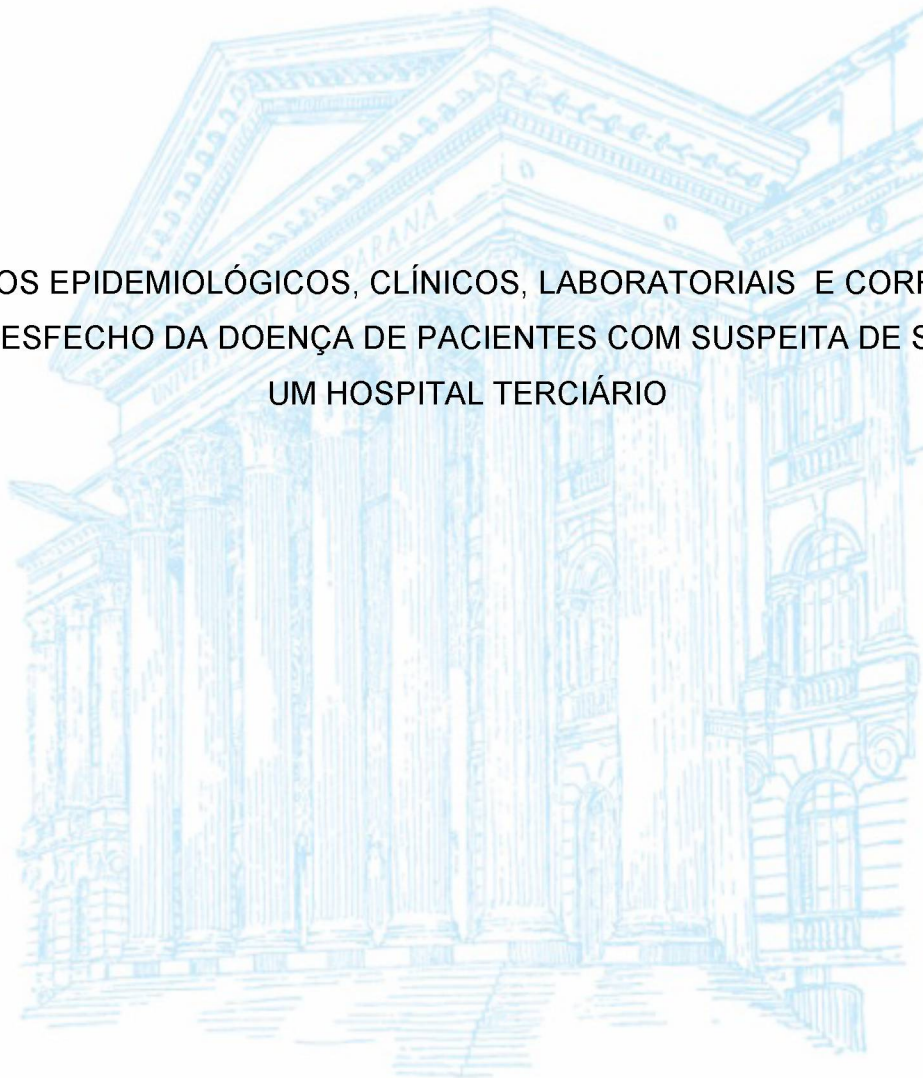


UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

ANA CRISTINA SCHMIDT DE OLIVEIRA NETTO

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS, CLÍNICOS, LABORATORIAIS E CORRELAÇÃO  
COM O DESFECHO DA DOENÇA DE PACIENTES COM SUSPEITA DE SEPSE EM  
UM HOSPITAL TERCIÁRIO



CURITIBA

2018

ANA CRISTINA SCHMIDT DE OLIVEIRA NETTO

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS, CLÍNICOS, LABORATORIAIS E CORRELAÇÃO  
COM O DESFECHO DA DOENÇA DE PACIENTES COM SUSPEITA DE SEPSE EM  
UM HOSPITAL TERCIÁRIO

Dissertação apresentada como requisito parcial obtenção do grau de Mestre em Medicina Interna no Curso de Pós-Graduação em Medicina Interna, Setor de Ciências da Saúde, da Universidade Federal do Paraná.

Orientadora: Profa Dra Sonia Raboni  
Co-orientador: Dr. Luis Gustavo Morello

CURITIBA

2018

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELO SISTEMA DE BIBLIOTECAS – SIBI/UFPR,  
BIBLIOTECA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE – SD, BIBLIOTECÁRIO FRANCISCO JOSÉ  
CORDEIRO CRB9/1734, COM OS DADOS FORNECIDOS PELO AUTOR.

O48 Oliveira Netto, Ana Cristina Schmidt de  
Aspectos epidemiológicos, clínicos, laboratoriais e correlação com o  
desfecho da doença de pacientes com suspeita de sepse em um  
hospital terciário BANPESQ: 2012011481 / Ana Cristina Schmidt de  
Oliveira Netto. – Curitiba, 2018.  
95 f.: il.

Orientadora: Profa Dra Sonia Raboni.  
Co-orientador: Dr. Luis Gustavo Morello.  
Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós - Graduação em  
Medicina Interna. Setor de Ciências da Saúde.  
Universidade Federal do Paraná.

1. Mortalidade hospitalar. 2. Sepse – epidemiologia. 3. Hemocultura  
– utilização. 4. Biomarcadores – análise. 5. Sepse – diagnóstico. I.  
Raboni, Sonia. II. Morello, Luis Gustavo. III. Programa de Pós –  
Graduação em Medicina Interna. Setor de Ciências da Saúde.  
Universidade Federal do Paraná. IV. Título.

NLMC: WC 240



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
SETOR CIÊNCIAS DA SAÚDE  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MEDICINA INTERNA E  
CIÊNCIAS DA SAÚDE

## TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em MEDICINA INTERNA E CIÊNCIAS DA SAÚDE da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de ANA CRISTINA SCHMIDT DE OLIVEIRA NETTO intitulada: "**ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS, CLÍNICOS, LABORATORIAIS E CORRELAÇÃO COM O DESFECHO DA DOENÇA DE PACIENTES COM SUSPEITA DE SEPSE EM UM HOSPITAL TERCÁRIO**", após terem inquirido a aluna e realizado a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

Curitiba, 04 de Junho de 2018.

SONIA MARA RABONI

Presidente da Banca Examinadora (UFPR)

THIAGO COSTA LISBOA

Avaliador Externo (UFRGS)

FELIPE FRANCISCO BONDAN TUON

Avaliador Interno (UFPR)

“as the physicians say it happens in hectic fever, that in the beginning of the malady it is easy to cure but difficult to detect, but in the course of time, not having been either detected or treated in the beginning, it becomes easy to detect but difficult to cure”

Niccolo Machiavelli (1469–1527), *The Prince*, 1513

## AGRADECIMENTOS

À meus pais, Maria Estela e João Batista, por terem me ensinado o significado de honestidade, confiança, responsabilidade, humildade e por terem sempre me proporcionado todas as oportunidades para meu crescimento pessoal e profissional.

À Luciane Pereira e Rafael Mialski por estarem sempre disponíveis e terem colaborado com a coleta dos dados.

Ao Ricardo Petterle pela paciência com meus inúmeros pedidos, pela disponibilidade e pela análise estatística.

À Sueli Balzer e Hilda Maria Rodrigues de Oliveira que sempre me incentivaram, ajudaram e apoiaram, não me deixando desanimar .

À Nazah Youssef por suas críticas sempre construtivas.

À Sônia Raboni pelos ensinamentos, paciência, críticas e incentivo.

E principalmente ao Maurício, meu marido , amigo e companheiro de todas as horas e aos meus maiores presentes nessa vida: Henrique e Felipe, meus filhos, pela enorme paciência e compreensão por esse tempo que não pude estar 100% presente. E por terem sempre me incentivado a seguir até o final. Amo vocês.

## RESUMO

**Objetivo:** A escassez de dados específicos sobre a sepse no Brasil dificulta o estabelecimento de protocolos para seu diagnóstico e tratamento precoces. O objetivo do trabalho é comparar os dados epidemiológicos e clínicos dos pacientes com suspeita de sepse adicionados aos resultados de biomarcadores (procalcitonina, proteína C reativa, albumina) e hemoculturas em relação ao diagnóstico e desfecho deste agravo.

**Método:** 183 pacientes com suspeita de sepse e que tiveram hemoculturas coletadas foram acompanhados por 7 dias. O resultados dos biomarcadores e hemoculturas foram avaliados como preditores de diagnóstico e desfecho.

**Resultados:** Entre os 183 pacientes, 78 tiveram sepse, 50 choque séptico e 55 não tiveram sepse. Numa análise univariada a hemocultura foi positiva em 28% do grupo séptico e 42% no grupo choque séptico ( $p < 0,001$ ). Todas as diferenças encontradas entre os 3 grupos foram devidas ao grupo choque séptico. Não houve diferença entre o grupo séptico e não séptico. Em relação à mortalidade, após análise por modelo de regressão logística, encontrou-se como variáveis independentes a idade, a albumina sérica, o APACHE II e o SOFA 1º dia.

**Conclusão:** O desafio em relação ao diagnóstico da sepse continua uma vez que as diferenças encontradas entre os grupos foram devidas ao choque séptico. Em relação à maior chance de óbito podemos afirmar que os pacientes mais idosos, com menores valores de albumina sérica, maiores APACHE II e maiores SOFA 1º dia são os de maior risco para este desfecho.

**Palavras-chave:** Sepse. Biomarcadores. Epidemiologia. Mortalidade hospitalar.

## ABSTRACT

**Purpose:** Scarcity of sepsis data in Brazil makes establishing protocols for sepsis diagnosis and treatment difficult. Here, we assessed epidemiological and clinical data of sepsis and multiple biomarker profiles and blood culture results with respect to sepsis diagnosis and outcomes.

**Methods:** In total, 183 patients who were suspected of having sepsis and underwent blood culture collection were followed up for 7 days. Clinical and epidemiological profiles were obtained by reviewing medical records. Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) and Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II scores were calculated daily until the 7<sup>th</sup> day of follow-up. Biomarker and blood culture test results were evaluated as predictor outcomes.

**Results:** Among the 183 patients, 78 (43%) had sepsis, 50 (27%) had septic shock, and 55 (30%) had no sepsis. Univariate analysis revealed that blood culture was positive in 28% and 42% of the sepsis and septic shock groups, respectively ( $p < 0.001$ ). Regarding clinical profiles and biomarker values, there were no differences between the sepsis and non-sepsis groups. Multivariate logistic regression models revealed that age, serum albumin level, and APACHE II and SOFA 1<sup>st</sup> day scores were the independent variables with respect to mortality.

**Conclusion:** The challenge in the diagnosis of sepsis continues because the differences found between the groups were due to septic shock. Older aged patients with lower albumin levels and higher APACHE II and SOFA 1<sup>st</sup> day scores have a greater probability of mortality. No significant difference was found in procalcitonin and CRP levels between the groups.

**Key words:** Sepsis. Biomarkers. Epidemiology. Hospital Mortality.



## LISTA DE FIGURAS

|  |    |
|--|----|
| FIGURA 1 - CLASSIFICAÇÃO DOS PACIENTES QUANTO AO SEU DIAGNÓSTICO.  | 33 |
| FIGURA 2 - TAXA DE ALTA E ÓBITO ENTRE OS GRUPOS NÃO SEPSE, SEPSE E<br>CHOQUE SÉPTICO .....                           | 34 |
| FIGURA 3 - PRINCIPAIS SÍTIOS DAS INFECÇÕES HOSPITALARES E<br>COMUNITÁRIAS .....                                      | 37 |
| FIGURA 4 - DISTRIBUIÇÃO DOS MICRORGANISMOS NAS HEMOCULTURAS<br>POSITIVAS.....  | 38 |
| FIGURA 5 - DISTRIBUIÇÃO E FREQUÊNCIA DOS PATÓGENOS EM RELAÇÃO ÀS<br>INFECÇÕES HOSPITALARES E COMUNITÁRIAS .....      | 39 |
| FIGURA 6 - CURVA ROC: PROCALCITONINA X HEMOCULTURA POSITIVA.....   | 40 |
| FIGURA 7 - RELAÇÃO ENTRE APACHE II E SOFA 1º DIA E HEMOCULTURA<br>POSITIVA .....                                     | 40 |
| FIGURA 8 - IDADE, APACHEII, SOFA 1º DIA, ALBUMINA, PCT, PLAQUETAS X<br>DESFECHO ÓBITO.....                           | 41 |
| FIGURA 9 - CURVA ROC X DESFECHO ÓBITO.....   | 42 |
| FIGURA 10 - CURVAS DE SOBREVIVÊNCIA EM RELAÇÃO AO ÍNDICE DE CHARLSON (A)<br>E CLASSIFICAÇÃO ENTRE OS GRUPOS (B)..... | 44 |

## LISTA DE TABELAS

|   |    |
|---|----|
| TABELA 1- DADOS DEMOGRÁFICOS, CLÍNICOS E LABORATORIAIS DOS<br>PACIENTES .....   | 35 |
| TABELA 2 - DADOS LABORATORIAIS E ÍNDICES DE GRAVIDADE DOS PACIENTES<br>.....  | 36 |
| TABELA 3 - REGRESSÃO LOGÍSTICA APLICADA ÀS POSSÍVEIS VARIÁVEIS<br>INDEPENDENTES ASSOCIADAS AO ÓBITO NOS PACIENTES COM SEPSE E<br>CHOQUE SÉPTICO ..... | 42 |

## LISTA DE SIGLAS

APACHE II – *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*

ESICM – *European Society of Intensive Care Medicine*

ESBL - *Extended-spectrum beta-lactamase*

ILAS – Instituto Latino Americano de Sepsis

GSA – *Global Sepsis Alliance*

PAM – Pressão Arterial Média

PCT - Procalcitonina

PCR - Proteína C Reativa

RR – Risco Relativo

SAPS 3 – *Simplified Acute Physiology Score*

SOFA - *Sequential Organ Failure Assessment Score*

SSC – *Surviving Sepsis Campaign*

UTI - Unidade de Terapia Intensiva

WHO – *World Health Organization*

## SUMÁRIO

|          |                                       |           |
|----------|---------------------------------------|-----------|
| <b>1</b> | <b>INTRODUÇÃO .....</b>               | <b>13</b> |
| 1.1      | JUSTIFICATIVA .....                   | 14        |
| 1.2      | OBJETIVOS .....                       | 15        |
| 1.2.1    | OBJETIVO GERAL.....                   | 15        |
| 1.2.2    | OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....           | 15        |
| <b>2</b> | <b>REVISÃO DE LITERATURA .....</b>    | <b>16</b> |
| 2.1      | DADOS CLÍNICO – EPIDEMIOLÓGICOS ..... | 16        |
| 2.2      | ESCORES DE GRAVIDADE.....             | 19        |
| 2.2.1    | APACHE II.....                        | 19        |
| 2.2.2    | ESCORE SOFA.....                      | 19        |
| 2.2.3    | ÍNDICE DE CHARLSON .....              | 20        |
| 2.3      | DIAGNÓSTICO LABORATORIAL.....         | 20        |
| 2.3.1    | MÉTODOS DIRETOS .....                 | 21        |
| 2.3.1.1  | MICROORGANISMOS .....                 | 21        |
| 2.3.2    | MÉTODOS INDIRETOS.....                | 24        |
| 2.3.2.1  | PROCALCITONINA.....                   | 24        |
| 2.3.2.2  | PROTEINA C REATIVA.....               | 26        |
| 2.3.2.3  | ALBUMINA.....                         | 26        |
| <b>3</b> | <b>MATERIAL E MÉTODOS .....</b>       | <b>28</b> |
| 3.1      | DESCRITIVO DAS ATIVIDADES.....        | 28        |
| 3.2      | TIPO DE ESTUDO .....                  | 28        |
| 3.3      | CASUÍSTICA .....                      | 28        |
| 3.4      | LOCAL DO ESTUDO .....                 | 29        |
| 3.5      | CÁLCULO DA AMOSTRA.....               | 29        |
| 3.6      | MÉTODOS .....                         | 29        |

|          |   |           |
|----------|---|-----------|
| 3.6.1    | SELEÇÃO DOS PACIENTES .....   | 29        |
| 3.6.2    | COLETA DOS DADOS CLINICO-EPIDEMIOLÓGICOS DOS PACIENTES..                | 30        |
| 3.6.3    | ENSAIOS LABORATORIAIS.....  | 30        |
| 3.6.4    | ANALISE ESTATISTICA .....   | 31        |
| <b>4</b> | <b>RESULTADOS.....</b>  | <b>33</b> |
| <b>5</b> | <b>DISCUSSÃO .....</b>  | <b>45</b> |
| <b>6</b> | <b>CONCLUSÕES .....</b>   | <b>52</b> |
|          | <b>REFERÊNCIAS.....</b>   | <b>53</b> |
|          | <b>APÊNDICE A1 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO A .....</b> | <b>60</b> |
|          | <b>APÊNDICE A2 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO B .....</b> | <b>63</b> |
|          | <b>APÊNDICE 3 – QUESTIONÁRIO DOS DADOS COLETADOS DOS</b>                |           |
|          | <b>PACIENTES.....</b>   | <b>66</b> |
|          | <b>ANEXO 1 – APROVAÇÃO CEP DA INSTITUIÇÃO .....</b>                     | <b>71</b> |
|          | <b>ANEXO 2 – ARTIGO .....</b>   | <b>72</b> |

## 1 INTRODUÇÃO

A sepse é uma síndrome que se apresenta com anormalidades fisiológicas, patológicas e bioquímicas induzidas por uma infecção, tem altas taxas de mortalidade e está associada com importantes custos hospitalares (REINHART et al., 2017). Apesar de todo o avanço da medicina, a sepse e o choque séptico persistem como uma condição de muita gravidade e pouca resposta à terapêutica. Nos anos mais recentes, em decorrência de um maior conhecimento científico sobre esta síndrome, foi possível o estabelecimento de um grupo de medidas, conhecido como Campanha de Sobrevivência a Sepse, que reduziu a mortalidade e os custos no atendimento destes pacientes . No entanto, a aplicação destas medidas dependem da sistematização de uma série de condutas definidas a partir do diagnóstico da sepse e é esse um dos grandes desafios.

