

# ADESÃO AOS PACOTES DA SURVIVING SEPSIS CAMPAIGN 2013

Adhesion to Surviving Sepsis Campai

Diego Lucas Soares de Almeida<sup>1</sup>; Mario Castro Alvarez Perez<sup>2</sup>

---

<sup>1</sup> Graduando em medicina pelo Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO

<sup>2</sup> Professor do Curso de medicina no Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO, Universidade Estadual do Rio de Janeiro - UERJ e Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ

---

## RESUMO

**Introdução:** A sepse é definida como uma resposta sistêmica a uma doença infecciosa causada por bactéria, vírus, fungo ou protozoário, causando anualmente, no mundo inteiro, milhões de mortes. A *Surviving Sepsis Campaign* (SSC), orienta a realização de pacotes de avaliação e conduta para o tratamento de pacientes sépticos, em um conjunto de medidas (sete itens) que devem ser procedidas nas primeiras 3 e 6 horas após o diagnóstico de sepse.

**Objetivo:** avaliar a taxa de adesão aos pacotes da SSC numa unidade de tratamento intensivo (UTI) de um hospital-escola de médio porte num município do estado do Rio de Janeiro.

**Metodologia:** Estudo prospectivo, conduzido através da análise de variáveis extraídas a partir de um questionário padrão contendo 31 itens em pacientes adultos. Entre as variáveis analisadas estão: presença de comorbidades, coleta de hemoculturas em tempo adequado, início da antibioticoterapia empírico, tempo decorrido entre o momento do diagnóstico de sepse e o início dos pacotes da SSC, entre outros preconizados pelo SSC. **Conclusão:** Em todos os pacientes analisados o protocolo de sepse foi aplicado no tempo preconizado pela SSC. No entanto, todos os pacientes vieram a óbito, o que pareceu devido à significativa gravidade das infecções em curso e à presença de comorbidades prévias. A pesquisa observacional, foi possível concluir que o protocolo então vigente da SSC não foi realizado de maneira adequada na UTI, no entanto, não se pode afirmar que o desfecho dos pacientes está relacionado ao não cumprimento do protocolo.

**Descritores:** Sepse; *Surviving Sepsis Campaign*; tratamento; prognóstico.

## ABSTRACT

**Introduction:** Sepsis is defined as a systemic response to an infectious disease caused by bacteria, viruses, fungi or protozoa, causing millions of deaths annually worldwide. The *Surviving Sepsis Campaign* (SSC) guides the implementation of evaluation and management packages for the treatment of septic patients in a set of measures (seven items) that should be performed within the first 3 and 6 hours after the diagnosis of sepsis. **Objective:** To evaluate the rate of adherence to SSC packages in an intensive care unit (ICU) of a mid-sized hospital in a municipality in the state of Rio de Janeiro. **Methodology:** Prospective study, conducted through the analysis of variables extracted from a standard questionnaire containing 31 items in adult patients. Among the analyzed variables are: the presence of comorbidities, the collection of blood cultures at the appropriate time, the beginning of the empiric antibiotic therapy, the time elapsed between the time of the diagnosis of sepsis and the beginning of the SSC packages, among others recommended by the SSC. **Conclusion:** In all patients analyzed, the sepsis

protocol was applied in the time recommended by SSC. However, all patients died, which seemed to be due to the significant severity of ongoing infections and the presence of prior comorbidities. Observational research, it was possible to conclude that the current protocol of SSC was not performed adequately in the ICU, however, it can not be affirmed that the outcome of the patients is related to the length of the protocol.

**Keywords:** Sepsis; *Surviving Sepsis Campaign*; treatment; prognosis.

## 1. Introdução

Apesar de questionamentos recentes sobre o seu real significado e a forma como deve ser compreendida a condição<sup>1</sup>, historicamente a sepse vem sendo caracterizada como a síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS, do inglês *systemic inflammatory response syndrome*) desencadeada por uma infecção comprovada ou suspeita, seja de origem bacteriana, fúngica, viral ou por protozoário<sup>2</sup>. A condição se associa a elevados índices de mortalidade em unidades de terapia intensiva (UTI), respondendo ainda por cerca de 30% dos custos reais nestas unidades hospitalares. No Brasil, no extremo de maior gravidade da condição, o choque séptico, a taxa de mortalidade da sepse varia entre 52,2 e 63,3%<sup>2</sup>.

A clínica da sepse é heterogênea, apresentando ampla variação entre os pacientes acometidos, sendo as diferenças explicadas por diversos fatores, como sítio da infecção, virulência do agente etiológico e estado de competência imunológica do paciente, entre outros. Fatores moleculares e genéticos relacionados à imunidade também estão relacionados com a fisiopatologia da sepse, relacionando-se com a expressão gênica variada nas diversas fases da doença<sup>1</sup>.

O escore APACHE II (*Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II*) é um instrumento que avalia e classifica a gravidade de um paciente acometido por uma doença aguda, permitindo quantificar o grau de disfunção orgânica provocado pela mesma, o que traduz, ainda nas primeiras 24 horas de internação, o prognóstico de sobrevivência do paciente em questão. Analisando 12 variáveis clínicas e laboratoriais, distribuídas entre idade, transtornos fisiológicos agudos e comorbidades preexistentes, sendo considerados os

piores valores obtidos na internação, a pontuação do APACHE II varia entre 0 e 71; o risco de óbito de 1% para cada aumento unitário no escore. Dessa maneira, esse escore permite prever a letalidade intra-hospitalar, principalmente àquela relacionada ao período após a saída da UTI<sup>3,4 e 5</sup>.

Outro escore usado em UTIs é o SAPS 3 (*Simplified Acute Physiology Score III*). Composto de 20 itens, em que são analisadas diferentes variáveis, esse instrumento avalia, ainda na primeira hora de internação na UTI, os transtornos fisiológicos agudos (variáveis clínicas e laboratoriais) e o estado de saúde prévio (comorbidades) de cada paciente, objetivando prever a probabilidade de óbito dos pacientes críticos internados em terapia intensiva<sup>4,5,6</sup>.

No ano de 2003, foi instituída a Campanha de Sobrevivência à Sepse (*Surviving Sepsis Campaign – SSC*), estratégia que se mostrou eficaz no tratamento da sepse precoce, sendo procedida através da instituição de metas terapêuticas específicas. No ano de 2008, este protocolo foi revisado, com a finalidade de diminuir expressivamente a mortalidade decorrente da condição. Em 2010, pesquisas realizadas em 30 países levaram à publicação dos primeiros resultados satisfatórios, demonstrando uma redução significativa na mortalidade hospitalar provocada pela condição. No Brasil, no ano de 2007, a taxa de adesão ao protocolo (SSC) foi inicialmente avaliada em 43 hospitais<sup>3,4</sup>.

O estudo em questão trata-se de um estudo prospectivo observacional, realizado com o objetivo de avaliar a adesão aos pacotes de sobrevivência a sepse no centro de tratamento intensivo (CTI) de um hospital-escola da cidade de Teresópolis, Rio de Janeiro. Para tanto, um questionário padrão foi desenvolvido e aplicado em pacientes adultos internados no CTI do Hospital das Clínicas de Teresópolis Constantino Ottaviano com o diagnóstico de sepse. Os dados foram coletados e tabulados por meio de gráficos e tabelas, sendo posteriormente analisados. Os resultados obtidos serão divulgados para os profissionais da unidade em estudo como uma estratégia de feedback e controle de qualidade dos serviços prestados.

## 2. Metodologia

A pesquisa em questão trata-se de um trabalho prospectivo estritamente observacional, conduzido através da aplicação de um questionário padrão composto por 31 itens. Todos os pacientes internados no setor de terapia intensiva do Hospital das Clínicas de Teresópolis Constantino Ottaviano com diagnóstico confirmado de sepse foram selecionados, sendo solicitada autorização aos seus responsáveis para a inclusão no estudo.

