos benéficos da melhora na pressão arterial.

Um efeito dose-resposta pode determinar o limite entre benefício e efeito deletério da noradrenalina na perfusão regional em pacientes com choque séptico. Sob esse viés, seria possível pensar em efeitos diferenciados da noradrenalina no sistema vascular conforme a dose, assim como foi classicamente proposto para dopamina. Ou seja, em doses mais baixas, a noradrenalina teria efeito predominantemente α , mas também β -adrenérgico, a ponto de preservar a circulação esplâncnica. Já em doses elevadas, o efeito alfa seria absolutamente preponderante a ponto de reduzir a perfusão esplâncnica, provocando baixa perfusão em órgãos como fígado e intestino. Esse questionamento não foi encontrado na literatura e deve ser investigado.

Tendo em vista os elevados custos relacionados à terapia intensiva, faz-se necessário buscar informações a respeito dos benefícios reais dessa modalidade terapêutica para pacientes críticos. Essas informações poderiam permitir a seleção dos pacientes a serem submetidos aos recursos da UTI. Os recursos disponíveis na UTI devem ser empregados para aqueles pacientes que têm expectativa de recuperação significativa. Embora a terapia intensiva objetive salvar vidas, alguns pacientes não sobrevivem, e entre os sobreviventes, outros tantos permanecem com incapacidade física e mental.

A limitação de esforço terapêutico é medida polêmica. Não existe ainda estratégia objetiva que melhor defina o prognóstico, capaz de orientar decisões, de forma individualizada, no sentido de se continuar ou suspender intervenções terapêuticas. Observando-se a dificuldade encontrada pela ciência em prever a real eficácia de determinada terapia, é possível prever que a própria sociedade encontre mais facilmente meios para limitar os cuidados em pacientes críticos. Os desejos de pacientes e familiares devem ser respeitados ao se definir os cuidados a serem empregados. Os sistemas de escores de gravidade podem subsidiar a discussão e incrementar os argumentos para que, aliados a outros preditores de prognóstico, médicos e familiares possam decidir sobre o nível de terapia a ser instituída em pacientes críticos com choque séptico.

7 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Selecionaram-se casos de pacientes em uso de noradrenalina e portadores de choque séptico. É possível que os dados não possam ser extrapolados para pacientes com outras formas de choque (cardiogênico, SIRS sem infecção associada, etc.). Da mesma forma, pacientes vítimas de politraumatismos, freqüentemente jovens, têm elevada incidência do chamado “choque estéril”, o equivalente à definição de choque séptico, mas sem infecção documentada. Não é possível extrapolar os resultados do estudo para esses pacientes.

A amostra estudada teve pequena representatividade de pacientes cirúrgicos e vítimas de traumas, o que dificulta a utilização dos resultados para esse grupo de pacientes.

Não se avaliou também a antibioticoterapia empregada, o agente microbiano isolado em culturas e o tempo decorrido entre o diagnóstico de infecção e a introdução de antibióticos. Tratamentos precoces e com cobertura para o agente causal podem implicar em melhor prognóstico. A virulência do germe, se de origem comunitária ou hospitalar, pode influenciar o prognóstico do paciente.

Não foi registrado o tempo decorrido entre a admissão na UTI e o diagnóstico de choque séptico. Esta variável pode influenciar o ajuste proporcionado pelo APACHE II da gravidade clínica do paciente no momento em que tem a sepse diagnosticada; quanto mais afastado o evento de sepse estiver do momento da admissão na UTI, é esperado que menor seja a utilidade da avaliação do APACHE II, que foi calculado na admissão na UTI.

Tratando-se de estudo observacional, não houve interferência nas condutas dos serviços. Embora não tenham ocorrido diferenças significativas na mortalidade na UTI entre os diferentes serviços, a falta de conduta padronizada, que poderia comprometer seus resultados, tornou-se vantagem ao permitir a avaliação de benefícios entre as diferentes abordagens.

Não havia protocolo específico para realização de exames laboratoriais necessários para cálculo exato do índice de APACHE II. As variáveis para cálculo do APACHE II foram coletadas do prontuário dos pacientes. Isso pode ter acarretado diminuição da qualidade da informação. A falta de

mensuração de algumas variáveis pode ter subestimado o escore em alguns pacientes, dificultando sua correlação com a gravidade.

Outra dificuldade do estudo foi estabelecer, com segurança, o sítio de infecção, assim como atribuir a este sítio relação causa-efeito na deflagração do choque séptico. No estudo, o sítio infeccioso foi determinado a partir de registros do prontuário, conforme interpretação clínica da equipe responsável pelo paciente. Esse método tem conotação subjetiva e validação questionável. Porém, aproxima a metodologia científica da prática médica e já foi empregado em outras importantes publicações científicas.

A ocorrência de variabilidade em relação ao fármaco noradrenalina é esperada. Diferenças na concentração da substância nas várias apresentações comerciais de diferentes laboratórios modificam sua bioequivalência. Não foi verificado o controle de qualidade na produção deste medicamento. É provável que os hospitais tenham empregado noradrenalina fornecida por laboratórios distintos. Estas questões não foram contempladas no estudo, podendo interferir na verificação da relação dose-efeito.

Para a definição de choque séptico, faz-se necessária expansão volêmica adequada, a qual pode não ser totalmente eficaz sem monitorização hemodinâmica mais agressiva, o que não é rotina entre os serviços pesquisados. Como vantagem, isso permitiu avaliar os benefícios desta conduta.

A análise mais importante esteve relacionada às doses empregadas de noradrenalina. Foi limitação desse estudo a falta de protocolo definido de manejo da noradrenalina, critérios para sua introdução e para modificação das doses.