A sepse é uma das maiores causas de morbidade e mortalidade tanto em países desenvolvidos como em desenvolvimento. No Brasil, ainda há pouca informação sobre o impacto da sepse nos hospitais públicos e privados. As taxas de mortalidade variam de 29 a 60%, sendo maior que 60% no choque séptico. Associada a estas altas taxas de mortalidade, muito pacientes que sobrevivem apresentam importantes morbidades como: déficits psicológicos, físicos e cognitivos (LANGA et al., 2010).

As diferenças nas taxas de mortalidade observadas entre os países desenvolvidos e em desenvolvimento levaram um grupo de dez especialistas e pesquisadores do Brasil e da Argentina a proporem a criação do Instituto Latino Americano de Sepse (ILAS) no ano de 2003 a fim de computar dados, produzir material científico e regulamentar as condutas no atendimento da sepse nesses países.

Um dos primeiros estudos a divulgar dados sobre a sepse no Brasil foi o PROGRESS (BEALE et al,2009) . Esse foi um estudo internacional, observacional, prospectivo não intervencionista onde acompanhou-se o manejo e desfecho de pacientes com sepse grave nas UTI no período de 2002 a 2005. Foram incluídos 12.881 pacientes de 276 centros em 37 países. O Brasil foi um dos 8 países que mais contribuiu com inclusão no estudo, 982 pacientes. A taxa de mortalidade hospitalar desses pacientes foi de 67% no Brasil, muito acima da taxa global

observada que foi de 49,6%, o mesmo observou-se na taxa de mortalidade nas UTI que foi de 49,6% e no Brasil 56,1%.

Posteriormente, foi publicado o Relatório Nacional de Protocolos Gerenciados de Sepse produzido a partir do banco de dados do ILAS de 2005 - 2016. Este inclui dados de 52.045 pacientes de 134 centros brasileiros. Nesse relatório há diferenças entre hospitais públicos e privados mas na sua totalidade houve 64,8% diagnósticos de sepse e 35,2% de diagnósticos de choque séptico. A mortalidade nos pacientes com diagnóstico de sepse foi de 28% e nos pacientes com choque séptico de 62,3% (INSTITUTO LATINO AMERICANO DE SEPSE, 2016)

A investigação laboratorial de um paciente com suspeita de sepse apresenta-se com muitos desafios. O exame padrão-ouro para o diagnóstico de infecção de corrente sanguínea é a hemocultura que permite a identificação do seu patógeno causador. No entanto, sua maior limitação é a baixa positividade, em torno de 30 a 60% (MORGENTHALER; KOSTRZEWA, 2015). A identificação e padronização de exames que auxiliem no diagnóstico desta síndrome, detectando o processo inflamatório, denominados de biomarcadores, é uma necessidade e tem levado a vários ensaios pré-analíticos e clínicos para sua definição. Esses exames, porém, também apresentam limitações, pois sinais de resposta inflamatória estão presentes em diversas situações não infecciosas sendo usualmente muito sensíveis e não específicos.

Frente aos números alarmantes mostrados pela literatura sobre sepse no mundo e no Brasil, tem se buscado conhecer o impacto deste agravo dentro da instituição propiciando com isso a recomendação de melhorias para a sua identificação e tratamento precoce.

## 1.1 JUSTIFICATIVA

A sepse é uma doença com altas taxas de morbi-mortalidade cujo diagnóstico precoce é fundamental para o início da terapia e impacto direto na evolução clínica. A hemocultura, método padrão-ouro para detecção de bactérias e fungos na corrente sanguínea, poderia cooperar com o diagnóstico da síndrome porém não possui uma alta positividade, o que leva a se buscar outras ferramentas que ajudem nessa etapa.

A escassez de dados específicos do Brasil e suas regiões dificulta a criação de protocolos para diagnóstico e tratamento deste agravo.

Conhecer os dados epidemiológicos do Hospital de Clínicas da UFPR além do impacto clínico e das ferramentas disponíveis de investigação laboratorial da síndrome séptica dentro da instituição, permitirá aplicar propostas de melhoria das abordagens clínicas e laboratoriais que permitam diminuir o desfecho desfavorável da sepse.

O desenvolvimento de vários sistemas de escore fornece ao médico intensivista a habilidade de aferir com mais acurácia a gravidade da disfunção orgânica. Com os dados obtidos pela avaliação clínica diária e laboratorial, como a inclusão de avaliação de rotina dos biomarcadores PCR, PCT e albumina pretende-se analisar uma série de parâmetros que possibilitem a detecção precoce da sepse, minimizem seu diagnóstico excessivo e possibilitem analisar o seu prognóstico.

## 1.2 OBJETIVOS

### 1.2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar os dados clínicos e laboratoriais dos pacientes com suspeita de sepse internados no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná no período de abril a dezembro de 2015.

### 1.2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Comparar os dados epidemiológicos, clínicos, de escores de gravidade e laboratoriais entre os pacientes com diagnóstico de sepse, choque séptico e não sepse.
- b) Avaliar os biomarcadores PCR, PCT e albumina entre estes grupos de pacientes em relação ao seu diagnóstico, ao resultado da hemocultura e prognóstico.
- c) Avaliar o impacto da informação microbiológica no prognóstico dos pacientes dos distintos grupos.



## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 DADOS CLÍNICO – EPIDEMIOLÓGICOS

A sepse é uma via final comum de resposta a várias infecções agudas. Ela ocorre quando uma resposta desordenada do organismo a essas infecções leva a uma injúria do próprio tecido e órgãos (“SEPSIS - GSA”, [s.d.]). É um problema de saúde pública crescente e grave.

Após uma resposta hiperinflamatória do organismo segue-se uma fase de imunossupressão na qual ocorrem as disfunções/falências orgânicas.

O modelo original para entender a patogênese da sepse foi a resposta imune a lipopolissacarídeos encontrados na parede celular das bactérias Gram-negativas. As células imunes, como os macrófagos, têm receptores que reconhecem tipos diferentes de endotoxinas assim como outras proteínas de bactérias. A ligação dessas proteínas e endotoxinas aos receptores celulares estimulam a produção, pelos macrófagos, de citocinas pró-inflamatórias: fator necrose tumoral (TNF), interleucina 1 $\beta$  e interleucina 6. São elas que desencadeiam a resposta inflamatória sistêmica encontrada na sepse. (KOBESSI; ZANOTTI-CAVAZZONI, 2010).

Quando há uma desregulação entre resposta pro- e anti-inflamatória, o processo local da agressão se torna sistêmico provocando disfunção / falência de órgãos à distância. O domínio da reação pro-inflamatória geralmente persiste por 2 a 4 dias, porém uma resposta exarcebada leva a uma paralisia imune o que dificulta a defesa do organismo levando ao dano sistêmico.(LÁSZLÓ et al., 2015)

Buscando uma maior uniformidade no diagnóstico, avaliação de gravidade e impacto desta síndrome, nas últimas décadas houveram três consensos para a sua classificação. Em 1991 ocorreu o 1º consenso para a uniformização da classificação da sepse, a qual com base na gravidade deveria ser classificada em: síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS); sepse; sepse grave e choque séptico. (BONE et al., 1992). Em 2001 com o objetivo de obter uma maior especificidade desta classificação, houve um acréscimo na descrição das variáveis gerais, inflamatórias, hemodinâmicas, de disfunções orgânicas e perfusão tecidual. (LEVY et al., 2003). Além disso, também houve o surgimento de escores para acompanhamento das diferentes disfunções e falências orgânicas consequentes à síndrome, sendo um dos mais utilizados, o escore SOFA (*sequential organ failure*

assessment), descrito em 1996. (VINCENT et al., 1996). Em 2016, surge o 3<sup>o</sup> consenso de definição da sepse a qual se caracteriza por se apresentar como uma grave disfunção de órgãos devido a uma resposta desregulada do hospedeiro a uma infecção. O choque séptico seria um subconjunto da sepse onde alterações circulatórias e anormalidades metabólicas e celulares estariam associadas a maior mortalidade. Em adultos o choque séptico é identificado pela presença de hipotensão que necessite de vasopressores para manter pressão arterial média  $\geq 65$  mmHg e lactato sérico  $\geq 2$  mmol/L.

Para a identificação de pacientes com suspeita de infecção que não estejam em unidades de terapia intensiva e estariam sob maior risco de piores desfechos criou-se uma nova ferramenta, um escore denominado *quick SOFA* (qSOFA) que se baseia em informações clínicas, a saber, frequência respiratória  $\geq 22$ /min; alteração consciência (Escala de Coma Glasgow  $<15$ ); e pressão arterial sistólica  $\leq 100$  mmHg. Os pacientes com mais de 2 critérios tendem a ter pior desfecho (SEYMOUR et al., 2016; SINGER et al., 2016). Nos pacientes que estão nas UTI, o critério de suspeita de nova infecção seria o aumento em 2 pontos do escore SOFA (SEYMOUR et al., 2016).

O reconhecimento e tratamento da sepse devem ser precoces a fim de melhorar seu desfecho. Dados mundiais (Global Sepsis Alliance-GSA) mostram que 30 milhões de pessoas são afetadas anualmente por sepse e sua mortalidade chega a 6 a 8 milhões de pessoas ao ano. Os sobreviventes também sofrem de consequências após a sepse por toda a vida.

Apesar desses números já serem alarmantes, a Organização Mundial de Saúde (OMS) comenta que eles podem estar subestimados, uma vez que a coleta de dados em países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento praticamente não existe (REINHART et al., 2017).

Em 2003 foi publicada uma investigação epidemiológica da sepse nos Estados Unidos realizada entre 1979 – 2000, baseada em dados colhidos pelo Inquérito Nacional de Altas Hospitalares (NHDS) existente desde 1965. Nesses 22 anos houve mais que 10 milhões de casos de sepse (dos 750 milhões de hospitalizações) e um crescimento de 8,7% em sua incidência; sendo mais comuns no sexo masculino e em não brancos. Além disso, observou-se que o surgimento de nova disfunção orgânica ao longo da internação, aumenta o risco de mortalidade.

Observou-se também uma mudança no perfil dos micro-organismos, sendo que os germes mais comuns após 1987 são os Gram-positivos, acrescido de um crescimento da sepse por fungos (MARTIN et al., 2003).

Em 2006, surge um estudo multicêntrico europeu onde várias UTI, que aceitaram o convite para participar como voluntário, coletaram dados, por duas semanas, de todos os pacientes admitidos nelas (com exceção dos pós-operatórios eletivos com menos de 24h de UTI) que tiveram suspeita de sepse. Dos 3.147 pacientes admitidos, 1.117 (37%) tinham sepse. A mortalidade desses pacientes, na UTI, foi de 27% sendo que naqueles com choque séptico foi maior que 50%. Como já comentado sobre os diferentes achados entre as regiões brasileiras, também houve diferenças nas frequências entre os diversos países europeus. Novamente o diagnóstico da sepse foi mais prevalente no sexo masculino (62%) e a relação entre número de disfunções orgânicas influenciou na taxa de mortalidade. (VINCENT et al., 2006)

Buscando melhor conhecimento dos dados de sepse nessa região, em 2004 um grupo de especialistas brasileiros e argentinos criaram o Instituto Latino Americano da Sepse (ILAS), que incluiu mais de 16 colaboradores de 6 diferentes países. Isso permitiu a implantação de novas políticas, de regulamentação básica e principais metas em relação à sepse. A produção científica mundial, o amadurecimento da comunidade médica latino-americana, a iniciativa de alguns especialistas e o esforço anônimo de vários colaboradores busca oferecer a toda comunidade um instrumento eficaz de combate a sepse (“Sobre o ILAS- Instituto Latino Americano da Sepse”, [s.d.]

Em 2014 o ILAS realizou o 1º estudo nacional sobre pacientes com sepse, chamado SPREAD (MACHADO et al., 2017). Foi um estudo de prevalência da sepse em 1 dia (fevereiro de 2014) nas UTI brasileiras que de forma não obrigatória incluíram os seus pacientes, com seguimento daqueles com sepse até o desfecho por 60 dias. Foram selecionados 2.632 pacientes (através de uma pseudo-randomização que conseguisse representar as diversas regiões do país) dentre os quais houveram 794 casos de sepse. Desses, 788 pacientes foram avaliados. A taxa de mortalidade foi de 56% e as variáveis associadas encontradas, após um modelo multivariado, foram o SAPS 3 – escore fisiológico agudo simplificado 3 - (MORENO et al., 2005) e presença de choque.

O ILAS no Brasil possui um banco de dados alimentado por instituições brasileiras que fornecem informações que serão utilizadas para o processo de implantação de protocolos para o tratamento da sepse. Porém, devido a seu caráter não obrigatório, ele não representa a totalidade dos pacientes com diagnóstico de sepse no país.

Em relação aos dados brasileiros levantados pelo ILAS e publicados no Relatório Nacional de Protocolos Gerenciados de Sepse com dados de 2005 – 2016 (INSTITUTO LATINO AMERICANO DE SEPSE) foram avaliados 52.045 pacientes de 134 centros brasileiros, nestes houve 64,8% diagnósticos de sepse e 35,2% de choque séptico. A mortalidade nos pacientes com sepse foi de 28% e naqueles com choque séptico de 62,3%.

## 2.2 ESCORES DE GRAVIDADE

### 2.2.1 APACHE II

O APACHE II é um sistema de classificação da severidade da doença criado em 1985 no Centro Médico da Universidade George Washington. Neste é usado um escore de pontos baseados em 12 medidas fisiológicas, idade e estado prévio de saúde. Dependendo do escore obtido por meio de uma fórmula há uma predição do desfecho dos pacientes crítico (KNAUS et al., 1985a; WONG et al., 1995) O máximo de pontos possível é 71. É uma ferramenta útil para pesquisa clínica uma vez que se pode comparar tratamentos em grupos similares ( KNAUS et al., 1985)

### 2.2.2 ESCORE SOFA

Em 1994 a Sociedade Europeia de Terapia Intensiva (ESICM) no intuito de tentar facilitar o entendimento da evolução das disfunções / falências orgânicas presentes nos pacientes críticos criou um outro escore denominado SOFA – *Sepsis-related Organ Failure Assessment* –, este tem como objetivo a utilização de variáveis simples e objetivas que podem ser usadas em qualquer paciente e sob qualquer intervenção terapêutica.(VINCENT et al., 1996).

Uma limitação apontada é que esse escore só observa seis sistemas: respiratório, coagulação, hepático, cardiovascular, nervoso e renal. Exclui-se o gastro-intestinal, apesar de sua importância em processos inflamatórios, por ser de

complexa avaliação. As variáveis recebem valores de zero a quatro (entre normal e falência) e sempre se escolhe o pior valor do dia analisado. Outro dado importante é lembrar que o escore SOFA não foi desenhado para prever desfecho, e sim para descrever a sequência de complicações dos pacientes críticos. (VINCENT et al., 1996)

### 2.2.3 ÍNDICE DE CHARLSON

É um método de classificação de prognóstico das comorbidades. Tem uma habilidade de prever a sobrevivência em 10 anos dos pacientes, dependendo do número e gravidade das comorbidades. A pontuação tem relação com o número de comorbidades e essas recebem pesos em relação a sua gravidade. A análise dessa pontuação gera uma previsão em percentagem de sobrevivência em 10 anos; por exemplo: escore 0 – 99% sobrevivência em 10 anos, escore 3 – 77% sobrevivência em 10 anos, escore 5 – 21% sobrevivência em 10 anos. (CHARLSON et al., 1987).

### 2.3 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

O diagnóstico das infecções bacterianas pode ser feito pela demonstração direta da bactéria, de seus antígenos e de outras substâncias bacterianas nas secreções e nos fluidos do organismo, pelo isolamento e pela identificação da bactéria, pela dosagem de anticorpo séricos e pela pesquisa de hipersensibilidade tardia ou tipo IV que é mediada por células, como ocorre, por exemplo, na prova tuberculínica (GHUFFAR, 2010)

Em geral, no processo da sepse a disfunção orgânica ocorre tardiamente e a sua detecção não contribui para o tratamento, o qual deve ser precoce para se obter um melhor resultado. De qualquer forma o controle dessas disfunções é importante para o seu manejo e acompanhamento da eficácia do tratamento.