O objetivo geral do estudo foi avaliar a adesão da equipe do CTI aos pacotes da SSC, pacotes que devem estar concluídos em até 3 e 6 horas após o diagnóstico da sepse. Assim procedendo, as intenções dos pesquisadores foram fundamentar os cuidados para a melhoria da assistência prestada aos pacientes sépticos e buscar identificar as dificuldades na efetiva implantação dos pacotes relacionados, propondo soluções para uma melhora na taxa de adesão aos mesmos.

A coleta dos dados foi feita diretamente nos prontuários dos pacientes, não havendo quaisquer medidas intervencionistas nos mesmos, de forma que o trabalho em questão é estritamente observacional. O presente estudo observacional foi realizado no setor de terapia intensiva do Hospital das Clínicas de Teresópolis Constantino Ottaviano (HCTCO), no período compreendido entre março e dezembro de 2016, através de um formulário próprio, no qual foram colhidos em alguns dias da semana de modo aleatório, sendo o diagnóstico de sepse feito pelos profissionais médicos do serviço de terapia intensiva. Foram analisados ao todo 32 pacientes sépticos, sendo 11 mulheres e 21 homens. Os pacientes possuíam idade variando entre 15 e 91 anos (mediana de 66 anos), destes pacientes, 21 possuíam o diagnóstico de choque séptico. Os dados obtidos neste trabalho passaram por um processo de análise estatística pertinente (estatística descritiva com médias, medianas e desvio padrão feitos pelo excel), sendo apresentados em planilhas e gráficos que constituem a base para divulgação dos resultados desta pesquisa.

Os parâmetros analisados possuem como base as *guidelines* da *Surviving Sepsis Campaign* 2013, avaliando-se a adesão aos pacotes de 3 e 6

horas após o diagnóstico de sepse. Nesse sentido, foram analisadas as seguintes variáveis: idade, sexo, presença de comorbidades preexistentes ou detectadas durante a internação na UTI, coleta de lactato, pontuação nos escores APACHE-II e SAPS-3, coleta de hemoculturas em tempo adequado, coleta de outras culturas, início da antibioticoterapia em até uma hora do diagnóstico da sepse, comparação entre a data e hora do diagnóstico de sepse e início dos pacotes da SSC, volume de cristaloides em 24h (levando em conta o peso do paciente), valores da PAM, PVC, diurese e saturação venosa central de O<sub>2</sub> (SvcO<sub>2</sub>) após *bolus* de cristalóide, necessidade de aminas vasoativas, PAM após administração de aminas vasoativas, avaliação do lactato no choque séptico, necessidade (e administração) de corticosteroides, realização de hemotransfusão, instituição de ventilação mecânica e seus parâmetros, controle da glicemia e realização de profilaxia contra trombose venosa profunda e úlceras de estresse. Por fim, foi avaliada a sobrevivência dos pacientes após 28 dias de internação na UTI.

### **3. Desenvolvimento**

#### **3.1. Definições e Diagnóstico**

Nas últimas décadas, a sepse vem sendo definida como a síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SIRS) decorrente de um processo infeccioso<sup>5</sup>. Salvo recentes questionamentos quanto à necessidade de redefinição da condição, que segundo um grupo de especialistas internacionais como Rhodes e colaboradores no SSC de 2016, deve ser entendida como disfunção orgânica provocada por um processo infeccioso subjacente<sup>12</sup>, o diagnóstico de sepse tem sido considerado uma vez que estejam presentes critérios de SIRS na vigência de uma infecção comprovada ou suspeita<sup>1,8</sup>. Nesse sentido, segundo Dellinger, a confirmação diagnóstica da condição é estabelecida através de hemoculturas positivas, associadas à presença de pelo menos duas de diversas variáveis gerais (relacionadas à existência de SIRS), como febre (temperatura corporal maior ou igual a 38°C) ou hipotermia (temperatura

corporal menor ou igual a 36°C), frequência respiratória elevada (maior que 20 incursões respiratórias por minuto), frequência cardíaca elevada (maior que 90 batimentos por minuto), estado mental alterado, edema generalizado ou balanço hídrico positivo (maior que 20 ml/kg acima de 24 horas) e hiperglicemia (glicose plasmática maior que 140 mg/dL ou 7,7 mmol/L) na ausência de diabetes *mellitus*<sup>1,8 e 11</sup>.

Segundo o mesmo autor, achados laboratoriais indicativos da presença de um processo inflamatório também podem ser usados para se estabelecer o diagnóstico de sepse, como: leucocitose (contagem de leucócitos totais maior que 12.000 células/mm<sup>3</sup> de sangue) ou leucopenia (contagem de leucócitos totais inferior à que 4.000 células/mm<sup>3</sup> de sangue); contagem de glóbulos brancos com mais de 10% de formas imaturas; e elevações das concentrações séricas de proteína C-reativa e/ou de procalcitonina também. Ainda segundo Dellinger, variáveis hemodinâmicas também devem ser consideradas diante da suspeita de sepse<sup>1,8 e 9</sup>.

Variáveis hemodinâmicas são consideradas na presença de hipotensão arterial, sendo reconhecida a sua existência com base em critérios padronizados. Nesse sentido, caso os níveis tensionais habituais do paciente sejam conhecidos, uma queda de sua pressão arterial sistólica maior que 40 mmHg permite definir a existência do transtorno hemodinâmico; caso os níveis tensionais preexistentes não sejam conhecidos, uma pressão arterial sistólica menor que 90 mmHg ou pressão arterial média (PAM) menor que 70 mmHg têm o mesmo significado, podendo ainda ser considerada para tal fim uma queda da pressão arterial sistólica maior que dois desvios-padrões da média observada para a idade do paciente em questão. Obviamente, para considerar-se sepse como a causa do quadro em curso, devem ser descartadas outras causas de hipotensão arterial<sup>1 e 9</sup>.

Disfunções orgânicas são aceitas para o diagnóstico da sepse quando estão presentes uma ou mais das seguintes alterações clínicas e laboratoriais: hipoxemia arterial ( $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 < 300$ ); oligúria aguda, considerada como diurese inferior a 0,5 ml/kg/H por pelo menos 2 horas seguidas, apesar da

ressuscitação fluida; aumento da creatinina plasmática maior que 0,5 mg/dL ou 44,2  $\mu\text{mol/L}$ ; INR > 1,5 ou TTPA > 60s; ausência de ruídos intestinais; trombocitopenia (contagem de plaquetas menor que 100.000/ $\mu\text{L}$ ); e/ou concentrações séricas de bilirrubinas totais com elevações acima de 4 mg/dL ou 70  $\mu\text{mol/L}$ . O nível sérico de lactato é a principal variável indicativa da qualidade de perfusão tissular, sendo considerada presente quando existe hiperlactatemia superior a 4 mmol/L e retardo do enchimento capilar<sup>1 e 8</sup>.

Em janeiro de 2016, a *European Society of Intensive Care Medicine* e a *Society of Critical Care Medicine* apresentaram uma proposta de mudança nos critérios definidores e de diagnóstico da sepse. Reunindo-se em 4 momentos entre janeiro de 2014 e janeiro de 2015, um grupo seletivo de pesquisadores em sepse revisou os critérios diagnósticos da sepse, selecionando as melhores evidências disponíveis em bancos de dados eletrônicos da área da saúde. Desta maneira, chegaram à conclusão que as definições diagnósticas tradicionais sempre colocaram enfoque na ideia de sepse como um processo inflamatório. Nesse sentido, concluíram que os critérios de SIRS possuem baixa sensibilidade e baixa especificidade para o diagnóstico da condição<sup>15</sup>.