Não foi possível a instituição de padronização relativa à monitorização. Inexistia protocolo para adequação de volemia e para o emprego de dispositivos de monitorização hemodinâmica. Os serviços envolvidos no estudo não empregaram alguns dispositivos úteis na condução de pacientes com choque séptico, como tonometria gástrica e döppler esofagiano. Também a dosagem seriada de lactato não fazia parte do protocolo de atendimento da maioria dos serviços analisados.

Observou-se diversidade de condutas em relação à monitorização de PVC, PIA e de emprego de cateter de artéria pulmonar. Mesmo porque esta

questão ainda é um tanto quanto controversa na literatura, em especial o papel do cateter de artéria pulmonar no choque séptico. A saturação venosa central tem sido empregada, na maioria dos serviços, para ajustar a volemia do paciente séptico e da infusão de drogas vasoativas, mas tal variável não foi controlada neste estudo.

A falta de protocolo para o tratamento dos pacientes, em especial levando em conta as recomendações atuais do “Surviving Sepsis Campaign”, pode ter comprometido alguns resultados do estudo. Não foi possível avaliar, de forma mais precisa, o papel do emprego de dobutamina e de corticosteróides na evolução dos doentes. Também não se observou protocolo que contemplasse o emprego de proteína C ativada nos doentes sépticos.

Os pacientes que receberam doses mais elevadas de dobutamina tiveram maior mortalidade na UTI. É provável que os pacientes mais graves tenham recebido dose mais elevada de dobutamina. O ajuste da dose deste medicamento não seguiu protocolo específico, dificultando a interpretação de tal correlação.

O principal desfecho avaliado no estudo foi a mortalidade hospitalar. Sabe-se que a verificação da eficácia de determinado tratamento deve englobar a sobrevida e a qualidade de vida após a alta hospitalar. Este estudo não teve como objetivo avaliar essas variáveis.

8 CONCLUSÕES

8.1 A mediana de idade foi de 64 anos e 55,4% eram homens. Houve predomínio de pacientes clínicos (75,1%).

8.2 Noradrenalina foi empregada por um a 43 dias, com pico de dose entre 0,04 - 14,53 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ mantido por uma a 114 horas.

8.3.1 A dose de noradrenalina é determinada pela gravidade do choque e sinalizou o óbito, sendo que todos que receberam dose acima de 2,37 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (22,5% dos pacientes) faleceram ainda na UTI.

8.3.2 Observou-se relação entre pico de dose de noradrenalina e mortalidade na UTI em pacientes com choque séptico, sendo o pico de dose de noradrenalina um marcador para óbito nesses pacientes. A dose mediana dos pacientes que sobreviveram foi 0,53 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, enquanto a dose mediana daqueles que faleceram foi 1,80 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ($p < 0,001$).

8.4.1 A mortalidade dos pacientes com choque séptico que usaram noradrenalina foi elevada: 68,9% dos pacientes faleceram na UTI, outros 5,9% faleceram antes da alta hospitalar, de modo que apenas 25,3% receberam alta hospitalar.

8.4.2 Não se observou associação da dose de noradrenalina utilizada na UTI com complicações ou mortalidade após a alta da UTI, antes da alta hospitalar.

8.5 O tempo de uso de noradrenalina associou-se à maior prevalência de insuficiência renal aguda, maior frequência de emprego de hemodiálise, PVC, cateter de artéria pulmonar, ventilação artificial, midazolam, fentanil e maior volume de infusão de cristalóides. Também se associou com uso mais prolongado de dobutamina, PVC, PIA, cateter de artéria pulmonar, hemodiálise e ventilação artificial.

8.6.1 O aumento da dose de noradrenalina não se relacionou com maior ocorrência de insuficiência renal aguda.

8.6.2 Além da associação com maior mortalidade na UTI, o emprego de doses mais elevadas de noradrenalina esteve também associado ao emprego de dobutamina em doses mais elevadas e por tempo maior, maior frequência de uso de PIA, cateter de artéria pulmonar, ventilação artificial, dobutamina, midazolam,

a maior índice de APACHE II e a menor tempo de uso de PVC e de ventilação artificial.

8.7.1 Além da associação com o pico de dose de noradrenalina empregada, a mortalidade na UTI dos pacientes com choque séptico também esteve associada ao desenvolvimento de insuficiência renal aguda, emprego de hemodiálise, PIA e ventilação artificial, maior índice de APACHE II e maior dose de dobutamina.

8.7.2 A mortalidade na UTI dos pacientes com choque séptico que usaram noradrenalina não esteve associada ao hospital participante, sítio de infecção, emprego de monitorização hemodinâmica, volume utilizado na expansão volêmica, uso de corticosteróides, número de doenças associadas e idade.

8.7.3 As variáveis que se associaram de forma independente ao óbito dos pacientes foram: insuficiência renal aguda (aumenta a chance de óbito em cinco vezes), índice de APACHE II (aumenta a chance de óbito em 5,25 vezes para cada aumento de cinco pontos) e pico de dose de noradrenalina (aumenta a chance de óbito em 4,4 vezes para cada aumento de 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ na dose de noradrenalina).

8.8 Pacientes com menor número de doenças associadas, que não receberam corticóide e que usaram doses mais elevadas de noradrenalina tiveram óbito mais precoce na UTI.

8.9.1 A dose de noradrenalina comportou-se como um bom marcador para a mortalidade na UTI em pacientes com choque séptico. Quando acima de 0,785 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ sinalizou prognóstico desfavorável, enquanto ao ultrapassar 2,37 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ não trouxe benefícios, pois a mortalidade na UTI foi de 100%.

