



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
NÚCLEO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA
MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

JOSÉ FERNANDES DE ARAÚJO

**ESCORES CLÍNICOS E BIOMARCADORES
DA RESPOSTA INFLAMATÓRIA AGUDA
EM PACIENTES COM SEPSE**

ARACAJU

2011

JOSÉ FERNANDES DE ARAÚJO

**ESCORES CLÍNICOS E BIOMARCADORES
DA RESPOSTA INFLAMATÓRIA AGUDA
EM PACIENTES COM SEPSE**

Dissertação apresentada ao Núcleo de Pós-Graduação
em Medicina da Universidade Federal de Sergipe,
como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre

ORIENTADORA: Profa. Dra. ÂNGELA MARIA DA SILVA

ARACAJU

2011

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE**

Araújo, José Fernandes de

663e Escores clínicos e biomarcadores da resposta inflamatória
aguda em pacientes com sepse / José Fernandes de Araújo. –
Aracaju, 2011.

59 f. : il.

Orientador (a): Profa. Dra. Ângela Maria da Silva.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) –
Universidade Federal de Sergipe, Pró-Reitoria de Pós-
Graduação e Pesquisa, Núcleo de Pós-Graduação em
Medicina.

1. Septicemia 2. Indicadores (Biologia) 3. Doenças
transmissíveis 4. Infectologia I. Título

CDU 616.94

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela Sua proteção e por ter me concedido saúde, perseverança e dedicação para concluir esse projeto;

Aos meus pais (*in memoriam*), pelo alicerce moral e intelectual que me deram;

À minha irmã, Nazaré, pelo entusiasmo e incentivo que sempre me dispensou;

À minha família, especialmente à minha esposa Fátima e aos meus filhos Juliana, Filipe e Rafael, pela compreensão, pelo apoio e pelo despojamento com que muitas vezes se privaram de minha companhia;

À minha orientadora, Profa. Dra. Ângela Maria da Silva, por acreditar em mim e ter-me mostrado para atingir os meus objetivos;

Ao Prof. Dr. Marcos Prado, pela paciência e dedicação com que me conduziu pelos caminhos da Análise Estatística;

Aos Profs. Drs. Amélia Ribeiro, Luíza Dória, Rosana Cipolotti e Roque Pacheco, pelas valiosas contribuições que deram na qualificação da minha dissertação;

A todos os professores do NPGM, pelos ensinamentos que nos foram ministrados;

Aos diretores clínicos dos hospitais participantes - Prof. Dr. Valdinaldo Melo (Hospital Universitário) e Anderson Holzwarth (Hospital Renascença), pela permissão para desenvolvermos a pesquisa nas UTIs dos hospitais sob sua direção;

Aos médicos plantonistas e diaristas das UTIs, pelo apoio à empreitada;

Aos coordenadores e funcionários dos laboratórios, especialmente a Flávia (HU) e Anderson Araújo (Renascença), pela prestimosa colaboração;

Aos pacientes e seus familiares, por permitirem que fossem incluídos no estudo;

Aos funcionários do NPGM, especialmente Marta e Jolinda, pelo apoio logístico;

Aos colegas do mestrado, especialmente Barreto, Carla, Carlos Anselmo, Édson Marques, Genilde, Irlaneide, Lyvia, Neuly e Norma.

A todas as pessoas, que de alguma maneira, contribuíram para execução deste trabalho.

“The symptoms usually set in within twenty-four hours, and rarely later than the third or fourth hours. There is a chill or chilliness, with moderate fever at first, which gradually rises and is marked by daily remissions and even intermissions. The pulse is small and compressible, and may reach 120 or higher. Gastro-intestinal disturbances are common, the tongue is red at the margin, and the dorsum is dry and dark. There may be early delirium or marked mental prostration and apathy. As the disease progresses there may be pallor of the face or a yellowish tint. Capillary haemorrhages are not uncommon. Death may occur within twenty-four hours, and in fatal cases life is rarely prolonged for more than seven or eight days”.

William Osler

The Principles and Practice of Medicine, 1898.

“Os sintomas usualmente começam dentro de vinte e quatro horas e raramente depois do terceiro ou quarto dia. Existe frio e calafrios, com febre moderada no início, a qual gradualmente aumenta e é marcada por remissões diárias e até intervalos. O pulso é fino e compressivo e pode chegar a 120 ou mais. Distúrbios gastrintestinais são comuns, a língua é vermelha nos bordos e seca e escura no dorso. Pode haver delírio precoce ou acentuada prostração mental e apatia. Com o progredir da doença, pode haver palidez facial ou um tom amarelado. Hemorragias capilares não são incomuns. A morte pode ocorrer dentro de vinte e quatro horas e nos casos fatais a vida é raramente prolongada por mais de sete ou oito dias”.

William Osler

Os Princípios e Prática de Medicina, 1898.)

RESUMO

ARAÚJO, J. F. **Escores clínicos e biomarcadores da resposta inflamatória aguda em pacientes com sepse.** 2011. 59p. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde). Universidade de Federal de Sergipe, Aracaju.

Justificativa: Sepse é a expressão de uma complexa rede de mediadores da inflamação. Definir quais desses indicadores biológicos discriminam o diagnóstico e o prognóstico é o foco das pesquisas atuais. **Objetivos:** Avaliar o valor diagnóstico e prognóstico do APACHE II, do SOFA, do lactato, da proteína C reativa ultrasensível (PCR-US), da procalcitonina (PCT) e da interleucina-6 (IL-6) em pacientes adultos internados em UTI com sepse. **Método:** Estudo observacional, de coorte, desenvolvido entre outubro de 2009 e abril de 2010, com adultos admitidos em duas UTIs gerais de Aracaju, Sergipe, Brasil, com sepse grave (SG) ou choque séptico (CS). Não houve intervenção dos pesquisadores na terapêutica instituída e os pacientes foram seguidos até a alta, o óbito ou o 28º dia de permanência na UTI. O APACHE II foi calculado na admissão (D1) e o SOFA no D1 e D3. O lactato foi dosado no D1 e D2 e a PCR-US, a PCT e a IL-6 no D1. Estas variáveis foram comparados entre os subgrupos SG e CS e sobreviventes (S) e os não-sobreviventes (NS). **Resultados:** Foram avaliados 30 pacientes, dos quais 23,3% com SG e 76,7% com CS. A média de idade foi de $67,8 \pm 18,9$ anos e foi significativo preditor da mortalidade. O óbito foi o desfecho em 53,3% dos pacientes (CS = 65,2%). A média do APACHE II foi de $22,1 \pm 8,2$ e apresentou significância para o diagnóstico e o desfecho. O SOFA do D1 foi de $9,2 \pm 3,5$ e o do D3 de $7,7 \pm 3,5$, com significância para o diagnóstico e o desfecho; o Δ SOFA de $1,5 \pm 1,5$, sem significância estatística. A média do lactato do D1 foi de $3,7 \pm 1,6$ mmol/l, do D2 de $2,7 \pm 0,7$ mmol/l (SG = $2,2 \pm 0,5$; CS = $2,8 \pm 0,7$) e o *clearance* do lactato foi de $19,0 \pm 39,5\%$. A média da PCR-US foi de $14,4 \pm 7,8$ mg/dl (SG = $8,9 \pm 4,9$; CS = $16,0 \pm 7,8$). A PCT foi de $4,2 \pm 8,5$ ng/ml e a média de IL-6 foi de $2,9 \pm 0,4$ pg/ml. **Conclusões:** O estudo evidenciou que os escores APACHE II e SOFA têm boa acurácia para predizer o diagnóstico e a mortalidade entre pacientes com sepse e que a idade foi o fator isolado preditivo de morte, mas não discriminou

o diagnóstico; que o lactato do segundo dia e a PCR-US da admissão discriminaram o diagnóstico, mas foram incapazes de prever o desfecho; e que o Δ SOFA, o *clearance* do lactato, a PCT e a IL-6 não tiveram poder discriminatório em prever, isoladamente, nem o diagnóstico nem o prognóstico. Assim, não há um único biomarcador que apresente habilidade absoluta para distinguir sepse de outras condições inflamatórias, nem para monitorizar e prever sua progressão ou resposta ao tratamento; todos eles podem ser usados, em seu apropriado contexto clínico, como coadjuvantes para a tomada de decisão quanto ao diagnóstico e ao tratamento.

PALAVRAS-CHAVE: Biomarcadores; Prognóstico; Sepse; UTI.

ABSTRACT

ARAÚJO, J. F. **Clinical scores and biomarkers of acute inflammatory response in patients with sepsis.** 2011. 59p. Dissertation (Masters in Health Sciences) - Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, Sergipe, Brazil.

Background: Sepsis is the expression of a complex network of mediators of inflammation. To define which of these biological indicators discriminate the diagnosis and prognosis is the focus of current researches. **Objectives:** To evaluate the role and the diagnostic and prognostic value of lactate, ultrasensitive C-reactive protein (CRP-US), procalcitonin (PCT) and interleukin-6 (IL-6) in adult patients at the ICU with sepsis. **Method:** Observational, cohort study was conducted between October 2009 and April 2010, enrolling adult patients admitted to two general ICUs of Aracaju, Sergipe, Brazil, diagnosed with severe sepsis (S) or septic shock (SS). There was no interference of researchers in therapeutic regimens and the patients were followed until discharge, death or the 28th day of ICU stay. APACHE II score was calculated at admission (D1) and SOFA score, at D1 and D3. Lactate was measured at D1 and D2 and CRP-US, PCT and IL-6 at D1. The scores and biomarkers were compared between S and SS subgroups and among non-survivors (NS) and survivors (SU). **Results:** Were evaluated 30 patients, of which S was diagnosed in 23.3% and SS in 76.7% . The mean age was 67.8 ± 18.9 years and it was a single factor predictive of death. Death was the outcome in 53.3% of patients (S = 14.3% and SS = 65.2%). The mean APACHE II was 22.1 ± 8.2 and had good accuracy to predict both the diagnosis and mortality; the mean SOFA at D1 was 9.2 ± 3.5 ; at D3 was 7.7 ± 3.5 , with good accuracy to predict both the diagnosis and mortality; and the Δ SOFA was 1.5 ± 1.5 , with no statistical significance. The average of lactate at D1 was 3.7 ± 1.6 mmol/l; at D2 was 2.7 ± 0.7 mmol/l (S = 2.2 ± 0.5 ; SS = 2.8 ± 0.7); and the lactate clearance was 19.0 ± 39.5 . The average of CRP-US was 7.8 ± 14.4 mg / dl (S = 8.9 ± 4.9 ; SS = 16.0 ± 7.8). The average of PCT was 4.2 ± 8.5 ng / ml and the mean IL-6 was 2.9 ± 0.4 pg / ml. **Conclusions:** This study showed that the APACHE II and SOFA scores have good accuracy to predict both the diagnosis and mortality among patients with sepsis and that age

was the single factor predictive of death but did not discriminate the diagnosis; the lactate of the second day, and the US-CRP at the admission discriminated the diagnosis, but were unable to predict the outcome; and that the Δ SOFA, lactate clearance, PCT and IL-6 had no discriminatory power in predicting, separately, both the diagnosis and prognosis. Thus, no single biomarker to provide an absolute ability to distinguish sepsis from other inflammatory conditions, nor to monitor and predict its progression or response to treatment; all of them can be used in its proper clinical context, as adjuncts to decision making regarding diagnosis and treatment.

KEY-WORDS: Biomarkers; ICU; Prognosis; Sepsis.

LISTA DE QUADROS, TABELAS E GRÁFICOS

	Pág.
Figura 1 Incidência de sepse e mortalidade por sepse grave e choque séptico, baseada em estudos multicêntricos na Europa, no Reino Unido e nos EUA e no Brasil	18
Quadro 1 Pontuação do Apache II para as variáveis fisiológicas	33
Quadro 2 Risco de Óbito para pacientes clínicos e cirúrgicos conforme o valor do Apache II	34
Quadro 3 Peso das variáveis avaliadas pelo Escore SOFA	34
Tabela 1 Dados demográficos dos pacientes com sepse em UTI - Aracaju, 2011.....	37
Tabela 2 Dados numéricos clínicos e laboratoriais dos pacientes com sepse em UTI - Aracaju, 2011	38
Gráfico 1 Sítios infecciosos dos pacientes com sepse em UTI - Aracaju, 2011	38
Gráfico 2 Prevalência das principais comorbidades presentes na população estudada, com sepse - Aracaju, 2011	39
Tabela 3 Dados dos pacientes, categorizados pelo diagnóstico de choque séptico e sepse grave - Aracaju, 2011.....	40
Tabela 4 Dados demográficos e características clínicas dos pacientes, categorizadoS quanto ao desfecho - Aracaju, 2011.....	41
Tabela 5 Relação entre os escores clínicos e de gravidade e o diagnóstico dos pacientes com sepse grave e choque séptico em UTI - Aracaju, 2011 ...	42
Tabela 6 Relação entre os escores clínicos e de gravidade e o óbito dos pacientes com sepse grave e choque séptico em UTI - Aracaju, 2011.....	43

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

APACHE II	<i>Acute Physiology and Chronic Health Evaluation Score II</i>
CS	Choque séptico
IC 95%	Intervalo de Confiança de 95%
ICU	<i>Intensive Care Unit</i> (Unidade de Terapia Intensiva - UTI)
IL-1	Interleucina-1
IL-4	Interleucina-4
IL-6	Interleucina-6
IL-8	Interleucina-8
IL-10	Interleucina-10
INF γ	Interferon gama
PCR	Proteína C Reativa
PCR-US	Proteína C Reativa Ultrassensível
PCT	Procalcitonina
SDMO	Síndrome de Disfunção de Múltiplos Órgãos
SG	Sepse grave
SIRS	<i>Systemic Inflammatory Response Syndrome</i> (Resposta Inflamatória Sistêmica)
SOFA	<i>Sequential Organ Failure Assessment Score</i>
TNF α	Tumor Necrosis Factor α (Fator de Necrose Tumoral alfa)
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
Δ SOFA	Delta SOFA

SUMÁRIO

	Pág.
1 INTRODUÇÃO	14
2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	16
2.1 Definições	16
2.2 Epidemiologia	17
2.3 Resposta do organismo à infecção	18
2.4 Biomarcadores	20
2.4.1 Lactato	20
2.4.2 Procalcitonina	22
2.4.3 Proteína C reativa	23
2.4.4 Interleucina 6	25
2.5 Escores clínicos	26
2.5.1 <i>Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) Score</i> ...	26
2.5.2 <i>Sequential Organ Failure Assesment (SOFA) Score</i>	27
3 OBJETIVOS	29
4 CASUÍSTICA E MÉTODOS	30
4.1 Delineamento do estudo	30
4.2 Local e período do estudo	30
4.3 Seleção da amostra	30
4.4 Critérios diagnósticos e seguimento dos pacientes	30
4.4.1 Critérios para o diagnóstico de SIRS	31
4.4.2 Critérios para o diagnóstico de disfunção orgânica	31
4.4.3 Variáveis hemodinâmicas	31
4.4.4 Variáveis de perfusão tecidual	32
4.4.5 Variáveis metabólicas	32
4.5 Coleta dos dados	32
4.6 Considerações éticas	35
4.7 Análise estatística	36
5 RESULTADOS	37
6 DISCUSSÃO	44
7 CONCLUSÕES	50

REFERÊNCIAS	51
APÊNDICE 1 - Ficha de coleta de dados	57
APÊNDICE 2 - Termo de consentimento livre e esclarecido	59

1 INTRODUÇÃO

A sepse é uma doença sistêmica que traduz uma resposta inflamatória exacerbada à presença de microorganismos em tecidos previamente estéreis (SALES JÚNIOR, 2006). As infecções causadas por bactérias gram-negativas são as mais frequentes e as mais graves, embora tenha havido um crescimento de casos de sepse provocados por bactérias gram-positivas, vírus, fungos e helmintos (BENJAMIM, 2001).