Com base numa nova visão do real significado da sepse, o novo consenso, denominado SEPSIS – 3, propôs as seguintes mudanças de perspectiva para a definição e diagnóstica da sepse:

- Sepse é uma reação aguda causada por uma infecção no seu hospedeiro, não mais sendo a presença de SIRS um pré-requisito indispensável para o diagnóstico de sepse<sup>15</sup>;
- Sepse é disfunção aguda de órgãos e sistemas oriunda de um processo infeccioso, de forma que toda sepse é grave – abole-se, assim, a expressão (subtipo) “sepse grave”<sup>15</sup>;
- A presença de disfunção de órgãos é definida pela existência de um escore de SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*)  $\geq 2$  (Figura 1), isto é, uma pontuação maior ou igual a 2 pontos ou uma variação dessa magnitude em relação a disfunções crônicas previamente existentes no paciente em questão<sup>15</sup>;

- Choque séptico deve ser definido como um subtipo especial de sepse, com maior risco de óbito, em que estão presentes alterações graves da circulação, com necessidade de administração de vasopressores para manter uma PAM  $\geq$  65 mmHg, além de alterações metabólicas/celulares com lactato  $> 2$  mmol/L ( $> 18$  mg/dl), mesmo após reposição volêmica adequada<sup>15</sup>.

**Tabela 1 – Escore SOFA (Sequential Organ Failure Assessment)<sup>16</sup>.**

	0	1	2	3	4
Score					
Sistema					
<b>Respiração</b> (PaO <sub>2</sub> /Fio <sub>2</sub> mmHg (kpa)	$\geq 400$ (53,3)	$< 400$ (53,3)	$< 300$ (40)	$< 200$ (26.7) – com suporte respiratório	$< 100$ (13,3) – com suporte respiratório
Coagulação – plaquetas/m m <sup>3</sup>	$\geq 150.000$ 0	$< 150.000$ 0	$< 100.000$	$< 50.000$	$< 20.000$
<b>Fígado</b> <b>Bilirrubina</b> mg/dL ( $\mu$ mol/L)	$< 1.2$ (20)	1.2–1.9 (20–32)	2.0-5.9 (33-101)	6.0-11.9 (102-204)	$> 12.0$ (204)
Cardíaca (PAM mmHg)	$\geq 70$	$< 70$	Dopamina $< 5$ ou dobutamin a (qualquer dose) <sup>a</sup>	Dopamina 5.1-15 ou epinefrina $\leq 0.1$ ou norepinefrin a $\leq 0.1$ <sup>a</sup>	Dopamina $> 15$ ou epinefrina $> 0.1$ ou norepinefrin a $> 0.1$ <sup>a</sup>
Escala de Coma de Glasgow	15	13-14	10-12	6-9	$< 6$



<b>Renal</b>	-	<1.2	1.2-1.9	2.0-3,4	3,5-4.9	>5.0 (440)
<b>creatinina,</b>		(110)	(110-17	(171-299)	(300-440)	
<b>mg/dL</b>			0)			

( $\mu\text{mol/L}$ )

<b>Debito</b>	-	-	-	<500	<200
<b>urinário</b>					
<b>ml/dia</b>					

**Abreviações:**  $F_{iO_2}$  - fração de oxigênio inspirada;  $PaO_2$  - Pressão parcial de Oxigênio na gasometria arterial

<sup>a</sup> catecolaminas usando unidade  $\mu\text{g/kg/min}$  por pelo menos uma hora; <sup>b</sup> Escala de coma de Glasgow que vai de 3 a 15 pontos, com escore mais alto indicando melhor função neurológica

O escore quick-SOFA (qSOFA) representa uma ferramenta clínica desenvolvida recentemente para o reconhecimento rápido, à beira do leito, de pacientes internados na unidade de emergência ou enfermarias – mas não em UTI's – com suspeita/documentação de infecção que se encontram sob risco aumentado de apresentar um curso clínico mais grave. Os 3 critérios clínicos analisados são os seguintes: pressão arterial sistólica menor que 100 mmHg; frequência respiratória maior que 22 incursões respiratórias por minuto; e rebaixamento do nível de consciência, identificado por uma pontuação inferior a 15 na escala de coma de Glasgow. Como é atribuído 1 ponto para cada uma das variáveis mencionadas presentes, a pontuação no escore varia entre 0 e 3. A interpretação fundamental oriunda da análise desse escore é que os pacientes com pontuações  $\geq 2$  têm maior probabilidade de apresentar um curso grave e necessitar de admissão em UTI<sup>17</sup>.

O crescimento bacteriano em hemocultura é chamado de bacteremia e este achado não é necessário para o diagnóstico de sepse<sup>9,10</sup>. Quando o diagnóstico de sepse é estabelecido, a condição é considerada grave ("sepse grave") quando ocorre um quadro de disfunção de órgãos, hipoperfusão tecidual e/ou hipotensão arterial (corrigida através da administração de fluidos). Uma série de variáveis clínicas e laboratoriais é aplicada para o

reconhecimento da presença de disfunção orgânica de acordo parâmetros citados no parágrafo anterior<sup>3,4</sup>.

O extremo de gravidade (morbimortalidade) da sepse, o denominado “choque séptico”, é definido pela existência de hipotensão arterial (causada pela sepse) persistente a despeito de ressuscitação fluida adequada<sup>10</sup>. O choque séptico pode ainda ser classificado como refratário quando permanece por mais de uma hora e não é responsivo a intervenções farmacológicas com drogas vasopressoras<sup>9</sup>. O conceito de falência múltipla de órgãos se aplica quando estão presentes, em pacientes com sepse, disfunção de dois ou mais órgãos e sistemas, sendo a disfunção instalada de forma cumulativa e necessitando de intervenções adequadas e rápidas para manter a homeostasia<sup>11</sup>.

Quanto à abordagem diagnóstica e terapêutica da sepse, a Surviving Sepsis Campaign (SSC) tem recomendado a obtenção de culturas adequadas, especialmente hemoculturas, antes de se iniciar o tratamento com esquema antimicrobiano; em caso de atraso previsto na coleta das hemoculturas superior a 45 minutos, antibioticoterapia adequada deve ser iniciada imediatamente. Na sepse grave, a recomendação padrão vem sendo a realização de ressuscitação volêmica protocolizada e quantitativa dos pacientes com hipoperfusão tecidual, hipotensão arterial refratária à ressuscitação hídrica inicial ou nível de lactato sérico  $\geq 4$  mmol/L<sup>3,4</sup>. Até o presente ano (2017), as metas (recomendadas pela SSC) a serem alcançadas durante o resgate volêmico inicial dos pacientes com sepse grave vinham sendo aquelas preconizadas pelo protocolo “Terapia Guiada por Metas Precoces” (EGDT, do inglês *Early Goal Directed Therapy*), assim especificadas: (1) pressão venosa central (PVC) entre 8 e 12 mmHg – nos pacientes em ventilação mecânica sob pressão positiva, o alvo seria alcançar uma PVC entre 12 e 15 mmHg –; (2) pressão arterial média (PAM)  $\geq 65$  mmHg; (3) diurese  $\geq 0,5$  mL/kg/H; e (4) saturação de oxigênio venosa central (na veia cava superior) ou no sangue venoso misto maior ou igual a 70% ou 65%, respectivamente<sup>12</sup>.

No sentido de operacionalizar a sua ampla aplicação na prática cotidiana, as diretrizes da SSC têm sido convertidas em pacotes de condutas padronizadas, cujo objetivo é a diminuição da morbimortalidade dos pacientes internados nos ambientes de terapia intensiva com quadro séptico grave. Esses pacotes são separados em procedimentos que devem ser concluídos até 3 horas e procedimentos que devem ser concluídos até 6 horas após reconhecido o diagnóstico de sepse grave<sup>9</sup>. Recentemente um trio de estudo (ProCESS, ARISE e ProMISe), questionaram a necessidade continuada de todos os elementos das metas precoces definidas pela EGDT, no entanto, seu uso continua sendo usado até os dias atuais, no qual ainda é defendido durante mais de uma década por uma legião de especialistas em sepse, podendo ser considerada a taxa de sua aplicação nas unidades de tratamento intensivo um parâmetro de qualidade de tais serviços<sup>27</sup>. Nesse sentido, o conhecimento de tais recomendações e a aferição da taxa de adesão aos pacotes padronizados pela SSC constituem-se em medidas objetivas da adequação dos serviços à melhor prática médica possível na abordagem à sepse, tendo sido recomendada, nos últimos anos, como um dos instrumentos de controle de qualidade das unidades de tratamento intensivo<sup>9,12</sup>.