8.9.2 Estabeleceu-se 2,37 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ como o valor de corte que caracteriza dose elevada de noradrenalina, não definida na literatura. Todos os pacientes que receberam dose maior vieram a falecer.

9 PROPOSIÇÕES

- Determinar, em ensaio clínico controlado, os fatores relacionados à maior mortalidade em pacientes com choque séptico tratados com noradrenalina.
- Estudar, em ensaio clínico controlado, o emprego de monitorização de variáveis hemodinâmicas e respiratórias, assim como a utilização de dispositivos de monitorização de perfusão tecidual em pacientes com sepse. Analisar o impacto dos agentes vasopressores em tais variáveis e sua relação com o desfecho de pacientes com choque séptico.
- Estudar, em ensaio clínico controlado, a padronização de conduta na expansão volêmica de pacientes com choque séptico. Analisar a associação de tal medida com o emprego de agentes vasopressores, sua relação com a monitorização, e o impacto no desfecho dos pacientes.
- Testar a hipótese de que pacientes portadores de choque não séptico, como choque cardiogênico, choque neurogênico e com SIRS grave por agressões não infecciosas, tenham melhor tolerância a doses elevadas de noradrenalina.
- Estudar, em pesquisa experimental randomizada, o impacto de outras drogas vasoativas na evolução de pacientes com choque séptico, como dopamina, associação de noradrenalina e vasopressina, metaraminol e o emprego de adrenalina em pacientes refratários.
- Estudar, em pesquisa experimental randomizada, o impacto do uso de corticosteróides e da vasopressina na terapia de pacientes com choque séptico, em especial naqueles pacientes refratários a doses elevadas de noradrenalina.
- Verificar a morbidade e mortalidade de pacientes com choque séptico em longo prazo, após a alta hospitalar. Avaliar as complicações tardias de tratamentos agressivos, como o emprego de doses elevadas de agentes vasopressores por tempo prolongado, objetivando determinar a real eficácia da terapêutica.
- Avaliar a inclusão da variável dose de noradrenalina em modelos de escore prognóstico em pacientes com sepse.

- Estudar o papel da dose elevada de agentes vasopressores no fluxo sanguíneo regional, investigando seus efeitos deletérios, a variabilidade individual no efeito dose-resposta e sua relação com os desfechos diversos.
- Investigar os efeitos da noradrenalina em doses diversas sobre os receptores adrenérgicos do sistema vascular.
- Estudar o papel da tolerância à noradrenalina com o emprego de doses elevadas e por tempo prolongado no tratamento de pacientes com choque séptico, em analogia à tolerância à dobutamina em pacientes com insuficiência cardíaca.

REFERÊNCIAS

- ALBANÈSE, J. *et al.* Terlipressin or norepinephrine in hyperdynamic septic shock: a prospective, randomized study. *Critical Care Medicine*, v. 33, n. 9, p. 1897-902, Sept. 2005.
- AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS/SOCIETY OF CRITICAL CARE MEDICINE CONSENSUS CONFERENCE, 1991, Chicago. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest*, v. 101, n. 6, p. 1644-1655, June 1992.
- ANGUS, D. C. *et al.* Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Critical Care Medicine*, v. 29, n. 7, p. 1303-1310, July 2001.
- ANINAT, C. *et al.* Catecholamines induce an inflammatory response in human hepatocytes. *Critical Care Medicine*, v. 36, n. 3, p. 848-854, Mar. 2008.
- ANNANE, D. *et al.* Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: a randomised trial. *Lancet*, v. 370, n. 9588, p. 676-684, Aug. 2007.
- BALK, R. A. Optimum treatment of severe sepsis and septic shock: evidence in support of the recommendations. *Disease-a-Month*, v. 5, n. 4, p. 168-213, Apr. 2004.
- BENCHEKROUNE, S. *et al.* Diastolic arterial blood pressure: a reliable early predictor of survival in human septic shock. *The Journal of Trauma*, v. 64, n. 5, p. 1188-1195, May. 2008.
- BLAZEJEWSKI, S. *et al.* How is norepinephrine used in intensive care? A field study. *Therapie*, v. 62, n. 2, p. 143-149, Mar.-Apr. 2007.
- BOCHUD, P.; GLAUSER, M. P.; CALANDRA, T. Antibiotics in sepsis. *Intensive Care Medicine*, v. 27, s. 1, p. S33-S48, Feb. 2001.
- BONE, R.C.; SIBBALD, W. J.; SPRUNG, C. L. The ACCP-SCCM Consensus Conference on Sepsis and Organ Failure. *Chest*, v. 101, n. 6, p. 1481-1483, June 1992.
- BOURGOIN, A. *et al.* Increasing mean arterial pressure in patients with septic shock: effects on oxygen variables and renal function. *Critical Care Medicine*, v. 33, n. 4, p. 780-786, Apr. 2005.
- CASTELLA, X. *et al.* A comparison of severity of illness scoring systems for intensive care unit patients: results of a multicenter, multinational study. *Critical Care Medicine*, v. 23, n. 8, p. 1327-1335, Aug. 1995.
- CHANG, R. W. S. *et al.* Accuracy of decisions to withdraw therapy in critically ill patients: clinical judgment versus a computer model. *Critical Care Medicine*, v. 17, n. 11, p. 1091-1097, Nov. 1989.
- COOK, R. *et al.* Multiple Organ Dysfunction: baseline and serial component scores. *Critical Care Medicine*, v. 29, n. 11, p. 2046-2050, Nov. 2001.