Vários biomarcadores, indicadores de acontecimentos biológicos, vêm sendo estudados como ferramentas para colaborar com a melhoria do diagnóstico e como marcadores do desfecho da sepse. Dentre estes são citados: a proteína C reativa (PCR), a albumina e a procalcitonina (PCT), além do lactato como indicador de hipoperfusão tecidual e choque (LIU et al., 2015a; MEYER et al., 2015).

A PCR é um biomarcador de inflamação, não de infecção, é um teste muito sensível mas pouco específico. A PCT é usada para o diagnóstico de infecção bacteriana, geralmente não aumenta, ou se eleva pouco, em síndromes inflamatórias não bacterianas. Por fim, a albumina sérica, que não é um marcador de diagnóstico de sepse, mas pode ser um marcador de gravidade e prognóstico, como ocorre nos pacientes em pré-operatório de cirurgias eletivas (ASHER; LEE; BALI, 2012; CAMPOS LOBATO et al., 2013; VIASUS et al., 2013)

### 2.3.1 MÉTODOS DIRETOS

As hemoculturas são o padrão-ouro no diagnóstico das infecções de corrente sanguínea e podem contribuir para o diagnóstico do microrganismo causador da sepse, porém sua alta taxa de falsos positivos – por contaminação da pele e técnica inadequada de coleta – e falsos negativos – que não descartam o diagnóstico, cria a necessidade da busca de técnicas mais sensíveis, rápidas, menos caras e simples para esse fim. Além disso, os resultados das hemoculturas podem demorar 24 a 48 horas o que pode atrasar o início do tratamento com maior risco de mortalidade (RHODES ANDREW et al., 2017).

A técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR), método molecular, permite a detecção de patógenos diretamente em material clínico ou isolados em cultivos, mesmo se presente em pequenas quantidades, através da amplificação de sequências nucleotídicas específicas (segmento alvo) contidas no patógeno (DNA da bactéria ou fungo). Este já se encontra disponível em alguns laboratórios de maior porte, propicia resultados em até 8 horas, porém sua aplicabilidade clínica ainda apresenta diversas limitações como alto custo para o uso frequente na prática diária, presença de diversos inibidores de reação no sangue e também pela dificuldade em distinguir uma colonização de uma infecção (DALLA-COSTA et al., 2017; LÁSZLÓ et al., 2015)

#### 2.3.1.1 MICRORGANISMOS

A identificação dos organismos causadores de infecções sanguíneas, assim como seu mecanismo de resistência aos antimicrobianos, é determinante para o tratamento correto dos pacientes. Dentre os patógenos associados a estas

infecções, o aumento da frequência de bactérias Gram-negativas (BGN) tem sido motivo de profunda preocupação, uma vez que tais micro-organismos são altamente eficazes na aquisição e regulação de genes que codificam mecanismos de resistência a drogas, particularmente na presença da pressão seletiva do antibiótico (BONNET et al., 2000). As infecções fúngicas também têm sido alvo de maior atenção, pois se observa um aumento progressivo em sua frequência, o que tem levado à necessidade de introdução empírica de medicação antifúngica, que por sua vez tem contribuído para aumento substancial no custo destes internamentos. Leveduras do gênero *Candida* são as mais relacionadas à infecção da corrente sanguínea, principalmente em pacientes críticos, sendo consideradas como agente etiológico em 25% de pacientes com sepse internados em unidades de terapia intensiva. Dados recentes nos EUA demonstram que as BGN contribuem para 30% das infecções hematogênicas (IH), sendo que são predominantes nas infecções urinárias e nas pneumonias associadas a ventilação mecânica.

Em Unidades de Terapia Intensiva (UTI), BGN têm sido associados a 70% das IH. Uma ampla variedade de BGN é responsável pelas bacteremias, porém devem ser destacadas as enterobactérias produtoras de beta-lactamase de espectro estendido (que conferem resistência às cefalosporinas de amplo espectro) ou produtoras de carbapenemases, principalmente a *Pseudomonas aeruginosa* e o *Acinetobacter baumannii*. Dentre as bactérias Gram-positivas que podem estar associadas às bacteremias, são encontradas com maior frequência o *Staphylococcus aureus* meticilina-resistente (MRSA) e o *Enterococcus faecalis* vancomicina-resistente (VRE), (SADER et al., 2004). No Brasil, são escassos os estudos sobre a frequência e epidemiologia molecular das bactérias envolvidas em infecções de corrente sanguínea. Em 2012 foi publicado o estudo EUROBACT – estudo de Coorte internacional onde o Brasil colaborou com 69 dos 1016 casos – que mostrou a prevalência, nas infecções monomicrobianas, de BGN (58,3%), CGP (32,8%) e fungos (7,8%), (TABAH et al., 2012). Ao contrário, um hospital terciário na Índia realizou um estudo transversal no período de março/2014 a junho/2015 onde 170 pacientes tiveram hemocultura coletada por suspeita de sepse. Dessas amostras, 53 foram positivas (31%), sendo na sua maior parte CGP seguidos dos BGN (VASUDEVA; NIRWAN; SHRIVASTAVA, 2016)

Ao longo das últimas décadas, as infecções fúngicas têm adquirido grande importância devido ao aumento da vida média da população, maior sobrevivência de prematuros e idosos, imunodepressão dos pacientes hospitalizados (devido à neutropenia, neoplasias e transplante de órgão sólido ou de medula óssea), pacientes internados em UTI, pacientes submetidos ao uso de diferentes métodos diagnósticos e terapêuticos (catéteres intravasculares, cirurgia e nutrição parenteral) e uso de antimicrobianos de amplo espectro. No caso particular das candidemias, são infecções que geralmente ocorrem no ambiente hospitalar e em pacientes críticos. São de evolução grave, rapidamente progressiva, com elevada mortalidade, geralmente diagnosticadas tardiamente. Leveduras do gênero *Candida* constituem a quarta causa de infecção da corrente sanguínea nosocomial no Brasil, apresentando significativa morbidade, mortalidade e custo hospitalar. Dados gerados durante dois estudos brasileiros multicêntricos de vigilância de candidíase hematogênica mostraram que a taxa de incidência no Brasil varia entre 1,66 e 2,49/1.000 admissões em hospitais terciários. Essas taxas são 2 a 10 vezes mais altas que aquelas documentadas nos EUA e Europa (DELLINGER et al., 2013; FALAGAS; APOSTOLOU; PAPPAS, 2006; FENOLLAR; RAOULT, 2007)

Deve-se destacar que conhecer o perfil epidemiológico e prevalência dos patógenos relacionados com as infecções da Instituição é de fundamental importância para orientar a terapia antimicrobiana empírica frente à suspeita de sepse, uma vez que o acerto do antibiótico nas primeiras horas influencia seu prognóstico (BASSETTI; RIGHI; CARNELUTTI, 2016; TABAH et al., 2012).

O programa SENTRY – *Antimicrobial Surveillance Program* – é um estudo mundial de vigilância de resistência antimicrobiana comunitária e hospitalar que envolve vários centros médicos e foi iniciado em 1997. Entre 1997-1998 foram avaliadas 525 amostras bacterianas adquiridas de trato respiratório de pneumonias hospitalares de 11 hospitais brasileiros participantes do programa. Neste as espécies mais frequentemente encontradas no nosso meio foram: *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter spp*, *Klebsiella spp* e *Enterobacter spp*. Em relação às infecções de corrente sanguínea estudadas no período de janeiro de 1997 a dezembro de 2001 na América Latina encontrou-se por ordem de prevalência o *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus coagulase negativo* – CONS, *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacter spp*.(SADER; JONES; GALES,



2004; SADER HS, MENDES RE, GALES AC, JONES RN, PFALLER MA, ZOCCOLI C, 2001)

Além das espécies e sua sensibilidade aos antimicrobianos, também se mostra importante o conhecimento dos locais mais frequentes de infecção associada ao sistema de saúde, uma vez que podem ser realizadas ações que minimizem seu aparecimento. Em 2014 foi realizada uma pesquisa em 183 hospitais americanos em relação aos sítios de infecção mais frequente associadas ao sistema de saúde. Das 452 infecções em 11.282 pacientes o sítio mais frequente foi o pulmão seguido das infecções em sítio cirúrgico. Em relação às infecções de corrente sanguínea, 84% estavam associadas a cateter central. (RAY; THOMPSON; WILSON, 2014).

### 2.3.2 MÉTODOS INDIRETOS

Devido às limitações encontradas nos métodos diretos de detecção do agente infeccioso, tem se buscado encontrar testes laboratoriais que sejam sensíveis e específicos para mostrar o início e a magnitude da infecção. Os biomarcadores são substâncias biologicamente ativas e possibilitariam a distinção de uma reação inflamatória sistêmica causada ou não por uma infecção, e também uma avaliação prognóstica da sepse. A grande dificuldade para encontrar esse marcador específico é que a sepse se apresenta de múltiplas maneiras e os pacientes podem ser diferentes em relação a sua defesa imunológica.

Um biomarcador ideal é aquele de baixo custo e de resultado rápido (LELUBRE et al., 2013). Entre esses biomarcadores já disponíveis, serão abordados a PCR, a PCT e a albumina sérica, que apresentam maior experiência na clínica. No entanto deve-se ressaltar que a busca por marcadores deste processo inflamatório persiste e diversas citocinas pro-inflamatórias, como fator necrose tumoral (TNF), interleucina 1 $\beta$  e interleucina 6 (IL6), têm sido avaliadas. Entre estas IL6 é que tem recebido maior atenção uma vez que pode ser medida no plasma. Porém, ela não é específica para o diagnóstico de sepse, uma vez que é usada para diagnosticar desordens reumáticas auto imunes, parecendo ser mais útil para o seu prognóstico.

#### 2.3.2.1 PROCALCITONINA

A PCT é um pré-hormônio da calcitonina, o hormônio envolvido na homeostase do cálcio. Ela se origina do gene calcitonina-I (CALC-I) do

cromossomo 11. Sua concentração sérica habitual é  $< 0,5\text{ng/mL}$ . Sua resposta a uma infecção ocorre em 2 a 6 horas e o pico de resposta em 12 a 48 horas. Apresenta uma meia vida de 22 a 35h de duração. Uma infecção bacteriana induz aumento da expressão do gene CALC-I e uma maior liberação da PCT em vários tecidos e tipos celulares (LIPÍŃSKA-GEDIGA; MIERZCHAŁA-PASIERB; DUREK, 2016). Geralmente a PCT é toda clivada e sua concentração sanguínea é indetectável nos indivíduos saudáveis. Em situações de estresse, a PCT pode ser produzida em tecidos extra-tireoidianos e, por esse motivo, ser encontrada em maiores concentrações. (DE AZEVEDO et al., 2015)

Desde a década de 90, a PCT tem sido mencionada como um possível marcador de sepse (ASSICOT, M; BAHUON, C.; GENDREL, D.; RAYMOND, J., 1993), pois está associada a ativação e aderência de monócitos que ocorrem durante a sepse e também em outras condições inflamatórias.

Uma revisão sistemática em 2015, demonstrou a associação entre maiores concentrações de PCT e seu não clareamento em 3 a 5 dias e a mortalidade dos pacientes sépticos. Porém não foi evidenciada relação entre valores iniciais da PCT e o prognóstico desses pacientes. (LIU et al., 2015b)

Mohd et al (2016) demonstrou que a persistência das altas concentrações de PCT nos 3 primeiros dias de internação são mais comuns nos pacientes sépticos em relação aos não sépticos. Entre os pacientes com sepse, observa-se uma maior concentração da PCT naqueles com choque séptico e nos não sobreviventes. (MAT-NOR et al., 2016)

Em uma pesquisa realizada em uma Universidade de Tóquio mostrou-se que um valor alto da PCT em conjunto com valores baixos de plaquetas podem ser preditores de resultado de hemoculturas positivas para bacilos Gram-negativos (ARAI et al., 2016). Esse achado foi observado também em outro trabalho retrospectivo realizado com 280 pacientes que mostrou relação entre PCT acima de  $0,5\text{ng/mL}$  e pacientes com hemoculturas positivas, mais frequentes para bacilos Gram-negativos betalactamases de espectro estendido (ESBL). Esses pacientes também apresentaram níveis mais baixos de albumina e maiores de PCR. (WATANABE et al., 2016).

### 2.3.2.2 PROTEÍNA C REATIVA

A PCR é uma proteína produzida pelo fígado que geralmente se eleva em processos inflamatórios. Seu estímulo acontece após liberação de interleucina 6 (IL-6) e a síntese hepática se inicia 6 a 8h após o início da infecção bacteriana. Apresenta pico de concentração sanguínea entre 36 e 50h e uma vida média de 19h (LELUBRE et al., 2013). É uma proteína de fase aguda, inespecífica, pois observa-se seu aumento em casos de inflamação e/ou infecção podendo estar alterada frente a um estresse em apenas 2hs do evento. Seus valores podem ser medidos em mg/dL ou mg/L e em pessoas saudáveis geralmente se encontram abaixo de 0,3mg/dL.

Já foi demonstrada a utilidade de exames seriados de PCR para se observar uma boa evolução da terapia antimicrobiana nos pacientes sépticos. (HOEBOER; GROENEVELD, 2013). Outro estudo mostrou que após o terceiro dia de tratamento, se houver diminuição da PCR, há menor mortalidade nos pacientes com diagnóstico de sepse por pneumonia adquirida na comunidade. (POVOA et al., 2011a)

Outro dado interessante sobre a PCR é que se demonstrou que mesmo em vigência de imunossupressão e neutropenia febril em pacientes com câncer na terapia intensiva, sua dosagem não é afetada. Além disso, não é influenciada pela presença de disfunção renal (POVOA et al., 2011b).

O cuidado ao analisar sua dosagem deve ser em pacientes com disfunção hepática grave, pois sua alteração pode ser devida a essa disfunção e não à infecção (SILVESTRE; COELHO; PÓVOA, 2010).

### 2.3.2.3 ALBUMINA

A albumina é a principal proteína sérica e tem várias funções fisiológicas. É responsável por 80% da atividade coloidosmótica do plasma. Liga-se a vários componentes do plasma, como ânions (bilirrubinas e ácidos graxos de cadeia longa) e cátions (cálcio e magnésio) além de drogas, sais biliares, zinco, vitamina D e outros. Isso reduz a concentração livre desses componentes limitando sua atividade biológica, distribuição e *clearance*. Possui também atividade antioxidante. Apresenta meia vida de 25 dias e encontra-se diminuída em praticamente todos os estados de doença, sendo conhecida como um reagente de fase aguda negativa.

Em torno de 40% da albumina é encontrada no intravascular e os outros 60% no interstício de vários órgãos. Usualmente o limite inferior desejado fica em torno de 3,5g/dL.

Já é conhecida a relação entre hipoalbuminemia e mal prognóstico cirúrgico, o que justifica a preocupação dos cirurgiões em adiar cirurgias eletivas para melhorar o estado nutricional do paciente. Apesar da hipoalbuminemia também poder ser preditor de desfecho pior nos pacientes não cirúrgicos ainda não se dá a devida importância a esse fato.(LEVITT; LEVITT, 2016).

### 3 MATERIAL E MÉTODOS

#### 3.1 DESCRITIVO DAS ATIVIDADES

O presente projeto visa avaliar os dados clínicos e laboratoriais de pacientes com suspeita de sepse correlacionando com o desfecho final da doença. Trata-se da avaliação dos dados coletados dos pacientes incluídos no **“Estudo piloto para validação de métodos moleculares para a detecção de patógenos - bactérias e fungos - associados com septicemia”** que possui aprovação no Comitê de Ética, CAAE 32074614.5.0000.0096 de 02/07/2014, Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, Curitiba-PR (Anexo 1).

#### 3.2 TIPO DE ESTUDO

Foi um estudo longitudinal, tipo Coorte em que os pacientes incluídos na pesquisa foram acompanhados por 7 dias.

#### 3.3 CASUÍSTICA

Foram estudados pacientes internados no Hospital de Clínicas da UFPR que apresentaram suspeita clínica de sepse de origem comunitária ou hospitalar com coleta de hemocultura, no período de abril a dezembro de 2015.

Critérios de inclusão: Pacientes com idade acima de 18 anos apresentando quadro clínico suspeito de sepse. As definições de sepse foram baseadas no novo Consenso publicado em fevereiro de 2016, apresentando-se como uma disfunção de órgãos ameaçadora da vida devido a uma resposta desregulada do hospedeiro a uma infecção. O choque séptico seria um subconjunto da sepse onde alterações circulatórias e anormalidades metabólicas e celulares estariam associadas a maior mortalidade. Em adultos, o choque séptico é identificado como uma hipotensão que necessite de vasopressores para manter PAM  $\geq$  65 mmHg e lactato sérico  $\geq$  2mmol/l (SHANKAR-HARI et al., 2016).

Todos os pacientes (ou seus responsáveis) incluídos no estudo assinaram o termo de concordância livre e esclarecido (TCLE). (Apendice A1 e A2)

Critérios de exclusão: Não assinatura do TCLE. Não coleta de hemoculturas.

### 3.4 LOCAL DO ESTUDO

O estudo foi realizado no Hospital de Clínicas com a adesão de pacientes atendidos em diferentes especialidades clínicas: clínica médica, clínica cirúrgica e UTI, que preencheram os critérios de inclusão.

### 3.5 CÁLCULO DA AMOSTRA

A amostra dos pacientes foi por conveniência uma vez que entraram no estudo a partir da suspeita de sepse e coleta de hemocultura pelo médico assistente.

### 3.6 MÉTODOS

#### 3.6.1 SELEÇÃO DOS PACIENTES

Fez se, inicialmente, uma sensibilização e orientação aos médicos assistentes das enfermarias e unidades de terapia semi-intensiva e intensiva do Hospital de Clínicas, além do Pronto Atendimento responsável pela avaliação inicial de pacientes adultos, com explanação direta e afixação de cartazes com os critérios de inclusão no protocolo do presente estudo. Visitas semanais a esses setores foram realizadas a fim de reforçar os objetivos do estudo e tentar garantir maior adesão dos médicos assistentes. Após a suspeita de sepse, o médico assistente solicitava a coleta de 2 hemoculturas (cada hemocultura = 2 frascos: 1 aeróbio e 1 anaeróbio) em 2 sítios diferentes, o que totalizava 4 frascos de coleta. Seguindo as boas práticas de coleta de hemoculturas, orientou-se a necessidade de coletar pelo menos 10mL de sangue para cada frasco melhorando a acurácia no isolamento de micro-organismos. Caso houvesse suspeita de infecção de cateter de inserção central, recomendava-se a retirada de mesma quantidade de sangue para hemocultura do lúmen do dispositivo, caso o médico assistente tivesse a intenção de preservá-lo (ANVISA, 2017).

### 3.6.2 COLETA DOS DADOS CLINICO-EPIDEMIOLÓGICOS DOS PACIENTES

Após ser realizada a coleta de hemocultura de um paciente e consequente registro no laboratório de bacteriologia, esse foi avaliado pelo pesquisador que definiu se os critérios de inclusão foram preenchidos. Sendo elegível, foi aplicado o termo de consentimento livre e esclarecido (Apêndice 1 e 2), seguido do preenchimento de questionário que continha dados demográficos, epidemiológicos e clínicos do paciente (Apêndice 3). Esse paciente foi acompanhado por um período de 7 dias sendo avaliada a evolução clínica, laboratorial, presença de disfunção orgânica (SOFA), provas de atividade inflamatória e de perfusão e desfecho da doença.

Após os 7 dias de acompanhamento, o pesquisador, em discussão com médico assistente classificava o paciente, de acordo com seu diagnóstico final e baseado no Consenso de 2016, em grupo I - não sepse, grupo II - sepse e grupo III - choque séptico. Apesar da coleta dos pacientes ter sido em 2015 decidiu-se por usar a classificação atual (SEYMOUR et al., 2016) uma vez que estavam disponíveis todos os dados necessários para tal e seria possível a comparação dos dados com a literatura vigente.

Também foram avaliados o tempo de antibioticoterapia, presença ou não de comorbidades, tempo de ventilação mecânica, uso de nutrição parenteral e de diálise.

### 3.6.3 ENSAIOS LABORATORIAIS

Além dos exames laboratoriais de rotina no atendimento destes pacientes, foram solicitados também a dosagem dos biomarcadores: PCT, PCR e albumina. Os métodos utilizados para suas medições foram:

Procalcitonina: O ensaio LIAISON B.R.A.H.M.S PCT II GEN (*ThermoFischer Scientific, B.R.A.H.M.S GmbH, Hennigsdorf, Alemanha*) que utiliza a tecnologia de imunoenensaio quimioluminescente para a determinação quantitativa da Procalcitonina *in vitro* em amostras de soro e plasma humano. Valor de referência mínimo: 0,05ng/mL.

Proteína C Reativa: O MULTIGENT CRP *Vario assay* (CRPVa) (*SENTINEL CH.SpA*, Milão, Italia. Distribuído por *Abbott Laboratories Inc,USA*) que faz a determinação quantitativa imunoturbidimétrica da Proteína C Reativa em amostras de soro e plasma humano. Valor de referência mínimo:  $\leq 0,05\text{mg/dL}$ .

Albumina: O ensaio Albumin BCG (*Abbott Laboratories,USA*) que quantifica a albumina em amostras de soro e plasma humano. Os valores esperados acima de 18 anos:  $> 3,5\text{g/dL}$ .

As hemoculturas coletadas foram inoculadas em frascos para isolamento de bactérias aeróbicas e anaeróbicas BACTEC (Becton Dickinson, Sparks,MD). Para pacientes sob terapia antibiótica foi usado o frasco BACTEC PLUS e, para aqueles sem tratamento, o frasco BACTEC *standard*. Como já descrito, duas amostras de 2 sítios diferentes foram coletadas no mesmo momento. Os frascos, então, foram incubados no sistema BACTEC FX (Becton Dickinson) automatizado de cultura sanguínea. Uma alíquota era retirada dos frascos alarmados como positivos para coloração pelo método de Gram, cultura em meio sólido e posterior análise. A identificação dos micro-organismos foi realizada por métodos bioquímicos convencionais.

#### 3.6.4 ANALISE ESTATÍSTICA

A análise estatística foi realizada nos programas IBM *SPSS Statistics*, versão 22<sup>1</sup> e no R DEVELOPMENT CORE TEAM 2017, versão 3.4.0<sup>2</sup>.

Embora alguns pacientes tenham apresentado mais de um episódio suspeito de sepse, para a análise estatística, foi avaliado apenas o 1º episódio.

As variáveis foram expressas em números e percentagens ou medianas e intervalos interquartis (IQRs)

Para a comparação das variáveis qualitativas de grupos independentes usou-se o Teste Qui-Quadrado. Para as variáveis quantitativas utilizou-se testes não

---

<sup>1</sup> IBM SPSS é um software estatístico usado para solucionar problemas de pesquisa. Oferece um conjunto de recursos, incluindo análise *ad hoc*. Fonte: IBM SPSS Statistics - O que é - Brasil. 2018. Disponível em: <<https://www.ibm.com/br-pt/marketplace/spss-statistics>>. Acesso em: 10 abr. 2018.

<sup>2</sup> TEAM,R.C.The R Project for Statistical Computing. Disponível em: <<https://www.r-project.org>>. Acesso em: 11 abr.2018



paramétricos para 2 grupos independentes (Teste de Mann Whitney) ou mais de 2 grupos independentes (Teste de Kruskal Wallis).

O método da Curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) foi utilizado nos resultados dos biomarcadores para se obter um valor de corte em relação ao desfecho óbito. Para a PCT foi realizado o método de Curva ROC para avaliar o valor de corte deste marcador e a presença de hemocultura positiva. Foi calculada a área sob a curva (AUC – *area under curve*) para observar-se a acurácia desses valores (MARTINEZ; LOUZADA-NETO; PEREIRA, 2003).

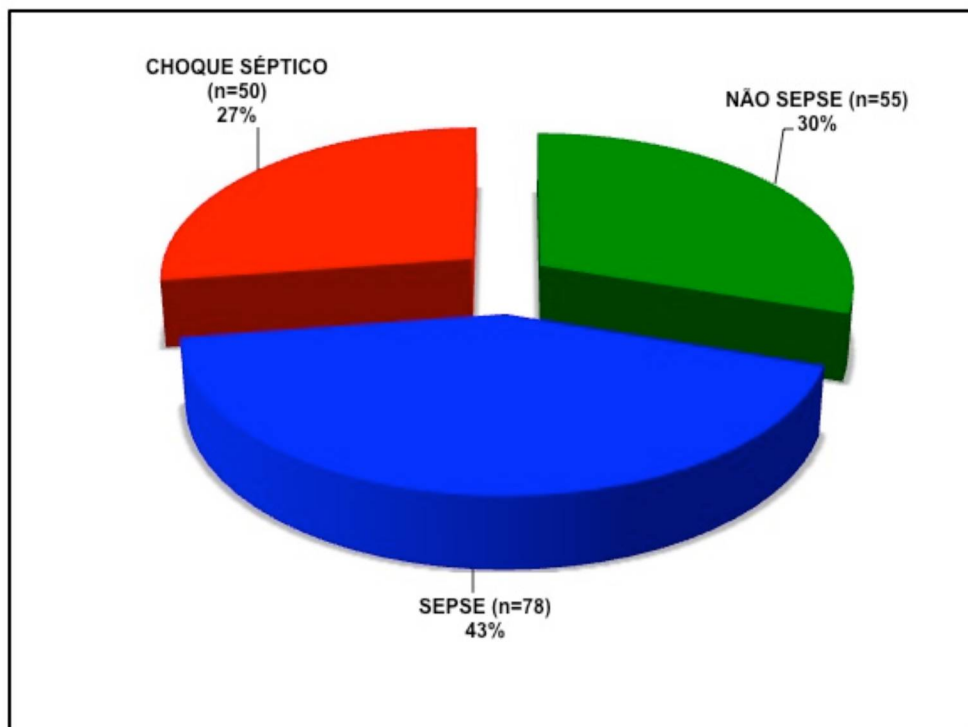
Realizou-se após as análises univariadas a metodologia multivariada *stepwise* com nível de significância de 10% para inclusão de covariáveis, que indicou as possíveis variáveis independentes para o modelo de regressão, considerando como variável dependente o óbito. (JENNRICH, 1977)

## 4 RESULTADOS

Durante o período do estudo foram coletadas amostras clínicas de 183 pacientes que tiveram um total de 221 episódios suspeitos de sepse. A relação entre quantidade de episódios por paciente foi de 1,2. Esses episódios, conforme mencionado previamente, apresentavam algum critério clínico de suspeita de sepse que levou o médico assistente a solicitar a coleta das hemoculturas. A partir da sua inclusão o episódio/paciente foi acompanhado diariamente por 7 dias, sendo os dados compilados no questionário previamente citado. Após esses 7 dias de acompanhamento o paciente foi classificado em 3 grupos: não sepse (Grupo I), sepse (Grupo II) e choque séptico (Grupo III).

Dentre os 183 pacientes incluídos na pesquisa, 128 (70%) tiveram o diagnóstico de sepse [78 (43%) de sepse e 50 (27%) de choque séptico] e 55 (30%) pacientes não fecharam o diagnóstico de infecção (Figura 1)

FIGURA 1 - CLASSIFICAÇÃO DOS PACIENTES QUANTO AO SEU DIAGNÓSTICO

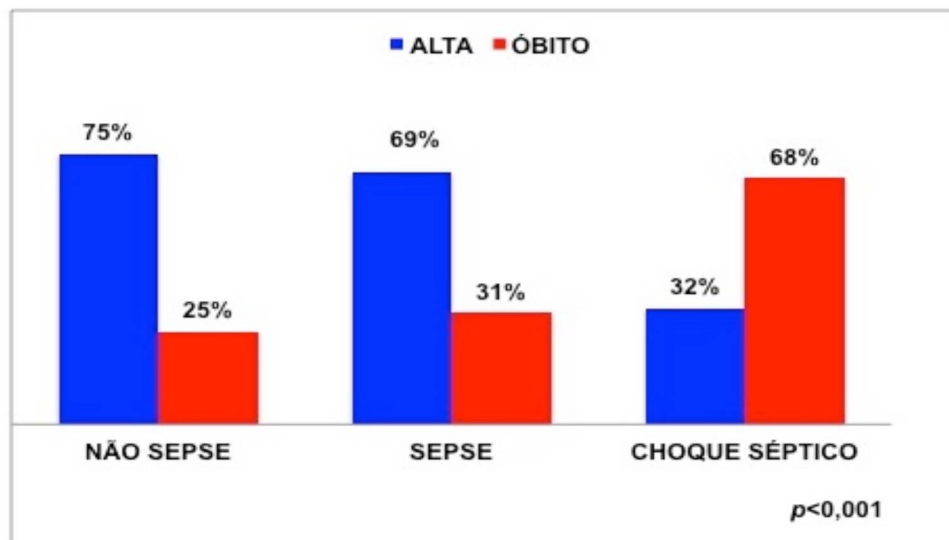


FONTE: A autora (2018)

Com relação às características clínico-epidemiológicas dos 183 pacientes do estudo, a mediana de idade foi de 54 anos (IQ 38 - 69), em sua maior parte eram de gênero masculino (58%, n=106), 78% (n=143) apresentavam alguma comorbidade segundo o índice de comorbidades de Charlson (CHARLSON et al., 1987), sendo a maioria com uma possibilidade de sobrevida em 10 anos acima de 90%, e estavam internados no setor de emergência / UTI (64% ,n=118).

A mortalidade geral foi de 39% sendo de 31% nos pacientes com sepse e 68% nos com choque séptico. Os pacientes não sépticos tiveram 25% de óbitos, com diferença estatística entre os 3 grupos (Figura 2).

FIGURA 2 - TAXA DE ALTA E ÓBITO ENTRE OS GRUPOS NÃO SEPSE, SEPSE E CHOQUE SÉPTICO



FONTE: A autora (2018)

Não foi observada diferença significativa entre os 3 grupos em relação ao gênero, idade ( $p=0,84$ ), tempo de internação, leucograma, contagem de plaquetas, comorbidades e classificação da infecção quanto a ser hospitalar ou comunitária. Foi feita também uma divisão em grupos quanto a contagem de leucócitos a fim de caracterizar os pacientes com leucopenia, leucócitos normais e leucocitose segundo a referência do laboratório de hematologia do Hospital de Clínicas (“Valores de referência da Hematologia Hospital de Clínicas UFPR”, 2017). Mesmo após essa estratificação (leucócitos: < 3.800; 3.801 a 10.999 e  $\geq 11.000$ ) não houve diferença entre os 3 grupos citados (Tabela 1).

TABELA 1- DADOS DEMOGRÁFICOS, CLÍNICOS E LABORATORIAIS DOS PACIENTES

|   | GRUPO I :<br>NÃO SEPSE<br>n = 55(30%) | GRUPO II :<br>SEPSE<br>n = 78(43%) | GRUPO III :<br>CHOQUE<br>SÉPTICO<br>n = 50(27%) | <i>p</i> |
|---|---------------------------------------|------------------------------------|---|----------|
| GÊNERO<br>Masculino                           | 33(60%)                               | 44(56%)                            | 29 (58%)  | NS       |
| IDADE, em anos<br>mediana (IQR)               | 49(37 – 68,5)                         | 60(36 – 69)                        | 53,5(44 – 69)                                   | NS       |
| TEMPO INTERNAÇÃO ,em<br>dias<br>mediana (IQR) | 20 (10 – 37)                          | 23,5(13 – 33)                      | 16(8 – 41,5)                                    | NS       |
| ICC* - sobrevida 10a                          |                                       |                                    |   |          |
| 99 – 90%                                      | 29(53%)                               | 47(60%)                            | 29(58%)   | NS       |
| 77 – 53%                                      | 13(23,5%)                             | 17(22%)                            | 12(24%)   | NS       |
| 21%   | 13(23,5%)                             | 14(18%)                            | 9(18%)  | NS       |
| LEUCOGRAMA<br>mediana<br>(IQR)<br>(n grupo)   | 8960<br>(5773-12973)<br>(54)          | 10020<br>(6990-12470)<br>(71)      | 9760<br>(6470-18150)<br>(49)                    | NS       |
| até 3800                                      | 6(11%)                                | 8(11%)                             | 8(16%)  | NS       |
| 3801 – 10999                                  | 28(52%)                               | 35(49%)                            | 20(41%)   |          |
| ≥11000  | 20(37%)                               | 28(40%)                            | 21(43%)   |          |
| PLAQUETAS<br>mediana<br>(IQR)                 | 200000<br>(115000 –<br>294000)        | 204000<br>(105000 –<br>286000)     | 165000<br>(62000 –<br>264000)                   | NS       |
| INFECÇÃO<br>hospitalar<br>comunitária         |                                       | 45(58%)<br>33(42%)                 | 30(60%)<br>20(40%)                              | NS       |

LEGENDA: \*ICC = Índice de comorbidades de Charlson, sobrevida em 10a; 40 pacientes não apresentavam quaisquer comorbidades.

FONTE: A Autora (2018)

Com relação aos marcadores PCT, PCR e albumina e escores de gravidade e disfunção orgânica, observou-se em relação aos 3 grupos diferença estatística entre dosagem de PCT e valores de APACHE II e SOFA nos grupos sepse/choque séptico ( $p < 0,0001$ ) e não sepse/choque séptico ( $p < 0,0001$ ), respectivamente. Quanto à PCR apenas entre o grupo não sepse/choque séptico ( $p = 0,02$ ). Quanto à

albumina houve diferença entre os grupos: não sepse/choque séptico ( $p < 0,0001$ ) e sepse/choque séptico ( $p = 0,0003$ ) (Tabela 2).

TABELA 2 - DADOS LABORATORIAIS E ÍNDICES DE GRAVIDADE DOS PACIENTES

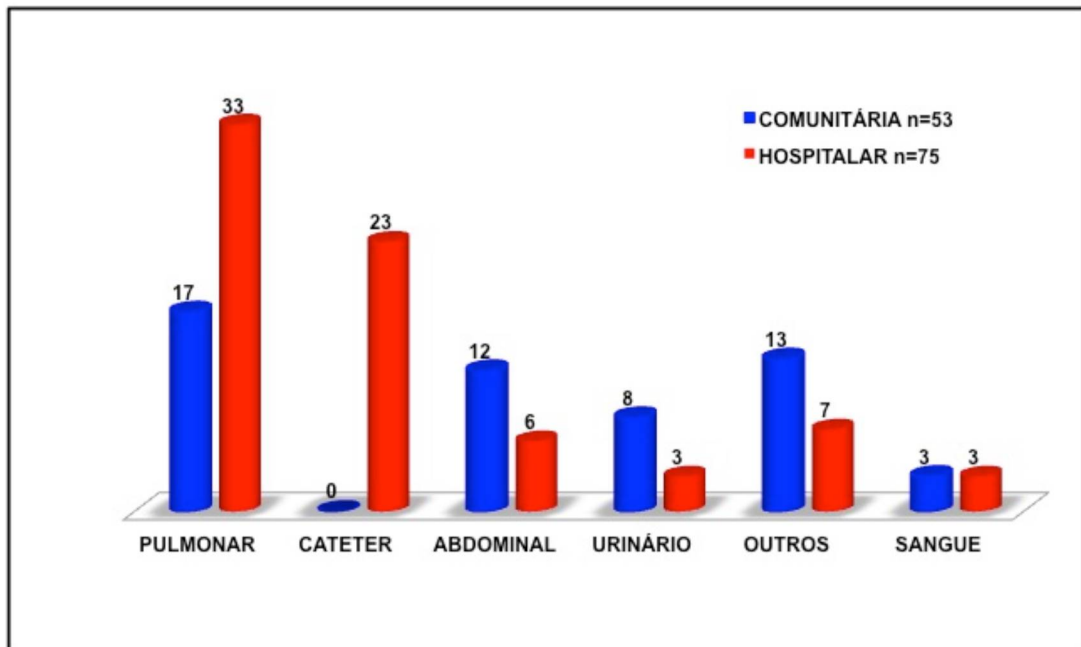
|                                     | GRUPO I :<br>NÃO SEPSE<br>n = 55(30%) | GRUPO II :<br>SEPSE<br>n = 78(43%) | GRUPO III:<br>CHOQUE<br>SÉPTICO<br>n = 50(27%) | p   |
|-------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------|--|---|
| ALBUMINA<br>SÉRICA<br>mediana (IQR) | 2,8(2,6 – 3,3)                        | 2,65(2,3 – 3,2)                    | 2,2(1,8 – 2,7)                                 | <i>grupo I e II<br/>p = 0,05<br/>grupo II e III<br/>grupo I e III<br/>p&lt;0,0001</i> |
| PCR* SÉRICO<br>mediana (IQR)        | 8,61(4 – 13,9)                        | 10,77(5,14 –<br>16,11)             | 16,3(8,3-18,6)                                 | <i>grupo I e III<br/>p&lt;0,05</i>  |
| PCT* SÉRICO<br>mediana (IQR)        | 0,36(0,10-0,90)                       | 0,47(0,1 – 2,11)                   | 4,28(0,85 –<br>30,2)                           | <i>grupo I e II<br/>NS<br/>grupo II e III<br/>grupo I e III<br/>p&lt;0,0001</i>       |
| APACHE II*<br>mediana(IQR)          | 13(8 – 21)                            | 14(10 -19)                         | 22(18 -27)                                     | <i>grupo I e II<br/>NS<br/>grupo II e III<br/>grupo I e III<br/>p&lt;0,0001</i>       |
| SOFA 1dia*<br>mediana(IQR)          | 4(1-6)                                | 3(1-5)                             | 9(7-11)  | <i>grupo I e II<br/>NS<br/>grupo II e III<br/>grupo I e III<br/>p&lt;0,0001</i>       |

LEGENDA: \* PCR = proteína C reativa; PCT= procalcitonina; APACHE II, *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*; SOFA = *Sepsis-related Organ Failure Assessment Score*;  
FONTE: A autora (2018)

Entre os 78 casos de sepse, 45 (58%) foram classificados como infecção hospitalar e 33 (42%) como infecção comunitária. Já nos 50 casos de choque séptico, 30 (60%) foram classificados como infecção hospitalar e 20 (40%) como comunitária. Em relação à distribuição dos sítios de infecção houve 50 (39%) pulmonares, 23 (18%) cateteres, 18 (14%) abdominais, 11 (9%) urinários e 26 (20%) distribuídos entre outros sítios .

Observou-se uma frequência diferente em relação aos sítios das infecções quando foram divididos entre hospitalares e comunitárias. Na sepse comunitária (n=53), houve a seguinte distribuição: 17 (32%) pulmonares, 12 (23%) abdominais, 8 (15%) urinários, 3 (5%) corrente sanguínea e 13 (24%) outros sítios. Na sepse hospitalar (n=75): 33 (44%) pulmonares, 23 cateteres (31%), 6 (8%) abdominais, 3 (4%) urinários, 3 (4%) corrente sanguínea e 7 (9%) outros sítios (Figura 3).

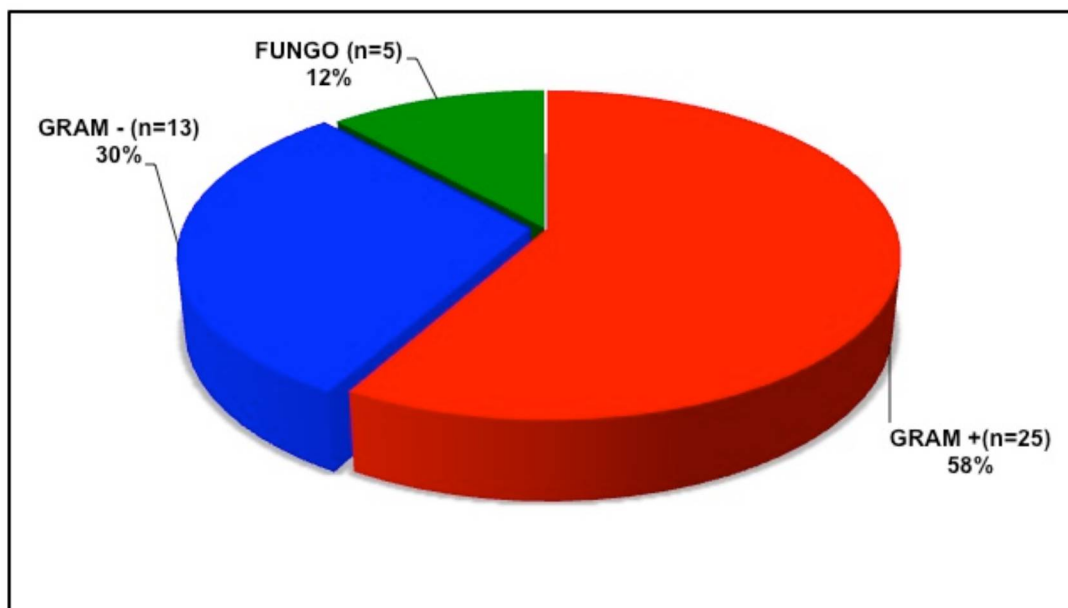
FIGURA 3 - PRINCIPAIS SÍTIOS DAS INFECÇÕES HOSPITALARES E COMUNITÁRIAS



FONTE: A autora (2018)

Com relação ao resultado das hemoculturas, 43 (34%) pacientes tiveram hemoculturas positivas e a distribuição entre os micro-organismos mostrou um predomínio de cocos Gram-positivos (CGP): 25 amostras; seguidas de 13 amostras com bacilos Gram-negativos (BGN) e 5 amostras com isolamento de fungos. Esse predomínio de CGP existiu independente do sítio da infecção ser hospitalar ou comunitária (Figura 4).

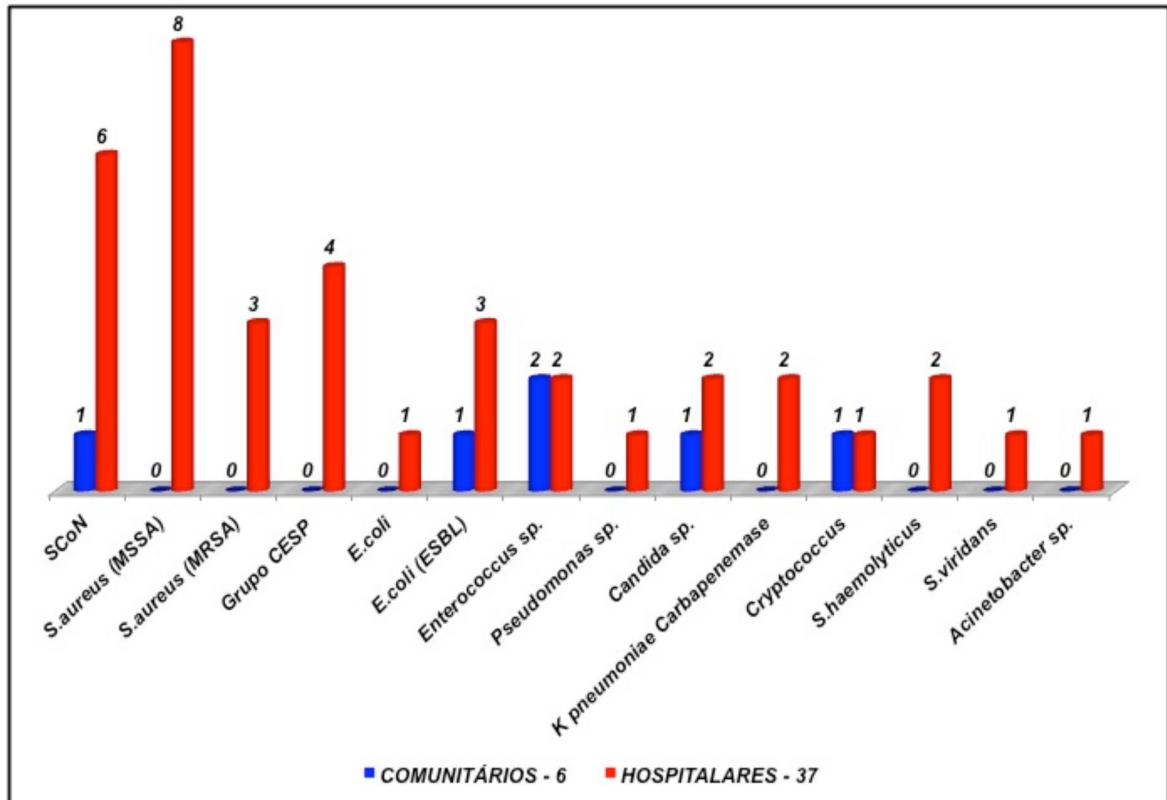
FIGURA 4 - DISTRIBUIÇÃO DOS MICROORGANISMOS NAS HEMOCULTURAS POSITIVAS



FONTE: A autora (2018).

Na figura 5 demonstram-se os diferentes patógenos isolados já separados em relação às infecções hospitalares e comunitárias.

FIGURA 5 - DISTRIBUIÇÃO E FREQUÊNCIA DOS PATÓGENOS EM RELAÇÃO ÀS INFECÇÕES HOSPITALARES E COMUNITÁRIAS



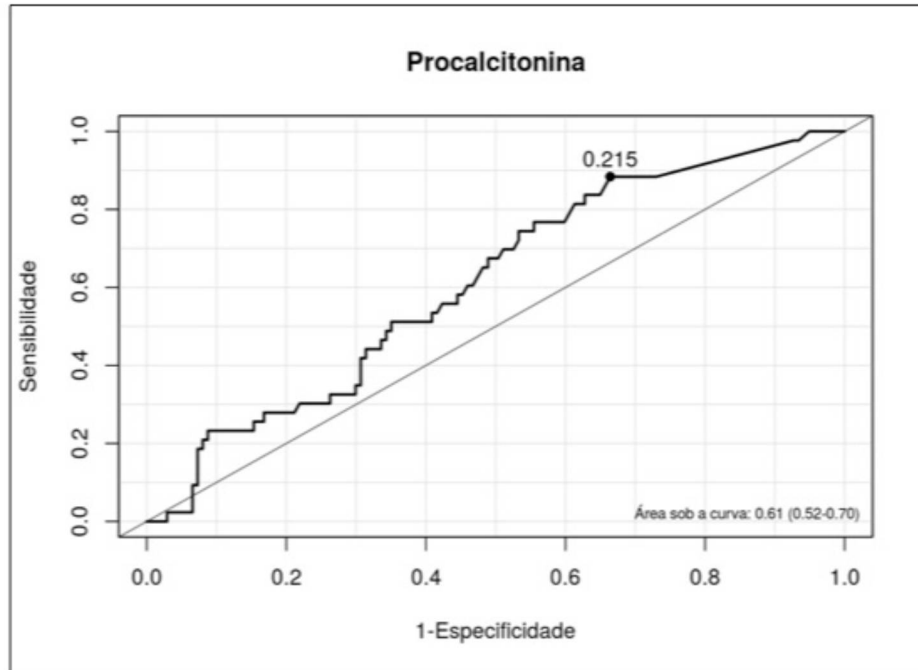
\*SCoN: *Staphylococcus coagulase negativa*. MSSA: *Staphylococcus aureus* sensível à oxacilina; MRSA: *Staphylococcus aureus* resistente à oxacilina; ESBL: produtoras de beta-lactamase de espectro ampliado; grupo CESP (SANTOS et al., 2015): *Enterobacter cloacae* (n = 1), *Serratia marcescens* (n = 2), e *Citrobacter koseri* (n = 1)

FONTE: A autora (2018)

Também encontrou-se relação entre hemocultura positiva e dosagem de PCT ( $p=0,028$ ) porém quando esses valores de PCT foram dicotomizados em 3 grupos, a saber: valores  $\leq 0,5$  ng/mL; valores entre 0,51 – 1,9 ng/mL e valores  $\geq$  {Bibliography} para o valor de PCT para definir um valor de corte deste biomarcador que teria relação com a hemocultura positiva, o valor encontrado foi de 0,21 porém, com um valor da área sobre a curva mostrando uma baixa acurácia ( $AUC = 0,61 - 0,52-0,70$ ). Figura 6



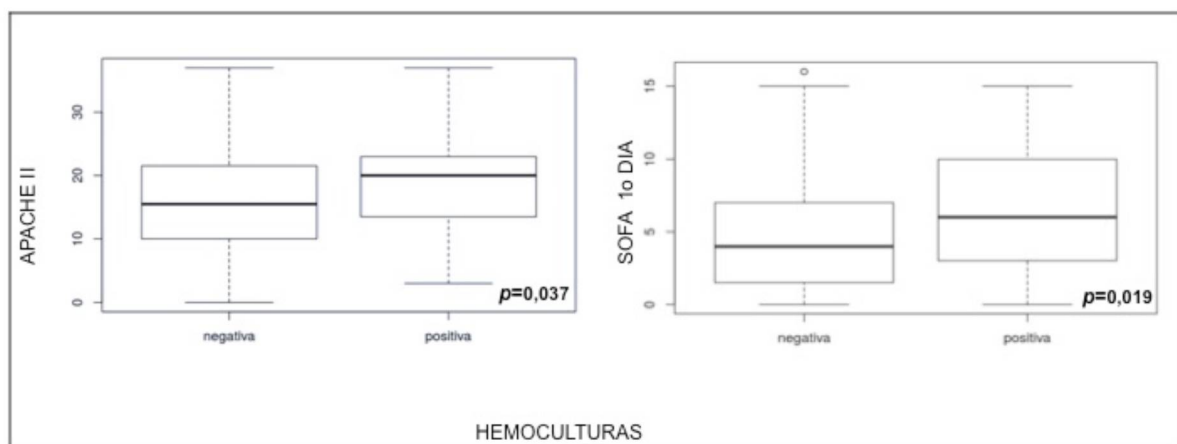
FIGURA 6 - CURVA ROC: PROCALCITONINA X HEMOCULTURA POSITIVA



FONTE: A autora (2018)

Observou-se uma diferença significativa entre positividade da hemocultura e óbito ( $p=0,029$ ), valores de Apache II ( $p=0,037$ ) e SOFA 1º dia ( $p=0,019$ ) (Figura 7).

FIGURA 7 - RELAÇÃO ENTRE APACHE II E SOFA 1º DIA E HEMOCULTURA POSITIVA

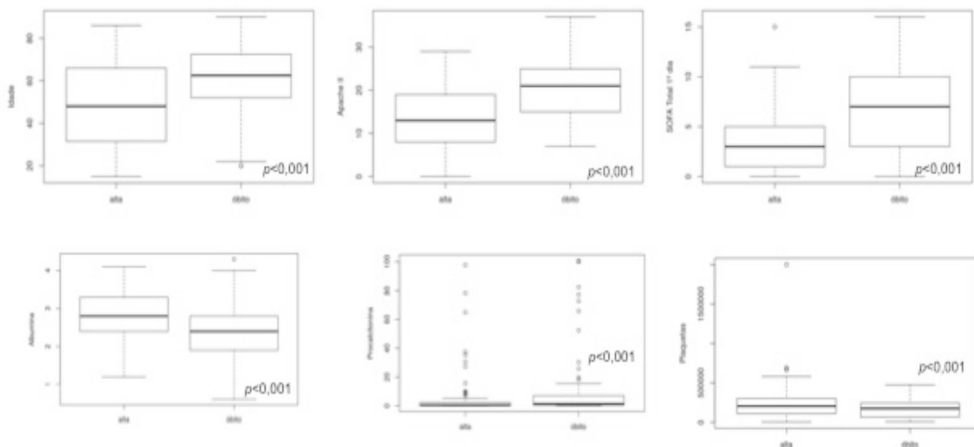


FONTE: A autora (2018)

Houve uma correlação significativa entre o valor do APACHE II ( $p<0,001$ ), SOFA 1º dia ( $p<0,001$ ), dosagem de albumina ( $p<0,001$ ), dosagem de PCT

( $p < 0,001$ ), dosagem de plaquetas, presença ou não de hemocultura positiva ( $p = 0,029$ ), idade ( $p < 0,001$ ) e desfecho óbito (Figura 8). Mesmo quando dicotomizou-se os valores da PCT observou-se diferença para o desfecho óbito ( $p = 0,0026$ ). O mesmo não ocorreu com a dosagem da PCR ( $p = 0,06$ ) e tipos de patógeno encontrados na hemoculturas ( $p = 0,69$ ).

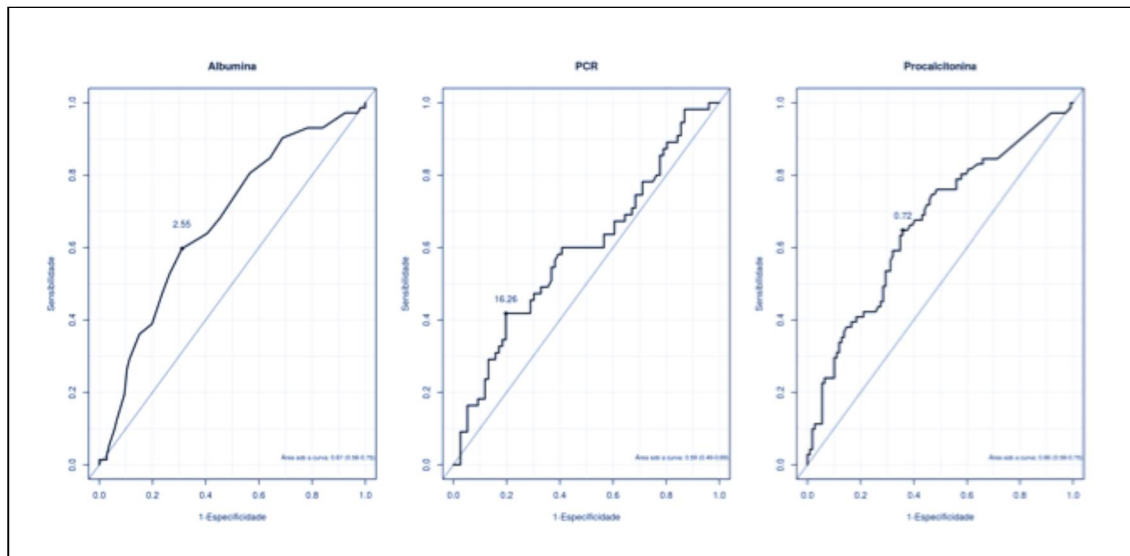
FIGURA 8 – CORRELAÇÃO ENTRE IDADE, APACHE II, SOFA 1º DIA, ALBUMINA, PCT, PLAQUETAS X DESFECHO ÓBITO



FONTE: A autora (2018)

Realizou-se uma curva ROC para avaliar um valor de corte da PCT, PCR e albumina em relação ao desfecho óbito, ajustado e controlado por idade, gênero, comorbidades, APACHE II, SOFA 1º dia e classificação final. Nesta os valores de corte encontrados foram 2,55, 16,26 e 0,72 para a PCT, PCR e albumina para predição de óbito, sendo que as áreas sobre a curva encontradas foram 0,66 (0,58 – 0,75), 0,59 (0,49 – 0,69) e 0,67 (0,58 – 0,75), respectivamente. (Figura 9).

FIGURA 9 - CURVA ROC X DESFECHO ÓBITO



FONTE: A autora (2018)

Após uma regressão logística com as possíveis variáveis explicativas do desfecho óbito observou-se que APACHE II, SOFA 1º dia, idade e dosagem de albumina são variáveis independentes, conforme demonstrado na Tabela 3.

TABELA 3 - REGRESSÃO LOGÍSTICA APLICADA ÀS POSSÍVEIS VARIÁVEIS INDEPENDENTES ASSOCIADAS AO ÓBITO DOS PACIENTES

continua

|                                 | ALTA<br>n = 111(%) | ÓBITO<br>n= 72(%) | ANÁLISE<br>UNIVARIADA<br>Valor <i>p</i> | ANÁLISE<br>MULTIVARIADA<br>Valor <i>p</i> (OR, IC 95%) |
|---------------------------------|--------------------|-------------------|---|--|
| IDADE, em anos<br>mediana (IQR) | 48(31-66)          | 62,5(52 -72,7)    | < 0,001                                 | 0,003<br>(1,03; 1,01 -1,05)                            |
| ICC*,<br>99 – 90%               | 68(61)             | 37(51)            | 0,174                                   | NS   |
| 77 -53%                         | 26(24)             | 16(22)            |   |  |
| 21%                             | 17(15)             | 19(27)            |   |  |

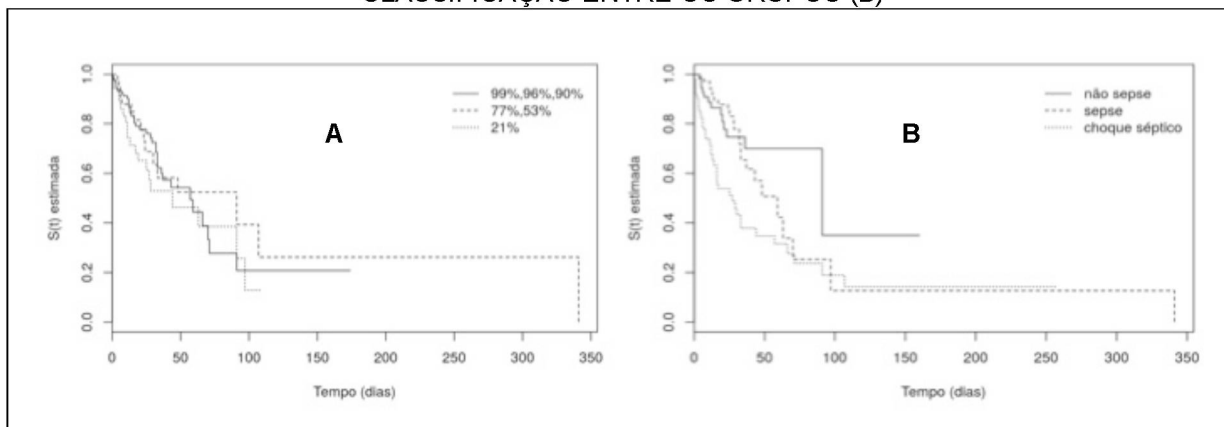
TABELA 3 - REGRESSÃO LOGÍSTICA APLICADA ÀS POSSÍVEIS VARIÁVEIS INDEPENDENTES ASSOCIADAS AO ÓBITO DOS PACIENTES

|   | ALTA<br>n = 111(%)            | ÓBITO<br>n= 72(%)          | ANÁLISE<br>UNIVARIADA<br>Valor <i>p</i> | ANÁLISE<br>MULTIVARIADA<br>Valor <i>p</i> (OR, IC 95%) |
|---|-------------------------------|----------------------------|---|--|
| PLAQUETAS<br>mediana<br>(IQR)                         | 204000<br>(109000-<br>301000) | 175000<br>(67500-244000)   | 0,035                                   | NS   |
| APACHE II<br>mediana (IQR)                            | 13 (8-19)                     | 21(15 – 25)                | < 0,001                                 | 0,037<br>(1,07; 1 – 1,15)                              |
| SOFA 1o DIA<br>mediana (IQR)                          | 3(1-5)                        | 7(3-10)                    | < 0,001                                 | 0,026<br>(1,15; 1,01 – 1,31)                           |
| ALBUMINA SÉRICA<br>mediana (IQR)                      | 2,8(2,4 – 3,3)                | 2,4(1,9 -2,8)              | < 0,001                                 | 0,013<br>(0,50; 0,28 – 0,86)                           |
| PCT* SÉRICO<br>mediana (IQR)                          | 0,42(0,1 –<br>2,03)           | 1,41 (0,48-7,16)           | < 0,001                                 | NS   |
| CLASSIFICAÇÃO<br>NÃO SEPSE<br>SEPSE<br>CHOQUE SÉPTICO | 41(74)<br>54(69)<br>16(32)    | 14(25)<br>24(31)<br>34(68) | < 0,001                                 | NS   |
| HEMOCULTURA<br>NEGATIVA<br>POSITIVA                   | 91(65)<br>20(47)              | 49(35)<br>23(53)           | 0,029                                   | NS   |

LEGENDA: \*ICC = Índice de comorbidades de Charlson, sobrevida 10 anos; PCT = procalcitonina  
 FONTE: A autora (2018)

Realizou-se curvas de sobrevida em relação ao índice de comorbidades de Charlson não se observando diferenças significativas entre elas ( $p=0,45$ ). No entanto, para as curvas de sobrevida entre os 3 grupos (sepse, choque séptico e não-sepse) do estudo houve diferença significativa ( $p=0,0015$ ), em relação a uma maior mortalidade do grupo choque séptico (figura 10)

FIGURA 10 - CURVAS DE SOBREVIDA EM RELAÇÃO AO ÍNDICE DE CHARLSON (A) E CLASSIFICAÇÃO ENTRE OS GRUPOS (B)



FONTE: A autora (2018)

Parte dos resultados deste trabalho estão apresentados e discutidos no artigo em anexo (ANEXO 2)

## 5 DISCUSSÃO

Este estudo permitiu a caracterização do perfil clínico-epidemiológico dos pacientes internados no período de um ano em um hospital público terciário da região sul do Brasil. Em relação as características epidemiológicas, o predomínio do gênero masculino foi de encontro a outras publicações tanto locais quanto mundiais. No entanto, a mediana da idade destes se mostrou menor do que da maior parte dos centros mundiais e hospitais privados do Brasil. Provavelmente, em decorrência da maior dificuldade de acesso aos leitos disponíveis nos hospitais públicos do País, tendo como consequência uma tendência a admitir uma população mais jovem. O mesmo foi observado no Estudo BASES (*Brazilian Sepsis Epidemiological Study*) de 2004 que mostrou uma mediana de idade dos hospitais público menor do que no privado. (KAUKONEN et al., 2014; MARTIN et al., 2003; REINHART et al., 2017; SALES JÚNIOR et al., 2006; SILVA et al., 2004; VINCENT et al., 2006).

Os pacientes em sua maior parte estavam internados nos setores de UTI/emergência e essa seria uma outra explicação para a mediana de idade menor dos pacientes. A distribuição dos leitos de UTI no nosso país não é uniforme. No Censo da AMIB (Associação de Medicina Intensiva Brasileira) de 2016 vê-se que dentre os leitos hospitalares brasileiros somente 8% são de UTI. Apenas 24% dos estabelecimentos de saúde possuem esses leitos, os quais estão disponíveis em somente 15% dos municípios brasileiros. Além disso, 44% dos leitos de UTI estão localizados em hospitais privados (AMIB, 2016).

Destaca-se nesse estudo, que a presença ou não de comorbidades não influenciou no desfecho óbito. Ao tentar vincular a gravidade da sepse com uma doença de base não encontrou-se esta associação. Esse dado é divergente quando se analisam outros estudos epidemiológicos.

No estudo realizado entre 2000-2012 na Austrália e Nova Zelândia observou-se uma queda importante da taxa de mortalidade da sepse entre o início e final da análise. De 35% em 2000 para 18% em 2012. Uma vez que 35% dos pacientes da amostra possuíam comorbidades pela classificação de Apache II e III decidiu-se por excluí-los em uma das análises tentando eliminar esse viés. O que foi observado é que os pacientes sépticos, mais jovens e sem comorbidades apresentavam uma taxa

de mortalidade menor (4,6%), o que mostra que a presença de comorbidades pode influenciar no desfecho (KAUKONEN et al., 2014). Outro estudo retrospectivo realizado na Catalúnia de 2008-2012 também mostrou relação entre mortalidade e presença de comorbidades. (YÉBENES et al., 2017).

Tentou-se encontrar algum motivo para essa divergência. O que pode-se notar é que nesse estudo a maioria dos pacientes apresentavam alguma comorbidade (78%) e que entre os três grupos não houve diferença entre a presença ou não delas. Isso só demonstra que os pacientes internados possuíam já doenças de base na sua maior parte. A retirada dos pacientes com comorbidades faria com que a amostra ficasse muito pequena e sem significância estatística. Outra explicação seria a forma de classificação das comorbidades. Aqui utilizamos o ICC em relação à sobrevida nos 10 anos e não a média/desvio padrão dos valores achados e há estudos que observam a presença ou não das comorbidades através dos dados do escore APACHE II. Além disso, deve-se ressaltar que neste estudo apenas observou-se a mortalidade no momento do evento e durante o período de internamento, sabe-se que o escore de morbidade de Charlson avalia risco de óbito em um período de 10 anos, tal fato poderia justificar os achados discrepantes.

Comparando-se os três grupos viu-se o quanto são homogêneos no que tange a contagem de leucócitos, plaquetas e origem da infecção, concluindo que o hemograma completo não seria um exame que isoladamente contribuiria para o diagnóstico de sepse e que a origem da infecção, adquirida na comunidade ou hospitalar, não influencia na gravidade do caso.

Em relação aos sítios de infecção os achados foram semelhantes a estudos epidemiológicos já existentes no Brasil, Europa e Estados Unidos, sendo o pulmão, o principal sítio descrito nestes estudos. Essa semelhança só não ocorre em relação ao segundo sítio mais frequente de infecção hospitalar. Nesse estudo, assim como em uma avaliação prévia realizada no mesmo hospital em 2013 (dados não publicados), o predomínio é de infecção relacionada a cateter. A infecção por cateter geralmente representa menos de 4% na maior parte dos estudos mundiais já citados. Essa diferença deve-se a provável dificuldade de se implantar protocolos de inserção, manutenção e retirada precoce dos cateteres venosos. Uma vez que esse

sítio de infecção é prevenível, esforços para a introdução desses protocolos devem ser intensificados. (BEALE et al., 2009; MACHADO et al., 2017; RABONI; MIALSKI, 2013; RAY; THOMPSON; WILSON, 2014; SALES JÚNIOR et al., 2006; SILVA et al., 2004; VINCENT et al., 2006; YÉBENES et al., 2017).

Em relação aos biomarcadores todas as diferenças encontradas entre os grupos deveram-se ao choque séptico. Notou-se que a dificuldade na diferenciação entre o paciente com sepse daquele sem sepse persiste. A diferença sempre foi encontrada no paciente com choque séptico e esse, por ser mais grave e apresentar alteração hemodinâmica, não necessitaria de biomarcadores para seu diagnóstico diferencial.

Em relação aos achados da diferença na dosagem da albumina entre os grupos sabe-se que esta pode ser um marcador de gravidade e também não auxiliaria no diagnóstico. Sobre a albumina dosada no dia da bacteremia, Magnussen e cols avaliaram 1.844 adultos com bacteremia adquirida na comunidade e observaram que esta foi um melhor preditor de mortalidade precoce do que o escore de gravidade SOFA (YANG et al., 2016; MAGNUSSEN et al., 2016).

Semelhante ao presente estudo, Yin e cols observaram maior mortalidade entre os pacientes sépticos com os menores valores de albumina e maiores índices APACHE II e SOFA. Neste estudo, o valor de corte da albumina foi de 2,9mg/dL, ou seja, pacientes com valores menores que 2,9 mg/dL de albumina tiveram pior desfecho (YIN et al., 2016). No entanto, Dizdar e cols. demonstraram que um valor menor de albumina seria fator independente para sepse, porém essa diferença ocorreria devido ao choque séptico e seria de pouca ajuda na diferenciação entre sepse e não sepse (DIZDAR et al., 2016).

Sobre a dosagem da PCR os achados são semelhantes aos encontrados na literatura quanto a sua pouca utilidade em relação ao diagnóstico inicial da sepse. Os achados mais interessantes são quando sua avaliação é realizada de modo sequencial, o qual mostra que um declínio a partir do 3<sup>o</sup>/5<sup>o</sup> dia está associado a um melhor prognóstico da doença (POVOA et al., 2011a). Essa avaliação não foi realizada no presente estudo.



Em 2015, uma metanálise compreendendo 12 estudos sobre PCT e sepse demonstrou sua correlação com o aumento do risco de mortalidade. Neste, relata-se que valores únicos altos ou o seu não clareamento indicariam maior risco de óbito. Este marcador, porém, não demonstrou relação com o diagnóstico da sepse (LIU et al., 2015a). Da mesma forma, na presente análise, pôde-se observar que há uma correlação entre os valores de PCT e mortalidade porém não confirmada quando a análise ajustada foi realizada.

Tsalik et al., também não conseguiu um valor de corte que permitisse uma alta sensibilidade e especificidade dos biomarcadores avaliados no presente estudo. A conclusão foi que estes serviriam como colaboradores no diagnóstico diferencial da sepse, porém não poderiam ser usados como critérios únicos. (TSALIK et al., 2012). Uma vasta revisão de mais de 3000 referências e 178 diferentes biomarcadores mostrou que individualmente todos são limitados na diferenciação entre a sepse e outro estado inflamatório. Mesmo os mais largamente utilizados como PCT e PCR não foram úteis (PIERRAKOS; VINCENT, 2010). Por tal motivo, atualmente busca-se realizar avaliações de múltiplos biomarcadores agrupados, utilizando algoritmos sofisticados para que se avalie o seu poder preditivo no diagnóstico da sepse. Uma simples amostra de sangue avaliada com múltiplos biomarcadores e os resultados cruzados com dados de registros médicos eletrônicos (TANEJA et al., 2017) poderia colaborar no diagnóstico da sepse, assim como em seu prognóstico. No entanto, definir tais biomarcadores, momento e frequência de coleta ainda são desafios na prática clínica.

A definição do agente etiológico e do foco da infecção também são essenciais no manejo do paciente, pois permitem a otimização da terapia antimicrobiana, assim como outros tipos de intervenções terapêuticas, como drenagem de sítio de infecção, entre outros. Há vários estudos epidemiológicos que demonstraram uma grande variedade de resultados em relação a positividade das hemoculturas, a qual varia de 9% (Dinamarca, 1995-2006), 31% (Pensilvânia, 2009) a 36% (Colômbia, 2011). Estudo prévio realizado neste hospital no período de 2012-2013 demonstrou que a positividade das hemoculturas em pacientes com suspeita de sepse era em torno de 23% (dados não publicados). Para realizar esta pesquisa, decidiu-se por capacitar a equipe de coleta do laboratório com relação às boas práticas de coleta sanguínea, cuidados técnicos no manuseio para evitar contaminação, volume de amostra

adequado e realização de coleta em dois sítios distintos. Esta mudança no procedimento colaborou para um aumento importante na positividade deste teste, que foi de 34%, percentuais similares aos observados na literatura médica (CHEN et al., 2015; DRUMHELLER et al., 2016; RABONI; MIALSKI, 2013; RODRÍGUEZ et al., 2011).

O predomínio de CGP (27%) foi de encontro a estudos atuais que vêm mostrando um crescimento do seu isolamento nas sepses nos últimos 25 anos (BASSETTI; RIGHI; CARNELUTTI, 2016; MARTIN, 2012; MARTIN et al., 2003; VINCENT et al., 2009, 2006). As hemoculturas foram consideradas como contaminação quando houve crescimento de mais de 2 germes numa amostra ou apenas o crescimento do estafilococos não produtor de coagulase em uma amostra, uma vez que, apesar do aumento do número de infecções por esse agente nos últimos anos, principalmente relacionadas a cateteres venosos centrais e próteses, ele é ainda muito habitual como contaminante nas amostras de hemoculturas, pois é comumente encontrado na pele. Entre as bactérias aqui isoladas, observou-se o isolamento frequente do estafilococos coagulase negativo. Deve-se ressaltar que todos os casos com hemoculturas positivas para este agente foram revisados e somente foram computados aqueles em que este patógeno foi considerado o agente causal da infecção (HALL; LYMAN, 2006)

Alguns trabalhos relatam que valores de PCT maiores que 2ng/mL estariam relacionados a maior número de hemoculturas positivas, o que não foi observado nesta amostra estudada. Mesmo com a dicotomização dos valores em três faixas, esta diferença não foi significativa. Talvez o menor número absoluto de hemoculturas positivas do atual estudo possa explicar a ausência dessa correlação. (ANAND et al., 2015; ARAI et al., 2016; BRODSKÁ et al., 2013; PREVISDOMINI et al., 2012; WATANABE et al., 2016).

Entre 2004 e 2009, foram avaliados 1001 pacientes internados em um hospital universitário em Singapura por sepse grave. Encontrou se que os pacientes com hemocultura negativa tinham valores de APACHE II e SOFA menores e também menor mortalidade. No estudo atual também viu-se uma diferença significativa, onde maiores valores de Apache II e SOFA 1o dia estavam presentes quando a hemocultura foi positiva. Esse resultados porém nao discriminaram os micro-organismos (PHUA et al., 2013; PREVISDOMINI et al., 2012).

A hemocultura positiva foi mais frequente nos pacientes que evoluíram para o óbito, mostrando que a bacteremia poderia ser um preditor de mortalidade. (YÉBENES et al., 2017). Após a realização da análise multivariada viu-se que a hemocultura positiva não foi uma covariável independente para o óbito.

Esse estudo foi realizado na região sul do país, no estado com maior número de leitos de UTI da região (42%) representando 6,2% dos leitos de UTI disponíveis no país e no hospital que é um dos 5 hospitais públicos da capital. A mortalidade encontrada ainda é alta em relação aos achados mundiais e semelhante a encontrada nessa região, segundo os dados do estudo SPREAD (MACHADO et al., 2017). Este achado, reafirma a necessidade da melhora no diagnóstico e atendimento desse paciente.

Este estudo apresenta limitações, entre elas deve-se destacar que os casos de sepse foram identificados pelo médico assistente e devido a isso a entrada no trabalho foi por conveniência. Outra limitação é que a adesão a coleta de hemocultura não é de 100% e certamente houve pacientes com possível diagnóstico de sepse sem a coleta. Além disso, devido aos custos elevados as dosagens dos biomarcadores investigados, estes não foram realizados de forma seriada, o que poderia ter aumentado a chance de se encontrar alguma correlação entre os achados e o diagnóstico de sepse.

Apesar das limitações o estudo apresenta uma importância em relação a sua validade interna, principalmente no que diz respeito aos achados microbiológicos.

Ainda não há um biomarcador específico e parece que somente uma avaliação entre múltiplos biomarcadores poderia ser útil. Desta forma, é necessário avaliar o impacto financeiro da implantação destas novas metodologias no contexto do paciente séptico, sabendo-se das limitações financeiras dos países em desenvolvimento e que os biomarcadores disponíveis, que são de alto custo, não se mostraram úteis quando realizados em uma única dosagem. Deve-se instituir outras ferramentas para o diagnóstico mais precoce da sepse.

A sepse é uma síndrome clínica desencadeada por um processo infeccioso, cuja rápida identificação e início de terapia apresentam impacto importante na redução da mortalidade. Deve-se ressaltar que a terapia envolve utilização de medicamentos antimicrobianos eficazes, os quais são fundamentais, porém devem estar associados a outras medidas essenciais, entre estas o controle do processo

infecioso por meio de drenagem cirúrgica, se recomendado, a pronta instalação de medidas de suporte circulatório e respiratório, os quais devem ser controlados em unidades de terapia intensiva. Uma vez que os dados aqui encontrados mostraram-se semelhantes ao de literatura com a grande diferença na maior mortalidade, deve-se enfatizar que um dos itens cruciais seria a sua redução, o que certamente envolve a necessidade de educação continuada na capacitação dos profissionais de saúde para o reconhecimento mais precoce da sepse, associado à formação de equipes de resposta rápida intra-hospitalares e nos setores de emergência. Da mesma forma, faz-se necessário a realização de campanhas para esclarecimento sobre os sintomas da sepse para a população geral, como as existentes em relação a outras doenças de grande impacto, como o infarto agudo do miocárdio e o acidente vascular cerebral, as quais propiciariam a chegada mais precoce do paciente ao sistema de saúde.

Como Maquiavel descreveu em “O Príncipe”, 1513, “os médicos dizem sobre o estado febril que no início seu diagnóstico é bem difícil mas sua cura mais fácil. Durante o seu curso, porém, se não diagnosticado ou tratado precocemente se tornará fácil de ser detectado mais muito difícil de ser curado”.

## 6 CONCLUSÕES

Há diferença significativa entre o grupo choque séptico e os demais (sepse e não sepsis) em relação ao APACHE II, SOFA 1º dia, dosagens de albumina e PCT, esta diferença porém não ocorre entre sepsis e não sepsis mostrando a dificuldade na realização desse diagnóstico diferencial.

As hemoculturas positivas foram mais frequentes quando os pacientes tiveram valores de APACHE II e SOFA 1º dia mais elevados .

Sobre o desfecho óbito houve diferença entre os 3 grupos, entre a idade dos pacientes, entre o escore APACHE II e SOFA 1º dia além de diferença entre as dosagens de PCT, albumina e plaquetas, e presença de hemocultura positiva, não havendo diferença entre o tipo de patógeno da hemocultura e o desfecho óbito.

Após análise multivariada, porém, as variáveis independentes para o desfecho óbito foram idade, APACHE II, SOFA 1º dia e dosagem de albumina 1º dia.

## REFERÊNCIAS

- AMIB. **Censo AMIB 2016**. Disponível em:  
<<http://www.amib.org.br/detalhe/noticia/amib-divulga-primeira-parte-do-censo-2016-com-mapeamento-das-utis-brasileiras/>>.
- ANAND, D. et al. Procalcitonin as a rapid diagnostic biomarker to differentiate between culture-negative bacterial sepsis and systemic inflammatory response syndrome: A prospective, observational, cohort study. **Journal of Critical Care**, v. 30, n. 1, p. 218.e7-218.e12, 2015.
- ANVISA (ED.). **Cr terios Diagnósticos de Infec o Relacionada   Assist ncia   Saúde** . 2. ed. ed. [s.l.] ANVISA, 2017.
- ARAI, T. et al. Procalcitonin levels predict to identify bacterial strains in blood cultures of septic patients. **American Journal of Emergency Medicine**, v. 34, n. 11, p. 2150–2153, 2016.
- ASHER, V.; LEE, J.; BALI, A. Preoperative serum albumin is an independent prognostic predictor of survival in ovarian cancer. **Medical Oncology**, v. 29, n. 3, p. 2005–2009, 2012.
- ASSICOT, M; BAHUON, C.; GENDREL, D.; RAYMOND, J., ET AL. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. **The Lancet**, v. 341, p. 515–518, 1993.
- BASSETTI, M.; RIGHI, E.; CARNELUTTI, A. Bloodstream infections in the Intensive Care Unit. **Virulence**, v. 7, n. 3, p. 267–279, 2016.
- BEALE, R. et al. Promoting global research excellence in severe sepsis (PROGRESS): Lessons from an international sepsis registry. **Infection**, v. 37, n. 3, p. 222–232, 2009.
- BONE, R. et al. accplscm consensus conference for Sepsis and Organ Failure and. **Chest**, v. 101, p. 1644–1655, 1992.
- BONNET, R. et al. A novel CTX-M  $\beta$ -lactamase (CTX-M-8) in cefotaxime-resistant Enterobacteriaceae isolated in Brazil. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 44, n. 7, p. 1936–1942, 2000.
- BRODSK , H. et al. Significantly higher procalcitonin levels could differentiate Gram-negative sepsis from Gram-positive and fungal sepsis. **Clinical and Experimental**

**Medicine**, v. 13, n. 3, p. 165–170, 2013.

CAMPOS LOBATO, L. F. DE et al. Risk factors for prolonged length of stay after colorectal surgery. **Journal of Coloproctology**, v. 33, n. 1, p. 22–27, 2013.

CHARLSON, M. E. et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. **Journal of Chronic Diseases**, v. 40, n. 5, p. 373–383, 1987.

CHEN, X. C. et al. Epidemiology and microbiology of sepsis in mainland China in the first decade of the 21st century. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 31, p. 9–14, 2015.

DALLA-COSTA, L. M. et al. Comparison of DNA extraction methods used to detect bacterial and yeast DNA from spiked whole blood by real-time PCR. **Journal of Microbiological Methods**, v. 140, n. April, p. 61–66, 2017.

DE AZEVEDO, J. R. A. et al. Prognostic evaluation of severe sepsis and septic shock: Procalcitonin clearance vs ?? Sequential Organ Failure Assessment. **Journal of Critical Care**, v. 30, n. 1, p. 219.e9-219.e12, 2015.

DELLINGER, R. P. et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. **Intensive Care Med**, v. 30, p. 536–555, 2004.

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

DELLINGER, R. P. et al. Surviving Sepsis Campaign. **International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock**, v. 41, n. 2, p. 580–637, 2013.

DIZDAR, O. S. et al. Nutritional risk, micronutrient status and clinical outcomes: A prospective observational study in an infectious disease clinic. **Nutrients**, v. 8, n. 3, 2016.

DRUMHELLER, B. C. et al. Risk factors for mortality despite early protocolized resuscitation for severe sepsis and septic shock in the emergency department. **Journal of critical care**, v. 31, n. 1, p. 13–20, 2016.

FALAGAS, M. E.; APOSTOLOU, K. E.; PAPPAS, V. D. Attributable mortality of candidemia: a systematic review of matched cohort and case-control studies. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, v. 25, n. 7, p. 419–425, 2006.

FENOLLAR, F.; RAOULT, D. Molecular diagnosis of bloodstream infections caused by non-cultivable bacteria. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 30, n. Supplement 1, p. 7–15, 2007.

GHUFFAR, A. **Microbiology and Immunology On-Line**. [s.l: s.n.].

HALL, K. K.; LYMAN, J. A. Updated review of blood culture contamination. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 19, n. 4, p. 788–802, 2006.

HOEBOER, S. H.; GROENEVELD, A. B. J. Changes in Circulating Procalcitonin Versus C-Reactive Protein in Predicting Evolution of Infectious Disease in Febrile, Critically Ill Patients. **PLoS ONE**, v. 8, n. 6, p. 24–27, 2013.

INSTITUTO LATINO AMERICANO DE SEPSE. **Relatório Nacional: Protocolos Gerenciados de sepse - Sepse e choque séptico 2005-2016**. Disponível em: <<http://www.ilas.org.br/assets/arquivos/relatorio-nacional/relatorio-nacional-final.pdf>>. Acesso em: 13 maio. 2018.

JENNRICH, R. I. **Stepwise regression Statistical Methods for Digital Computers**, 1977.

KAUKONEN, K.-M. et al. Mortality Related to Severe Sepsis and Septic Shock Among Critically Ill Patients in Australia and New Zealand, 2000-2012. **Jama**, v. 311, n. 13, p. 1308, 2014.

KNAUS, W. A. et al. APACHE II: a severity of disease classification system. **Critical care medicine**, v. 13, n. 10, p. 818–29, 1985a.

KNAUS, W. A. et al. **APACHE II: a severity of disease classification system**. **Critical care medicine**, 1985b. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3928249>>

KNAUS WILLIAM A. MD; DRAPER, ELIZABETH A. MS; WAGNER, DOUGLAS P. PHD; ZIMMERMAN, J. E. M. Apache II. **Critical Care Medicine**, v. 13, n. 10, p. 818, 1985.

KOBEISSI, Z. A.; ZANOTTI-CAVAZZONI, S. L. Biomarkers of sepsis. **Yearbook of Critical Care Medicine**, v. 2010, n. 7, p. 227–228, 2010.

LANGA, K. M. et al. Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 304, n. 16, p. 1787–1794, 2010.

LÁSZLÓ, I. et al. Sepsis: From Pathophysiology to Individualized Patient Care. **Journal of Immunology Research**, v. 2015, 2015.

LELUBRE, C. et al. Interpretation of C-Reactive Protein Concentrations in Critically Ill Patients. v. 2013, 2013.

LEVITT, D. G.; LEVITT, M. D. Human serum albumin homeostasis: A new look at the roles of synthesis, catabolism, renal and gastrointestinal excretion, and the clinical



value of serum albumin measurements. **International Journal of General Medicine**, v. 9, p. 229–255, 2016.

LEVY, M. M. et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. **Crit Care Med.**, v. 31, n. 0090–3493 (Print), p. 1250–1256, 2003.

LIPÍŃSKA-GEDIGA, M.; MIERZCHAŁA-PASIERB, M.; DUREK, G. Procalcitonin kinetics – prognostic and diagnostic significance in septic patients. **Arch Med Sci**, v. 12, n. 1, p. 112–119, 2016.

LIU, D. et al. Prognostic value of procalcitonin in adult patients with sepsis: A systematic review and meta-analysis. **PLoS ONE**, v. 10, n. 6, p. 1–15, 2015a.

LIU, D. et al. Prognostic value of procalcitonin in adult patients with sepsis: A systematic review and meta-analysis. **PLoS ONE**, v. 10, n. 6, p. 1–15, 2015b.

MACHADO, F. R. et al. The epidemiology of sepsis in Brazilian intensive care units (the Sepsis PREvalence Assessment Database, SPREAD): An observational study. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 3099, n. 17, p. 1–10, 2017.

MAGNUSSEN, B. et al. Association between hypoalbuminaemia and mortality in patients with community-Acquired bacteraemia is primarily related to acute disorders. **PLoS ONE**, v. 11, n. 9, p. 1–14, 2016.

MARTIN, G. S. et al. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. **The New England journal of medicine**, v. 348, n. 16, p. 1546–54, 2003.

MARTIN, G. S. Sepsis, severe sepsis and septic shock: changes in incidence, pathogens and outcomes. **Expert Rev Anti Infect Ther**, v. 10, n. 6, p. 701–706, 2012.

MARTINEZ, E. Z.; LOUZADA-NETO, F.; PEREIRA, B. D. B. A Curva ROC para Testes Diagnósticos. **Cadernos Saúde Coletiva**, v. 11, n. 1, p. 7–31, 2003.

MAT-NOR, M. B. et al. The diagnostic ability of procalcitonin and interleukin-6 to differentiate infectious from noninfectious systemic inflammatory response syndrome and to predict mortality. **Journal of Critical Care**, v. 33, p. 245–251, 2016.

MEYER, Z. C. et al. Searching for predictors of surgical complications in critically ill surgery patients in the intensive care unit: a review. **Surgery Today**, v. 45, n. 9, p. 1091–1101, 2015.

MORENO, R. P. et al. 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 Medicine**, v. 31, n. 10, p. 1345–1355, 2005.

MORGENTHALER, N. G.; KOSTRZEWA, M. Rapid identification of pathogens in

positive blood culture of patients with sepsis: Review and meta-analysis of the performance of the Sepsityper kit. **International Journal of Microbiology**, v. 2015, 2015.

PHUA, J. et al. Characteristics and outcomes of culture-negative versus culture-positive severe sepsis. **Critical Care**, v. 17, n. 5, p. R202, 2013.

PIERRAKOS, C.; VINCENT, J. L. Sepsis biomarkers: A review. **Critical Care**, v. 14, n. 1, p. 1–18, 2010.

POVOA, P. et al. C-reactive protein, an early marker of community-acquired sepsis resolution: a multi-center prospective observational study. **Critical Care (London, England)**, v. 15, n. 4, p. R169, 2011a.

POVOA, P. et al. C-reactive protein in critically ill cancer patients with sepsis: influence of neutropenia. **Critical Care (London, England)**, v. 15, n. 3, p. R129, 2011b.

PREVISDOMINI, M. et al. Predictors of positive blood cultures in critically ill patients: a retrospective evaluation. **Croatian medical journal**, v. 53, n. 1, p. 30–9, 2012.

RABONI, S. M.; MIALSKI, R. Epidemiological, clinical and laboratory characteristics of patients admitted to critical care units of a tertiary hospital in one year. **não publicado**, p. 0–34, 2013.

RAY, S. M.; THOMPSON, D. L.; WILSON, L. E. HHS Public Access. **New England Journal of Medicine**, v. 370, n. 13, p. 1198–1208, 2014.

REINHART, K. et al. Recognizing Sepsis as a Global Health Priority — A WHO Resolution. **New England Journal of Medicine**, p. NEJMp1707170, 2017.

RHODES ANDREW et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. **Intensive Care Med**, v. 43, n. 3, p. 304–377, 2017.

RODRÍGUEZ, F. et al. The epidemiology of sepsis in Colombia: A prospective multicenter cohort study in ten university hospitals. **Critical Care Medicine**, v. 39, n. 7, p. 1675–1682, 2011.

SADER, H. S.; JONES, R. N.; GALES, A. C. SENTRY Antimicrobial Surveillance Program Report: Latin American and Brazilian Results for 1997 through 2001. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 8, n. 1, p. 25–79, 2004.

SADER HS, MENDES RE, GALES AC, JONES RN, PFALLER MA, ZOCCOLI C, S. J. Perfil de sensibilidade a antimicrobianos de bactérias isoladas do trato respiratório baixo de pacientes com pneumonia internados em hospitais brasileiros – Resultados do Programa SENTRY, 1997 e 1998. **Jornal de Pneumologia**, v. 27, n. 2, p. 59–67, 2001.

SALES JÚNIOR, J. A. L. et al. Sepsis Brasil: Estudo Epidemiológico da Sepsis em Unidades de terapia intensiva Brasileiras\* An Epidemiological Study of Sepsis in Intensive Care Units. Sepsis Brazil Study. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 18, n. 1, p. 9–17, 2006.

SANTOS, G. S. et al. Study of the Enterobacteriaceae Group CESP (Citrobacter, Enterobacter, Serratia, Providencia, Morganella and Hafnia): A Review. In: **The Battle Against Microbial Pathogens: Basic Science, Technological Advances and Educational Programs**. [s.l: s.n.]. p. 794–805.

**SEPSIS - GSA**. Disponível em: <<https://www.global-sepsis-alliance.org/sepsis/>>. Acesso em: 13 maio. 2018.

SEYMOUR, C. W. et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis. **Jama**, v. 315, n. 8, p. 762, 2016.

SHANKAR-HARI, M. et al. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock. **Jama**, v. 315, n. 8, p. 775, 2016.

SILVA, E. et al. Brazilian Sepsis Epidemiological Study (BASES study). **Critical care (London, England)**, v. 8, n. 4, p. R251–R260, 2004.

SILVESTRE, J. P. DA S.; COELHO, L. M. DA C.; PÓVOA, P. M. S. R. Impact of fulminant hepatic failure in C-reactive protein? **Journal of Critical Care**, v. 25, n. 4, p. 657.e7-657.e12, 2010.

SINGER, M. et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). **Jama**, v. 315, n. 8, p. 801–10, 2016.

**Sobre o ILAS- Instituto Latino Americano da Sepsis**. Disponível em: <<http://www.ilas.org.br/nossa-historia.php>>. Acesso em: 13 maio. 2018.

TABAH, A. et al. Characteristics and determinants of outcome of hospital-acquired bloodstream infections in intensive care units: The EUROACT International Cohort Study. **Intensive Care Medicine**, v. 38, n. 12, p. 1930–1945, 2012.

TANEJA, I. et al. Combining Biomarkers with EMR Data to Identify Patients in Different Phases of Sepsis. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 1–12, 2017.

TSALIK, E. L. et al. Discriminative value of inflammatory biomarkers for suspected sepsis. **Journal of Emergency Medicine**, v. 43, n. 1, p. 97–106, 2012.

**Valores de referência da Hematologia Hospital de Clínicas UFPR**. , 2017.

VASUDEVA, N.; NIRWAN, P. S.; SHRIVASTAVA, P. Bloodstream infections and antimicrobial sensitivity patterns in a tertiary care hospital of India. p. 119–127, 2016.

VIASUS, D. et al. Prognostic value of serum albumin levels in hospitalized adults with community-acquired pneumonia. **The Journal of infection**, v. 66, n. 5, p. 415–23, 2013.

VINCENT, J. et al. International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 302, n. 21, p. 2323–2329, 2009.

VINCENT, J.-L. et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. **Critical care medicine**, v. 34, n. 2, p. 344–353, 2006.

VINCENT, J. L. 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**, v. 22, n. 7, p. 707–710, 1996.

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

WONG, D. T. et al. Evaluation of predictive ability of APACHE II system and hospital outcome in Canadian intensive care unit patients. **Critical Care Medicine**, v. 23, n. 7, p. 1177–1183, 1995.

YÉBENES, J. C. et al. Epidemiology of sepsis in Catalonia: analysis of incidence and outcomes in a European setting. **Annals of Intensive Care**, v. 7, n. 1, p. 1–10, 2017.

YIN, M. et al. Predictive Value of Serum Albumin Level for the Prognosis of Severe Sepsis Without Exogenous Human Albumin Administration : A Prospective Cohort Study. **Journal of intensive care medicine**, v. online, p. 1–8, 2016.

## **APÊNDICE A1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido A**

### **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

#### **Estudo piloto para validação clínica de método molecular para detecção de patógenos em pacientes com septicemia atendidos no Hospital de Clínicas da UFPR**

Investigador principal: Sonia Mara Raboni

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa. Sua participação neste trabalho é voluntária. Isto significa que você pode se recusar a participar dele, ou deixar de fazer parte dele a qualquer momento. Se você desejar participar desta pesquisa pediremos que assine duas vias deste documento, uma delas ficará em nossos arquivos e outra com você.

#### **Introdução/Objetivos:**

A septicemia acontece quando uma infecção causa alterações no organismo do paciente como um todo, não só onde ela está localizada, podendo ser tão grave a ponto de órgãos e sistemas começarem a falhar. Nessa situação, quanto mais rápido é começado o antibiótico certo para o micro-organismo causador da infecção, maiores são as chances de o paciente melhorar. Para se prescrever o antibiótico correto, é necessário saber qual é o micro-organismo que está causando aquela infecção, para tanto são coletados exames. Porém, esses exames por vezes demoram até 7 dias para dizer qual o micro-organismo presente no sangue do paciente. Novas técnicas, ditas moleculares, avaliam mais rapidamente a presença do material genético desses agentes no sangue do paciente, podendo dar resultados em horas. Isso pode facilitar a escolha do antibiótico pelo médico assistente.

#### **Métodos:**

Caso seu médico julgue que você esteja em septicemia, ele automaticamente pedirá exames para tentar reconhecer quem é o micro-organismo responsável por essa infecção. Se ele vier a solicitar este exame, chamado hemocultura, juntamente com esta será coletado mais 5ml de sangue de sua veia para análise pelo método molecular do estudo. Os dois exames serão analisados em conjunto. Caso o exame do estudo identifique algum agente, seu médico será informado. Seu médico também nos fornecerá algumas informações sobre seu estado de saúde e a doença atual.

#### **Riscos e desconfortos:**

A retirada de sangue pode causar algum desconforto no local da introdução da agulha.

#### **Benefícios potenciais:**

Sua participação nesta pesquisa pode nos ajudar a ter certeza que esses testes moleculares podem ser utilizados à beira do leito dos pacientes em septicemia, acelerando o início e o acerto dos antibióticos. Também pode ser beneficiado com a identificação rápida de algum micro-organismos que as hemoculturas levariam dias para identificar, acelerando seu tratamento.

#### **Custos e/ou pagamento por participar do estudo:**

Não há custos para você participar do estudo. Você também não receberá nada por participar.

**Confidencialidade (privacidade dos dados):**

Seus dados poderão ser revistos por mais de 15 anos pela equipe envolvida no estudo, apenas com o objetivo de recuperar informações relativas à pesquisa. Os resultados do estudo serão publicados, mas seu nome não será revelado em nenhuma publicação. As informações são confidenciais.

|  |
|--|
| Rubricas:<br>Sujeito da Pesquisa e /ou responsável legal _____<br>Pesquisador Responsável ou quem aplicou o TCLE _____ |
|--|

**Participação voluntária:**

Sua participação neste estudo é voluntária. Se você não quiser participar, não haverá nenhum prejuízo para o seu tratamento ou acompanhamento médico. Você também poderá se recusar a responder algumas perguntas, e poderá desistir de participar a qualquer momento do estudo, sem nenhum prejuízo.

**Pessoas que podem ser contatadas:**

Se você tiver qualquer dúvida a respeito desta pesquisa pode contatar a Dra. Sonia Mara Raboni pelo telefone 3360-1800, ramal 6171 ou o Médico Rafael Mialski Fontana, 3360-1869, de 2ª a 6ª, das 13:00 às 18:00 horas ou no celular 9948-4917.

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

1. Eu compreendi que este é um trabalho de pesquisa.
2. Eu li todas as páginas deste termo de consentimento. A equipe envolvida na pesquisa me deu todas as informações a respeito dos procedimentos do trabalho. Tive a oportunidade de fazer perguntas, e minhas perguntas foram respondidas de forma satisfatória. Foi-me dado tempo suficiente para considerar com atenção as informações recebidas e decidir participar ou não do estudo.
3. Fui devidamente informado que minha participação neste estudo é inteiramente voluntária e que eu posso me recusar a participar ou desistir do estudo a qualquer momento, sem qualquer tipo de prejuízo
4. Eu autorizo que meus dados sejam revelados à equipe envolvida na pesquisa e ao comitê de ética responsável pela aprovação deste projeto, apenas para finalidades relativas ao estudo. Caso haja reação positiva ao teste da prova tuberculínica autorizo a realização de fotos para publicação, com a garantia de que não serei identificado. Esta autorização é válida por um período de 15 anos.
5. Eu compreendi que vou receber um a cópia deste termo para guardar comigo depois de assinada.
6. Minha assinatura abaixo indica que, por minha escolha, concordo em participar deste estudo.

**Participante:**

\_\_\_\_\_  
(Assinatura)

\_\_\_\_\_  
(Nome) Ctba, \_\_\_\_\_

**Pesquisador:**

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ Ctba, \_\_\_\_\_

(Assinatura)

(Nome)

**Pesquisador responsável pela solicitação do TCLE:**

Dra. Ana Cristina Schmidt de O .Netto (CRM 12505-PR)

Dr. Rafael Mialski (CRM 26545 –PR)

## **APÊNDICE A2 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido B**

### **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

#### **Estudo piloto para validação clínica de método molecular para detecção de patógenos em pacientes com septicemia atendidos no Hospital de Clínicas da UFPR**

Investigador principal: Sonia Mara Raboni

O seu familiar está sendo convidado a participar de uma pesquisa. A participação dele neste trabalho é voluntária. Isto significa que você pode recusar que ele participe da pesquisa, ou deixar de fazer parte dela a qualquer momento. Se você permitir que ele participe desta pesquisa pediremos que assine duas vias deste documento, uma delas ficará em nossos arquivos e outra com você.

#### **Introdução/Objetivos:**

Este estudo está sendo realizado para investigar as causas da septicemia que é uma infecção grave que pode causar alterações em todo o organismo do paciente, não só no local onde está a infecção, podendo ser tão grave a ponto de levar a um mal funcionamento de vários órgãos do corpo. Nessa situação, quanto mais rápido é começado o antibiótico certo para o agente causador da infecção, maiores são as chances de o paciente melhorar. Para se prescrever o antibiótico correto, é necessário saber qual é este agente que está causando aquela infecção. Para isto são realizados exames que por vezes podem demorar até 7 dias para dizer qual é a causa da infecção. Novas técnicas de laboratório, ditas moleculares, detectam mais rapidamente a presença desses agentes no sangue do paciente, podendo dar resultados em horas. Isso pode facilitar a escolha do antibiótico pelo médico assistente.

#### **Métodos:**

Caso seu médico julgue que seu familiar esteja em septicemia, ele automaticamente pedirá exames para tentar reconhecer quem é o agente responsável por essa infecção. Se ele vier a solicitar este exame, chamado hemocultura, juntamente com esta será coletado mais 5ml de sangue da veia do paciente para análise pelo método molecular do estudo. Os dois exames serão analisados em conjunto. Caso o exame do estudo identifique algum agente, médico responsável pelo seu familiar será informado. O médico assistente também nos fornecerá algumas informações sobre estado de saúde e a doença atual de seu familiar.

#### **Riscos e desconfortos:**

A retirada de sangue pode causar algum desconforto no local da introdução da agulha.

#### **Benefícios potenciais:**

A participação de seu familiar nesta pesquisa pode nos ajudar a ter certeza que esses novos testes de laboratório podem ser utilizados à beira do leito dos pacientes em septicemia, acelerando o início e o acerto dos antibióticos. Também pode ser beneficiado com a identificação rápida de algum agente que as hemoculturas levariam dias para identificar, acelerando o tratamento correto.

#### **Custos e/ou pagamento por participar do estudo:**



Não há custos para o seu familiar participar do estudo. O seu familiar também não receberá nada por participar.

**Confidencialidade (privacidade dos dados):**

Os resultados do estudo serão publicados, mas o nome de seu familiar não será revelado em nenhuma publicação. As amostras coletadas serão destruídas após o final do estudo. Todas as informações são confidenciais.

|  |
|--|
| Rubricas:<br>Sujeito da Pesquisa e /ou responsável legal _____<br><br>Pesquisador Responsável ou quem aplicou o TCLE _____ |
|--|

**Participação voluntária:**

A participação de seu familiar neste estudo é voluntária. Se você não quiser que ele participe, não haverá nenhum prejuízo para o tratamento ou acompanhamento médico dele. Você também poderá se recusar a responder algumas perguntas, e poderá desistir da participação de seu familiar a qualquer momento do estudo, sem nenhum prejuízo.

**Pessoas que podem ser contatadas:**

Se você tiver qualquer dúvida a respeito desta pesquisa pode contatar a Dra. Sonia Mara Raboni pelo telefone 3360-1800, ramal 6171 ou o Médico Rafael Mialski Fontana, 3360-1869, de 2ª a 6ª, das 13:00 às 18:00 horas ou no celular 9948-4917.

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

1. Eu compreendi que este é um trabalho de pesquisa.
2. Eu li todas as páginas deste termo de consentimento. A equipe envolvida na pesquisa me deu todas as informações a respeito dos procedimentos do trabalho. Tive a oportunidade de fazer perguntas, e minhas perguntas foram respondidas de forma satisfatória. Foi-me dado tempo suficiente para considerar com atenção as informações recebidas e decidir participar ou não do estudo.
3. Fui devidamente informado que minha participação neste estudo é inteiramente voluntária e que eu posso me recusar a participar ou desistir do estudo a qualquer momento, sem qualquer tipo de prejuízo
4. Eu autorizo que meus dados sejam revelados à equipe envolvida na pesquisa e ao comitê de ética responsável pela aprovação deste projeto, apenas para finalidades relativas ao estudo.
5. Eu compreendi que vou receber um a cópia deste termo para guardar comigo depois de assinada.
6. Minha assinatura abaixo indica que, por minha escolha, concordo que meu familiar participe deste estudo.

**Participante (Nome do Paciente) :** \_\_\_\_\_

**Responsável Legal (Nome) :** \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
(Assinatura)

\_\_\_\_\_  
(Nome) \_\_\_\_\_ Ctba, \_\_\_\_\_

**Pesquisador:**

\_\_\_\_\_ Ctba, \_\_\_\_\_  
(Assinatura) (Nome)

**Pesquisador responsável pela solicitação do TCLE:**

Dra. Ana Cristina Schmidt de O. Netto (CRM 12505-PR)

Dr. Rafael Mialski (CRM 26545 –PR)