O estudo transversal multicêntrico denominado SPREAD, um estudo de caráter nacional realizado no ano de 2012, teve como objetivo avaliar a taxa de letalidade por sepse grave e choque séptico em unidades de terapia intensiva brasileiras. A pesquisa foi feita em tais unidades por meio de consulta ao Censo Brasileiro de UTI's da Associação de Medicina Intensiva Brasileira, reunindo um total de 277 serviços. Ficou evidente a baixa disponibilidade de alguns itens para o tratamento da sepse, principalmente em hospitais públicos, mas de um modo geral nos hospitais de ambos os sistemas de saúde das regiões Nordeste e Amazônia. O estudo revelou ainda que cerca de um terço dos leitos eram ocupados por pacientes com sepse grave e choque séptico, havendo uma mortalidade global de cerca de 55%, uma taxa muito acima da letalidade observada nos países desenvolvidos. Um atraso na administração da primeira dose dos antibióticos, etiologia nosocomial das infecções e o

tratamento em instituições com menor disponibilidade de recursos foram fatores associados a maiores índices de mortalidade<sup>14</sup>.

### **3.2 - Epidemiologia**

Quadro graves de sepse (sepse grave ou choque séptico) acometem, nos Estados Unidos, cerca de 750.000 indivíduos a cada ano. A mortalidade é comparada àquela do infarto agudo do miocárdio, sendo o choque séptico e suas complicações a causa mais comum de morte em unidades de terapia intensiva não coronariana, gerando altos custos para os hospitais a cada ano nos Estados Unidos<sup>18</sup>. A incidência de choque séptico aumenta à medida que os pacientes passam por cirurgias mais agressivas, são contaminados por organismos resistentes a antibióticos, têm doenças que causam imunodepressão e/ou fazem uso de drogas imunodepressoras<sup>11</sup>.

Os sítios mais acometidos são os pulmões, cavidade abdominal e as vias urinárias, estando as pneumonias relacionadas com cerca de metade dos casos de sepse. No entanto, não se pode esquecer dos focos relacionados aos cateteres vasculares, dos abscessos de partes moles, meningites e endocardites, entre outros focos possíveis<sup>19</sup>. Além de sua importância em termos diagnósticos, o conhecimento do foco infeccioso tem implicações prognósticas, posto que o foco infeccioso possui grande relação com a gravidade da sepse; a mortalidade relacionada à sepse de foco urinário, por exemplo, é bem menor que a de outros focos<sup>9</sup>.

No seu mais variado espectro de gravidade (até o choque séptico), a sepse pode ter origem tanto em infecções comunitárias como nosocomiais. Doença grave pode ocorrer mesmo nas infecções comunitárias em que o germe é sensível a antibióticos, nem sempre sendo possível identificar o patógeno envolvido. As hemoculturas revelam-se positivas em cerca de 30% dos casos; em outros cerca de 30% dos casos, as culturas obtidas no sítio de infecção também se mostram capazes de isolar o agente responsável<sup>20</sup>. Um fator relevante para o prognóstico dos pacientes sépticos é o perfil de

resistência do agente etiológico envolvido, pois germes multirresistentes, frequentemente presentes nos hospitais, levam a um aumento da incidência de letalidade da condição<sup>9</sup>.

As bactérias Gram-negativas e Gram-positivas são os principais agentes envolvidos na sepse, ao passo que as infecções devidas a fungos (como a *Candida sp.*) ou protozoários apresentam uma parcela menor de casos, representando cerca 5% do total. Nas últimas décadas, as bactérias Gram-negativas têm estado envolvidas na maior parte dos casos de sepse, sendo seguidas pelos Gram-positivos, principalmente o *Staphylococcus aureus*<sup>9</sup>.

Os custos relacionados ao tratamento dos pacientes sépticos são elevados, representando cerca de 20 a 40% dos gastos totais dispensados nas unidades de tratamento intensivo, gastos esses que estão diretamente relacionados com a gravidade da condição e o tempo de internação dos pacientes afetados. O estudo COSTS, realizado no Brasil entre os anos de 2003 e 2004, mostrou que o custo com cuidados e tratamento dos pacientes sépticos é bastante semelhante àquele constatado nos Estados Unidos, e ainda evidenciou que os custos associados ao tratamento dos pacientes não sobreviventes são mais elevados que os dos sobreviventes<sup>21</sup>.

Os fatores que determinam o óbito dos pacientes sépticos não são totalmente compreendidos. Entretanto, fatores como a virulência do germe agressor, características imunológicas ligadas ao hospedeiro, presença de imunossupressão induzida por neoplasias ou por fármacos e infecção pelo vírus da imunodeficiência adquirida (HIV), estão relacionados com a gravidade da sepse. Fatores genéticos associados à regulação das respostas inflamatória e anti-inflamatória também estão relacionados com a letalidade, assim como, e principalmente, o tempo decorrido até o início do tratamento do paciente séptico, sendo o início precoce estatisticamente associado com melhores desfechos<sup>21</sup>.

No Brasil, nos últimos 15 anos, foram realizados três estudos multicêntricos com o objetivo de definir as características epidemiológicas da

sepsis no país. O primeiro, o estudo BASES, realizado em cinco unidades de terapia intensiva, no período de maio de 2001 a janeiro de 2002, evidenciou que a mortalidade dos pacientes com sepsis grave e choque séptico foi de 43,7% e 52,2%, respectivamente. O estudo Sepsis Brasil foi conduzido em 2003. Realizado em 17 estados, totalizando 75 unidades de terapia intensiva, o Sepsis Brasil mostrou que a mortalidade por sepsis grave e choque séptico foi de 34,4% e 65,3%, respectivamente. O estudo COSTS, realizado em 21 UTIs brasileiras, mostrou uma mortalidade maior nos hospitais ligados ao Sistema Único de Saúde (SUS), onde foi evidenciada uma mortalidade de 49,1%, significativamente superior àquela dos hospitais do Sistema de Saúde Suplementar (36,7%)<sup>21</sup>.

Essa diferença entre a mortalidade relacionada à sepsis observada nas redes pública e privada parece devida ao atraso no diagnóstico da condição e a uma baixa adesão aos protocolos da SSC no sistema público. A letalidade em termos globais é de cerca de 46%<sup>22</sup>. No entanto, o que chama a atenção é a diferença das taxas de letalidade nos sistemas público (58,5%) e privado (34,5%), que é ainda maior nos pacientes originários dos serviços de urgência e emergência da rede pública (58,7%) quando comparada com dados da rede privada (27,5%). A explicação para essa maior letalidade no sistema público são os déficits em todos os níveis de assistência, limitações de infraestrutura e número inadequado de profissionais em comparação ao quantitativo observado no sistema privado<sup>21</sup>.

Há que se destacar ainda que os custos e letalidade não se restringem apenas ao período de internação hospitalar. Os pacientes que sobrevivem, na maioria das vezes, desenvolvem alguma complicação que prolongando o tempo de internação. Além disso, os pacientes sépticos que conseguem receber alta hospitalar continuam sujeitos a mortalidade elevada, o que decorre de vários fatores, incluindo as doenças de bases presentes antes do evento séptico<sup>21</sup>.

### **3.3 - Fisiopatologia**

A sepse possui relação direta com as características do microrganismo infectante e o hospedeiro. O desencadeamento de uma resposta do hospedeiro contra o agente agressor constitui mecanismo básico de defesa. Inicialmente, o agente etiológico é reconhecido durante sua interação com o hospedeiro, evento que depende da presença de estruturas moleculares não variáveis expressas por esses patógenos, os chamados “padrões moleculares relacionados aos patógenos” (PMRP), e que se constitui num importante determinante da virulência e/ou da probabilidade de sobrevivência do agente agressor no hospedeiro. A identificação dos PMRP é procedida através de receptores expressos por células do sistema imune inato<sup>23</sup>.

As bactérias Gram-negativas expressam em sua parede celular endotoxinas (lipopolissacarídeos – LPS), moléculas que representam o principal PMRP destes agentes. Reconhecidas na superfície de monócitos, macrófagos, células dendríticas e neutrófilos por meio de ligação aos receptores CD14 e *Toll-like* tipo 4 (TLR4), as moléculas destes PMRP são expressas na superfície celular dos microrganismos envolvidos e se ligam, no ser humano, a uma proteína ligante de LPS<sup>24</sup>. Outras moléculas da família de receptores do tipo *Toll* também participam neste processo de reconhecimento inicial pelas células envolvidas na resposta imune inata, como o TLR3 (identifica o RNA de dupla hélice), TLR5 (consegue identificar a flagelina) e TLR9 (identifica sequências de DNA bacteriano não metilado)<sup>23</sup>.

Bactérias Gram-positivas possuem outra proteína *Toll-like* envolvida no seu reconhecimento, o TLR2 (sinaliza a presença de proteoglicanos). Os polimorfismos destes receptores possuem um grande papel etiopatogênico no desenvolvimento ou não de uma boa resposta imune, estando relacionados com a possível evolução para sepse grave e/ou choque séptico. Vários eventos acontecem após a primeira fase de reconhecimento do agente agressor, ocorrendo ativação celular e produção de citocinas, o que irá determinar o início da resposta imunológica e do processo inflamatório, podendo-se instalar a síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS)<sup>23</sup>.

As diferentes vias de sinalização ocorrem após a ligação dos PMRP aos receptores *Toll-like*, desencadeando diversas vias simultâneas de sinalização e interação com várias proteínas intracelulares, levando à ativação de quinases, mediadores intracelulares que são responsáveis pela ativação e/ou expressão de genes (fatores de transcrição) envolvidos na produção de citocinas que participam da SIRS. As proteínas intracelulares NOD (*nucleotid-binding oligomerization domain*) e MyD88 (*myeloid differentiation protein 88*) interagem com a enzima IRAK (do inglês *interleukin-1 receptor associated kinase* – quinase associada ao receptor de interleucina-1, uma serina-treonina-quinase), ativando as quinases *Ikk* e *IkkB*, componentes do dímero *Ikk*. Esse dímero se desfaz, liberando a proteína *IkB* (inibidor de NF- $\kappa$ B), que se liga ao fator de transcrição nuclear NF- $\kappa$ B (fator nuclear  $\kappa$ B), gerando a ativação e transcrição gênica<sup>11</sup>.

Essa sequência de ações intracelulares irá determinar a produção de várias interleucinas (IL), entre elas IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12 e fatores de necrose tumoral alfa e beta (TNF- $\alpha$  e TNF- $\beta$ ), etapa considerada como um dos principais eventos para o desenvolvimento de sepse. Certos pacientes evoluem para o óbito de maneira precoce devido à intensa reação inflamatória sistêmica<sup>24</sup>. No entanto, quando o indivíduo sobrevive à grande reação inflamatória inicial, outras citocinas com atividade anti-inflamatória, como as interleucinas IL-4, IL-5, IL-10, IL-11 e IL-13, são liberadas na corrente sanguínea, causando fragilidade e lentidão na ação dos agentes etiológicos<sup>8</sup>. Esse perfil molecular anti-inflamatório é característico da chamada síndrome da resposta anti-inflamatória compensatória (CARS, do inglês *compensatory anti-inflammatory response syndrome*), condição encontrada em pacientes sépticos após uma fase inicial predominantemente inflamatória<sup>24</sup>.

Os monócitos e os macrófagos são as células responsáveis pela ação da resposta imune adaptativa na regulação do equilíbrio pró e anti-inflamatório. Essas duas células do sistema imune fagocitam as bactérias e células necróticas. Os macrófagos possuem a ação de induzir os linfócitos T a assumirem o fenótipo Th1, o que se associa com a liberação de substâncias



pró-inflamatórias como os interferons alfa e delta (INF- $\alpha$  e INF- $\delta$ ) e a interleucina-2. No caso de fagocitarem células apoptóticas, tais células induzem a ativação do fenótipo linfocitário Th2, que por sua vez causa a liberação de interleucinas 4 e 10, o que determina uma resposta anti-inflamatória<sup>9</sup>.

Um aumento na produção de receptores de quimiocinas, principalmente CXCR2, também ocorre na sepse. Uma ação deficiente dos neutrófilos na inativação destas quimiocinas está relacionada a uma intensa liberação de mediadores pró-inflamatórios, determinado a instalação de quadros mais graves de sepse. Desta maneira, entende-se que, quando existe um desequilíbrio entre os mediadores pró-inflamatórios e anti-inflamatórios, poderá instalar-se uma desordem imunológica denominada “síndrome da resposta mista antagônica” (MARS, do inglês *mixed antagonic response syndrome*), estando presentes simultaneamente no paciente características de SIRS e CARS<sup>23</sup>.

O fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) possui um papel importante na estimulação de células imunológicas e endoteliais, estando envolvido na liberação de outras citocinas, na expressão de moléculas de adesão de superfície celular e no aumento da depuração do ácido araquidônico. O TNF- $\alpha$  e a IL-1 também causam a estimulação e o desenvolvimento de um estado pró-coagulante, inibindo a trombomodulina, e se relacionam com as alterações hemodinâmicas observadas na sepse (permeabilidade vascular aumentada e resistência vascular periférica reduzida). Contribuindo para a instalação e persistência dessas últimas, a produção de óxido nítrico – molécula com efeito vasodilatador acentuado – parece estar aumentada nos pacientes com sepse<sup>11</sup>.

As endotoxinas contribuem para os distúrbios vasculares encontrados na sepse através da ativação do sistema complemento pela via alternativa, causando a liberação de C3a e C5a, determinando vasodilatação sistêmica e aumento da permeabilidade vascular, que poderá determinar o desenvolvimento do choque séptico, relacionando-se ainda ao aumento do consumo de plaquetas e a uma maior ativação/liberação/agressão de

neutrófilos. As endotoxinas também irão determinar a liberação de calicreína, cininigênio e bradicininas, podendo amplificar o efeito dilatador e hipotensor. As bradicininas são responsáveis pela ativação do fator XII (fator Hageman), o que resulta na ativação da via intrínseca da coagulação, podendo gerar coagulação intravascular disseminada (CIVD)<sup>23</sup>.

Em verdade, os mecanismos fisiopatológicos implicados na geração de CIVD em pacientes sépticos são mais amplos e complexos. Através da interação entre citocinas pró-inflamatórias e proteínas dos germes causadores da sepse, o fator tecidual irá determinar a ativação da via extrínseca da coagulação. Além disso, ocorrerá a inibição dos fatores anticoagulantes naturais, como a antitrombina III, as proteínas C e S e o inibidor do fator tecidual acelerando a fibrinólise, alterações que parecem desempenhar um grande papel no início da sepse grave e do choque séptico. Assim, esse conjunto de alterações da hemostasia poderá determinar o início do quadro de CIVD através da associação dos seguintes eventos: (1) ativação dos fatores de coagulação; (2) formação e deposição de fibrina na microvasculatura; (3) aumento do consumo plaquetário; e, por fim, (4) alteração da fibrinólise. Essa sequência de transtornos culmina na instalação de obstruções do fluxo sanguíneo na microcirculação dos tecidos e órgãos, agravando a já prejudicada oxigenação tissular e levando à instalação do quadro de falência múltipla de órgãos e sistemas, além de gerar graves hemorragias por causa do consumo de fibrina e plaquetas<sup>23</sup>.

Na sepse, ocorrem ainda transtornos sistêmicos na esfera endócrino-metabólica. Ocorre um aumento na liberação dos chamados hormônios contrarreguladores da insulina, como o glucagon, corticosteroides, catecolaminas e hormônio do crescimento, determinando no organismo um estado hipercatabólico, caracterizado por aumento da glicogenólise e da gliconeogênese hepática, lipólise e aumento do catabolismo muscular, intestinal e do tecido conjuntivo. Esse aumento do catabolismo proteico se associa à lesão endotelial disseminada, extravasamento de fluidos, edema intersticial, hipovolemia e formação de microtrombos (nos termos anteriormente

expostos), transtornos que, em conjunto, irão contribuir para a deficiente oxigenação tecidual e a baixa oferta de nutrientes para os tecidos comprometidos, resultando na instalação de acidose láctica e, por fim, morte celular generalizada<sup>9</sup>.

### 3.4 – Tratamento

Primeiramente, diante da suspeita ou confirmação da presença de um foco infeccioso, deve-se iniciar imediatamente (em até 1 hora) esquema antibiótico de amplo espectro e proceder o controle do foco primário, identificando o sítio anatômico específico e removendo, se possível, a causa da infecção, como mostra a tabela 2<sup>1,17 e 18</sup>.

**Tabela 2 – Técnicas recomendadas para controle do foco infeccioso (adaptado SSC 2012)** <sup>1,17 e 18</sup>.

<b>Técnica para controle do foco</b>	<b>Exemplos</b>
Drenagem	Abscesso intra-abdominal, empiema torácico, artrite séptica
Limpeza cirúrgica	Pielonefrite aguda, colangite, necrose pancreática infectada, infarto intestinal, mediastinite
Retirada de dispositivo	Cateter vascular infectado, cateter urinário, dispositivo contraceptivo intrauterino infectado
Controle definitivo	Ressecção de sigmoide (p.ex., por diverticulite), colecistectomia (colecistite gangrenosa), amputação para necrose muscular por <i>Clostridium perfringens</i>

A principal meta do tratamento é a administração de antibióticos empíricos dentro da primeira hora após o diagnóstico de sepse, independentemente do grau de disfunção orgânica existente e do subtipo de

sepsis presente<sup>1</sup>. A terapia antimicrobiana pode incluir um ou mais medicamentos, desde que tenham atividade contra vários patógenos (fungos, vírus, protozoários e bactérias) e possuam boa penetração no(s) tecido(s) julgado(s) a origem do foco séptico<sup>1</sup>. Sempre devemos levar em consideração o histórico do paciente em relação ao uso prévio de antibióticos nos últimos 3 meses, devido ao fato de já poder ter havido seleção de flora resistente. Outro fator que devemos levar em conta é a origem do patógeno responsável, isto é, comunitário *versus* hospitalar, pois isso também influencia de forma decisiva na escolha da antibioticoterapia empírica<sup>1</sup>.

O regime antimicrobiano deve ser reavaliado diariamente para se evitar resistência patogênica e avaliar a eficácia do medicamento nos pacientes, reduzindo assim a toxicidade e custos operacionais<sup>1</sup>. A duração do tratamento recomendada varia entre 7 e 10 dias<sup>1,17 e 18</sup>, sendo que este período poderá ser aumentado caso a resposta clínica do paciente seja mais lenta, como por exemplo, em casos com focos primários não drenáveis, com infecção por *Staphylococcus aureus*, fungos ou vírus, e em pacientes neutropênicos<sup>1</sup>.

O uso de vasopressores é recomendado com o objetivo de manter uma PAM  $\geq 65$  mmHg, objetiva assegurar perfusão adequada diante de hipotensão arterial grave. A norepinefrina é a droga de escolha no controle desse quadro<sup>1</sup>. A vasopressina poderá ser adicionada com o objetivo de elevar a PAM ou para permitir redução da dose de norepinefrina. A dopamina pode ser usada como alternativa a essa última amina simpaticomimética em pacientes que não possuem significativo risco de taquiarritmias. Na vigência de disfunção miocárdica (débito cardíaco baixo, pressões de enchimento elevadas), podemos adicionar o agente inotrópico dobutamina<sup>1,17 e 18</sup>. O uso de corticosteroides somente é recomendado quando a ressuscitação hídrica e a administração de vasopressores forem ineficazes – o chamado “choque séptico refratário” –, sendo a recomendada a infusão intravenosa de hidrocortisona (200 mg/dia)<sup>1</sup>.

Neste sentido, a avaliação de adesão aos pacotes da SSC realizada no centro de terapia intensiva do Hospital das Clínicas de Teresópolis tem os 4

procedimentos que devem ser concluídos em até 3 horas são: (1) dosar nível de lactato; (2) colher hemoculturas antes de iniciar antibiótico; (3) iniciar antibioticoterapia de amplo espectro de ação até 1 hora do reconhecimento do quadro; e (4) infundir 30 mL/kg de cristaloides, caso haja hipotensão arterial ou nível sérico de lactato  $\geq 4$ mmol/L<sup>3,4</sup>. Quanto às 3 condutas estabelecidas que devem ser concluídas em até 6 horas, a orientação padrão sempre foi: (5) avaliar a necessidade de vasopressores no caso de hipotensão arterial refratária à ressuscitação volêmica, objetivando-se atingir e manter a PAM  $\geq 65$  mmHg; (6) em caso de hipotensão arterial persistente após ressuscitação de volume, deve-se medir a PVC e a saturação de oxigênio do sangue venoso central (ou do sangue venoso misto); e (7) dosar novamente o nível sérico de lactato, caso este estivesse elevado antes, procurando alcançar um *clearance* de lactato superior a 10%. A meta da ressuscitação volêmica quantitativa vinha sendo manter uma pressão venosa central  $\geq 8$ mmHg, uma saturação venosa de oxigênio  $\geq 70\%$  e a redução dos níveis séricos de lactato até a normalidade<sup>3,4</sup>.

#### **4. Resultados**

O sítio primário da sepse mais comum na amostra avaliada foi o aparelho respiratório, correspondendo a cerca de 32% dos pacientes estudados. As principais patologias de base que justificaram a internação dos pacientes arrolados neste estudo foram: pneumonia (nosocomial ou comunitária); insuficiência cardíaca; politrauma, pós-operatório de cirurgia abdominal, de colocação de dispositivos neurocirúrgicos (derivação ventricular externa) e de hernioplastia. Nenhum dos pacientes da amostra tiveram seus escores prognósticos (SAPS-3 ou APACHE-II) calculados e anexados nos prontuários de cada paciente.

Em todos os pacientes da amostra os pacotes da SSC foram iniciados em até 1 hora após o diagnóstico da sepse, tendo o tempo de latência até o início dos protocolos variado entre 15 e 60 minutos (média de 37 minutos e 43

segundos, com desvio padrão de 24 minutos e 5 segundos) calculado no excel, dados estes disponíveis no sistema de assistência a enfermagem – SAE.

As principais culturas colhidas foram as hemoculturas, cultura de secreção traqueal, urinocultura e swab retal. Em apenas 2 pacientes (6,25% dos casos), não foram colhidas culturas. Em todos os demais pacientes (95,75% dos casos), as culturas foram colhidas em até uma hora antes da administração de antibióticos. Culturas de secreção traqueal foram colhidas em 22 pacientes (73,3% dos casos), enquanto que amostras de urinocultura foram obtidas em 26 pacientes (86,6% dos casos). Culturas de cateter venoso central e swab retal foram colhidas em apenas um paciente (3% dos casos). Há que se destacar, porém, que em 2 pacientes nenhuma cultura foi colhida. Os resultados dos antibiogramas dos pacientes que foram colhidos culturas ocorreu de maneira lenta, pois o laboratório do hospital que é terceirizado, afirma que precisa de maior tempo para liberação dos resultados.

Os antibióticos mais utilizados foram a combinação piperacilina-tazobactan, ceftriaxona, vancomicina, clindamicina e metronidazol. O volume de cristaloides administrados nos pacientes variou entre 1.000 e 3.000 mL, de acordo com o peso, dando uma média de 2000 mL para cada paciente, sendo importante destacar que 1 paciente (3,1% dos casos) não recebeu resgate volêmico inicial. Em nenhum paciente, os parâmetros hemodinâmicos relacionados ao protocolo EGDT (PAM, PVC e SvcO<sub>2</sub>) foram acompanhados durante ou após a oferta inicial de volume.

A diurese foi medida por cateter vesical de demora, demonstrando a resposta à reposição volêmica e administração de aminas vasoativas. Dos 32 pacientes arrolados no estudo, apenas 3 (9,4% dos casos) não apresentaram diurese após a expansão volêmica inicial, enquanto que, em outros 3 casos, a diurese manteve padrão compatível com oligúria (inferior a 400 mL/dia). Dosagem do lactato sérico foi colhida antes da reposição volêmica em apenas 1 paciente (4,8% dos casos) e em nenhum dos pacientes houve a coleta do lactato sérico nas primeiras 24 horas. Dos 21 pacientes com choque séptico, 20 utilizaram noradrenalina como agente vasopressor para atingir a PAM alvo

de 65mmHg. Em somente 1 caso (4,8% dos pacientes), houve a necessidade de associar adrenalina à noradrenalina para que a PAM alvo fosse atingida. Em nenhum dos pacientes com choque séptico, foi realizada punção arterial para monitoração contínua da PAM após o início de amina vasopressora, enquanto que somente no paciente que necessitou da associação de duas aminas vasopressoras foi procedida alguma análise posterior dos parâmetros. Corticoterapia foi necessária em apenas 2 pacientes (9,5% dos casos). Houve necessidade de transfusão sanguínea de 2 concentrados de hemácias em apenas 1 paciente (3,2% dos casos), sendo a indicação básica um nível sérico de hemoglobina menor que 7 g/dl, não tendo sido considerada a saturação venosa central de oxigênio para a tomada dessa decisão.

A instituição de ventilação mecânica invasiva fez-se necessária em 30 pacientes (90,5% dos casos). O controle da glicemia, a prevenção de úlceras de estresse e a profilaxia de trombose venosa profunda foram realizados em todos os pacientes. Todos os pacientes foram a óbito antes dos 28 dias de internação.

## **5. Discussão**

O presente estudo revela que, na UTI do HCTCO, o protocolo de 3 e 6 horas da SSC não é praticado de maneira integral, mesmo sendo feitos reposição volêmica, início de antibioticoterapia após coleta das culturas e no prazo máximo de até 1 hora após o diagnóstico de sepse. Itens como aferição da PAM invasiva, PVC e SvcO<sub>2</sub> – antes e após a administração de cristaloides e aminas vasoativas –, não se revelaram possíveis devido a dificuldades técnico-administrativas, por não haver disponibilidade na unidade dos cateteres e transdutores relacionados – em nenhum paciente, esses parâmetros hemodinâmicos relacionados ao protocolo EGDT foram acompanhados. Outro parâmetro que se revelou de difícil acompanhamento foi a dosagem de lactato sérico, que só foi obtida em 1 caso. Não parece provável, contudo, que a ausência de tais aferições tenha contribuído para a elevada taxa de desfechos desfavoráveis observada no presente estudo, posto que a literatura pertinente

tem questionado o valor do protocolo EGDT, que inclusive foi questionado por NGUYEN e colaboradores quanto a sua validade no ano de 2016.

Nesse sentido, mesmo sendo considerados parâmetros fundamentais para estimar o prognóstico inicial dos pacientes internados na UTI, foi constatado que em nenhum paciente foram calculados e registrados nos prontuários médicos os escores APACHE II, SAPS-3, SOFA e o qSOFA. De forma análoga ao observado em outros estudos, o foco pulmonar foi o predominante no presente estudo.

A sepse é principal causa de morte dos pacientes internados em UTI, sendo uma condição grave, ainda mais pelo fato que a maioria dos pacientes internados possuem comorbidades prévias como insuficiências cardíaca e renal, politrauma, infecção urinária entre outras, doenças estas que levaram o paciente a internação em UTI e que tiveram seu quadro clínico piorado com desenvolvimento de sepse durante internação. As taxas de morbidade e mortalidade da sepse continuam muito elevadas, bem acima das expectativas geradas por ocasião do lançamento da *Surviving Sepsis Campaign*. Entretanto, a letalidade constatada neste estudo (100%) foi alarmante. Embora uma melhor avaliação da gravidade dos pacientes segundo os escores de predição de risco (SAPS-3 e APACHE-II) não esteja disponível, pode-se supor que a amostra deste estudo é composta por pacientes com maior gravidade, posto que 90,5% dos casos exigiram suporte ventilatório invasivo e mais da metade dos pacientes arrolados encontrava-se em choque séptico. Sendo assim, outras variáveis, que devem ser exploradas em futuros estudos, podem estar contribuindo para este desfecho tão desfavorável.

Um dos pontos que pode ter contribuído para a evolução desfavorável dos pacientes no presente estudo pode ter sido uma inadequação do grau de resgate volêmico realizado. É sabido que, em alguns pacientes críticos, a oferta volêmica deve ser mais cautelosa, especialmente nos pacientes em edema pulmonar (cardiogênico e não cardiogênico). Isso é ainda mais relevante quando não se dispõe de recursos que permitam aferir com precisão o estado



volêmico do paciente, característica que parece pertinente à unidade de tratamento intensivo em que o presente estudo foi conduzido.

Outro ponto que devemos levar em conta é que os pacientes analisados no presente estudo possuíam doenças graves de base e que após internação, desenvolveram sepse, o que contribuiu sobremaneira para a elevadíssima mortalidade observada. Os intervalos de tempo decorridos entre o reconhecimento da sepse e o início das intervenções dos pacotes da SSC – algo que, caso não fossem observadas as recomendações-padrão poderia impactar negativamente na sobrevida dos pacientes – foram adequados, segundo o tempo determinado por essas diretrizes internacionais. Embora seja bastante razoável considerar que uma eventual inadequação dos esquemas antibióticos empíricos escolhidos (resistência antibiótica) poderia justificar tal evolução tão desfavorável, não nos é possível concluir que tal fato tenha efetivamente ocorrido, dado o retardo com que os resultados do antibiograma eram recebidos na UTI, de forma que não chegavam em tempo hábil para permitir uma avaliação da compatibilidade do esquema empírico proposto em relação ao perfil local de resistência antimicrobiana. De toda forma, porém, a correção desse grande retardo temporal representa uma oportunidade de melhora para a UTI em questão.

Assim, embora inegavelmente a sobrevida dos pacientes sépticos dependa da estrita adesão às diretrizes da SSC<sup>1</sup>, pois a elevada taxa de mortalidade dos pacientes analisados parece melhor atrelada à gravidade implícita dos casos arrolados. Isto nos permite supor que, talvez, tenha ocorrido um retardo no reconhecimento dos casos, o que somente teria ocorrido em fases mais avançadas de suas doenças, com maior incidência de choque séptico e falência respiratória, e uma maior probabilidade de êxito letal. Esse é outro ponto para reflexão e, também, uma nova oportunidade para intervenções corretivas por parte da gestão da unidade.

## **6. Conclusão**

Diante dos dados colhidos nessa pesquisa observacional, foi possível concluir que o protocolo então vigente da SSC não foi realizado de maneira adequada na UTI em que o estudo foi conduzido, apesar do tempo adequado até o início de antibioticoterapia e da instituição precoce de reposição volêmica. Não se pode afirmar que o não cumprimento do protocolo seja a causa da elevada letalidade. Outras variáveis podem estar envolvidas e devem ser estudadas, contudo o que permaneceu claro foi a dificuldade de manejo dos mesmos e controle estrito dos seus parâmetros. Isso pode ter impactado negativamente na capacidade de percepção da gravidade do quadro vigente, podendo ter gerado retardos na instituição das medidas necessárias para cada caso.

De qualquer forma, a observação desses dados pode ser útil para uma avaliação crítica do desempenho da UTI em apreço, permitindo a realização de ajustes que sejam considerados indicados por parte de seus gestores.

## **7. Agradecimentos**

Ao meu orientador Mario Castro Alvarez Perez, que mesmo antes de iniciar este trabalho comigo, sempre ajudando e contribuindo com meu aprendizado, dedicando seu valioso tempo aos ensinamentos com muita paciência e atenção na minha formação médica.

## **8. Referências**

1. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane A, Gerlach H, Opal SM Campanha de sobrevivência à sepse: Diretrizes internacionais para tratamento de sepse grave e choque séptico; 2013 [acesso em 1 jan 2017]. Disponível em: <<http://www.survivingsepsis.org/sitecollectiondocuments/guidelines-portuguese.pdf>>.
2. Batista RS, Mendonça EG, Gomes AP, Vitorino RR, Miyadahira R. Atualidades proteômicas na sepse. Rev Assoc Med Bras. 2012;58(3):376-82.

3. Freitas ERFS. Perfil e gravidade dos pacientes das unidades de terapia intensiva: aplicação prospectiva do escore APACHE II. *Rev Latino-Am Enfermagem*. Maio-jun 2010;18(3). Disponível em:  
[http://www.scielo.br/pdf/rlae/v18n3/pt\\_04.pdf](http://www.scielo.br/pdf/rlae/v18n3/pt_04.pdf)
4. Cardoso LGS, Chiavone PA. APACHE II medido na saída dos pacientes da Unidade de Terapia Intensiva na previsão da mortalidade. *Rev Latino-Am Enfermagem*. Maio-jun 2013;21(3). Disponível em:  
<http://www.journals.usp.br/rlae/article/view/75990/0>
5. Oliveira VM. Avaliação da mortalidade em pacientes críticos transplantados: comparação entre os escores SAPS 3 e APACHE II. 57p. Dissertação apresentada ao programa de Pós-graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito para obtenção do título de mestre em Ciências Médicas. Porto Alegre. RS, 2009.
6. Moreno RP, Metnitz PGH, Almeida E, Jordan B, Bauer P, Campos RA. SAPS 3—From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 2: Development of a prognostic model for hospital mortality at ICU admission. *Intensive Care Med* (2005) 31:1345–1355 DOI 10.1007/s00134-005-2763-5.
7. Salomão R, Diamant D, Rigatto O, Gomes B, Silva E, Carvalho NB, Machado FR. Diretrizes para tratamento da sepse grave/choque séptico: abordagem do agente infeccioso – controle do foco infeccioso e tratamento antimicrobiano *Rev Bras Ter Intensiva*. 2011; 23(2):145-57.
8. Instituto Latino-Americano para Estudos da Sepse (ILAS). Sepse: um problema de saúde pública / Instituto Latino-Americano para Estudos da Sepse. Instituto Latino-Americano de Sepse / Conselho Federal de Medicina. Brasília: CFM, 2015.
9. Russell, J. A. Síndrome do Choque Relacionada a Sepse. In: Cecil: Tratado de Medicina Interna, 23ª edição, Rio de Janeiro: McGrawHill, 2011. cap. 109, p 873–83.

9. Pereira Júnior GA, Marson F, Abeid M, Ostini FM, Souza SH, Basile-Filho A. Fisiopatologia da sepse e suas implicações terapêuticas. *Medicina*, Ribeirão Preto. Jul/set 1998;31: 349-62.
10. Munford, RS. Sepse Grave e Choque Séptico. In: *Medicina Interna de Harrison*, 18º edição, Rio de Janeiro: Elsevier; 2013. cap. 272, p 2223–32.
11. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med*. 2017 Mar;43(3):304-77.
12. Ministério da Saúde. Controlando a infecção, sobrevivendo a SEPSE: manual de abordagem inicial da sepse grave e choque séptico. 2012 Ministério da Saúde, SUS, Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Hospital Albert Einstein, Instituto Latino Americano de Sepse. São Paulo, SP, 2012. 1ª edição. 60p.
13. Biasi A, Angus D, Ferreira E, Machado F, Lubarino J, Azevedo L et al. "SPREAD - Sepsis Prevalence Assessment Database" Perfil epidemiológico da sepse grave e choque séptico dentro dos diferentes ambientes em hospitais brasileiros; 2012.  
Disponível em:  
<http://www.ilas.org.br/assets/arquivos/pesquisa-spread/spread-projeto.pdf>
14. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016 Feb 23;315(8):762-74.
15. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016 Feb 23;315(8):801-10.
16. Carneiro AH, Andrade-Gomes J, Póvoa P. Novidades na Sépsis com Implicações na Prática Clínica. *Medicina Interna*. Jan/mar 2016;23(1):44-52.

17. Wawrzeniak CI. Impacto da Aplicação de Medidas Assistenciais Pré-definidas em Pacientes com Sepse Grave e Choque Séptico. 2009. 72p. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Faculdade de Medicina – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre; 2009.
18. Salomão R, Diament D, Rigatto O, Gomes B, Silva E, Carvalho NB, Machado FR. Diretrizes para tratamento da sepse grave/choque séptico: abordagem do agente infeccioso - controle do foco infeccioso e tratamento antimicrobiano. Rev Bras Ter Intensiva. 2011; 23(2):145-57
19. Diament D, Salomão R , Rigatto O, Gomes G, Silva E, Carvalho NB, Machado FR. Diretrizes para tratamento da sepse grave/choque séptico – abordagem do agente infeccioso – diagnóstico. Rev Bras Ter Intensiva. 2011;23(2):134-44.
20. Instituto Latino-Americano para Estudos da Sepse (ILAS). Brasília: CFM, 2015. Instituto Latino-Americano para Estudos da Sepse. Sepse: um problema de saúde pública / Instituto Latino-Americano para Estudos da Sepse. Brasília: CFM, 2015. 90 p. ISBN 978-85-87077-40-0.
21. Henkin CS, Coelho JC, Paganella MC, Siqueira, RM, Dias FS. Sepse: uma visão atual. Scientia Medica. Jul/set 2009;19(3):135-45.
22. Siqueira-Batista R, Gomes AP, Calixto-Lima L, Vitorino RR, Perez MCA, Mendonça EG, Oliveira MGA, Geller M. Rev Bras Ter Intensiva. 2011; 23(2):207-216.
23. Boechat AL, Boechat NO. Sepse: diagnóstico e tratamento. Rev Bras Clin Med. Set-out 2010;8(5):420-7.
24. Perez MCA. Epidemiologia, diagnóstico, marcadores de imunocompetência e prognóstico da sepse. Dissertação (Doutorado em Fisiologia e Fisiopatologia Clínica e Experimental) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro; 2009.
25. Siqueira-Batista R, Gomes AP, Azevedo SFM, Vitorino RR, Mendonça EG, Sousa FO. Linfócitos T CD4+CD25+ e a regulação do sistema imunológico: perspectivas para o entendimento fisiopatológico da sepse. Rev Bras Ter Intensiva. 2012; 24(3):294-301.

26. Nguyen HB, Jaehne AK, Jayaprakash N, Semler MW, Hegab S , Yataco AC. Early goal-directed therapy in severe sepsis and septic shock: insights and comparisons to ProCESS, ProMISe, and ARISE. Crit Care. 2016 Jul 1;20(1):160