DASTA, J. F. Norepinephrine in septic shock: renewed interest in a old drug. *DICP*, v. 24, n. 2, p. 153-156, Feb. 1990.

DE BACKER; VINCENT, J. L. Norepinephrine administration in septic shock: how much is enough? *Critical Care Medicine*, v. 30, n. 6, p. 1398-1399, June 2002.

DELLINGER, R. P. *et al.* Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Medicine*, v. 34, n. 1, p. 17-60, Jan. 2008.

DUENSER, M. W.; HASIBEDER, W. R. Dear vasopressin, where is your place in septic shock? *Critical Care*, v. 9, n. 2, p. 134-5, Apr. 2005.

EL SOLH, A. A. *et al.* Outcome of septic shock in older adults after implementation of the sepsis bundle. *Journal of the American Geriatrics Society*, v. 56, n. 2, p. 272-278, Feb. 2008.

FARAND, P. *et al.* Review article: organ perfusion/permeability-related effects of norepinephrine and vasopressin in sepsis. *Canadian Journal of Anesthesia*, v. 3, n. 9, p. 934-946, Sept. 2006.

FÉRY-LEMONNIER, E. *et al.* Evaluation of severity scoring systems in ICUs - translation, conversion and definition ambiguity as a source of inter-observer variability in APACHE II, SAPS and OSF. *Intensive Care Medicine*, v. 21, n. 4, p. 356-360, Apr. 1995.

FRANÇA, J. L.; VASCONCELLOS, A. C. *Manual para normalização de publicações técnico-científicas*. Belo Horizonte: Editora UFMG, 2008. 255 p.

FREITAS, F. G. R. *et al.* The impact of duration of organ dysfunction on the outcome of patients with severe sepsis and septic shock. *Clinics*, n. 64, p. 483-488, Maio 2008.

FRIES, M. *et al.* Levosimendan but not norepinephrine improves microvascular oxygenation during experimental septic shock. *Critical Care Medicine*, v. 36, n. 6, p. 1886-1891, June 2008.

GONZALES E. R.; KANNEWURF B. S.; HESS M. L. Inotropic therapy and the critically ill patient. In: SHOEMAKER, W. C. *et al.* *Textbook of critical care*. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 2000. p. 1123-1130.

GRADE working group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *British Medical Journal*, n. 328, p. 1490-1497, June 2004

GRIESDALE *et al.* Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data. *CMAJ*, v. 180, n. 8, p. 821-827. Apr. 2009.

GROSS, P. A. *et al.* Comparison of severity of illness indicators in an intensive care unit. *Archives of Internal Medicine*, v. 151, n. 11, p. 2201-2205, Nov. 1991.

GUÉRIN J. P. *et al.* Effects of dopamine and norepinephrine on systemic and hepatosplanchnic hemodynamics, oxygen exchange, and energy. *Shock*, v. 23, n. 1, p. 18-24, Jan. 2005.

HEBERT, P. C. *et al.* A simple multiple system organ failure scoring system predicts mortality of patients who have sepsis syndrome. *Chest*, v. 104, n. 7, p. 230-235, July 1993.

HERNANDEZ, G. *et al.* Management of septic shock with a norepinephrine-based haemodynamic algorithm. *Resuscitation*, v. 66, n. 1, p. 63-69, July 2005.

HERSCH, M.; ELSTEIN, D.; ZIMRAN, A. Use of the APACHE II severity score in an Israeli GICU. *Critical Care Medicine*, v. 30, n.11, p. 851-851, Nov. 1994.

HOFFMAN B. B.; LEFKOWITZ R. J. Catecolaminas, drogas simpaticomiméticas e antagonistas dos receptores adrenérgicos. In: HARDMAN, J. G. *et al.* *As bases farmacológicas da terapêutica*. Rio de Janeiro: Mc Graw-Hill, 2006. p. 146-182.

HOLMES, C. L. Vasoactive drugs in the intensive care unit. *Current Opinion in Critical Care*, v. 11, n, 5, p. 413-417, Oct. 2005.

HOTCHKISS, R. S.; KARL, I. E. The pathophysiology and treatment of sepsis. *The New England Journal of Medicine*, v. 348, n. 2, p. 138-150, Jan. 2003.

JIMENEZ E. J. Shock. In: CIVETTA, J. M.; TAYLOR, R. W.; KIRBY, R. R. *Critical Care*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997. p. 359-387.

KASINSKI, N. *et al.* Drogas vasoativas. In: KNOBEL, E. *Conduitas no paciente crítico*. São Paulo: Atheneu, 2006. p. 111-133.

KNAUSS, W. A. *et al.* APACHE - acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. *Critical Care Medicine*, v. 9, n. 8, p. 591-597, Aug. 1981.

KNAUSS, W. A. *et al.* APACHE II: a severity of disease classification system. *Critical Care Medicine*, v. 13, n. 10, p. 818-828, Oct. 1985.

KNAUSS, W. A. *et al.* The SUPPORT prognostic Model. *Annals of Internal Medicine*, v. 122, n. 3, p. 191-203, Feb. 1995.

KONOPAD, E. *et al.* Quality of life measures before and one year after admission to an intensive care unit. *Critical Care Medicine*, v. 23, n. 10, p. 1653-1659, Oct. 1995.

KREJCI, V.; HILTEBRAND, L. B.; SIGURDSSON G. H. Effects of epinephrine, norepinephrine, and phenylephrine on microcirculatory blood flow in the gastrointestinal tract in sepsis. *Critical Care Medicine*, v. 34, n. 5, p. 1456-1463, May 2006.