As manifestações clínicas da sepse e do choque séptico decorrem da liberação sistêmica de mediadores inflamatórios pelas células de defesa do hospedeiro em resposta ao estímulo gerado por componentes celulares do agente agressor (BENJAMIM, 2001). A lesão microvascular provocada pela inflamação e pela isquemia altera o transporte de leucócitos, estimula a apoptose celular e provoca disfunção mitocondrial (hipóxia citopática). A disfunção mitocondrial decorre da depleção da glutatona, um antioxidante intramitocondrial, e da excessiva produção de espécies reativas do oxigênio (*Reactive Oxygen Species* - ROS) e do nitrogênio (*Reactive Nitrogen Species* - RNS), inibindo a fosforilação oxidativa e a geração de adenosina trifosfato (ATP); essa disfunção é a responsável pela falência orgânica observada na sepse (CINEL et al., 2009).

Existem outras três variáveis a serem consideradas na discussão do papel dos mediadores da resposta inflamatória na sepse: a idade e o estado de saúde prévio do paciente, isto é, a presença ou não de comorbidades, como imunossupressão, neoplasia, cirrose hepática, diabetes, insuficiência renal ou cardíaca; tempo de doença; e variações inatas do paciente quanto à capacidade de secretar estes mediadores (BONE et al., 1991).

O diagnóstico precoce e a estratificação da gravidade da sepse aumentam a possibilidade de se iniciar com rapidez o tratamento oportuno e específico, melhorando o prognóstico desses doentes (LEVER et al., 2007). Na prática clínica, para o diagnóstico de sepse são considerados a história, o exame físico, os parâmetros hemodinâmicos e os exames laboratoriais convencionais; mas o diagnóstico e a avaliação da gravidade da sepse são difíceis, face à grande variabilidade e inespecificidade dos seus sinais e sintomas, o que torna a

identificação precoce dessa condição clínica um desafio para os médicos e os estimula a buscar incessantemente novas ferramentas capazes de traduzir a presença (diagnóstico), o estágio evolutivo, a resposta ao tratamento e o prognóstico da sepse (MENDONÇA FILHO et al., 2007). Dentre os vários biomarcadores estudados nas últimas décadas, o lactato, a procalcitonina (PCT), a proteína C reativa (PCR) e a interleucina 6 (Il-6), apresentam boa correlação com o diagnóstico e o prognóstico de condições relacionadas à inflamação e têm valor preditivo na diferenciação entre SIRS não-infecciosa e sepse (AZEVEDO et al., 2007; BARBOSA et al., 2004; BASILE-FILHO et al., 2002).

A necessidade de se agrupar os pacientes de acordo com o diagnóstico, a gravidade, a evolução e a resposta terapêutica fez com que surgisse nas últimas três décadas escores clínicos com o propósito de se criar uma adequada estratificação desses pacientes (MORENO et al., 1999). O índice prognóstico mais utilizado é o *Acute Physiology and Chronic health Evaluation* (APACHE) e o índice utilizado para a avaliação diária da disfunção orgânica é o *Organ Failure Assessment* (SOFA).

Com essa motivação, nos propusemos a dosar estes biomarcadores e a determinar estes escores clínicos, com o propósito de verificar se eles poderiam ajudar a caracterizar o diagnóstico, a gravidade e o prognóstico da sepse, contribuindo de forma positiva para a redução da mortalidade atribuída a essa condição mórbida.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 DEFINIÇÕES

Diferente de outras doenças, a sepse pode representar distintas situações dentro de um espectro evolutivo da mesma condição fisiopatológica. Variadas taxas de incidência e de mortalidade são apresentadas em estudos clínicos, devido à heterogeneidade das definições utilizadas, e o mesmo paciente pode, durante sua internação, evoluir para estágios diversos da mesma doença; assim faz-se necessária adequada utilização dos termos que definem sepse. Com o propósito de uniformizar esses termos, em 1991 o *American College of Chest Physicians (ACCP)* e a *Society of Critical Care Medicine (SCCM)* adotaram as seguintes definições (BONE et al., 1992):

Infecção: Penetração de microorganismos em tecidos normalmente estéreis;

Bacteremia: Presença de bactérias viáveis na corrente sanguínea;

SIRS (*Systemic Inflammatory Response Syndrome*) - Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica: Resposta inflamatória a uma grande variedade de condições clínicas severas;

Sepse: SIRS associada à infecção;

Sepse Grave: Sepse com manifestações de hipoperfusão tecidual e disfunção orgânica, mas sem a necessidade de agentes vasopressores e inotrópicos;

Choque séptico: Sepse acompanhada de hipotensão arterial ou hipoperfusão tecidual refratária à ressuscitação volêmica adequada e com subsequente necessidade de agentes vasopressores e inotrópicos;

SDMO (Síndrome de Disfunção de Múltiplos Órgãos): Alterações na função orgânica de forma que a homeostase não possa ser mantida sem suporte avançado de vida. São utilizados parâmetros de função pulmonar, cardiocirculatória, renal, hepática, neurológica e da coagulação.

2.2 EPIDEMIOLOGIA

A sepse é uma condição grave, cuja mortalidade pode chegar a 55% dos pacientes internados em unidades de terapia intensiva (UTI) e o choque séptico é uma das causas de morte cada vez mais frequente nas UTIs em todo o mundo, em decorrência do aumento crescente da população com mais de 65 anos, da maior sobrevivência de doenças debilitantes, do emprego mais frequente de técnicas invasivas, do maior número de pacientes imunossuprimidos e das infecções hospitalares (PEREIRA JÚNIOR et al., 1998).

Em todo o mundo, a incidência e a mortalidade da sepse grave e do choque séptico continuam inaceitavelmente altas, apesar dos esforços para uniformizar o seu diagnóstico e tratamento, como as Campanhas de Sobrevivência da Sepse (DELLINGER et al., 2004; DELLINGER et al., 2008) e as recomendações para o tratamento imediato e dirigido por metas, proposto por Rivers et al., (2001).

Angus et al., (2001) utilizando o banco de dados da agência nacional de saúde norte-americana estimaram a incidência de 750.000 novos casos de sepse por ano nos EUA, com uma mortalidade de 28,6% e um custo de 22 a 30 mil dólares por paciente e fizeram uma projeção de 934.000 novos casos para 2.010 e de 1.110.000 para 2.020.

Estudo realizado por Alberti et al., (2002) em 28 UTIs da Europa mostrou uma incidência de 18,9% para sepse, com uma mortalidade de 44,8% para a sepse grave e de 67,9%, para o choque séptico. Outro estudo multicêntrico europeu, feito por Jones et al., (1996), no Reino Unido, encontrou uma incidência global de sepse de 9,0%, com uma mortalidade de 38% para sepse grave e de 56% para choque séptico.

A incidência e mortalidade em pacientes com sepse na América Latina é pouco estudada. Leon-Rosales et al., (2000), num estudo multicêntrico desenvolvido no México, encontraram uma incidência de 58,2% para sepse, com mortalidade de 25,5%. Dougnac et al., (2007); num estudo semelhante, desenvolvido no Chile, encontraram uma incidência de 33% para sepse grave à admissão na UTI, com mortalidade de 35,4%.

No Brasil, dois estudos avaliaram a incidência e a mortalidade por sepse em UTI: O Estudo BASES, que mostrou uma incidência de sepse em UTI de 15,4%, com mortalidade de 46,9% para sepse grave e de 52,2% para choque séptico (SILVA et al., 2004) e o estudo Sepse Brasil, que encontrou uma incidência de 16,7% de sepse, com mortalidade de 34,4% para sepse grave e de 65,3%, para choque séptico (SALES JÚNIOR et al., 2006).

Na figura 1, o gráfico compara a incidência global de sepse e a mortalidade por sepse grave e choque séptico, baseadas em estudos multicêntricos na Europa (ALBERTI et al., 2002), no Reino Unido (JONES et al., 1996), nos EUA (ANGUS et al., 2001) e no Brasil [Estudo Bases (SILVA et al., 2004) e Sepse Brasil (SALES JÚNIOR et al., 2006)].

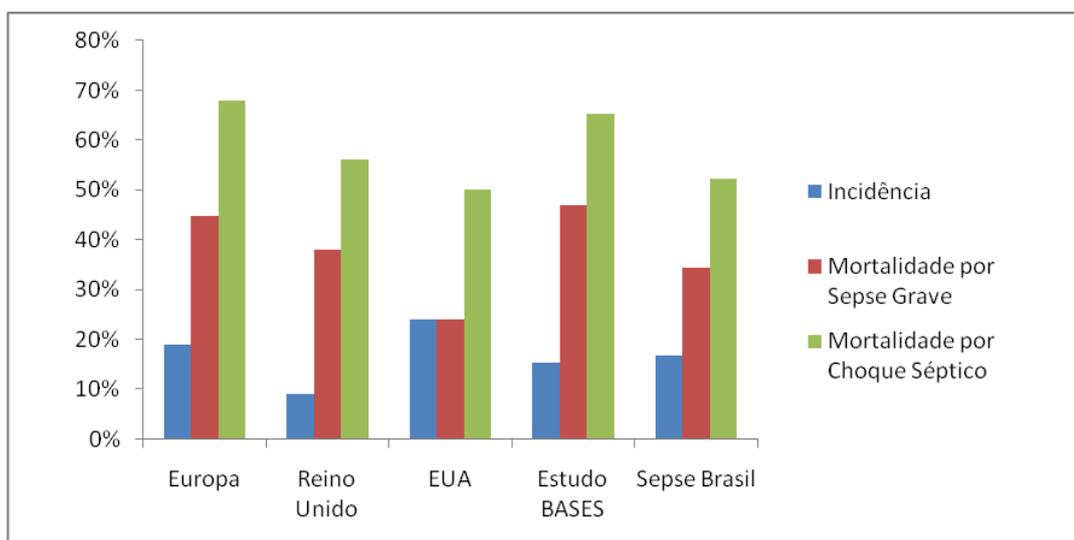


Figura1 - Incidência de sepse e mortalidade por sepse grave e choque séptico, baseada em estudos multicêntricos na Europa, no Reino Unido, nos EUA e no Brasil

2.3 RESPOSTA DO ORGANISMO À INFECÇÃO

A inflamação é uma resposta normal do organismo contra agentes físicos, químicos ou biológicos e é representada pela ativação de células inflamatórias e produção de mediadores pró e anti-inflamatórios, resultando em alterações metabólicas que tem como consequência o quadro de choque e a falência

de múltiplos órgãos, evento responsável pela alta mortalidade observada na sepse (PEREIRA JÚNIOR et al., 1998).

As manifestações clínicas da sepse e do choque séptico decorrem da liberação sistêmica de mediadores inflamatórios pelas células de defesa e células endoteliais em resposta ao estímulo gerado por componentes da parede celular (exotoxinas) das bactérias gram-positivas, como o ácido lipoteicóico e os peptidoglicanos, ou por endotoxinas das bactérias gram-negativas, como o lipopolissacarídeo (BENJAMIM, 2001). Assim, a sepse é a expressão de uma complexa rede de mediadores da resposta inflamatória, representada por citocinas pró e anti-inflamatórias, bem como por muitos outros marcadores celulares, moléculas bioativas circulantes e produtos da coagulação, que são potenciais biomarcadores para distinguir a presença de SIRS, de coagulação intravascular disseminada e de sepse (LOBO et al., 2007). SIRS e sepse são caracterizadas pela ativação de células inflamatórias e consequente produção excessiva de mediadores inflamatórios, resultando numa anarquia metabólica na qual “o próprio organismo não consegue controlar e que ele próprio criou” (BONE et al., 1991).

Frente a uma injúria tecidual, os monócitos secretam substâncias como fator de necrose tumoral α (TNF α) e as interleucinas 1 e 6 (IL-1 e IL-6), que induzem à produção de proteínas da fase aguda da inflamação pelos hepatócitos. Essa resposta inflamatória depende do equilíbrio entre os mediadores:

Pró-inflamatórios - como o TNF α , as Interleucinas IL-1, IL-6 e IL-8, o interferon γ (INF γ), o óxido nítrico (NO), as proteínas ligantes dos lipopolissacarídeos bacterianos (LBP), o complemento, os derivados do ácido aracônico e o fator de agregação plaquetária (PAF);

Anti-inflamatórios - como a IL-10 e o TGF β (*transforming growth factor β*);

Fatores hemostáticos - como o fator tecidual, a trombina, a proteína C, a proteína S, a antitrombina, o fator inibidor do ativador do plasminogênio (PAI - 1) e a plasmina;

2.4 BIOMARCADORES

Um biomarcador é um indicador de um processo biológico normal, de um processo patogênico ou de uma resposta farmacológica a um tratamento; é uma medida quantificável de homeostase biológica que define o que é “normal” e fornece os subsídios para predizer ou detectar o que é “anormal”. É usado para identificar pacientes com risco aumentado de desfechos desfavoráveis; para estabelecer um diagnóstico e informar o tratamento mais rápido, mais eficaz e menos dispendioso; para estratificar o risco atribuído a determinado subgrupo; para monitorar a resposta à intervenção e para prevenir os desfechos desfavoráveis (MARSHALL et al., 2009).

No presente estudo, escolheu-se avaliar a importância do lactato, da procalcitonina (PCT), da proteína C reativa (PCR) e da interleucina 6 (IL-6) como biomarcadores da resposta inflamatória sistêmica.

2.4.1 Lactato

Quando a oferta de oxigênio (DO_2) aos tecidos torna-se menor que as necessidades, as células acionam mecanismos compensatórios para aumentar a sua extração e, desse modo, manter a homeostase entre a oferta e o consumo de oxigênio (VO_2). As células dependem do oxigênio e da glicose para produzir adenosina trifosfato (ATP), a energia vital para a manutenção do metabolismo celular. A glicose é transportada da corrente sanguínea para o citoplasma e convertida em piruvato pela via glicolítica, a qual produz apenas pequena quantidade de ATP. Na presença de oxigênio suficiente, o piruvato é transportado para mitocôndria e incorporado ao ciclo de Krebs para produzir significativa quantidade de ATP, processo conhecido como respiração aeróbica. Se houver um déficit na oferta de oxigênio, com hipóxia tecidual global e falha no processo de fosforilação oxidativa mitocondrial, o metabolismo energético passará a ser dependente da glicólise anaeróbica; com isso, haverá um acúmulo de piruvato no citoplasma, que será convertido em lactato e lançado à circulação sanguínea (NGUYEN et al., 2004; STANDAGE et al., 2011).

Embora a hiperlactatemia possa ser resultante da hipoperfusão tissular aguda e do metabolismo anaeróbico, outras possíveis causas incluem a inibição da atividade da enzima piruvato-desidrogenase, induzida pela sepse ou pela deficiência de tiamina; a produção aumentada, sob estímulo das catecolaminas; a diminuição da depuração hepática do lactato devido à disfunção hepática; a alcalose, na qual há um aumento do efluxo do lactato através da membrana celular; drogas como epinefrina (pelo aumento da glicogenólise, da glicólise e da estimulação da atividade da bomba de sódio/potássio-ATP nos músculos esqueléticos) e metanol (NGUYEN et al., 2004; ARNOLD et al., 2009; JANSEN et al., 2009b; STANAGE et al., 2011). Independentemente da etiologia, o aumento da lactatemia na sepse tem sido consistentemente relacionado com o aumento da mortalidade (TRZECIAK et al., 2007; ARNOLD et al., 2009). Assim, o aumento da lactatemia é um marcador de má perfusão tecidual e tem sido usado como um indicador de prognóstico nos pacientes sépticos (NGUYEN et al., 2004; PARK et al., 2006; TRZECIAK et al., 2007; ARNOLD et al., 2009; STANDAGE et al., 2011). Níveis elevados de lactato sérico nas fases iniciais da sepse estão associados com aumento da mortalidade, independente de aparente disfunção orgânica e de instabilidade hemodinâmica (HOWELL et al., 2007; MIKKELSEN et al., 2009).

Enquanto a lactatemia inicial demonstra a disóxia celular naquele momento, a medida seriada atua como um marcador de tempo real da gravidade da disfunção orgânica, por mostrar se as medidas terapêuticas instituídas estão sendo eficazes. Nguyen et al (2004) afirmaram que persistente elevação da lactatemia por mais de 24 horas está associada com uma alta taxa de mortalidade e que as medidas seriadas do lactato pode prever melhor a disfunção orgânica e o prognóstico. Afirmaram ainda que um valor do *clearance* do lactato inferior a 10% aponta para uma mortalidade de 67%, enquanto um valor superior a 10% cursa com uma mortalidade de 32%, com sensibilidade de 44,7% e especificidade de 84,4% em prever mortalidade hospitalar. Estes autores estudaram os pacientes à admissão e após 12, 24 e 36 horas e observaram que ao se comparar os com baixo *clearance* de lactato (<10%) com os de alto *clearance* (>15%), houve entre os primeiros maior probabilidade de ocorrência de plaquetopenia, de elevação do tempo de tromboplastina parcial, de uso de vasopressor e do escore APACHE II mais elevado.

Estudos recentes têm demonstrado que o aumento ou a manutenção do lactato em níveis elevados agrega piora ao prognóstico dos pacientes (JANSEN et al., 2009a; JONES et al., 2009; MACHADO et al., 2009; NGUYEN et al., 2004;), passando este a fazer parte da identificação inicial de pacientes com infecção grave, que exigem tratamento precoce (RIVERS et al., 2001). Nguyen et al., (2004) afirmam que a lactatemia persistentemente elevada tem sido considerada melhor indicador de risco de mortalidade que as variáveis do transporte de oxigênio (como a oferta, o consumo e a extração do oxigênio) e que a interpretação da medida simples do lactato tem limitações porque reflete a interação entre a sua produção e eliminação, o que é influenciado pela função hepática e renal e por mecanismos outros além da hipóxia celular. Assim, as medidas seriadas do lactato são mais importantes para sinalizar o prognóstico que a medida isolada. O “*lactime*”, isto é, o tempo em que o lactato permanece acima de 2 mmol/litro, é preditivo de desenvolvimento de disfunção orgânica e de mortalidade na sepse (WESTPHAL et al, 2011).

2.4.2 Procalcitonina (PCT)

É um peptídeo de 13 kDa, pró-hormônio precursor da calcitonina, produzida principalmente pelas células C da tireóide (SILVA et al., 2005) que tem a função de regular a concentração sérica de cálcio (STANDAGE et al., 2011). Em condições normais apenas a tireóide produz procalcitonina, mas quando o organismo é agredido por um processo infeccioso há um aumento significativo da sua produção por tecidos não tireoidianos. Embora o exato mediador desse estímulo ainda seja desconhecido, evidências sugerem que sinalizadores precoces da inflamação, como o TNF- α , IL-1 β e IL-6, têm papel importante no incremento da sua produção (STANDAGE et al., 2011).

Tem indução rápida, em 2 horas, com pico antes de 24 horas; tem alta biodisponibilidade e larga faixa biológica, com baixa sensibilidade para infecções locais, mas alta para sepse grave e choque séptico. As endotoxinas bacterianas, cirurgias de grande porte, traumas graves e queimaduras são estímulos para sua indução. É um marcador específico de infecções bacterianas severas (HARBARTH

et al., 2001) e sua dosagem seriada, com aumentos diários $\geq 1,0$ ng/ml, tem boa correlação com sepse e com a mortalidade (JENSEN et al., 2006).

O ponto de corte é de 0,5 ng/ml (SCHUETZ et al., 2007). Pequenos aumentos são observados em infecções bacterianas e virais localizadas, uremia, choque cardiogênico, inflamação crônica e neoplasia. Aumentos importantes são vistos em infecções sistêmicas e choque séptico. Wanner et al., (2000) encontraram níveis de procalcitonina de $1,3 \pm 0,2$ ng/ml, $2,0 \pm 0$ ng/ml, $8,7 \pm 2,5$ ng/ml e $38,6 \pm 5,9$ ng/ml, respectivamente, em pacientes com SIRS, sepse, sepse grave e choque séptico. Giamarellou et al., (2004) propuseram que níveis plasmático de PCT entre 0,5 e 1,0 ng/ml sugerem infecção localizada; entre 1,0 e 5,0 ng/ml, bacteremia ou provável sepse; e níveis $> 5,0$ ng/ml, sepse grave. Níveis acima de 1,8 ng/ml têm se mostrado de alta sensibilidade e especificidade superior a 90% como marcador de infecção e identificam pacientes com alto risco de desenvolver sepse grave ou choque séptico; níveis acima de 10 ng/ml são registrados em pacientes com falência orgânica (CASTELI et al., 2009).

2.4.3 Proteína C reativa (PCR)

É uma protease dependente da vitamina K, com peso molecular de 115 a 135 kDa e derivada da proteína C, que em contato com a trombina forma o complexo trombomodulina, com múltiplas atividades biológicas e importante modulador da resposta sistêmica do hospedeiro à infecção. Exibe propriedades antitrombóticas, pela inibição dos fatores V e VIII ativados, e pró-fibrinolíticas, pela inibição do fator inibidor do plasminogênio 1 (PAI-1). Existem receptores para a proteína C reativa em células endoteliais (*Endothelial Protein C Receptors - EPCR*), neutrófilos, monócitos, eosinófilos e células epiteliais (MACIAS et al., 2005). Existem evidências de que a PCR pode ter um efeito direto sobre as células endoteliais e a produção de citocinas inflamatórias, como a IL-6 (PÓVOA, 2005). A conversão periférica da proteína C em PCR está diminuída na sepse, o que contribui para a trombose microvascular. Tem papel importante na imunomodulação, com ações pró e anti-inflamatórias, modulando a cascata do complemento e regulando a opsonização e a fagocitose de bactérias.

É uma proteína de fase aguda sintetizada principalmente pelos hepatócitos, mas também por macrófagos alveolares, pelo endotélio e por queratinócitos (XUE et al., 2007); sob estímulo do TNF- α e das IL-1 β , IL-6 e IL-8 (SILVA et al., 2005; REZENDE JÚNIOR et al., 2005), se liga a polissacarídeos bacterianos ou fragmentos de membranas celulares, impedindo a adesão dos neutrófilos às células endoteliais e a síntese de superóxidos e estimulando a produção de antagonistas do receptor da IL-1 (PÓVOA, 2002; PÓVOA, 2005; STANDAGE et al., 2011). É, pois, uma proteína anticoagulante, com atividade antitrombótica, anti-inflamatória, antiapoptótica e pró-fibrinolítica (CINEL et al., 2009).

Tem indução lenta, começa a ser secretada cerca de 6 horas após o estímulo, as concentrações duplicam-se a cada 8 horas, atingem pico máximo em 48 horas, e os níveis séricos decrescem após a cessação do estímulo (PÓVOA, 2002; SILVA et al., 2005; STANDAGE et al., 2011); tem meia-vida de 4 a 7 horas e faixa biológica estreita. Tem baixa especificidade, elevando-se em infecções por bactérias gram-positivas e gram-negativas e fungos, mesmo em imunossuprimidos, em doenças reumáticas e auto-imunes, em síndromes coronarianas agudas, queimaduras, pancreatites, neoplasias, após transplante de órgãos e pós-operatórios e não se correlaciona com a gravidade da infecção; mas a análise evolutiva dos seus níveis tem valor como guia para antibioticoterapia. (CINEL et al., 2009; STANDAGE et al., 2011).

Elevações significativas de PCR são vistas em infecções bacterianas ou fúngicas. Segundo Luzzani et al., (2003), o seu poder de discriminar choque séptico de não-séptico é pobre e sua acurácia em diferenciar SIRS de sepse é menor que o da procalcitonina (área sob a curva respectivamente de 0,677 e 0,925, com intervalo de confiança de 95%). Na prática clínica, não deve ser usada isoladamente no diagnóstico de infecção, mas níveis elevados de PCR em pacientes com SIRS são um indicador precoce de infecção. Um declínio rápido de mais de 20% do valor inicial da concentração sérica de PCR é preditivo de sobrevida em pacientes com sepse. Embora haja boa correlação entre valores isolados de PCR com a evolução, a medida seriada da PCR, mais do que uma única medida, é um valioso instrumento no diagnóstico e acompanhamento de pacientes críticos. A persistência de níveis elevados de PCR, ou níveis crescentes, indica uma resposta terapêutica inadequada,

presença de complicações ou grave doença não infecciosa associada. Assim, a PCR pode ser usada como um marcador para o acompanhamento da resposta à antibioticoterapia (VALETUOLO et al., 2008).

Tem ponto de corte de 6 mg/dl (sensibilidade de 67% e especificidade de 94%); valores acima de 10 mg/dl têm boa correlação com o aumento da incidência de falência orgânica e morte (LOBO et al., 2007). Níveis séricos entre 5 e 10 mg/dl em uma única medida tem sido sugerido como ponto de corte para o diagnóstico de sepse (PÓVOA et al., 2002; REZENDE JÚNIOR et al., 2005).

2.4.4 Interleucina 6 (IL-6)

É uma glicoproteína com peso molecular de 21 a 28 kDa com ação pró-inflamatória induzida por lipopolissacarídeos, pelo TNF- α e pela IL-1. É produzida por linfócitos T e B, monócitos e neutrófilos. Inibe a produção de TNF- α e IL-1 pelos macrófagos e estimula a síntese de IL-10 e glicocorticóides (OPAL et al., 2000). Participa ativamente na indução de febre e na produção hepática de proteínas de fase aguda, como a procalcitonina e a proteína C reativa e é a citocina que apresenta melhor correlação com a mortalidade em pacientes com sepse (BENJAMIM, 2001).

Tem meia vida longa e é uma das primeiras citocinas a se elevar nos processos inflamatórios, sendo um preditor precoce de disfunção orgânica (VENTETUOLO et al., 2008). Tem moderada habilidade para distinguir SIRS de sepse - área sob curva de 0,75, com intervalo de confiança de 95% (HARBARTH et al., 2001). Em um trabalho recente, Osuchowski et al., (2009) encontraram uma sensibilidade de 89% e uma especificidade de 97% para predizer a mortalidade de pacientes com sepse, considerando 26 pg/ml como o ponto de corte. Do mesmo modo, Ramírez et al., (2009) demonstraram que a IL-6 é um marcador precoce e acurado para identificar os pacientes sob ventilação mecânica, com risco de desenvolver pneumonia.

2.5 ESCORES CLÍNICOS

A necessidade de se agrupar os pacientes de acordo com os riscos de mortalidade fez com que surgissem escores clínicos com o propósito de se criar uma adequada estratificação dos pacientes e de se escolher e adequar os meios diagnósticos e terapêuticos para o seu tratamento. A utilização desses índices na sepse advém de cinco necessidades fundamentais: para estabelecer um diagnóstico; para avaliar a gravidade; para avaliar e descrever a evolução do processo patológico; para avaliar e monitorizar a resposta à terapêutica; e para descrever doentes individualmente (MORENO et al., 1999).

O grande desenvolvimento das UTIs nos últimos anos criou a necessidade de se utilizar ferramentas para avaliar a qualidade das ações aí realizadas. O desfecho mais confiável e mais utilizado para esta avaliação é a mortalidade hospitalar. Devido à grande variação da gravidade das doenças na população de pacientes críticos, é indispensável a utilização de métodos que graduem essa variação, possibilitando a comparação de taxas de mortalidade hospitalar entre pacientes de uma mesma UTI ou de UTIs diferentes (BONIATTI et al., 2004).

2.5.1 Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) score

O Escore APACHE foi criado em 1981 por Knaus et al., passando , após a revisão de 1985, a ser chamado de APACHE II (KNAUS et al., 1985). Foi desenvolvido utilizando dados de 13 hospitais dos Estados Unidos da América e passou a utilizar uma variável diagnóstica e doze variáveis fisiológicas: temperatura, pressão arterial média, frequência cardíaca, frequência respiratória, oxigenação (pressão arterial de oxigênio ou gradiente alvéolo-arterial), pH arterial, sódio, potássio, creatinina, hematócrito, leucometria e escala de coma de Glasgow). As variáveis recebem um peso com base no pior valor observado durante as

primeiras 24 horas de admissão na UTI e tem por objetivo avaliar a probabilidade de morte do paciente.

É utilizado como indicador de qualidade, pela comparação entre a mortalidade prevista e a observada; para comparar dados do passado com os atuais; para avaliar a qualidade UTIs; e para a comparação de pacientes em estudos clínicos.

Deve ser calculado nas primeira 24 horas da internação e deverão ser excluídos os pacientes com menos de 16 anos, com permanência na UTI menor que oito horas e com queimaduras ou em pós-operatório de revascularização do miocárdio.

2.5.2 *Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score*

Com o aprofundamento do conhecimento da fisiopatologia da sepse, a falência orgânica passou a ser reconhecida como um processo contínuo e não apenas descrita como presente ou ausente. O tempo é um fator fundamental, visto que as disfunções podem regredir completamente ou ter uma piora progressiva, conferindo um pior prognóstico durante a permanência na UTI. Houve então, a necessidade de se desenvolver um índice que pudesse ser obtido de maneira fácil e rápida, à beira do leito, com variáveis simples e objetivas, reproduzível diariamente, a fim de observar variações no grau das disfunções provocadas pela sepse (LEMOS et al, 2005).

O SOFA - *Sepsis-related Organ Failure Assessment* - foi inicialmente criado em 1995 (VINCENT et al., 1996) para avaliação da morbidade em pacientes sépticos. Com a observância de que seria facilmente aplicável também em quadros diversos da sepse, teve seu nome modificado para *Sequential Organ Failure Assessment*. É uma ferramenta simples e objetiva, utilizada para calcular o número e a severidade das disfunções em seis sistemas orgânicos: respiratório, hepático, cardiovascular, renal, neurológico e da coagulação (VINCENT et al., 1996). Embora este score tenha sido desenvolvido para descrever e quantificar disfunção orgânica e não para prever o prognóstico, ele se mostrou eficaz para mensurar a disfunção de órgãos separadamente; para avaliar a eficácia de terapêuticas voltadas

para aquele sistema orgânico; para individualizar os pacientes; e, também, para prever o óbito em diversas populações (FERREIRA et al, 2001; VINCENT et al, 1998).

A avaliação sequencial do SOFA melhora a capacidade de previsão do desfecho. O maior SOFA da internação, o SOFA médio (média dos SOFAs diários durante a internação), o Δ SOFA (diferença entre dois subsequentes escores) e a tendência do SOFA apresentam melhor valor preditivo de morte que a avaliação isolada do SOFA da admissão % (FERREIRA et al, 2001; MORENO et al., 1999; VINCENT et al, 1998). A diminuição do SOFA nas primeiras 48 horas esteve associada à diminuição da taxa de mortalidade de 50 para 27% (VINCENT et al, 1998). Ferreira et al., (2001) ao analisarem a tendência do SOFA, observaram que quando o escore inicial foi de dois a sete, a taxa de mortalidade foi de 37%; quando de oito a 11, de 60%; quando maior que 11, de 90%; e que diferenças na mortalidade foram mais bem preditas nas primeiras 48 horas que nas horas subsequentes.

Um escore maior que três, ou dois ou mais órgãos com disfunção, em qualquer dia define a falência múltipla de órgãos (JANSEN et al., 2009b).

3 OBJETIVOS

3.1 Geral

Avaliar o papel de alguns escores clínicos e biomarcadores da resposta inflamatória aguda como preditores do diagnóstico e prognóstico de pacientes com sepse internados em unidades de terapia intensiva de Aracaju, Sergipe.

3.2 Específicos

3.2.1 Mensurar o valor dos escores clínicos e biomarcadores (APACHE II, SOFA, Δ SOFA, lactato, *clearance* do lactato, proteína C reativa ultrasensível, a procalcitonina e interleucina 6) nos pacientes com diagnóstico de sepse grave e choque séptico, internados em UTI;

3.2.2 Avaliar se esses escores clínicos e biomarcadores são preditores do prognóstico fatal desses pacientes.

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 Delineamento do estudo

Estudo de coorte, prospectivo, descritivo.

4.2 Local e período do estudo

Estudo realizado nas UTIs do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe, com cinco leitos, e do Hospital Renascença, hospital privado, com nove leitos, ambos em Aracaju, Sergipe, Brasil, no período de outubro de 2009 a abril de 2010. As duas UTIs admitem pacientes adultos com doenças clínicas e cirúrgicas.

4.3 Seleção da amostra

Amostra de conveniência, constituída por 30 (trinta) pacientes maiores de 18 anos, admitidos sequencialmente e por livre demanda nas duas UTIs participantes, com diagnóstico clínico de sepse grave ou de choque séptico.

Foram excluídos as gestantes e os pacientes que estivessem em uso prévio de corticosteróides ou de quimioterápicos.

4.4 Critérios diagnóstico e seguimento dos pacientes

O diagnóstico de sepse grave e choque séptico foi feito por um único examinador e se baseou em parâmetros clínicos, laboratoriais, de imagens e microbiológicos. Os pacientes preencheram pelo menos dois critérios para o diagnóstico de SIRS e um para o de disfunção orgânica de acordo com as definições da conferência da ACCP/SCCM (*American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine*) (BONE et al., 1992).

Os pacientes foram acompanhados até a alta da UTI, o óbito ou o 28º dia de internação na UTI.

4.4.1 Critérios para o diagnóstico de SIRS:

- a) Temperatura $> 38^{\circ}\text{C}$ ou $< 36^{\circ}\text{C}$;
- b) Frequência cardíaca (FC) > 90 bpm;
- c) Frequência respiratória (FR) > 20 ipm e/ou pressão arterial de gás carbônico (PaCO_2) < 32 mmHg;
- d) Leucócitos $> 12.000/\text{mm}^3$ ou $< 4.000/\text{mm}^3$ ou bastões $> 10\%$.

4.4.2 Critérios para o diagnóstico de disfunção orgânica

- a) Pressão arterial sistólica (PAS) < 90 mmHg ou queda > 40 mmHg na PAS basal;
- b) Índice cardíaco (IC) $< 3,5$ l/min/m²;
- c) Saturação venosa central de oxigênio (SvO_2) $< 70\%$;
- d) Relação entre a pressão arterial de oxigênio e a fração inspirada de oxigênio ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$):
 - < 200 = Síndrome da angústia respiratória do adulto (SARA),
 - < 300 = Lesão pulmonar aguda (LPA);
- e) Oligúria = Débito urinário $< 0,5$ ml/kg/h, por pelo menos 2 horas, apesar de adequada ressuscitação volêmica;
- f) Creatinina sérica $> 2,0$ mg%;
- g) Tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) $> 60''$ ou INR $> 1,5$;
- h) Plaquetas < 100.000 mm³;
- i) Bilirrubinas totais $> 4,0$ mg%;
- j) Lactato sérico $> 2,0$ mmol/l;
- k) Íleo hipodinâmico.

4.4.3 Variáveis hemodinâmicas

- a) PAS < 90 mmHg; Pressão arterial média (PAM) < 70 mmHg ou queda da PAS basal > 40 mmHg;
- b) Pressão venosa central (PVC) < 12 cmH₂O;
- c) Índice de Alghevar (PAS/FC) < 1 ;
- d) Pressão da artéria pulmonar ocluída (PAPO) < 16 mmHg;
- e) Índice cardíaco (IC) $> 3,5$ l/min/m²;
- f) Índice de oferta de oxigênio (IDO_2) > 600 ml/m²/min;

- g) Índice de consumo de oxigênio (IVO_2) $> 170 \text{ ml/m}^2/\text{min}$;
- h) $SvO_2 < 70\%$.

4.4.4 Variáveis de perfusão tecidual

- a) Redução do enchimento capilar;
- b) Lactato $> 2 \text{ mmol/l}$.

4.4.5 Variáveis metabólicas

- a) pH arterial $< 7,25$;
- b) Excesso de base (BE) $> -5 \text{ mEq/l}$;
- c) Pressão arterial de oxigênio (PaO_2) $< 80 \text{ mmHg}$;
- d) $PaCO_2 > 32 \text{ mmHg}$;
- e) Saturação arterial de oxigênio (SaO_2) $< 92\%$;
- f) Hemoglobina $< 10 \text{ g\%}$;
- g) Hematócrito $< 30\%$.

4.5 Coleta dos dados

Foi utilizada uma Ficha de Coleta de Dados (Apêndice 1), na qual constam dados demográficos e clínicos gerais dos pacientes, retirados do prontuário médico, como gênero, idade, motivo da admissão na UTI, comorbidades, sítio da infecção, resultados dos exames laboratoriais, de imagens e das culturas, uso de antibióticos e de aminas vasoativas, tempo de intubação ou de traqueostomia e de ventilação mecânica, terapêutica renal substitutiva, tempo de permanência na UTI e os escores APACHE II e SOFA. Foram feitas análises estatísticas destes escores com o diagnóstico, o prognóstico e as dosagens dos biomarcadores.

O escore APACHE II foi calculado nas primeiras 24 horas de admissão e foram utilizados os piores resultados dos exames do dia.

Neste índice são avaliadas 12 variáveis fisiológicas, que recebem pontuação conforme demonstrado no quadro 1.

VARIÁVEL	±4	±3	±2	±1	0	±1	±2	±3	±4
Temp. (°C)	≥ 41	39-40,9		38,538,9	36-38,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	≤ 29,9
PAM (mmHg)	≥ 160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤ 49
FC (bpm)	≥ 180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤ 39
FR (rpm)	≥ 50	35 - 49		25 - 34	12 - 24	10 - 11	6 - 9		≤ 5
FiO ₂ ≥ 50% - P(A-aO ₂) FiO ₂ ≤ 50% - PaO ₂	≥ 500	350-499	200-349		< 200 > 70	61 - 70		55 - 60	≤ 55
pH arterial	> 7,7	7,6 - 7,69		7,5 - 7,59	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	≤ 7,15
Sódio sérico (mEq/l)	≥ 180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	≤ 110
Potássio sérico (mEq/l)	≥ 7	6 - 6,9		5,5 - 5,9	3,5 - 5,4	3 - 3,4	2,5-2,9		≤ 2,5
Creatinina (mg%) (Ponto x 2, se IRA)	≥ 3,5	2 - 3,4	1,5 - 1,9		0,6 - 1,4		< 0,6		
Hematócrito (%)	≥ 60		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		≤ 20
Leucócitos (x10 ³)	≥ 40		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1 - 2,9		≤ 1
Escala de Glasgow	= 15 menos o valor do Glasgow observado								

Fonte: Modificado de Knaus et al., (1985)

Quadro 1 - Pontuação do Apache II para as variáveis fisiológicas

Além da pontuação das variáveis fisiológicas, o APACHE II atribui pontos para a idade:

- a) Menos de 44 anos - 0 ponto;
- b) De 45 a 54 anos - 2 pontos;
- c) De 55 a 64 anos - 3 pontos;
- d) De 65 a 74 anos - 4 pontos;
- e) Mais que 75 anos - 5 pontos.

Se o paciente apresentar alguma doença crônica (hepática, cardiovascular, respiratória, imunodeficiência, renal dialítica) ou a internação for por pós-operatório de urgência, receberá cinco pontos; se for pós-operatório de cirurgia eletiva, receberá dois pontos. O Apache II é o resultado da soma da pontuação atribuída às variáveis fisiológicas, à idade e à presença de doenças crônicas. O risco de óbito é calculado por uma equação de regressão logística. O quadro 2 mostra o risco de óbito para os pacientes clínicos e cirúrgicos, conforme o APACHE II à admissão.

APACHE II	< 4	5 - 9	10 - 14	15 - 19	20 - 24	25 - 29	30 - 34	> 34
CLINICO	4%	8%	15%	24%	40%	55%	73%	85%
CIRÚRGICO	1%	3%	7%	12%	30%	35%	73%	88%

Fonte: Modificado de Knaus et al., (1985)

Quadro 2 - Risco de Óbito para pacientes clínicos e cirúrgicos conforme o valor do Apache II

O Escore SOFA foi calculado utilizando-se os piores valores dos parâmetros observados no primeiro, segundo, terceiro, quinto, sétimo, 14º e 28º dia de internação. Em pacientes sedados, a escala de coma de Glasgow assumida foi a do último momento antes da sedação.

Cada categoria é pontuada de zero (sem ou com mínima disfunção) a quatro pontos (com máxima disfunção), baseada em um ponto de corte predefinido, conforme demonstrado no quadro 3.

PONTUAÇÃO VARIÁVEL	0	1	2	3	4
PaO ₂ /FiO ₂	> 400	≤ 400	≤ 300	≤ 200 ± VM	≤ 100 ± VM
Plaquetas (x10 ³)	> 150	≤ 150	≤ 100	≤ 50	≤ 20
Bilirrubinas (mg%)	< 1,2	1,2 - 1,9	2,0 - 5,9	6,0 - 11,9	> 12
Cardiovascular	PAM normal	PAM < 70	Dopa < 5 e/ou Dobutamina	Dopa > 5 Epi ≤ 0,1 Nor ≤ 0,1	Dopa > 15 Epi > 0,1 Nor > 0,1
Escala de Glasgow	15	13 - 14	10 - 12	6 - 9	< 6
Creatinina (mg%) ou Diurese (ml/dia)	< 1,2	1,2 - 1,9	2,0 - 3,4	3,5 - 4,9 ou <500	>5,0 ou < 200

Fonte: Modificado de Vincent et al, (1996)

Dopa = Dopamina (µg/kg/min); Epi = Epinefrina (µg/kg/min); Nor = Noradrenalina(µg/kg/mim)
PAM = Pressão Arterial Média; PaO₂/FiO₂ = Pressão Arterial de Oxigênio/Fração Inspirada de Oxigênio; VM = Ventilação Mecânica

Quadro 3 - Peso das variáveis avaliadas pelo Escore SOFA

O Delta SOFA (Δ SOFA) foi calculado como o SOFA da admissão (D1), menos o SOFA do terceiro dia de internação (D3).

Os exames laboratoriais convencionais, as culturas e as dosagens de lactato foram feitos nos laboratórios dos hospitais Universitário e Renascença, conforme suas rotinas. A PCR-US foi dosada no laboratório geral do Hospital Universitário e a PCT e a IL-6, no Laboratório Álvaro, de Curitiba, Paraná, com amostra de sangue colhida no primeiro dia de internação.

O lactado foi dosado nos laboratórios dos hospitais Universitário e Renascença, em sangue venoso periférico, por método enzimático colorimétrico, com kit da Katal Biotecnologia, Belo Horizonte, Brasil, cujo valor normal é de 0,5 a 2,22 mmol/l.

O *clearance* do lactato foi calculado como (lactato inicial - lactato do segundo dia) x 100 / lactato inicial).

Para dosagem da PCR-US, PCT e IL-6 foi colhido, nas primeiras 24 horas da internação, 10 ml de sangue venoso, colocado em tubo com EDTA (etilenodiaminotetracético) e, em cerca de 30 minutos, centrifugado por 20 minutos a 3.000 rotações/min; o plasma foi fracionado em três tubos tipo Eppendorf e congelado a -20°C para posterior análise.

A PCR-US foi dosada, por nefelometria com kit Dade-Behring, Marburg, Germany, cujo valor normal é < 0,5 mg/dl.

A PCT foi dosada por quimioluminescência, com reagentes da Liaison Diasorin for Brahms, Vercelli, Italy, cujo valor normal é < 0,5 ng/ml.

A IL-6 também foi dosada por quimioluminescência, com reagentes Quantikine Human IL-6 R & D Systems, Inc. Minneapolis, USA, e o valor normal é < 5,9 pg/ml.

4.6 Considerações éticas

O estudo foi submetido ao comitê de ética e pesquisa da Universidade Federal de Sergipe e aprovado em 27 de fevereiro de 2009 sob o número CAAE - 0115.0.107.000.08.

Todos os pacientes, ou seus responsáveis legais, assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), permitindo sua inclusão no estudo (Apêndice 2).

Os diretores clínicos dos hospitais envolvidos assinaram um termo de confidencialidade, permitindo a realização do estudo em suas UTIs.

Os pesquisadores não exerceram influência nas decisões terapêuticas dos médicos plantonistas e médicos assistentes dos pacientes incluídos no estudo.

4.7 Análise estatística

A análise descritiva foi apresentada através de frequências absolutas e relativas das principais variáveis categóricas; as quantitativas como média e desvio padrão e a comparação entre os grupos foi feita com o teste do qui-quadrado; foram calculadas também medidas de tendência central e de variabilidade das variáveis numéricas.

As variáveis preditoras foram comparadas em relação ao diagnóstico (sepsis grave ou choque séptico) e ao desfecho (não-sobrevivente ou sobrevivente), utilizando-se o teste do qui-quadrado e os dados numéricos, o teste “t”.

Foi calculado o risco relativo entre as variáveis APACHE II, SOFA do D1, Δ SOFA, lactato do D1, *clearance* do lactato, PCR-US, PCT e IL-6, categorizados através de ‘pontos de corte’ pré-definidos, e o diagnóstico e o desfecho, com os respectivos intervalos de confiança de 95%. O nível de significância estatística adotado foi $p < 0,05$.

Para os cálculos estatísticos, utilizou-se o programa SPSS (Statistical Package for Social Sciences) versão 11.0 para Windows (SPSS Inc, Chicago, Ill, USA).

5 RESULTADOS

Foram incluídos no estudo 30 pacientes adultos, admitidos nas UTIs dos Hospitais Universitário e Renascença com diagnóstico presumido ou confirmado de sepse, dos quais 16 (53,3%) eram do gênero feminino, sete (23,3%) tiveram o diagnóstico de sepse grave e 23 (76,7%), choque séptico. O óbito foi o desfecho em 53,3% deles, conforme mostrado na Tabela 1.

Tabela 1 - Dados demográficos dos pacientes com sepse em UTI - Aracaju, 2011

Variável	Resultado	%
GÊNERO		
Feminino	16	53,3
Masculino	14	46,7
DIAGNÓSTICO		
Sepse Grave	7	23,3
Choque séptico	23	76,7
DESFECHO		
28 dias	7	23,3
Alta da UTI	7	23,3
Óbito	16	53,3
ÓBITO - TOTAL		
Sim	16	53,3
Não	14	46,7
ÓBITO - SUBGRUPOS		
Sepse Grave	1	14,3
Choque séptico	15	65,2

Na Tabela 2 são mostrados os dados numéricos clínicos e laboratoriais gerais da população estudada, com a média e o desvio padrão e os valores mínimos e máximos de cada variável analisada.

Os principais sítios infecciosos à admissão são mostrados no gráfico 1.

Tabela 2 - Dados numéricos clínicos e laboratoriais dos pacientes com sepse em UTI - Aracaju, 2011

Variável	Média ± DP	IC 95% Mín. a Máx.
Idade (anos)	67,8 ± 18,9	21 a 99
Permanência (dias)	12,6 ± 9,6	1 a 28
Comorbidades (n°)	2,3 ± 1,2	0 a 4
APACHE II	22,1 ± 8,2	8 a 44
SOFA - D1	9,2 ± 3,5	3 a 17
SOFA - D3	7,7 ± 3,5	1 a 15
Δ SOFA	1,5 ± 1,5	-1 a 5
Lactato - D1 (mmol/l)	3,7 ± 1,6	1,5 a 7,1
Lactato - D2 (mmol/l)	2,7 ± 0,7	1,7 a 4,1
Clearance do lactato (%) (%)	19,0 ± 40,0	-155,5 a 71,2
PCR - US (mg/dl)	14,4 ± 7,8	3,1 a 31,7
Procalcitonina (ng/ml)	4,2 ± 8,9	0,1 a 43,9
Interleucina-6 (pg/ml)	2,9 ± 0,4	2,1 a 3,8
Plaquetas (x10 ³ /mm ³)	241 ± 96	90 a 557
INR	1,3 ± 0,3	1,0 a 2,2
ALT (U/l)	79 ± 121	12 a 525
AST (U/l)	96 ± 130	13 a 510
Gama-GT (U/l)	180 ± 166	20 a 846

DP = Desvio Padrão; IC 95% - Intervalo de Confiança de 95%.

PCR - US = Proteína C reativa ultrasensível; INR = *international normalized ratio*;

ALT = Alanina aminotransferase; AST = Aspartato aminotransferase;

Gama-GT = Gama glutamil tanspeptidase.

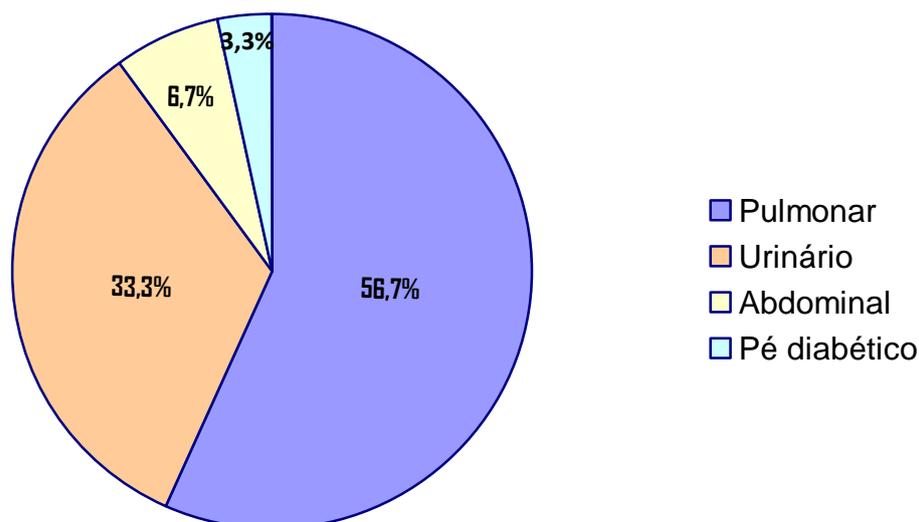


Gráfico 1 - Sítios infecciosos dos pacientes com sepse em UTI - Aracaju, 2011

As hemoculturas foram positivas em 13,3% dos pacientes e as uroculturas em 40,0%. Tivemos mais uroculturas positivas que pacientes com sepse urinária porque nem todos os pacientes com urocultura positiva tiveram a infecção urinária como foco desencadeador da sepse. Os patógenos identificados nas hemoculturas foram *Klebsiella sp*, *Proteus sp*, *Pseudomonas sp* e *Staphylococcus aureus*, com uma frequência de um paciente (3,3%) para cada agente. Nas uroculturas foram identificados *Escherichia coli* em sete pacientes (23,3%) e *Enterobacter sp*, *Klebsiella sp*, *Proteus sp*, *Proteus vulgaris* e fungo, com uma frequência de um paciente (3,3%) para cada microorganismo.

As comorbidades mais prevalentes foram a hipertensão arterial sistêmica (46,7%), o diabetes *mellitus* (40,0%), as sequelas de acidente vascular encefálico (23,3%), a infecção do trato urinário de repetição (23,3%) e o câncer (20,0%), conforme mostrado no Gráfico 2. A demência esteve presente em 13,3% dos pacientes, a insuficiência coronariana crônica em 10,0%, a doença pulmonar obstrutiva crônica e a cirrose hepática em 6,7% e a insuficiência cardíaca, a insuficiência renal crônica, o tromboembolismo pulmonar e a síndrome de imunodeficiência adquirida em 3,3% deles.

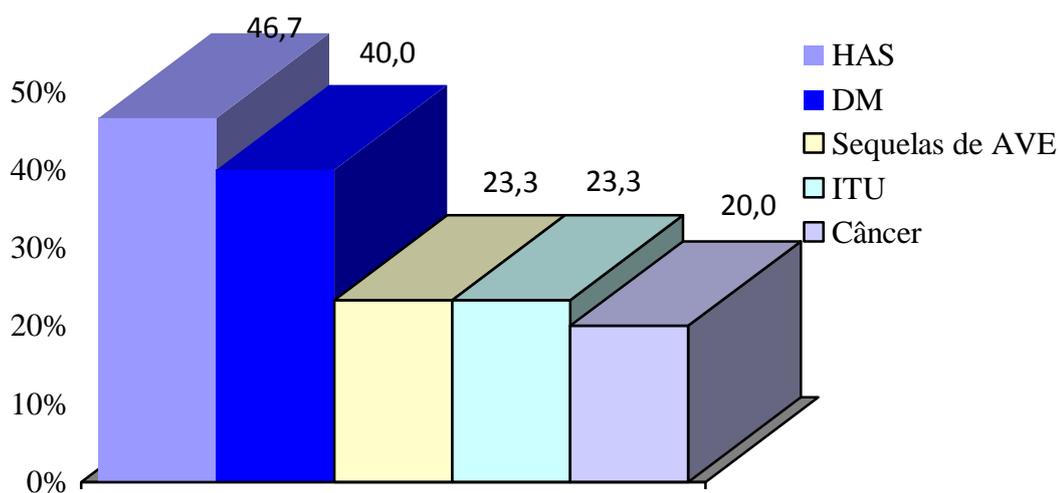


Gráfico 2 - Prevalência das principais comorbidades presentes na população estudada com sepse - Aracaju, 2011

Os dados gerais dos pacientes, categorizados pelos diagnósticos de choque séptico e sepse grave são mostrados na Tabela 3.

Tabela 3 - Dados dos pacientes, categorizados pelo diagnóstico de choque séptico e sepse grave - Aracaju, 2011

Variável	Choque séptico (n = 23)		Sepse grave (n = 7)		t*	Valor p**
	Média	± DP	Média	± DP		
Idade (anos)	69,5	17,7	62,3	23,0	0,879	0,387
Número de Comorbidades	2,3	1,2	2,1	1,2	0,314	0,756
Permanência na UTI (dias)	13,3	9,9	10,4	8,6	0,678	0,503
APACHE II	23,9	8,0	16,1	6,1	2,334	0,027
SOFA no 1º dia	10,3	3,0	5,7	2,4	3,614	0,001
SOFA no 3º dia	9,0	2,7	3,4	2,2	4,907	< 0,001
Δ SOFA	1,3	1,5	2,3	1,1	-1,651	0,110
Lactato no 1º dia (mmol/l)	3,6	1,5	4,1	2,0	-0,614	0,544
Lactato no 2º dia (mmol/l)	2,8	0,7	2,2	0,5	2,056	0,049
Clearance do Lactato (%)	13,1	42,4	38,3	20,0	-1,508	0,143
PCR-US (mg/dl)	16,0	7,8	8,9	4,9	2,265	0,031
Procalcitonina (ng/ml)	5,3	9,5	0,6	0,8	1,289	0,208
Interleucina-6 (pg/ml)	2,9	0,5	2,8	0,3	0,836	0,410
Plaquetas (x 10 ³)	243	96,8	234	102,7	0,216	0,830
INR	1,3	0,3	1,3	0,2	0,368	0,715
ALT (U/l)	92,6	136,2	34,4	12,6	1,116	0,274
AST (U/l)	111,3	145,5	44,4	15,9	2,160	0,041
GAMA-GT (U/l)	176,7	183,3	190,9	83,4	-0,194	0,848

PCR - US = Proteína C reativa ultrasensível; INR = *international normalized ratio*;

ALT = alanina aminotransferase; AST = aspartato aminotransferase;

Gama-GT = gama glutamil tanspeptidase. * Teste t, de Student. **p significativo < 0,05; IC = 95%

Um dos pacientes com choque séptico apresentou valores muito discrepantes do *clearance* do lactato (-155,5%) com relação à média do grupo (19,0%) e outro, também com choque séptico, apresentou discrepância nos valores de procalcitonina (43,9 ng/ml) em relação à média (4,2 ng/ml). Quando esses pacientes foram retirados do grupo, a média do *clearance* do lactato no subgrupo choque séptico passou de 42,4 ± 13,1% para 20,8 ± 21,6% e a procalcitonina de 5,3 ± 9,5 ng/ml para 3,5 ± 4,4 ng/ml, mas sem significância estatística. Dentre os pacientes que tiveram o óbito como desfecho, a média do *clearance* do lactato passou de 9,9 ± 49,2% para 20,9 ± 22,7% e a dosagem média da procalcitonina de 6,2 ± 11,2 ng/ml para 3,6 ± 5,0 ng/ml, também sem significância estatística.

Na Tabela 4 são mostrados os dados demográficos e as características clínicas gerais dos pacientes com relação ao desfecho, agrupados em dois subgrupos: os não-sobreviventes e os sobreviventes.

Tabela 4 - Dados demográficos e características clínicas dos pacientes, categorizados quanto ao desfecho - Aracaju, 2011

Variável	Não-sobreviventes (n = 16)		Sobreviventes (n = 14)		t*	Valor p**
	Média	± DP	Média	± DP		
Idade (anos)	76,1	13,9	58,4	19,8	2,862	0,008
Número de comorbidades	2,4	1,1	2,1	1,3	0,534	0,597
Permanência na UTI (dias)	7,9	5,1	17,9	10,8	-3,154	0,005
APACHE II	25,7	8,1	17,9	6,4	2,879	0,008
SOFA no 1º dia	11,1	3,1	7,1	2,5	3,806	< 0,001
SOFA no 3º dia	9,4	3,1	5,7	3,0	3,359	0,002
Δ SOFA	1,6	1,5	1,4	1,4	0,488	0,629
Lactato no 1º dia (mmol/l)	3,7	1,5	3,8	1,7	-0,211	0,835
Lactato no 2º dia (mmol/l)	2,9	0,6	2,4	0,7	1,705	0,099
Clearance do lactato (%)	9,9	49,2	29,4	21,7	-1,367	0,182
PCR-US (mg/dl)	16,4	8,4	12,1	6,6	1,513	0,141
Procalcitonina (ng/ml)	6,2	11,2	1,9	2,6	1,476	0,158
Interleucina 6 (pg/ml)	2,9	0,5	2,9	0,3	0,145	0,886
Plaquetas (x 10 ³)	228,4	109,0	256,0	81,9	-0,776	0,444
INR	1,3	0,3	1,3	0,4	0,002	0,999
ALT (U/l)	97,1	141,0	58,4	95,6	0,868	0,393
AST (U/l)	133,6	169,0	52,4	33,9	1,882	0,078
GAMA-GT (U/l)	170,0	129,0	191,5	205,0	-0,349	0,730

PCR - US = Proteína C reativa ultrasensível; INR = *international normalized ratio*;

ALT = alanina aminotransferase; AST = aspartato aminotransferase;

Gama-GT = gama glutamil tanspeptidase. * Teste t, de Student. **p significativo < 0,05; IC = 95%

A análise dos escores clínicos e de gravidade, após sua categorização com relação ao diagnóstico de choque séptico ou sepse grave e ao desfecho óbito, com um ponto de corte arbitrado para o APACHE II, SOFA D1, Δ SOFA, lactato D1, *clearance do lactato*, PCR-US, PCT e IL-6 é mostrada nas Tabelas 5 e 6.

Tabela 5 - Relação entre os escores clínicos e de gravidade e o diagnóstico dos pacientes com sepse grave e choque séptico em UTI - Aracaju, 2011

Variável	Diagnóstico		Risco Relativo (RR)	IC 95%		Valor p*
	Ch. séptico (n = 23)	Sepse grave (n = 07)		Mín.	Máx.	
APACHE II						
≥ 20	16	3	1,3	0,8	2,5	0,199
< 20	7	4				
SOFA DO DIA 1						
≥ 7	21	2	3,2	1,0	10,4	< 0,001
< 7	2	5				
Δ SOFA						
≥ 1	15	7	0,7	0,5	0,9	0,068
< 1	8	0				
Lactato D1						
≥ 2 mmol/l	22	7	0,8	0,6	0,9	0,575
< 2 mmol/l	1	0				
Clearance Lactato						
> 10 %	13	6	0,7	0,5	1,1	0,160
≤ 10 %	10	1				
PCR - US						
≥ 10 mg/dl	18	2	1,5	0,9	2,5	0,053
< 10 mg/dl	6	4				
PCT						
≥ 5 ng/ml	8	0	1,5	1,1	1,9	0,068
< 5 ng/ml	15	7				
IL-6						
≥ 3 pg/ml	10	1	1,3	0,9	1,9	0,160
< 3 pg/ml	13	6				

*Teste qui-quadrado; p < 0,05 é significante; IC = 95%

Tabela 6 - Relação entre os escores clínicos e de gravidade e o óbito dos pacientes com sepse grave e choque séptico em UTI - Aracaju, 2011

Variável	Óbito		Risco Relativo (RR)	IC 95%		Valor p*
	Sim (n = 16)	Não (n = 14)		Mín.	Máx.	
APACHE II						
≥ 20	13	6	2,5	0,9	6,9	0,029
< 20	3	8				
SOFA DO DIA 1						
≥ 7	1	6	4,6	0,7	28,7	0,018
< 7	15	8				
Δ SOFA						
≥ 1	4	4	1,1	0,5	2,4	0,825
< 1	12	10				
Lactato D1						
≥ 2 mmol/l	16	13	0,5	0,4	0,8	0,374
< 2 mmol/l	1	0				
Clearance Lactato						
> 10 %	8	11	0,6	0,3	1,1	0,105
≤ 10 %	8	3				
PCR - US						
≥ 10 mg/dl	12	8	1,5	0,6	3,5	0,301
< 10 mg/dl	4	6				
PCT						
≥ 5 ng/ml	6	2	1,6	0,9	3,0	0,151
< 5 ng/ml	10	12				
IL-6						
≥ 3 pg/ml	7	4	1,3	0,7	2,6	0,389
< 3 pg/ml	9	10				

*Teste qui-quadrado; p < 0,05 é significante; IC = 95%

6 DISCUSSÃO

Na amostra estudada, a idade não foi um fator determinante para diferenciar sepse grave de choque séptico, mas teve significância como preditor de morte. Com a senescência, as reservas funcionais do indivíduo vão se exaurindo, tornando-o mais vulnerável aos efeitos deletérios da sepse, como a disfunção orgânica e o óbito; além disso, o aumento da expectativa de vida da população e os avanços tecnológicos que permitem salvar e prolongar mais vidas contribuem para que a média de idade dos pacientes seja mais elevada na maioria dos estudos (FREITAS et al., 2008; JONES et al., 2009; MACHADO et al., 2009; REZENDE JÚNIOR et al., 2005; SALES JÚNIOR et al., 2006; SILVA et al., 2004; SUAREZ et al., 2011; ZANON et al., 2008).

O diagnóstico de sepse grave foi firmado em 23,3% dos pacientes e o de choque séptico em 76,7%, com significância estatística. Estes dados são semelhantes aos de outros autores: Freitas et al., (2008), com 35,7% para sepse grave e 64,3% para choque séptico; Kauss et al., (2010), com 29,9% para sepse grave e 34,9% para choque séptico; Machado et al., (2009), com 26,3% dos pacientes com sepse grave e 73,7% com choque séptico; e Suarez et al., (2011), com, respectivamente, 20,6% e 79,4%, mas são superiores aos encontrados em dois estudos epidemiológicos multicêntricos brasileiros: o Estudo BASES (SILVA et al., 2004), no qual 27,0% dos pacientes tiveram o diagnóstico de sepse grave e 23,0% de choque séptico e o Sepse Brasil (SALES JÚNIOR et al., 2006), com, respectivamente, 29,6% e 50,8%. Isto pode ser explicado pelo fato de esses estudos epidemiológicos terem englobado UTIs clínicas, cirúrgicas e cardiológicas e o nosso ter sido desenvolvido em duas UTIs gerais, com pacientes com média de idade mais elevada.

Dentre os pacientes, 53,3% tiveram o óbito como desfecho, sendo 14,3% do subgrupo com sepse grave 65,2% do com choque séptico. Outros estudos também mostraram alta mortalidade global e entre os pacientes com choque séptico : Freitas et al., (2008), com 57,1% e 63,9%; Machado et al., (2009), com 47,4% e 93,1%; e Rezende Júnior et al., (2005), com 53,0% e 72,0%, respectivamente.

Kausss et al, (2010), num estudo com 554 pacientes admitidos com sepse na UTI do Hospital Universitário de Londrina, no Paraná, encontraram uma incidência de 49,9% com sepse grave e 72,7% com choque séptico.

A permanência média global na UTI foi de $12,6 \pm 9,6$ dias e os pacientes com choque séptico e os sobreviventes permaneceram mais tempo internados, o que também foi observado por Nguyen et al., (2004), com permanência global de $14,7 \pm 18,6$ dias; Suarez et al., (2011), com $13,5 \pm 17,7$ dias; Machado et al., (2009), com uma permanência entre os sobreviventes de 17,4 dias e entre os não-sobreviventes 11,9 dias; de Rezende Júnior et al., (2005), com $13,3 \pm 11,0$ dias para os sobreviventes e de $14,0 \pm 14,0$ dias para os não-sobreviventes.

O número médio de comorbidades foi de $2,3 \pm 1,2$, sendo de $2,1 \pm 1,2$ para os pacientes com sepse grave, de $2,3 \pm 1,2$ para os com choque séptico e de $2,4 \pm 1,1$ para os não-sobreviventes. No estudo Sepse Brasil, a presença de três comorbidades se correlacionou com 56,0% de óbito (SALES JÚNIOR et al., 2006).

As comorbidades mais frequentes foram a hipertensão arterial sistêmica, o diabetes mellitus, as sequelas de acidente vascular encefálico e as infecções do trato urinário de repetição. O número médio de comorbidades dos pacientes estudados foi em torno de dois, tanto entre os com sepse grave quanto com choque séptico e entre os sobreviventes e os não-sobreviventes, sem significância estatística entre os grupos. Como a média de idade da população estudada foi alta, isto explica a presença de um número maior de comorbidades e este fator é clinicamente importante porque quanto maior o número de comorbidades, maiores as chances de que o paciente se apresente numa condição mais vulnerável e evolua de forma mais grave, conforme bem demonstrado em estudos prévios (ANGUS et al, 2001; RAJAPAKSE et al, 2009).

Os principais sítios infecciosos foram o pulmonar, seguido do urinário, do abdominal e do pé diabético, o que é semelhante aos dados de outros estudos (MACHADO et al., 2009; SALES JÚNIOR et al., 2006; SILVA et al., 2004; SOARES et al., 2002; TRZECIAN et al., 2007; ZANON et al., 2008).

As hemoculturas foram positivas em 13,3% dos pacientes e as uroculturas em 40,0% e as enterobactérias gram-negativas foram os patógenos predominantes. Estes dados mostram que o nosso índice de positividade para as culturas ainda é muito baixo e que ainda não temos uma predominância de germes

Gram-positivos, como o *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente, enterococos e estafilococos, vistos no sul e sudeste do Brasil, na Europa e nos Estados Unidos da América (SALES JÚNIOR et al., 2006; SILVA et al., 2004; VINCENT et al., 2006).

O Escore APACHE II mostrou poder discriminativo tanto para choque séptico e sepse grave, quanto para prever o óbito, fato demonstrado em estudos prévios (KAUSS et al., 2010; KNAUS et al., 1985; RHEE, J. Y. et al., 2009). Quando definimos o valor 20 como o ponto de corte para o cálculo do risco relativo para o diagnóstico e o prognóstico, encontramos que os pacientes com um escore maior que 20 têm um RR = 1,3 para choque séptico, mas sem significância estatística, e de 2,51 de vir a falecer, com significância estatística. Kauss et al., (2010) encontraram um APACHE II médio de 27,0 nos pacientes não-sobreviventes, de 16,0 nos sobreviventes, de 23,0 nos com sepse grave e de 30,0 nos com choque séptico, com significância estatística para discriminar tanto o diagnóstico quanto o prognóstico.

A média do SOFA do primeiro e do terceiro dias apresentou significância estatística para discriminar choque séptico de sepse grave e pacientes não-sobreviventes dos sobreviventes. Estes achados estão em conformidade com estudos prévios (FERREIRA et al., 2001; FREITAS et al., 2008; JONES et al., 2009; MACHADO et al., 2009; MORENO et al., 1999; SALES JÚNIOR et al., 2006; SILVA et al., 2004; ZANON et al., 2008).

No presente estudo o Δ SOFA não foi estatisticamente significativo com relação ao diagnóstico nem à mortalidade e estes resultados são discordantes dos encontrados por outros autores (FERREIRA et al., 2001; JONES et al., 2009; MACHADO et al., 2009; MORENO et al., 1999). Talvez com uma amostra maior o nosso estudo mostrasse um peso discriminatório melhor para o Δ SOFA.

A média do lactato à admissão dos pacientes na UTI não se mostrou estatisticamente significativa para discriminar o diagnóstico; já a do segundo dia, teve um poder discriminatório bem melhor para o diagnóstico, embora não tenha apresentado significância estatística para o prognóstico. Estudos recentes têm demonstrado que o aumento ou a manutenção do lactato em níveis elevados agrega piora ao prognóstico dos pacientes (JANSEN et al., 2009a; JONES et al., 2009; MACHADO et al., 2009; MIKKELSEN et al., 2009).

A média do *clearance* do lactato no presente trabalho não mostrou poder estatístico em discriminar choque séptico de sepse grave, nem em prever o desfecho. Park et al., (2006), num estudo com 65 pacientes com sepse grave e choque séptico em UTI encontraram altos níveis de lactato à admissão, mas não encontraram diferença significativa entre os subgrupos sobreviventes e não-sobreviventes nos níveis do lactato do primeiro e segundo dias. Mas Nguyen et al., (2004) encontraram um *clearance* do lactato estatisticamente significativo como preditor de morte e concluíram que é uma variável independente associada com a diminuição da mortalidade; também Arnold et al., (2009) encontraram um *clearance* do lactato >10,0% em 95% dos sobreviventes e em 76,0% dos não-sobreviventes. No nosso estudo encontramos valores acima de 10,0% em todos os subgrupos e a falta de significância estatística para discriminar o diagnóstico e o prognóstico pode dever-se ao tamanho da amostra.

A PCR-US apresentou poder discriminatório entre choque séptico e sepse grave, mas não foi capaz de discriminar o prognóstico. Rezende Júnior et al., (2005), num estudo com 153 pacientes sépticos admitidos na UTI do Hospital de Base de São José do Rio Preto, encontraram valores muito elevados da PCR à admissão dos pacientes com sepse, mas não encontraram diferença significativa entre os sobreviventes e os não-sobreviventes. Está bem demonstrado na literatura que a PCR se eleva em todos os processos inflamatórios, infecciosos ou não, e que a persistência de níveis elevados ou crescentes, indica uma resposta terapêutica inadequada, presença de complicações ou grave doença não infecciosa associada (LOBO et al, 2007; LUZZANI et al., 2003; REZENDE JÚNIOR et al., 2005; STANDAGE et al., 2011).

Na presente casuística, a procalcitonina não teve significância estatística como marcador para discriminar o diagnóstico nem o desfecho, mas clinicamente foi importante, por apresentar uma média quase dez vezes mais elevada entre os pacientes com choque séptico do que entre os com sepse grave. Quando foi retirado do estudo o paciente com valor muito discrepante (43,9 ng/ml), a procalcitonina passou a apresentar significância para discriminar choque séptico de sepse grave, embora tenha se mantido sem poder para discriminar o desfecho. Standage et al., (2011) concluíram que a PCT é melhor que a PCR como preditor da severidade da doença e Massaro et al., (2007) observaram que as concentrações da

PCT se alteram mais precocemente que as de PCR em resposta à infecção. Casteli et al., (2009), num estudo com 94 pacientes com trauma observaram que no momento da complicação séptica eles não apresentavam um significativo aumento da PCR, mas um expressivo e precoce aumento da PCT, quando comparados com as concentrações do dia anterior e concluíram que a PCT é especialmente útil para fazer a distinção entre sepse e SIRS não-infecciosa. Talvez o *n* amostral, a média de idade mais elevada e a presença de comorbidades justifiquem a falta de significância estatística da procalcitonina para predizer o diagnóstico e o óbito no nosso estudo.

A IL-6 não apresentou poder estatístico em discriminar choque séptico de sepse grave nem em predizer o óbito e os nossos pacientes apresentaram valores médios em todos os subgrupos bem menores do que o relatado na literatura. Num estudo com 44 pacientes sob ventilação mecânica, Ramírez et al., (2009) demonstraram que a IL-6 à admissão dos pacientes na UTI, é um marcador precoce para predizer o desenvolvimento de pneumonia associada à ventilação mecânica. É possível que o fato de os nossos pacientes terem sido admitidos na UTI já com sepse e terem uma média de idade mais elevada, explique os valores mais baixos da IL-6 à admissão.

A contagem média das plaquetas e o INR não apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre os pacientes com choque séptico e sepse grave, nem entre os não-sobreviventes e os sobreviventes. Assim, esses marcadores da coagulação não apresentaram significância estatística para discriminar o diagnóstico nem o prognóstico de pacientes sépticos.

Os marcadores da função hepática - ALT, AST e Gama-GT - também não apresentaram significância para discriminar o diagnóstico nem o prognóstico, embora a AST tenha apresentado significância para discriminar sepse grave de choque séptico. Apesar de estes marcadores não terem apresentado significância estatística como preditores do diagnóstico nem do prognóstico da sepse, eles se revelam como de valor para o prognóstico de sepse por predizer a disfunção hepática.

Dentre as variáveis estudadas no presente trabalho, a idade foi o fator isolado com significância como preditor de morte. Os escores APACHE II e o SOFA do primeiro e do terceiro dias apresentaram significância estatística para

predizer o diagnóstico e a mortalidade em pacientes sépticos e se constituem em índices confiáveis para estratificar o risco e o prognóstico desses pacientes em UTI, mas o Δ SOFA não apresentou poder estatístico para o diagnóstico nem para o prognóstico, embora seja uma ferramenta útil para o acompanhamento diário da evolução clínica dos pacientes. O lactato não se mostrou estatisticamente significativo para discriminar o diagnóstico nem o desfecho à admissão na UTI; já no do segundo dia, teve um poder discriminatório bem melhor para o diagnóstico, embora não tenha apresentado significância estatística para o prognóstico. O *clearance* do lactato não foi capaz de discriminar o diagnóstico nem o prognóstico, mas o clareamento do lactato durante a ressuscitação é um forte indicador do sucesso terapêutico nos pacientes sépticos. A PCR-US apresentou poder discriminatório para o diagnóstico, mas não para discriminar o prognóstico. A PCT não teve poder estatístico em predizer o diagnóstico nem o prognóstico em nossa casuísta, talvez pelo fato de termos uma amostra pequena, de nossa população ser constituída na sua maioria por idosos e dos nossos pacientes terem sido admitidos na UTI já numa fase mais tardia da instalação da sepse, mas mostrou-se clinicamente importante, pois apresentou uma concentração sérica quase dez vezes mais elevada entre os pacientes com choque séptico que evoluíram para o óbito do que entre os com sepse grave que sobreviveram. A IL-6 não foi capaz de predizer o diagnóstico nem o prognóstico na nossa casuísta e apresentou concentrações séricas muito inferiores à relatada na literatura; talvez a demora em diagnosticar a condição séptica e em admitir os nossos pacientes na UTI justifiquem as baixas concentrações séricas dessa citocina.

7 CONCLUSÕES

1 Os escore APACHE II e o SOFA do primeiro e do terceiro dias se mostraram como indicadores com boa acurácia para predizer tanto o diagnóstico quanto a mortalidade entre pacientes com sepse grave ou choque séptico, internados em UTI;

2 A idade foi um fator significativo para predizer o prognóstico (alta ou óbito) desses pacientes, mas não foi estatisticamente diferente entre os dois subgrupos diagnósticos;

3 O lactato do segundo dia e a PCR-US tiveram poder discriminatório para o diagnóstico, mas foram incapazes de predizer o desfecho;

4 O Δ SOFA, o *clearance* do lactato, a PCT e a IL-6 não tiveram poder discriminatório em predizer, isoladamente, nem o diagnóstico, nem o prognóstico dos pacientes com sepse.

Assim, podemos concluir que o papel da maioria dos biomarcadores ainda não está definido para o uso clínico rotineiro e que ainda não foi descoberto um único biomarcador que apresente habilidade absoluta para distinguir sepse de outras condições inflamatórias, nem para monitorizar e predizer sua progressão ou resposta ao tratamento; todos os biomarcadores podem ser usados, em seu apropriado contexto clínico, como coadjuvantes para a tomada de decisão quanto ao diagnóstico e ao tratamento.

REFERÊNCIAS

- ALBERTI, C.; BRUN-BUISSON, C.; BURCHARDI, H. et al. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. **Intensive Care Med**, 28: 108-121, 2002.
- ANGUS, D; LINDE-ZWIRBLE, W. T.; LINDICKER, J. et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated cost of care. **Crit Care Med**, 29: 1303-1310, 2001.
- ARNOLD, C. R.; SHAPIRO, N. I.; JONES, A.E. et al. Multicenter study of early lactate clearance as a determinant of survival in patients with presumed sepsis. **Shock**, 32(1): 35-39, 2009.
- AZEVEDO, R. C. V.; PAIVA, R. B.; ADES, F; DAVID, C. M. N. Fator de Inibição da Migração de Macrófagos e Interleucina-6 na Síndrome de Esmagamento: Analogia com Gravidade? Relato de Casos. **Rev Bras Ter Intens**, 19(4): 499-503, 2007.
- BARBOSA, A. P.; PINHEIRO, C; RIGATO, C; LOBO, S; FRIEDMAN, G. Critérios para Diagnóstico e Monitorização da Resposta Inflamatória. **Rev Bras Ter Intens**, 16(2): 105-108, 2004.
- BASILE-FILHO, A.; CUNHA, F. Q.; TAVARES-MURTA, B. M. et al. Falência de Migração de Neutrófilos e Dosagem Sérica de Citocinas e Óxido Nítrico na Sepse Humana. **Rev Bras Ter Intens**, 14(4): 146-155, 2002.
- BENJAMIM, C. F. Atualização sobre mediadores e modelos experimentais de sepse. **Medicina, Ribeirão Preto**, 34: 18-25, jan/mar. 2001.
- BONE, R.C . The pathogenesis of sepsis. **Ann Intern Med**, 115: 457-469, 1991.
- BONE, R. C.; BALK, R. A.; CERRA, F. B. et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. **Chest**, 101(6): 1644-1655. Review, 1992.
- BONIATTI, M. M.; RIBEIRO, S. P. Índices Prognósticos em Medicina Intensiva. **Programa de Atualização em Medicina Intensiva (PROAMI). Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB). Ciclo 6; módulo1**, 2004. Porto Alegre: Artmed, 144p.
- CASTELI, G. P.; POGNANI, C; CITA, M; PALADINI, R. Procalcitonina as a prognostic and diagnostic tool for septic complications after major trauma. **Crit Care Med**, 37(6): 1845-1849, Jun. 2009.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL (CDC). Disponível em www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr50/nvsr50_16.pdf. Acessado em 10 de janeiro de 2010.

CINEL, I; OPAL, S. M. Molecular biology of inflammation and sepsis: A primer. **Crit Care Med**, 37(1): 291-304, 2009.

DELLINGER, R. P.; CARLET, J. M.; MASUR, H. et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. **Crit Care Med**, 32(3): 858-873, 2004.

DELLINGER, R. P.; LEVY, M.M.; CARLET, J. M. et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. **Crit Care Med**, 36: 296-327, 2008.

DOUGNAC, L. A.; MERCADO, F. M., CORNEJO, R. R. *et al.* Prevalencia de sepsis grave en las unidades de cuidado intensivo. Primer estudio nacional multicentrico. **Rev Med Chil**, 135: 620-630, 2007.

FERREIRA, F. L.; BOTA, D. P.; BROSS, A. et al. Serial Evaluation of the SOFA Score to Predict Outcome in Critically Ill Patients. **JAMA**, 286(14): 1754-1758, October 10, 2001 (Reprinted).

FREITAS, F. G.; SALOMÃO, R.; TERERAN, N. et al. The impact of duration of Organ Dysfunction on the outcome of patients with Severe Sepsis and Septic Shock. **Clinics**, 64: 483-486, 2008.

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

HOWELL, M. D.; DONNINO, M.; CLARDY, P. et al. Occult hypoperfusion and mortality in patients with suspected infection. **Intensive Care Med**, 33: 1892-1899, 2007.

JENSEN, J. U.; HESLET, L.; JENSEN, T. H. et al. Procalcitonin increase in early identification of critically ill patients at highrisk of mortality. **Crit Care Med**, 34: 2596-2602, 2006.

JANSEN, T. C.; van BOMMEL, J.; WOODWARD, R. et al. Association between blood lactate levels, Sequential Organ Failure Assessment subscores, and 28-day mortality during early and late intensive care unit stay: A retrospective observational study. **Crit Care Med**, 37(8): 2369-2374, 2009 (a).

JANSEN, T. C.; van BOMMEL, J.; BAKKER, J. Blood lactate monitoring in critically ill patients: A systematic health technology assessment. **Crit Care Med**, 37(10): 2827-2839, 2009 (b).

JONES, G. R.; LOWES, J. A. The systemic inflammatory response syndrome as a predictor of bacteraemia and outcome from sepsis. **Q J Med**, 89: 515-522, 1996.

JONES, A. E.; TRZECIAK, S.; KLINE, J. A. The Sequential Organ Failure Assessment score for predicting outcome in patients with severe sepsis and evidence of hypoperfusion at the time of emergency department presentation. **Crit Care Med**, 37 (5): 1649-1654, 2009.

KAUSSS, I. A. M.; GRION, C. M. C.; CARDOSO, L. T. Q. et al. The epidemiology of sepsis in a Brazilian teaching hospital. **Braz J Infect Dis**, 14(3): 264-270, 2010.

KNAUS, W. A.; DRAPER, E. A.; WAGNER, D. P. et al. APACHE II: a severity of disease classification system. **Crit Care Med**, 13(10): 818-829, 1985.

KWOK, M. H.; LEE, K. Y.; DOBB, G. J. et al. C-reactive protein concentration as a predictor of in-hospital mortality after ICO discharge: a prospective cohort study. **Intensive Care Med**, 34: 481-487, 2008.

LEMOS, R. L. L.; DAVID, C. M. N.; OLIVEIRA, G. M. M. et al. Associação do SOFA com a Mortalidade de Idosos com Sepse Grave e Choque Séptico. **Rev Bras Ter Intens**, 17(4): 246-250, 2005.

LEON-ROSALES, S. P., MOLINAR, R. F., DOMINGUEZ, C. G, et al. Prevalence of infections in intensive care units in Mexico: A multicenter study. **Crit Care Med**, 28: 1316-1321, 2000.

LEVER, A; MACKENZIE, I. Sepsis: definition, epidemiology, and diagnosis. **BMJ**, 335: 879-883, 2007.

LOBO, S. M.; LOBO, F. R. M. Markers and Mediators of Inflammatory Response in Infection and Sepsis. **Rev Bras Ter Intens**, 19(2): 210-215, 2007.

LUZZANI, A.; POLATI, E.; DORIZZI, R. Comparison of procalcitonin and C-reactive protein as markers of sepsis. **Crit Care Med**, 31: 1737-1741, 2003.

MACHADO, R. L.; DAVID, C. M. N.; LUIZ, R. R.; et al. Análise exploratória dos fatores relacionados ao prognóstico em idosos com sepse grave e choque séptico. **Rev Bras Ter Intens**, 21(1): 9-17, 2009.

MACIAS, W. L.; YAN, S. B.; WILLIAMS, M. D. et al. New insights into the protein C pathway: potential implications for the biological activities of drotrecogin alfa (activated). **Critical Care**, 9(suppl 4): S38-45, 2005.

MARSHALL, J. C.; REINHART, K. Biomarkers of sepsis. **Crit Care Med**, 37(7): 2290-2299, 2009.

MASSARO, K. S. R.; COSTA, S. F.; LEONE, C. et al. PCT and CRP as severe systemic infection markers in febrile neutropenic adults. **BMC Infectious Diseases**, 7: 137-144, 2007.

MENDONÇA FILHO, H. T. F.; PEREIRA, K. C. Biomarcadores em Sepse. In: DAVID, C. M.; FARIA NETO, H. C. **Sepse – Da Bancada à Beira do Leito**. Rio de Janeiro, 2007. Editora Revinter, p.187-198.

MIKKELSEN, M. E.; MILTIADES, A. N.; GAIESKI, D. F. et al. Serum Lactato is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. **Crit Care Med**, 37(5): 1670-1677, 2009.

MORENO, R.; VINCENT, J. L.; MATOS, R. et al. The use of maximum SOFA score to quantify organ dysfunction/failure in intensive care. Results of a prospective, multicentre study. Working group on Sepsis related Problems of the ESICM. **Intensive Care Med**, 25(7): 686-696, Jul. 1999.

NGUYEN, H. B.; RIVERS, E. P.; KNOBLICH, B. P. et al. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. **Crit Care Med**, 32(8): 1637-1642, 2004.

OPAL, S. M. & DePALO, V. A. Anti-inflammatory Cytokines. **Chest**, 117: 1162-1172, 2000.

OSUCHOWSKI, M. F.; CONNETT, J.; WELCH, K.; et al. Stratification is the key: Inflammatory biomarkers accurately direct immunomodulatory therapy in experimental sepsis. **Crit Care Med**, 37(5): 1567-1573, 2009.

PARK, M.; AZEVEDDO, L. C. P.; MACIEL, A. T. et al. Evolutive standard base excess and serum lactate level in severe sepsis and septic shock patients resuscitated with early goal-directed therapy: still outcome markers?. **Clinics**, 61(1): 47-52, 2006.

PEREIRA JÚNIOR, G. A., MARSON, F.; ABEID, M. et al. Fisiopatologia da Sepse e suas implicações terapêuticas. **Medicina, Ribeirão Preto**, 31: 349-362, jul./set. 1998.

PÓVOA, P. C-reactive protein: a valuable marker of sepsis. **Intensive Care Med**, 28: 235-243, 2002.

PÓVOA, P. Proteína C-reativa como Indicador de Infecção. Por que não experimentar?. **Rev Bras Ter Intens**, 17(3): 207-211, 2005.

RAMÍREZ, P.; FERRER, M.; GIMENO, R. et al. Systemic inflammatory response and increased risk for ventilator-associated pneumonia: a preliminary study. **Crit Care Med**, 37(5): 1691-1695, 2009.

REZENDE JÚNIOR, D. C.; MORAES, J. M. M. F.; LUCCA, M. G. et al. O Rápido Declínio da Concentração Sérica de Proteína C-Reativa na Fase Inicial da Sepse é Preditivo de Boa Evolução. **Rev Bras Ter Intens**, 17(2): 104-107, 2005.

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

SALES JÚNIOR, J. A.; DAVID, C. M.; HATUM, R. et al. Sepse Brasil: Estudo Epidemiológico da Sepse em Unidades de Terapia Intensiva Brasileiras. **Rev Bras Ter Intens**, 18(1): 9-21, 2006.

SCHUETZ, P.; CHRIST-CRAIM, M.; MÜLLER, B. Biomarkers to improve diagnostic and prognostic accuracy in systemic infections. **Curr Opin Crit Care**, 13: 578-585, 2007.

SILVA, E; REZENDE, E; KNOBEL, E. Brazilian Sepsis Epidemiological Study (BASES study). **Crit Care Med**, 8: 251-260, 2004.

SILVA, A. V. R.; MACHADO, F. S. Procalcitonina e Proteína C Reativa como Indicadores da Sepse. **Rev Bras Ter Intens**, 17(3): 212-216, 2005.

SOARES, A. J.; DAVID, C. M. N. Avaliação do comportamento da Proteína C-reativa em pacientes com sepse na UTI. **Rev Bras Ter Intens**, 14(4): 156-165, 2002.

SUAREZ, D.; FERRER, R.; ARTIGAS, A. Cost-effectiveness of the Surviving Sepsis Campaign protocol for severe sepsis: a prospective nation-wide study in Spain. **Intensive Care Med**, 37: 444-452, 2011,

TRZECIAK, S.; DELLINGER, R. P.; CHANSKY, M. E. et al. Serum lactate as a predictor of mortality in patients with infection. **Intensive Care Med**, 33: 970-977, 2007.

VENTETUOLO, C. E.; LEVY, M. M. Biomarkers: Diagnosis and Risk Assessment in Sepsis. **Clin Chest Med**, 29: 591-603, 2008.

VINCENT, J. L.; MENDONÇA, A.; CANTRAINED, F. et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. **Intensive Care Med**, 22(7): 707-710, 1996.

VINCENT, J. L.; MENDONCA, A.; CANTRAINED, F. et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. **Crit Care Med**, 26: 1793-1800, 1998.

VINCENT, J. L.; SAKR, Y.; SPRUNG, C. L. et al. Sepsis in European intensive

care units: Results of the SOAP study. **Crit Care Med**, 34(2): 344-363, 2006.

WANNER, G. A.; KELL, M.; STENCKHOLZER, U. et al. Relationship between procalcitonin plasma levels and severity of injury, sepsis, organ failure, and mortality in injured patients. **Crit Care Med**, 28: 950-957, 2000.

WESTPHAL, G. A.; GONÇALVES, A. R.; CALDEIRA FILHO, M. et al. Diretrizes para tratamento da sepse grave/choque séptico - avaliação da perfusão tecidual. **Rev Bras Ter Intensiva**, 23(1): 6-12, 2011.

XUE, M.; CAMPBELL, D.; JACKSON, C. J. Protein C is an autocrine growth factor for human skin keratocytes. **J Biol Chem**, 282: 13610-13616, 2007.

ZANON, F.; CAOVILO, J. J.; MICHEL, R. S. et al. Sepse na Unidade de Terapia Intensiva: Etiologia, Fatores Prognósticos e Mortalidade. **Rev Bras Ter Intens**, 20(2): 128-134, 2008.

APÊNDICE 1

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
 PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
 NÚCLEO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA
 MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

**BIOMARCADORES DA FASE AGUDA DA RESPOSTA
 INFLAMATÓRIA COMO PREDITORES DO PROGNÓSTICO DE
 PACIENTES COM SEPSE EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA**

AUTOR: José Fernandes de Araújo (Médico)

ORIENTADORA: Profa. Dra. Ângela Maria da Silva

FICHA DE COLETA DE DADOS

INICIAIS: _____ GÊNERO: _____ IDADE: _____ COR: _____
 HOSPITAL: _____ ADMISSÃO NA UTI: ____/____/____
 EVOLUÇÃO: () ALTA DA UTI () ÓBITO DATA: ____/____/____
 DIAGNÓSTICOS:

PAS ____ PAD ____ PAM ____ FC ____ FR ____ DU ____ TA_x ____
 GLASGOW ____ (AO ____ RV ____ RM ____) PESO _____

APACHE II (D1): _____
 SOFA: D1: ____ D2: ____ D3: ____ D5: ____ D7: ____ D14: ____ D28: ____

CULTURAS:

DATA	SÍTIO	GERME ISOLADO	SENSIBILIDADE

EXAMES DE IMAGEM:

RX _____
 US _____
 TC _____

TEMPO DE VENTILAÇÃO MECÂNICA:

TOT: ____/____/____ A ____/____/____ TQT: ____/____/____ A ____/____/____

TERAPIA RENAL SUBSTITUTIVA:

HEMODIÁLISE: ____/____/____ A ____/____/____
 DIÁLISE PERITONEAL: ____/____/____ A ____/____/____

ACESSO VENOSO CENTRAL:

DATA	SÍTIO	RETIRADA	MOTIVO

DROGAS VASOATIVAS/INOTRÓPICAS:

NORADRENALINA: ___/___/___ A ___/___/___ DOSE MÁXIMA: _____

ADRENALINA: ___/___/___ A ___/___/___ DOSE MÁXIMA: _____

DOPAMINA: ___/___/___ A ___/___/___ DOSE MÁXIMA: _____

DOBUTAMINA: ___/___/___ A ___/___/___ DOSE MÁXIMA: _____

SEDAÇÃO:

MIDAZOLAN: ___/___/___ A ___/___/___ DOSE MÁXIMA: _____

FENTANILA: ___/___/___ A ___/___/___ DOSE MÁXIMA: _____

ANTIBIÓTICO: _____

EXAMES LABORATORIAIS:

VARIÁVEL	D1	D2	D3	D5	D7	D14	D28
PCT							
PCR-US							
IL-6							
IL-8							
Lactato							
pH							
pCO ₂							
PO ₂							
HCO ₃							
FiO ₂							
PaO ₂ /FiO ₂							
Hb							
SvO ₂							
Ht							
Leuco							
Bastões							
Segmentados							
Plaquetas							
INR							
Bilir. D/I							
Glicemia							
Uréia							
Creatinina							
Sódio							
Cloro							
Potássio							
Cálcio							
Magnésio							
Fósforo							
ALT							
AST							
γGT							
Albumina/Glob.							
Amilase							
Lipase							

APÊNDICE 2



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
NÚCLEO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA
MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

BIOMARCADORES DA FASE AGUDA DA RESPOSTA INFLAMATÓRIA COMO PREDITORES DO PROGNÓSTICO DE PACIENTES COM SEPSE EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA

Autor: José Fernandes de Araújo (Médico)

Orientadora: Profa. Dra. Ângela Maria da Silva

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Concordo que o médico intensivista José Fernandes de Araújo (E-mail: fernandesaraujo@globocom.com e telefone (79) 9972 8110) inclua em sua pesquisa o paciente _____, internado na UTI do Hospital _____, após ter sido esclarecido(a) sobre os objetivos e a metodologia da pesquisa em pauta.

O estudo será realizado com os pacientes internados nas UTIs do Hospital Universitário e Hospital Renascença no período de janeiro a dezembro de 2.009 com diagnóstico presumido ou confirmado de Sepsis ou Choque séptico.

Serão feitas dosagens sanguíneas dos seguintes biomarcadores da Resposta Inflamatória Sistêmica: Lactato, Proteína C-Reativa, Procalcitonina, Interleucina-6 e Interleucina-8.

Será avaliado o impacto desses biomarcadores como preditores da gravidade, eficácia terapêutica e prognóstico dos pacientes sépticos.

Os participantes, ou seus responsáveis legais, têm a garantia de que serão esclarecidos sobre qualquer dúvida quanto à metodologia e aos objetivos da pesquisa.

Os participantes têm a liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento, se vierem a discordar do estudo.

O estudo foi elaborado de acordo com as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos e atende à Resolução nº. 196, de 10 de outubro de 1996, do Conselho Nacional de Saúde do Ministério de Saúde - Brasília – DF.

Será assegurada a privacidade dos pacientes incluídos no estudo. A identidade (nomes e sobrenomes) do participante não será divulgada; porém os pacientes, ou seus representantes legais, assinarão o termo de consentimento para que os resultados obtidos possam ser apresentados em congressos e publicações.

Não há danos previsíveis decorrentes da pesquisa.

Aracaju, ____ de _____ de ____

_____ CI ou CPF _____
Assinatura do paciente ou seu representante legal