LANGE, M. *et al.* Hemodynamic effects of titrated norepinephrine in healthy versus endotoxemic sheep. *Journal of Endotoxin Research*, v. 13, n.1, p. 53-57, 2007.

LANGE, M; MORELLI, A.; WESTPHAL, M. Inhibition of potassium channels in critical illness. *Current Opinion in Anaesthesiology*, v. 21, n. 2, p. 105-110, Apr. 2008.

LAUZIER, F. *et al.* Vasopressin or norepinephrine in early hyperdynamic septic shock: a randomized clinical trial. *Intensive Care Medicine*, v. 32, n. 11, p. 1782-1789, Nov. 2006.

LE GALL, J-R. *et al.* Customized probability models for early severe sepsis in adult intensive care patients. *JAMA*, v. 273, n. 8, p. 644-650, Feb. 1995.

LEMESHOW, S. *et al.* A comparison of methods to predict mortality of intensive care unit patients. *Critical Care Medicine*, v. 15, n. 8, p. 715-722, Aug. 1987.

LEITE, A. S. *Morbi-mortalidade de pacientes com choque séptico tratados com doses elevadas de noradrenalina no Centro de Tratamento Intensivo do Hospital Militar de Minas Gerais*. Orientador: José Carlos Serufo. 2004. 155 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde – Infectologia e Medicina Tropical) – Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2004.

LEONE, M. *et al.* A reappraisal of isoproterenol in goal-directed therapy of septic shock. *Shock*, v. 26, n. 4, p. 353-357, Oct. 2006.

LEONE, M; MARTIN, C. Vasopressor use in septic shock: an update. *Current Opinion in Anaesthesiology*, v. 21, n. 2, p. 141-147, Apr. 2008.

LEVY, M. M. *et al.* International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Medicine*, v. 29, n. 4, p. 530-538, Apr. 2003.

LEVY, B. Bench-to-bedside review: Is there a place for epinephrine in septic shock? *Critical Care*, v. 9, n. 6, p. 561-565, 2005.

LEVY, B. *et al.* Cardiovascular response to dopamine and early prediction of outcome in septic shock: a prospective multiple-center study. *Critical Care Medicine*, v. 33, n. 10, p. 2172-2177, Oct. 2005.

LIN, I. Y. *et al.* Low plasma vasopressin/norepinephrine ratio predicts septic shock. *American Journal of Emergency Medicine*, v. 23, n. 6, p. 718-724, Oct. 2005.

LLEWELYN, M.; COHEN, J. Diagnosis of infection in sepsis. *Intensive Care Medicine*, v. 27, s. 1, p. S10-S33, Feb. 2001.

LUCAS, C. E. A. A new look at dopamine and norepinephrine for hyperdynamic septic shock. *Chest*, v. 105, n. 1, p. 7-8, Jan. 1994.

MARIK, P. E. Renal dose norepinephrine! *Chest*, v. 126, n. 2, p. 335-337, Aug. 2004.

MARSHALL, J. C. *et al.* Multiple Organ Dysfunction Score: A reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Critical Care Medicine*, v. 23, n. 10, p. 1638-1652, Oct. 1995.

MARTIN, C. *et al.* Norepinephrine or dopamine for the treatment of hyperdynamic septic shock? *Chest*, v. 103, n. 6, p. 1826-1831, June 1993.

MARTIN, C. *et al.* Effects of norepinephrine plus dobutamine or norepinephrine alone on left ventricular performance of septic shock patients. *Critical Care Medicine*, v. 27, n. 9, p. 1708-1713, Sept. 1999.

MARTIN, C. *et al.* Effect of norepinephrine on the outcome of septic shock. *Critical Care Medicine*, v. 28, n. 8, p. 2758-2765, Aug. 2000.

MICEK, S. T. *et al.* Addition of vasopressin to norepinephrine as independent predictor of mortality in patients with refractory septic shock: an observational study. *Surgical Infections*, v. 8, n. 2, p. 189-200, Apr. 2007.

MONNET, X. *et al.* Rapid and beneficial hemodynamic effects of activated protein C in septic shock patients. *Intensive Care Medicine*, v. 31, n. 11, p. 1573-1576, Nov. 2005.

MORIMATSU, H. *et al.* Early and exclusive use of norepinephrine in septic shock. *Resuscitation*, v. 62, n. 2, p. 249-254, Aug. 2004.

MUCKART, D. J.; BHAGWANJEE, S. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference. definitions of the systemic inflammatory response syndrome and allied disorders in relation to critically injured patients. *Critical Care Medicine*, v. 25, n. 11, p. 1789-1795, Nov. 1997.

NATALINI, G. *et al.* Norepinephrine and metaraminol in septic shock: a comparison of the hemodynamic effects. *Intensive Care Medicine*, v. 31, n. 5, p. 634-637, May. 2005.

NICE-SUGAR (The NICE-SUGAR Study Investigators). Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *The New England Journal of Medicine*, v. 360, n. 13, p. 1283-1297, Mar. 2009

NISKANEN, M. *et al.* Five-year survival after intensive care - comparison of 12.180 patients with the general population. *Critical Care Medicine*, v. 24, n. 12, p. 1962-1967, dec. 1996.

OLIVEIRA, M. M. O. *et al.* Influência da noradrenalina na mortalidade dos idosos com choque séptico / Norepinephrine influence on mortality in elderly with septic shock. *Rev. SOCERJ*, v. 18, n. 3, p. 254-260, Maio-Junho 2005

PARKER M. M.; FINK M. P. Septic Shock. In: IRWIN, R. S.; RIPPE, J. M. *Intensive Care Medicine*. Boston: Lithe, Brown and Company, 2003. p. 1886-1899.

PATEL, G. P.; BALK, R. A. Choice of vasopressor in septic shock: does it matter? *Critical Care*, v. 11, n. 6, p. 174, 2007.

PÓVOA, P. R. *et al.* Influence of vasopressor agent in septic shock mortality. Results from the Portuguese Community-acquired Sepsis Study (SACiUCI study). *Critical Care Medicine*, v. 37, n. 2, p. 736-740, Feb. 2009.

REDL-WENZL, E. M. *et al.* The effects of norepinephrine on hemodynamics and renal function in severe septic shock states. *Intensive Care Medicine*, v. 19, n. 2, p. 151-154, Feb. 1994.

REINHART, K.; SAKKA, S. G.; MEIER-HELLMANN, A. Haemodynamic management of a patient with septic shock. *European Journal of Anaesthesiology*, v. 17, p. 6-17. 2000.

RIVERS, E. *et al.* Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *The New England Journal of Medicine*, v. 345, n. 8, p. 1368-1377, Nov. 2001.

ROGERS, J.; FULLER, H. D. Use of daily Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II scores to predict individual patient survival rate. *Critical Care Medicine*, v. 22, n. 9, p. 1402-1405, Sept. 1994.

ROWAN, K. M. *et al.* Intensive Care Society's Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE II) study in Britain and Ireland: A prospective, multicenter, cohort study comparing two methods for predicting outcome for adult intensive care patients. *Critical Care Medicine*, v. 22, n. 9, p. 1392-1401, Sept. 1994.

RUDIS, M. I.; BASHA, M. A.; ZAROWITZ, B. J. Is it time to reposition vasopressors and inotropes in sepsis? *Critical Care Medicine*, v. 24, n. 3, p. 525-537, Mar. 1996.

RUSSELL, J. A. *et al.* Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *The New England Journal of Medicine*, v. 358, n.9, p. 877-887, Feb. 2008.

RUSSELL, J. A. The current management of septic shock. *Minerva Med*, v. 99, n. 5, p. 431-458, Oct. 2008.

SALES JÚNIOR, J. A. L. *et al.* Sepsis Brasil: estudo epidemiológico da sepsis em unidades de terapia intensiva brasileiras. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, v. 18, n. 1, p. 9-17, Janeiro-Março 2006.

SALGADO, D. R.; VERDEAL, J. C.; ROCCO, J. R. Adrenal function testing in patients with septic shock. *Critical Care*, v. 10, n. 5, p. 149, 2006.

SCHALLER, G. *et al.* Effects of N-acetylcysteine against systemic and renal hemodynamic effects of endotoxin in healthy humans. *Critical Care Medicine*, v. 35, n. 8, p. 1869-75, Aug. 2007.

SCHEREUDER, W. O. *et al.* Effect of dopamine vs norepinephrine in septic shock. Emphasis on right ventricular performance. *Chest*, v. 95, n. 6, p. 1282-1288, June 1989.

SCHOENBERG, M. H.; WEISS, M.; RADERMACHER, P. Outcome of patients with sepsis and septic shock after ICU treatment. *Langenbeck's Archives of Surgery*, v. 383, p. 44-48, 1998.

SICIGNANO, A. *et al.* The influence of length of stay in the ICU on power of discrimination of a multipurpose severity score (SAPS). *Intensive Care Medicine*, v. 22, n. 10, p. 1048-1051, Oct. 1996.

SOUSA, J. M. A. *et al.* Síndrome da disfunção apical reversível (Takotsubo). *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 84, n. 4, p. 340-342, Abril 2005.

SPRUNG *et al.* Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *The New England Journal of Medicine*, v. 358, n. 2, p. 111-124, Jan. 2008.

TREGGIARI, M. M. *et al.* Effect of increasing norepinephrine dosage on regional blood flow in a porcine model of endotoxin shock. *Critical Care Medicine*, v. 30, n. 6, p. 1334-1339, June 2002.

VAN DEN BERGHE, G. *et al.* Intensive insulin therapy in critically ill patients. *The New England Journal of Medicine*, n. 345, p. 1359-1367, 2001.

VINCENT, J-L. Dear SIRS, I'm sorry to say that I don't like you... *Critical Care Medicine*, v. 25, n. 2, p. 372-374, Feb. 1997.

VINCENT, J-L. Steroids in sepsis: another swing of the pendulum in our clinical trials. *Critical Care*, v. 12, n. 2, p. 426, Apr. 2008.

WHEELER, A. P.; BERNARD, G. R. Treating patients with severe sepsis. *The New England Journal of Medicine*, v. 340, n. 3, p. 207-214, Jan. 1999.

VARPULA, M. *et al.* Mixed venous oxygen saturation cannot be estimated by central venous oxygen saturation in septic shock. *Intensive Care Medicine*, v. 32, n. 9, p. 1336-1343, Sept. 2006.

APÊNDICES

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO:**TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS-INFORMADO, CONFORME ARTIGOS 10 E 11 DA RESOLUÇÃO NÚMERO 1 DE 13/06/1988 DO CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE.**

Informações aos pacientes, familiares ou responsáveis, quanto aos objetivos do estudo e sobre a importância de se acompanhar a evolução de pacientes com choque séptico tratados em Unidades de Terapia Intensiva.

- Os participantes não serão submetidos a nenhum procedimento adicional em função do estudo em pauta. O tratamento e exames complementares a serem realizados serão aqueles já habituais do Hospital, conforme protocolo próprio de cada Instituição.
- Os resultados do estudo serão sigilosos e divulgados apenas em veículos científicos, sem a identificação dos pacientes e Hospitais envolvidos.

Declaro que fui suficientemente informado(a) a respeito dos objetivos do estudo.

Declaro ainda, que concordo em participar da investigação, e que não recebi qualquer tipo de pressão para que isto ocorresse e que os custos dos exames eventualmente necessários não serão de minha responsabilidade.

Estou ciente de que tenho a liberdade de desistir, a qualquer momento, de colaborar voluntariamente com o estudo em curso e que não receberei qualquer pagamento pela minha colaboração voluntária.

Belo Horizonte, ____ de _____ de 200__.

Nome do paciente

Assinatura do paciente ou responsável

Nº. CI: _____

NOME: _____

RELAÇÃO COM O PACIENTE: _____

ENDEREÇO DO PACIENTE: _____

TELEFONES DE CONTATO: _____

APÊNDICE B – PROTOCOLO DE COLETA DE DADOS

PROTOCOLO DE COLETA DE DADOS - FASE HOSPITALAR

HOSPITAL: _____

NOME: _____

1- NÚMERO: _____

2- REGISTRO: _____

3- SEXO: ____ M(1) ____ F(2)

4- IDADE: _____ anos.

5- **DOENÇAS DE BASE:**

DOENÇAS DE BASE:	
1	ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL
2	AIDS
3	ALCOOLISMO
4	ARTRITE REUMATÓIDE
5	DEMENCIA CEREBRAL
6	DIABETES
7	DPOC
8	HIPERTENSAO
9	HIPOTIREOIDISMO
10	INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA
11	INSUFICIENCIA CORONARIANA
12	INSUFICIENCIA RENAL CRONICA
13	INSUFICIÊNCIA VASCULAR PERIFÉRICA
14	NEOPLASIA MALIGNA
15	OUTROS: _____

6- Data da Internação Hospitalar: ____/____/____

7- Data da Internação na UTI: ____/____/____ HORA: ____:____

8- Data da Alta da UTI: ____/____/____ HORA: ____:____

9- Data da Alta Hospitalar: ____/____/____

10- Hemodiálise : ____ Sim (1) ____ Não (2)

11- Data do Início: ____/____/____

12- Data do término: ____/____/____

INVASÃO:

13- Cateter Venoso Central 1: ____ Sim (1) ____ Não (2)

14- Instalação: ____/____/____

15- Retirada: ____/____/____

16- Cateter Venoso Central 2: ____ Sim (1) ____ Não (2)

17- Instalação: ____/____/____

18- Retirada: ____/____/____

19- Pressão Intra-Arteria (Pia) 1: ____ Sim (1) ____ Não (2)

20- Instalação: ____/____/____

21- Retirada: ____/____/____

22- Pressão Intra-Arterial(Pia)2: ____ Sim (1) ____ Não (2)

23- Instalação: ____/____/____

24- Retirada: ____/____/____

25- Cateter de artéria pulmonar 1: ____ Sim (1) ____ Não (2)

26- Instalação: ____/____/____

27- Retirada: ____/____/____

28- Cateter de artéria pulmonar 2: ____ Sim (1) ____ Não (2)

29- Instalação: ____/____/____

30- Retirada: ____/____/____

31- Ventilação Artificial 1: ____ Sim (1) ____ Não (2)

32- Instalação: ____/____/____

33- Retirada: ____/____/____

34- Ventilação Artificial 2: ____ Sim (1) ____ Não (2)

35- Instalação: ____/____/____

36- Retirada: ____/____/____

1 _____
2 _____
3 _____
4 _____
5 _____
6 ____/____/____
7 ____/____/____
8 ____/____/____
9 ____/____/____
10 _____
11 ____/____/____
12 ____/____/____
13 _____
14 ____/____/____
15 ____/____/____
16 _____
17 ____/____/____
18 ____/____/____
19 _____
20 ____/____/____
21 ____/____/____
22 _____
23 ____/____/____
24 ____/____/____
25 _____
26 ____/____/____
27 ____/____/____
28 _____
29 ____/____/____
30 ____/____/____
31 _____
32 ____/____/____
33 ____/____/____
34 _____
35 ____/____/____
36 ____/____/____
37 _____
38 _____
39 _____
40 _____
41 _____
42 _____
43 _____
44 _____
45 _____
46 _____
47 _____
48 _____
49 _____
50 _____
51 _____
52 _____
53 _____
54 _____
55 _____
56 _____
57 _____
58 _____
59 _____
60 _____

ÍNDICE DE APACHE II NA ADMISSÃO: TOTAL = _____

- 37- Temperatura axilar: _____ °C
 38- PA média: _____ mmHg
 39- FC: _____ bpm
 40- FR: _____ irpm
 41- FiO2: _____ %
 42- PaO2: _____ mmHg
 43- PaCO2: _____ mmHg
 44- PH arterial: _____
 45- Sódio sérico: _____ mMol/l
 46- Potássio sérico: _____ mMol/l
 47- Creatinina Sérica: _____ mg/dl
 48- Hematócrito: _____ %
 49- Leucócitos totais: _____ / mL
 50- Escala de coma de Glasgow: _____
 51- Pós-operatório de cirurgia eletiva: ___ sim(1) ___ não(2)
 52- Cirurgia de urgência: ___ sim(1) ___ não(2)
 53- Insuficiência renal crônica: ___ sim(1) ___ não(2)
 54- Presença de insuficiência orgânica grave ou imunossupressão *: ___ sim(1) ___ não(2)
 55- MOTIVO DA INTERNAÇÃO EM UTI: _____
 56- DESFECHO NA UTI : ___ óbito(1) ___ alta(2) ___ transferência para outra UTI (3) Causa mortis: _____
 57- DESFECHO NO HOSPITAL : ___ óbito(1) ___ alta(2) ___ transferência para outro hospital(3) Causa mortis: _____
 58- COMPLICAÇÃO APÓS ALTA DA UTI **: _____
 59- Estatura (cm): _____
 60- Provável sítio da Sepsis

0	ABDOMINAL
1	PELE E PARTES MOLES
2	PULMONAR
3	URINARIO
4	AUSÊNCIA DE INFECÇÃO
5	DESCONHECIDO
6	OUTRO

CARACTERIZAÇÃO DO CHOQUE SÉPTICO NO MOMENTO DE SEU DIAGNÓSTICO:

	Temperatura corporal maior que 38° C ou menor que 36° C .
	Frequência cardíaca maior que 90 bpm.
	Taquipnéia com frequência respiratória maior que 20 irpm ou PaCO2 < 32 mmHg ou estar em ventilação artificial
	Leucocitose maior que 12.000 ou leucopenia menor que 4.000 ou desvio para esquerda (mais de 10% de neutrófilos imaturos).

EVOLUÇÃO DA CREATININA SÉRICA:

DIA DE UTI	VALOR (mg/dl)	DIA DE UTI	VALOR (mg/dl)	DIA DE UTI	VALOR (mg/dl)
1		11		21	
2		12		22	
3		13		23	
4		14		24	
5		15		25	
6		16		26	
7		17		27	
8		18		28	
9		19		29	
10		20		30	

EMPREGO DE CORTICÓIDE: ____ SIM ____ NÃO ____ HIDROCORTISONA ____ METILPREDNISOLONA ____ DEXAMETASONA ____ OUTRO: _____ DOSE: _____ mg /dia DATA DO INÍCIO: _____ / _____ / _____ DATA DA SUSPENSÃO: _____ / _____ / _____

Este caso deve ser excluído porque o paciente usou noradrenalina para:

- Choque Exclusivamente Cardiogênico.
 Choque Exclusivamente Hipovolêmico.
 Choque Exclusivamente Neurogênico.
 Outro Motivo: _____

OBSERVAÇÕES:

* insuficiência orgânica grave:

- hepática: cirrose, hipertensão portal, insuficiência hepática, encefalopatia, coma hepático.
- Cardiovascular: classe IV de NYHA.
- Respiratório: DPOC com dispnéia aos mínimos esforços, hipóxia crônica, hipercapnia, policitemia secundária, hipertensão pulmonar maior que 40 mmHg ou dependência de respirador.
- Renal: em diálise cronicamente.

Imunossupressão:

- quimioterapia.
- Radiação.
- Corticoterapia em altas doses.
- Leucemia.
- Linfoma.
- AIDS.

** colocar o código da complicação após alta da UTI (se for "outra", discriminá-la).

 RESPONSÁVEL PELA COLETA DOS DADOS

 COORDENADOR DA UTI

APÊNDICE C – PROTOCOLO PARA VERIFICAÇÃO DE DOSE DE MEDICAMENTOS DE INFUSÃO CONTÍNUA

CONTROLE DA DOSE DE _____ :

Preparo da _____: ampolas/ ml de

DATA: ___/___/___	
HORA	INFUSÃO (ml/hora)
07:00	
08:00	
09:00	
10:00	
11:00	
12:00	
13:00	
14:00	
15:00	
16:00	
17:00	
18:00	
19:00	
20:00	
21:00	
22:00	
23:00	
00:00	
01:00	
02:00	
03:00	
04:00	
05:00	
06:00	

DATA: ___/___/___	
HORA	INFUSÃO (ml/hora)
07:00	
08:00	
09:00	
10:00	
11:00	
12:00	
13:00	
14:00	
15:00	
16:00	
17:00	
18:00	
19:00	
20:00	
21:00	
22:00	
23:00	
00:00	
01:00	
02:00	
03:00	
04:00	
05:00	
06:00	

DATA: ___/___/___	
HORA	INFUSÃO (ml/hora)
07:00	
08:00	
09:00	
10:00	
11:00	
12:00	
13:00	
14:00	
15:00	
16:00	
17:00	
18:00	
19:00	
20:00	
21:00	
22:00	
23:00	
00:00	
01:00	
02:00	
03:00	
04:00	
05:00	
06:00	

APÊNDICE D – PROTOCOLO PARA VERIFICAÇÃO DO BALANÇO HÍDRICO

BALANÇO HÍDRICO					
DIA	CRISTALÓIDE	COLÓIDE	DIURESE	OUTRAS PERDAS	BALANÇO
1 *					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					
11					
12					
13					
14					
15					
16					
17					
18					
19					
20					
21					
22					
23					
24					
25					
26					
27					
28					
29					
30					

* DIA 1: primeiro dia de uso da Noradrenalina, se for o primeiro dia de internação no CTI, ou até 48 horas anteriores à introdução da Noradrenalina, se esta não foi iniciada no dia da admissão no CTI.

ANEXO

APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UFMG



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

Parecer nº. ETIC 128/09

Interessado(a): Prof. José Carlos Serufo
Departamento de Clínica Médica
Faculdade de Medicina - UFMG

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 08 de abril de 2009, o projeto de pesquisa intitulado **"Morbimortalidade de pacientes com choque séptico tratados com noradrenalina em UTIs"** bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

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

Profa. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG