



ESTUDO COMPARATIVO ENTRE A EFICÁCIA DE DIFERENTES ESQUEMAS TERAPÊUTICOS NO TRATAMENTO DO CHOQUE SÉPTICO EM HOSPITAIS DE CAMPOS DOS GOYTACAZES

COMPARATIVE STUDY OF THE EFFICACY OF DIFFERENT THERAPEUTIC REGIMENS IN THE TREATMENT OF SEPTIC SHOCK IN HOSPITALS IN CAMPOS DOS GOYTACAZES

Letícia Ribeiro Escocard da Fonseca

Acadêmica de Medicina – Faculdade de Medicina de Campos

escocarde07@gmail.com

Daniel José Matos de Medeiros Lima

Doutor - Faculdade de Medicina de Campos

danieljmmlima@gmail.com

Anderson Nunes Teixeira

Doutor - Faculdade de Medicina de Campos

anderson.teixeira@fmc.br

Eduarda Ozório Nunes Nogueira Linhares

Acadêmica de Medicina - Faculdade de Medicina de Campos

linhareseduarda2@gmail.com

Gabriella Barcellos Marins

Acadêmica de Medicina - Faculdade de Medicina de Campos

gabriella.b.marins@gmail.com

Miguel de Lemos Neto

Pós Doutor - Faculdade de Medicina de Campos

dr.mdlemos@gmail.com

Resumo - O choque séptico trata-se de um dos grandes desafios para a saúde pública. Estima-se em 600 mil novos casos de sepse a cada ano no Brasil. Este cenário tem impacto direto nos indicadores de morbimortalidade, sendo que as consequências da sepse são responsáveis pelas causas mortis de 16,5% dos atestados de óbitos emitidos, ou seja, em torno de 250 mil casos. Diante da magnitude de tais afecções, este projeto através de um estudo comparativo, descritivo

e retrospectivo, usando dados coletados de prontuários, tem como objetivo avaliar o sucesso terapêutico dos protocolos empregados nos dois hospitais pesquisados, visando maior eficácia no manejo de ambos. Mediante à observação das diretrizes internacionais para a gestão de sepse e choque séptico de 2012 e 2016, e de suas respectivas aplicações práticas no Hospital Escola Álvaro Alvim (HEAA) e Hospital Santa Casa de Misericórdia de Campos, pretende-se comparar parâmetros como terapia antimicrobiana, conduta terapêutica com medicamentos vasoativos, corticosteroides e anticoagulantes, objetivando, como resultado, uma redução no índice de mortalidade da população pelos quadros de sepse e/ou choque séptico.

Palavras-chave: Esquema Terapêutico e Choque Séptico.

Abstract – Septic shock is a major public health challenge. It is estimated at 600 thousand new cases of sepsis each year in Brazil. This scenario has a direct impact on the indicators of morbidity and mortality, and the consequences of sepsis are responsible for the causes of death in 16.5% of the death certificates issued, that is, around 250 thousand cases. Given the magnitude of such conditions, a comparative, descriptive and retrospective study was conducted, using data collected from medical records, with the objective of evaluating the therapeutic success of the protocols used in the two hospitals surveyed, aiming at greater efficiency in the management of both. By observing the international guidelines for the management of sepsis and septic shock in 2012 and 2016, and their respective practical applications at Hospital Escola Álvaro Alvim (HEAA) and Hospital Santa Casa de Misericórdia de Campos, we intend to compare parameters such as antimicrobial therapy, therapeutic conduct with vasoactive drugs, corticosteroids and anticoagulants, aiming, as a result, to reduce the mortality rate of the population due to sepsis and / or septic shock.

Keywords: Therapeutic schemes. Septic shock

INTRODUÇÃO

A sepse define-se por uma resposta inflamatória exacerbada caracterizada por uma complexa interação molecular, na qual há o desenvolvimento de uma resposta inflamatória sistêmica, de origem infecciosa, desencadeando manifestações múltiplas, podendo determinar a disfunção ou falência de um ou mais órgãos, ou até mesmo a morte do indivíduo. Trata-se de um grande problema de saúde que afeta principalmente os imunocomprometidos, idosos e pacientes pós-operatórios (CARVALHO, P.R.A., 2003; TROTTA, E.A., 2003). De acordo com o desenvolvimento de novas diretrizes, o conceito de sepse e choque séptico foram atualizados, sendo a sepse atualmente definida como uma disfunção potencialmente fatal causada por uma resposta do hospedeiro desregulada à infecção. O choque séptico, por sua vez, associado a um maior risco de mortalidade, é um subconjunto da sepse, na qual há o desenvolvimento de uma disfunção circulatória e metabólica (RHODES, A., 2017).

O uso do termo sepse não é exclusivo apenas a uma síndrome inflamatória sistêmica secundária à infecção bacteriana, mas sim à aquela que é resultante de qualquer microrganismo e/ou seus produtos (toxinas). Falamos de sepse quando a resposta sistêmica produzida pela mesma possui relevância clínica, podendo se manifestar de formas diferentes, mudando conforme a sua gravidade: (a) sepse grave, sendo a sepse associada à disfunção de órgãos, hipoperfusão e hipotensão; (b) choque séptico, entendido como sepse associada com alterações da hipoperfusão associada a uma hipotensão persistente, mesmo após ressuscitação volumétrica adequada, e (c) síndrome da disfunção de múltiplos órgãos (SDMO), representando um estágio final da resposta inflamatória sistêmica grave, na qual há

uma alteração da função dos órgãos e a manutenção da homeostase só acontece com intervenção (CARVALHO, P.R.A., 2003; TROTTA, E.A., 2003). A sepse possui inúmeras complicações, dentre elas, as mais significativas incluem alterações no sistema nervoso central, além de condições como a Síndrome da Angústia Respiratória Aguda (SDRA), insuficiência hepática, insuficiência renal aguda e Coagulação Intravascular Disseminada (CID) (ALVES-FILHO, J.C et al., 2005).

A sepse e o choque séptico representam a principal causa de mortalidade nas Unidades de Terapia Intensiva (UTIs) nos EUA e na Europa. As taxas de mortalidade na maioria dos estudos realizados estão entre 30 a 60% para sepse e suas complicações (SKIRECKI, T., et al. 2012). Apesar de avanços de terapia intensiva e antibioticoterapia moderna, nos Estados Unidos da América mais de 500.000 pacientes por ano desenvolvem sepse, com índices de mortalidade entre 30% e 70% (ALVES-FILHO, J.C et al., 2005). A incidência de sepse grave foi de três casos por mil habitantes (751.000 casos/ano para a população dos Estados Unidos da América, superando a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) e a dos principais tipos de câncer, o que resultaria em 215.000 mortes/ano (28,6% dos casos) (SIQUEIRA-BATISTA, 2011).

No Brasil, através de estudos epidemiológicos foi identificado através de estudos, como o BASES Study (Brazilian Sepsis Epidemiological Study), estudo realizado em cinco unidades de terapia intensiva, sendo estas públicas e privadas uma densidade de incidência de sepse de 57,9 por 1000 pacientes por dia (95% IC 51,5-65,3). Além disso, o estudo multicêntrico PROGRESS, do qual fizeram parte sete Unidades de Tratamento Intensivo (UTIs) nacionais, indicou que os índices de letalidade nas UTIs do Brasil foram maiores do que os apresentados por países em desenvolvimento (45%) e países desenvolvidos (30%) (SIQUEIRA-BATISTA, R., 2011). De acordo com dados apresentados pelo DATASUS, entre junho do ano de 2012 e junho do ano de 2013, ocorreram 86.798 internações de pacientes com sepse na rede hospitalar gerenciada pelo SUS, onde 37.494 desse total de internações foram a óbito. A taxa de mortalidade no período foi de 43,20%, sendo a região Sudeste a que apresentou o maior número de casos, obtendo a maior taxa de mortalidade (48,17%). Essas internações custaram aos cofres do governo aproximadamente 287 milhões de reais, no período (DATASUS, 2013).

1. FISIOPATOLOGIA DA SEPSE

1.1 RESPOSTA INFLAMATÓRIA

Com relação a resposta inflamatória na sepse, o sistema imune inato tem um papel fundamental na resposta inicial à invasão dos patógenos aos tecidos, levando a uma atração e ativação de células como macrófagos, neutrófilos e células natural killer (NK). Essas células atuam através de dois mecanismos: fagocitose e liberação de moléculas reativas, causando

a morte desses microrganismos invasores. Conjuntamente à ativação das células efectoras, ocorre ainda a ativação da cascata do sistema complemento, com liberação do fator C5a. Além disso, há a liberação de citocinas e moléculas coestimuladoras do sistema imune adaptativo. (HANSEN, J.D., et al., 2011).

Através do reconhecimento de estruturas denominadas padrões moleculares associados aos patógenos (PAMPs), sendo elas: lipopolissacarídeo (LPS) presente nas bactérias Gram-negativas, o ácido lipoteicóico das bactérias Gram-positivas e a dupla fita de RNA do vírus, o sistema imune inato detecta os microrganismos. A detecção desses padrões moleculares é realizada por receptores expressos nas células da imunidade inata, como os macrófagos, chamados de receptores de reconhecimento padrão (PRRs) (MEDZHITOV, R., & JANEWAY, C., Jr. 2000). Como exemplos de PRRs podemos citar os receptores Toll-like (TLR) situados na superfície celular e os receptores do tipo NOD (domínios de oligomerização de ligação de nucleotídeos) situados no citosol. Através do reconhecimento dos PAMPs pelos PRRs, dá-se o início do processo de fagocitose e/ou ativação de vias de sinalização pró-inflamatórias (WIERSINGA, W.J., et al., 2013).

Como resultado da ativação de fatores nucleares, como o fator nuclear KB (NF-KB) há expressão de diversas citocinas e quimiocinas, além da produção de óxido nítrico (NO). Além disso, há a liberação de moléculas pró-inflamatórias como a IL-1 β , IL-6, IL-12, Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- α) e Interferon gama (IFN- γ), além de quimiocinas como a proteína quimioatraente de monócitos-1 (MCP- 1/CCL2) e IL-8 na chamada “cascata de citocinas” (AKIRA, S., et al., 2006, MARIE, C., et al., 1996). Além de mecanismos pró-inflamatórios, na sepse há o desenvolvimento de respostas anti-inflamatórias, através da liberação de substâncias como IL-10, IL-13 e o fator de transformação de crescimento beta (TGF- β), responsáveis por inibir a síntese de moléculas inflamatórias, estabelecendo um equilíbrio imunológico (SCHULTE, W., et al., 2013). TNF- α e IL-1 são mediadores agudos da resposta inflamatória, sendo liberadas após 30-90 min após estímulo e possuem ação sinérgica em várias situações. Elas interagem com seus receptores específicos: (TNFR1) e (TNFR2) para TNF- α , e (IL-1R1) e (IL-1R2) para IL-1 e ativam a síntese e a liberação de outras citocinas, quimiocinas, e também de mediadores lipídicos e espécies reativas de oxigênio (ROS) (THIJS, L.G., & HACK, C.E. 1995). O TNF- α é responsável por aumentar a diferenciação de macrófagos pelas células progenitoras e promover a ativação e migração dessas células, prolongando a sua sobrevivência, já o IL-1 induz mudanças sistêmicas associadas a infecção e lesão tecidual, como febre, neutrofilia e aumento dos níveis de cortisol. Ambas citocinas ativam a cascata de coagulação, levando a um aumento da expressão de fator tecidual (TF) e do inibidor do ativador do plasminogênio 1 (PAI- 1), assim como a inibição de trombosmodulina, gerando um estado pró-coagulante. (BLACKWELL, T.S., & CHRISTMAN, J.W. 1996).

A síntese de IL-6 por macrófagos, células dendríticas, linfócitos, células endoteliais,

fibroblastos e músculo liso leva a síntese e liberação de proteínas de fase aguda no fígado, como a Proteína C Reativa (PCR), levando a ativação de Linfócitos B e T, além da cascata de coagulação e modulação da hematopoiese. Ela também é capaz de induzir febre (em uma intensidade menor que IL-1 e TNF- α), e pode inibir a síntese de IL-1 e TNF- α , in vitro, induzida por LPS (SCHULTE, W., et al., 2013). Existe assim uma forte correlação entre as concentrações de IL-6, com a gravidade, a SDMO e a morte ocasionada sepse do que com outras citocinas (BLACKWELL, T.S., & CHRISTMAN, J.W. 1996). IL-10 é uma citocina anti-inflamatória que apresenta efeitos inibidores sobre a ativação de macrófagos e neutrófilos, assim como a inibição da síntese de inúmeras citocinas. Além disso, é caracterizada por reduzir a síntese de espécies reativas de oxigênio ROS, NO e redução da síntese de prostaglandinas, bem como a degranulação e quimiotaxia de neutrófilos. (SCHULTE, W., et al., 2013). Contudo, foi visto que apesar de a IL-10 possuir caráter anti-inflamatório, níveis dessa citocina, que são naturalmente mais elevados na sepse, foram correlacionados com um pior prognóstico da doença (GOGOS, C.A., et al., 2000).

Na sepse a síntese de citocinas pró-inflamatórias no sítio infeccioso é responsável pelo recrutamento e ativação de leucócitos circulantes no plasma, que vão mediar as defesas do organismo (BENJAMIM, C.F., et al., 2002). Os neutrófilos são os primeiros leucócitos a migrarem para os tecidos, sendo elementos fundamentais da imunidade inata. Quando ativados, liberam mediadores pró-inflamatórios como IL-1 e MCP-1/CCL2, aumentando o recrutamento e ativação de mais neutrófilos, monócitos e linfócitos. Foi demonstrado em animais que apresentaram diminuição na atividade dos mastócitos, sintetizaram menos TNF- α , com menor recrutamento de neutrófilos apresentando maior taxa de mortalidade (SEELEY, E.J., et al., 2012), uma vez que a redução da ativação e migração dos neutrófilos na sepse grave proporciona um maior crescimento bacteriano, seguido por uma redução da taxa de sobrevivência (ALVES-FILHO, J.C., et al., 2008).

Além da capacidade de reconhecimento e fagocitose dos patógenos nos sítios de infecção, os neutrófilos podem formar paralelamente, um complexo enzimático conhecido como: NADPH oxidase (SEGAL, A.W., & MESHULAM, T. 1979). Esse complexo, que também é expresso nos eosinófilos, monócitos e macrófagos, é essencial para eficácia na eliminação dos patógenos, sendo capaz produzir ROS como o ânion superóxido (O_2^-) através da transferência de elétrons do NADPH para o oxigênio molecular (O_2) no interior do vacúolo fagocítico (CROSS, A.R., & SEGAL, A.W. 2004). A atividade da NADPH oxidase coincide com a liberação do conteúdo dos grânulos neutrofílicos, que são ricos em enzimas lisossomais como a mieloperoxidase (MPO) (SEGAL, A.W., et al., 1980). A MPO utiliza como substrato o peróxido de hidrogênio (H_2O_2), sendo capaz de produzir espécies reativas, como o ácido hipocloroso (HOCL), potente agente microbiano, e um radical tirosil (HAMPTON, M.B., et al., 1998). Ambas as moléculas são extremamente reativas, podendo causar danos teciduais, sendo a via de liberação de MPO caracterizada por geração de dano oxidativo (SHAO, B., et

al., 2010). Existem evidências de que os neutrófilos podem induzir um aumento na síntese da enzima Óxido Nítrico sintetase induzida (iNOS) durante a sepse (WHEELER, M.A., et al., 1997), responsável pela elevação da síntese de NO. As altas concentrações de NO são capazes de se ligar ao ânion superóxido ($O_2^{\cdot-}$), formando peroxinitrito ($ONOO^-$) e espécies reativas de nitrogênio (RNS). O NO pode ser oxidado em nitrito (NO_2^-), o qual é substrato para o conjugado MPO- H_2O_2 originando o radical de nitrogênio dióxido (NO_2). A interação entre $ONOO^-$ com NO_2 , gera 3-nitrotirosina que é uma RNS capaz de promover lesão na parede endotelial e aumento da inflamação (SHAO, B., et al., 2010). O peroxinitrito contribui para redução da interação neutrófilo/endotélio e conjuntamente com aumento de iNOS e de NO provocam a redução da migração dos neutrófilos para o sítio da infecção durante a sepse (ALVES-FILHO, J.C., et al., 2005, TORRES-DUENAS, D., et al., 2007).

A exacerbação da síntese e liberação dos mediadores inflamatórios associados ao aumento do estresse oxidativo provoca uma disfunção circulatória sistêmica com efeitos na microcirculação, alterações essas que são caracterizadas por uma diminuição da densidade capilar funcional, e produzem um quadro de coagulação intravascular disseminada (CID) (VOVES, C., et al., 2006). A CID pode ser encontrada de 25 a 50% dos pacientes com sepse e tem uma forte correlação com a mortalidade (TACCONE, F.S., et al., 2010).

Na sepse as citocinas inflamatórias como $TNF-\alpha$, IL-1 e IL-6 produzem efeitos tanto na ativação da cascata de coagulação quanto na inibição da fibrinólise. A lesão endotelial leva à exposição do fator tecidual (TF), também presente nos grânulos dos monócitos, com posterior ligação e ativação do fator VII a VIIa. O complexo TF-VIIa ativa fator X a fator Xa, o qual ativará protrombina em trombina. A trombina irá clivar o fibrinogênio em monômeros de fibrina (MF) e ativação do fator XIII, o qual produz uma ligação covalente cruzada sobre MF, formando o coágulo estável (LEVI, M., et al., 2012). Esse estímulo pró-coagulante (mediado pelo fator tecidual) compete com a redução dos mecanismos endógenos anticoagulantes (mediado pela atividade da proteína C, da antitrombina e da via de inibição do fator tecidual), somados a inibição da fibrinólise. Ocorre o aumento do inibidor da ativação do plasminogênio tipo-1 (PAI-1) (ANGUS, D.C., & VAN DER POLL, T. 2013). Com isso, surgem os depósitos de fibrina associados ao comprometimento da permeabilidade vascular, que provocam uma obstrução da microcirculação resultando num processo de perda da densidade capilar, alteração no fluxo sanguíneo e com redução a níveis abaixo do basal na perfusão capilar (ZEERLEDER, S., et al., 2005). Como consequência ainda temos a oxigenação tecidual, que é prejudicada por uma perda da função de barreira do endotélio, devido a redução da função da cadeia vascular endotelial, alterações nas junções endoteliais célula-célula, níveis elevados de angiopoietina 2, dentre outros mecanismos. (ANGUS, D.C., & VAN DER POLL, T., 2013).

Essa disfunção na microvasculatura desencadeia uma série de alterações que levam a uma perda da função dos órgãos, com hipoperfusão tecidual, que é agravada por

vasodilatação, hipotensão e reduzida deformação dos eritrócitos. Leva ainda ao desenvolvimento de insuficiência renal, e colapso circulatório, desempenhando um papel importante na fisiopatologia de síndromes infecciosas como a sepse (DARWISH, L., & LILES, W.C., 2013).

1.2 DIRETRIZES PARA O TRATAMENTO DA SEPSE E CHOQUE SÉPTICO

As recomendações contidas nas diretrizes têm o objetivo de orientar o corpo médico para tratar pacientes com sepse e choque séptico. Ao comparar as diretrizes de 2012 e 2016 percebe-se mudanças em todas as etapas do tratamento da sepse, como na terapia antimicrobiana, nos fármacos vasoativos, na corticoterapia e na anticoagulação.

1.3 TERAPIA ANTIMICROBIANA

Em ambas diretrizes se faz administração intravenosa de antimicrobianos efetivos na primeira hora do choque séptico e sepse grave sem choque séptico; terapia empírica de amplo espectro com um ou mais antimicrobianos para pacientes com sepse ou choque séptico para cobrir todos os possíveis agentes patogênicos, cobertura bacteriana, fúngica e viral; redução do regime antimicrobiano reavaliado diariamente para que seja estreitado quando a identificação e sensibilidades dos agentes patogênicos forem estabelecidas e/ou seja observada uma melhora clínica adequada; não recomenda-se a profilaxia antimicrobiana sistêmica sustentada em pacientes com estados inflamatórios graves de origem não infecciosa. A diretriz de 2012 propõe combinação de terapia empírica em pacientes neutropênicos com sepse grave e pacientes com patógenos bacterianos multirresistentes, difíceis de tratar, como as espécies *Acinetobacter* e *Pseudomonas*. Para pacientes com infecções graves associadas à insuficiência respiratória e choque séptico, terapia combinada com um β -lactâmico de espectro estendido (Vancomicina e Teicoplanina) e um aminoglicosídeo ou fluoroquinolona para bacteremia de *Pseudomonas aeruginosa* (Gentamicina e Amicacina ou Ciprofloxacina e Levofloxacina). Uma combinação de β -lactâmico e macrolídeo para pacientes com choque séptico de infecções bacterianas por *Streptococcus pneumoniae* (Cefalosporinas de 3ª geração - Ceftriaxona ou Cefotaxima- e Claritromicina); terapia combinada empírica não deve ser administrada por mais de 3 a 5 dias e a duração da terapia típica deve ser de 7 a 10 dias; terapia antiviral iniciada o mais cedo possível em pacientes com sepse grave, ou choque séptico ou origem viral; uso de baixos níveis de procalcitonina ou biomarcadores similares na descontinuação de antibióticos empíricos em pacientes que inicialmente pareciam sépticos, mas não que apresentaram evidência de infecção. Em contrapartida, em 2016 sugere-se terapia combinada empírica (com pelo menos dois antibióticos de diferentes classes de antimicrobianos) visando o(s) patógeno(s) bacteriano(s) mais provável(is) para o tratamento inicial de choque séptico e que

esta não seja usada rotineiramente para o tratamento contínuo da maioria das outras infecções graves, incluindo bacteremia e sepse sem choque; a terapia combinada para a rotina de sepse neutropênica/bacteremia não é recomendada e se esta for usada para choque séptico, recomendamos a redução com a descontinuação da terapia combinada nos primeiros dias em resposta à melhora clínica e/ou evidência de resolução da infecção; sugere-se que a medição dos níveis de procalcitonina possa ser usada para apoiar a redução da duração da terapia antimicrobiana em pacientes com sepse e a descontinuação de antibióticos empíricos em pacientes que inicialmente pareciam ter sepse, mas que posteriormente apresentaram evidência clínica limitada de infecção (RHODES, A., et al., 2017).

1.4 FARMACOS VASOATIVOS

Em ambas diretrizes recomendam a norepinefrina como vasopressor de primeira escolha, adição de vasopressina ou epinefrina com a intenção de aumentar a pressão arterial média para atingir ou adicionar vasopressão (até 0,03 U/min) para diminuir a dosagem de norepinefrina. Sugere-se usar a dopamina como agente vasopressor alternativo para a norepinefrina apenas em pacientes altamente selecionados (por exemplo, pacientes com baixo risco de taquiarritmias e bradicardia absoluta ou relativa) e não se recomenda o uso de dopamina em baixa dose para proteção renal; uso de dobutamina em pacientes que apresentam evidência de hipoperfusão persistente, apesar do uso adequado de fluido e do uso de agentes vasopressores. Observações: Se iniciado, a dose deve ser titulada para um desfecho que reflita a perfusão e o agente reduzido ou descontinuado em face da piora da hipotensão ou arritmias. Além disso, sugere-se que todos os pacientes necessitados de vasopressores tenham um cateter arterial colocado o mais cedo possível se houver recursos disponíveis (RHODES, A., et al., 2017).

1.5 CORTICOSTEROIDES

Ambas diretrizes não sugerem o uso de hidrocortisona intravenosa para tratar pacientes de choque séptico se a ressuscitação e a vasopressão adequadas forem capazes de restaurar a estabilidade hemodinâmica. Se isso não for possível sugerimos hidrocortisona intravenosa a uma dose de 200 mg por dia. Por outro lado, o estudo de 2012 apresenta mais restrições como: não usar o teste de estimulação hormonal adrenocorticotrópica para identificar adultos com choque séptico que devem receber hidrocortisona, corticosteroides não são administrados para o tratamento da sepse na ausência de choque e usar fluxo contínuo na administração de hidrocortisona (RHODES, A., et al., 2017).

1.6 ANTICOAGULANTES

A diretriz de 2012 não aborda sobre o tema enquanto a de 2016 não recomenda o uso

2 OBJETIVOS

Realizar um estudo comparativo entre as diretrizes internacionais de 2012 e 2016, acerca do tratamento da sepse e do choque séptico em dois hospitais de referência em Campos dos Goytacazes.

2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- I. Determinar o padrão de tratamento em vigência nos hospitais selecionados para o estudo na cidade de Campos dos Goytacazes.
- II. Verificar os parâmetros das diferentes classes de fármacos, tais como indicação terapêutica e efeitos adversos.
- III. Identificar os resultados obtidos, no que se refere à morbimortalidade, dos diferentes grupos baseados na variação de etnia, idade, sexo e terapia farmacológica.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de estudo comparativo descritivo e retrospectivo com base nos dados coletados a partir de prontuários de pacientes de ambos os sexos, que tenham diagnóstico confirmado de sepse e choque séptico, a ser realizado no Hospital Escola Álvaro Alvim e na Santa Casa de Misericórdia de Campos, hospitais do município de Campos dos Goytacazes.

Serão considerados critérios de exclusão da pesquisa pacientes com idade menor do que 18 anos. Serão feitos esforços para que sejam coletados dados do maior número de indivíduos possível dentro das limitações razoáveis. O período recordatório da pesquisa será os 24 meses anteriores à data de coleta dos dados, assegurando que todos os participantes sejam pacientes diagnósticos com sepse e choque séptico durante a totalidade do mesmo.

Todos os dados coletados serão armazenados em uma base de dados construída a partir do programa Microsoft Excel 2016 (ou versão mais atual do mesmo programa), através do qual os dados serão tabulados e organizados. Serão calculadas medidas estatísticas das variáveis colhidas, incluindo, mas não limitadas a: média, mediana, moda, desvio-padrão e variância.

Serão utilizados os programas de análise estatística R e Gretl, ambos de distribuição gratuita e de livre utilização, para a produção de estatísticas descritivas da amostra, análise de correlações e confecção de gráficos e tabelas. Serão adotados testes Qui-Quadrado, Teste Exato de Fisher ou Teste de Proporção para comparações entre os subgrupos, bem

como os métodos de Regressão Linear Multivariada para traçar eventuais conclusões, todos estes através do próprio software. Sempre que relevante, será considerado como estatisticamente significativo qualquer p-valor igual ou inferior a 0,05.

4 DESFECHOS

4.1 DESFECHO PRIMÁRIO

O presente projeto visa comparar a aplicação e eficácia das diretrizes internacionais de sepse e choque séptico de 2012 e 2016 em dois hospitais de referência do município de Campos dos Goytacazes, o Hospital Escola Álvaro Alvim (HEAA) e o Hospital Santa Casa de Misericórdia de Campos (HSCMC).

4.2 DESFECHO SECUNDÁRIO

Os resultados apresentados tiveram como fundamentação a análise de prontuários de ambos os hospitais. Por meio dessa pesquisa, será possível identificar que ambos os hospitais não seguiram estritamente os protocolos inclusos nas diretrizes, fato este que pode acarretar em intervenções médicas desnecessárias ao paciente.

5 RESULTADOS

No Hospital Escola Álvaro Alvim (HEAA) foram analisados 79 prontuários de pacientes com idade superior a 18 anos, diagnosticados com choque séptico, entre o período de 2018 a 2020. Dos 79 pacientes, 38 eram homens e 41 eram mulheres, com média de 64 anos. O desfecho da maioria dos pacientes foi óbito, sendo que apenas 5 pacientes tiveram alta hospitalar.

O protocolo hospitalar utilizado para sepse, no HEAA, inclui como terapia antimicrobiana: β -lactâmico (ceftriaxona 1 grama) associado à lincosamida (clindamicina 600mg) por 7 dias, ou β -lactâmico de largo espectro (vancomicina 1 grama) associado à carbapenêmicos com potencial contra *P.aeruginosa* (meropenem 1 grama) por 14 dias, ou à piperacilina com tazobactam (4,5 gramas) por 14 dias, além do antifúngico (fluconazol 200mg) por 7 a 10 dias. A partir desse período mínimo, os antibióticos eram escalonados de acordo com os resultados da hemocultura.

Em relação às aminas vasoativas a droga de 1ª escolha para choque séptico é a norepinefrina. Caso não houvesse melhora, eram adicionadas vasopressina e dobutamina. Tais drogas eram tituladas de acordo com a necessidade de cada paciente.

Quanto aos corticosteroides, caso a reposição volêmica e, conseqüentemente, as aminas não fossem suficientes para a restauração hemodinâmica, a hidrocortisona era iniciada na dose de 200mg por dia, por no mínimo 7 dias. Já os anticoagulantes, o protocolo do hospital só inclui a heparina não fracionada em dose profilática.

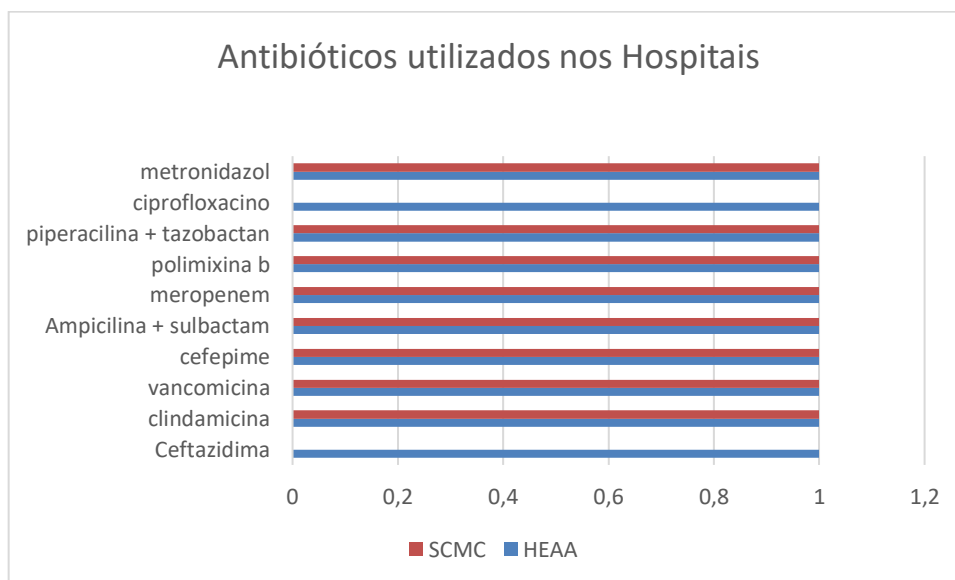
No Hospital Santa Casa de Misericórdia (HSCM) foram analisados 39 prontuários de pacientes com idade superior a 18 anos, diagnosticados com sepse ou choque séptico. Dos 40 pacientes, 19 eram homens e 20 eram mulheres, com média de idade de 71 anos. Todos os pacientes evoluíram para óbito.

A terapia antimicrobiana do HSCM se mostrou bastante semelhante à do HEAA. Ela inclui β -lactâmico de largo espectro (vancomicina 1 grama) associado à carbapenêmicos com potencial contra *P. aeruginosa* (meropenem 1 grama) e/ou piperacilina com tazobactam (4,5 gramas) ou polimixina B (750.000 UI) por 14 dias. Ou seja, inclui duas drogas anti-pseudomonas. Além disso, β -lactâmico (ceftriaxona 1 grama) associado à lincosamida (clindamicina 600mg) por 7 dias. O antifúngico (fluconazol 200mg) era selecionado para os casos de choque séptico com foco pulmonar, com duração de 10 dias. A partir dos resultados das hemoculturas, os antibióticos eram escalonados.

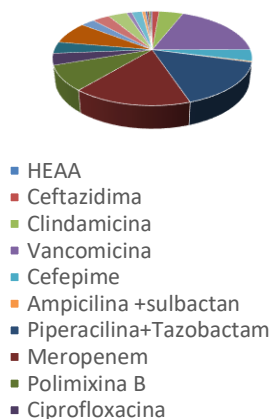
Em relação às aminas vasoativas a droga de 1ª escolha para choque séptico é a norepinefrina (2mg/ml). Caso não houvesse melhora, era acrescentada a dobutamina (12,5mg). Tais drogas eram tituladas de acordo com a necessidade de cada paciente.

No que se refere aos corticosteroides, caso a reposição volêmica e, conseqüentemente, as aminas não fossem suficientes para a restauração hemodinâmica, a hidrocortisona era iniciada na dose de 100mg por dia, por no mínimo 7 dias. Como 2ª opção, a beclometasona era utilizada na dose 400mcg/ml.

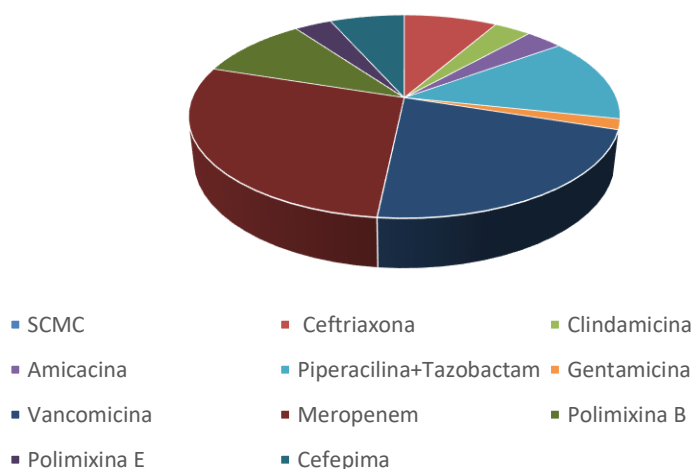
Quanto aos anticoagulantes, o protocolo do hospital só incluía a heparina não fracionada em dose profilática.



Antibióticos Utilizados na HEAA



Antibióticos utilizados na SCMC



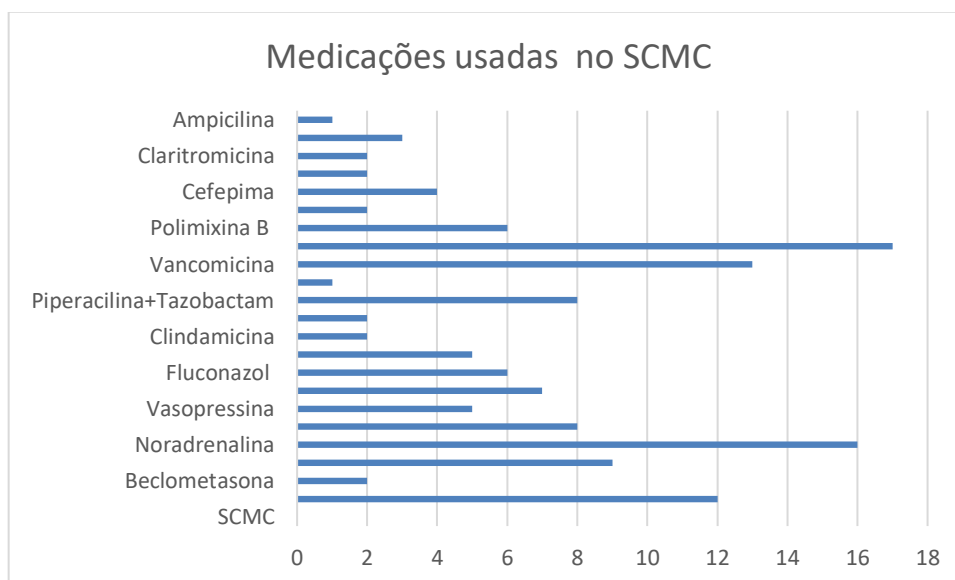
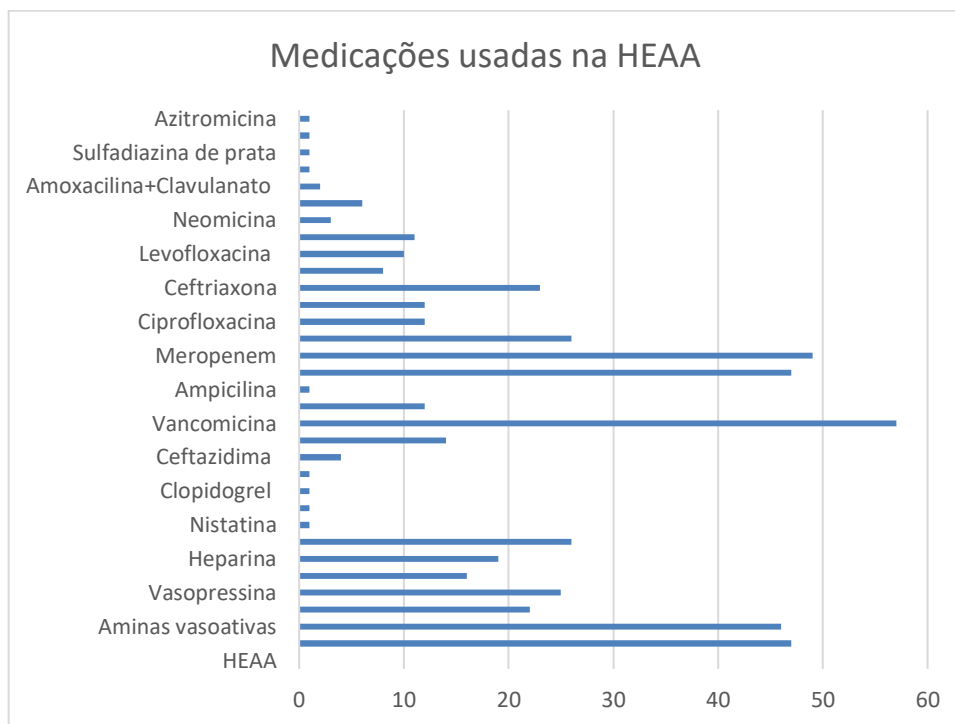
6 DISCUSSÃO

Ao comparar os protocolos realizados em ambos os hospitais com os protocolos descritos pelas diretrizes da *Surviving Sepsis Campaign* de 2012 e de 2016, pode-se concluir que os dois hospitais atuaram conforme o preconizado em relação à terapia anticoagulante.

Em relação ao uso de corticosteroides, o Hospital Escola Álvaro Alvim seguiu todas as recomendações. Já o Hospital Santa Casa de Misericórdia seguiu uma terapia divergente: iniciou a hidrocortisona na dose de 100mg/dia e progrediu até 500mg/dia, enquanto ambas as diretrizes preconizam o início da hidrocortisona intravenosa na dose de 200mg/dia, somente após ineficácia da reposição volêmica e da terapia vasopressora.

As diretrizes recomendam como vasopressor de primeira escolha a norepinefrina. A adição de vasopressina ou epinefrina deve ser feita somente com a intenção de aumentar a pressão arterial média ou adicionar vasopressina (até 0,03 U/min) para diminuir a dosagem de norepinefrina. Quanto às aminas vasoativas, ambos os hospitais seguiram o protocolo.

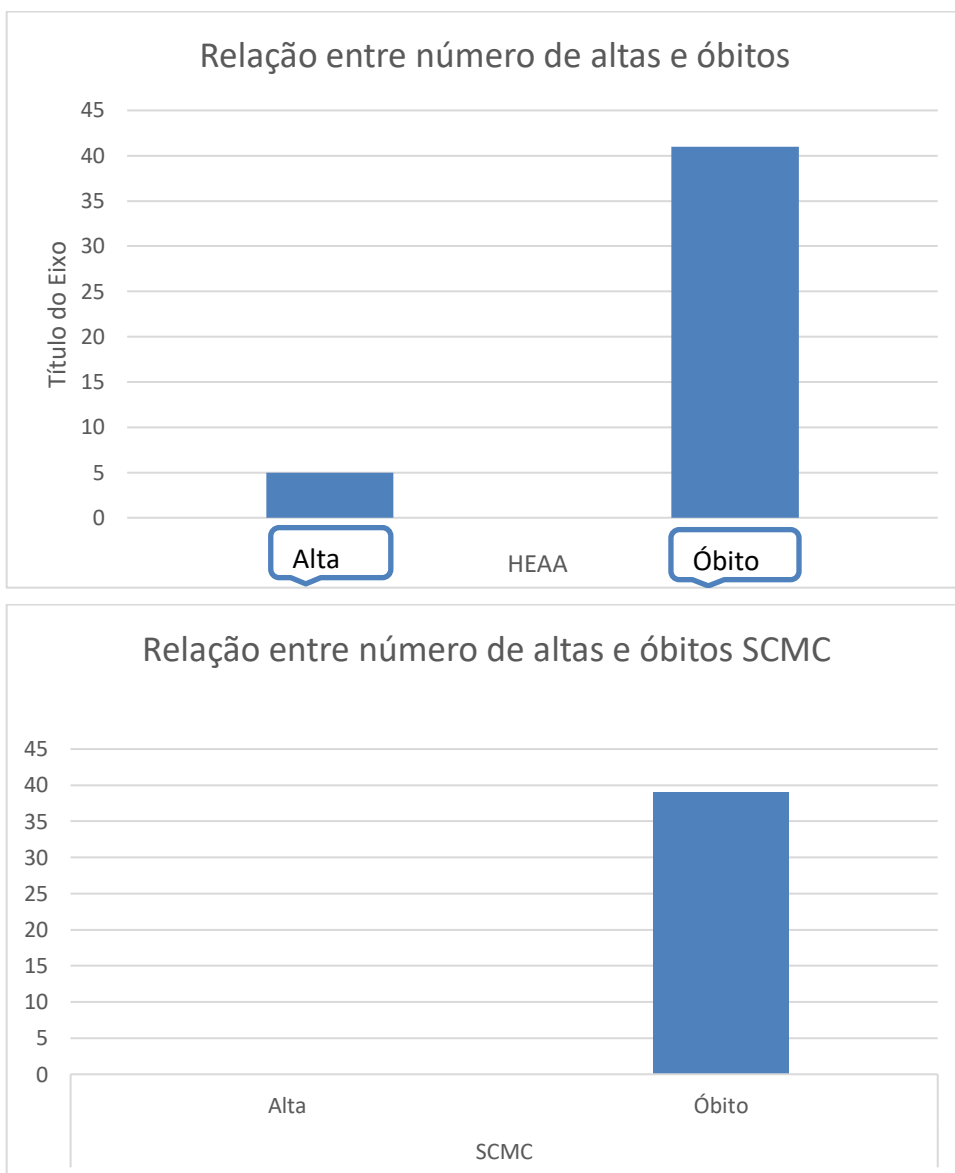
Em referência à terapia antimicrobiana, nenhum dos hospitais observados iniciou terapia antiviral para os pacientes com sepse grave ou choque séptico, conforme orientado pela diretriz de 2012. Além disso, a duração máxima da terapia empírica (3 a 5 dias) não foi respeitada por nenhum deles. Entretanto, ambos os hospitais realizaram o tratamento com um β -lactâmico de espectro estendido (Vancomicina e Teicoplanina) e um aminoglicosídeo ou fluoroquinolona para bacteremia de *Pseudomonas aeruginosa* (Gentamicina e Amicacina ou Ciprofloxacina e Levofloxacina) para os pacientes com infecções graves associadas à insuficiência respiratória e choque séptico.



7 CONCLUSÃO

Diante dos resultados analisados nesta pesquisa, levantamos algumas observações que podem nos auxiliar na conduta terapêutica do choque séptico. O conhecimento e entendimento das diretrizes *Surviving Sepsis Campaign* de 2012 e de 2016 é fundamental

para a escolha dos fármacos, sua prescrição e ajustes, que devem ser feitos caso haja falha da primeira terapia. A principal observação feita foi que, embora partes das diretrizes tenham sido seguidas, os desfechos dos pacientes não foram os esperados. No entanto, as limitações encontradas tiveram grande impacto na abordagem do trabalho para a determinação da eficácia dos tratamentos, enfatizamos que a aplicação da diretriz de choque séptico deve ser feita precisamente e cautelosamente para uma melhor segurança e prognóstico dos pacientes.



8 REFERÊNCIAS

Akira, S., Uematsu, S., Takeuchi, O. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell*. 2006;124(4):783-801. Epub 2006/02/25.

Alves-Filho, J.C., Benjamim, C., Tavares-Murta, B.M., Cunha, F.Q. Failure of neutrophil migration toward infectious focus in severe sepsis: a critical event for the outcome of this syndrome. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*. 2005;100 Suppl 1:223-6. Epub 2005/06/18.

Alves-Filho, J.C., de Freitas, A., Spiller, F., Souto, F.O., Cunha, F.Q. The role of neutrophils in severe sepsis. *Shock*. 2008;30 Suppl 1:3-9. Epub 2008/08/16.

Angus, D.C., van der Poll, T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2013;369(9):840-51. Epub 2013/08/30.

Benjamim, C.F., Silva, J.S., Fortes, Z.B., Oliveira, M.A., Ferreira, S.H., Cunha, F.Q. Inhibition of leukocyte rolling by nitric oxide during sepsis leads to reduced migration of active microbicidal neutrophils. *Infect Immun.* 2002;70(7):3602-10. Epub 2002/06/18.

Blackwell, T.S., Christman, J.W. Sepsis and cytokines: current status. *Br J Anaesth.* 1996;77(1):110-7. Epub 1996/07/01.

CAMPANHA SOBREVIVENDO À SEPSE: DIRETRIZES INTERNACIONAIS PARA A GESTÃO DE SEPSE E CHOQUE SÉPTICO: 2016. Philadelphia: Society Of Critical Care Medicine And Wolters Kluwer Health, 20 mar. 2017.

CARVALHO, Paulo R.A. and TROTTA, Eliana de A. Avanços no diagnóstico e tratamento da sepse. *J. Pediatr. (Rio J.)* [online]. 2003, vol.79, suppl.2, pp. S195- S204. ISSN 0021-7557. <http://dx.doi.org/10.1590/S0021-75572003000800009>.

Cross, A.R., Segal, A.W. The NADPH oxidase of professional phagocytes-- prototype of the NOX electron transport chain systems. *Biochimica et biophysica acta.* 2004;1657(1):1-22. Epub 2004/07/09.

Darwish, I., Liles, W.C. Emerging therapeutic strategies to prevent infection-related microvascular endothelial activation and dysfunction. *Virulence.* 2013;4(6):572-82. Epub 2013/07/19.

FAILURE OF NEUTROPHIL MIGRATION TOWARD INFECTIOUS FOCUS IN SEVERE SEPSIS: A CRITICAL EVENT FOR THE OUTCOME OF THIS SYNDROME: Memórias do Instituto Oswaldo Cruz. Fiocruz, RJ: loc, 10 nov. 2005. Gogos, C.A., Drosou, E., Bassaris, H.P., Skoutelis, A. Pro- versus anti-inflammatory cytokine profile in patients with severe sepsis: a marker for prognosis and future therapeutic options. *The Journal of infectious diseases.* 2000;181(1):176-80. Epub 1999/12/23.

Hampton, M.B., Kettle, A.J., Winterbourn, C.C. Inside the neutrophil phagosome: oxidants, myeloperoxidase, and bacterial killing. *Blood.* 1998;92(9):3007-17. Epub 1998/10/27.

Hansen, J.D., Vojtech, L.N., Laing, K.J. Sensing disease and danger: a survey of vertebrate PRRs and their origins. *Dev Comp Immunol.* 2011;35(9):886-97. Epub 2011/01/19.

JORNAL DE PEDIATRIA: AVANÇOS NO DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA SEPSE. Porto Alegre - Rs, 23 jul. 2003.

Levi, M., van der Poll, T., Schultz, M. Systemic versus localized coagulation activation contributing to organ failure in critically ill patients. *Semin Immunopathol.* 2012;34(1):167-79. Epub 2011/08/02.

Marie, C., Pitton, C., Fitting, C., Cavaillon, J.M. Regulation by anti-inflammatory cytokines (IL-4, IL-10, IL-13, TGF beta) of interleukin-8 production by LPS- and/ or TNFalpha-activated human polymorphonuclear cells.

Medzhitov, R., Janeway, C., Jr. Innate immune recognition: mechanisms and pathways. *Immunol Rev.* 2000;173: 89-97. Epub 2000/03/17.

Rhodes, A., et al. (2017). "Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016." *Intensive Care Medicine* 43(3): 304-377.

Schulte, W., Bernhagen, J., Bucala, R. Cytokines in sepsis: potent immunoregulators and potential therapeutic targets-an updated view *Mediators Inflamm.* 2013; 2013:165974. Epub 2013/07/16.

Seeley, E.J., Matthay, M.A., Wolters, P.J. Inflection points in sepsis biology: from local defense to systemic organ injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2012;303(5):L355-63. Epub 2012/06/19.

Segal, A.W., Meshulam, T. Production of superoxide by neutrophils: a reappraisal. *FEBS Lett.* 1979;100(1):27-32. Epub 1979/04/01.

SEPSE: ATUALIDADES E PERSPECTIVAS.: *Revista Brasileira de Terapia Intensiva.* São Paulo, Sp: Amib, 10 ago. 2011.

Shao, B., Oda, M.N., Oram, J.F., Heinecke, J.W. Myeloperoxidase: an oxidative pathway for generating dysfunctional high-density lipoprotein. *Chem Res Toxicol.* 2010;23(3):447-54. Epub 2010/01/02.

SIQUEIRA-BATISTA, Rodrigo et al. Sepsis: atualidades e perspectivas. *Rev. bras. ter. intensiva* [online]. 2011, vol.23, n.2, pp.207-216.

Skirecki, T., Borkowska-Zielinska, U., Zlotorowicz, M., Hoser, G. Sepsis immunopathology: perspectives of monitoring and modulation of the immune disturbances. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2012;60(2):123-35. Epub 2012/02/04.

Taccone, F.S., Su, F., Pierrakos, C., He, X., James, S., Dewitte, O., Vincent, J.L., De Backer, D. Cerebral microcirculation is impaired during sepsis: an experimental study. *Crit Care.* 2010;14(4):R140. Epub 2010/07/30.

Thijs, L.G., Hack, C.E. Time course of cytokine levels in sepsis. *Intensive care medicine.* 1995;21 Suppl 2:S258-63. Epub 1995/11/01.

Torres-Dueñas D, Celes MR, Freitas A, et al. Peroxynitrite mediates the failure of neutrophil migration in severe polymicrobial sepsis in mice. *Br J Pharmacol.* 2007;152(3):341–352. doi: 10.1038/sj.bjp.0707393.

Voves, C., Willemin, W.A., Zeerleder, S. International Society on Thrombosis and Haemostasis score for overt disseminated intravascular coagulation predicts organ dysfunction and fatality in sepsis patients. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2006;17(6):445-51. Epub 2006/08/15.

Wheeler, M.A., Smith, S.D., Garcia-Cardena, G., Nathan, C.F., Weiss, R.M., Sessa, W.C. Bacterial infection induces nitric oxide synthase in human neutrophils. *The Journal of clinical investigation.* 1997;99(1):110-6. Epub 1997/01/01.

Wiersinga, W.J., Leopold, S.J., Cranendonk, D.R., van der Poll, T. Host innate immune responses to sepsis. *Virulence.* 2013;4(8). Epub 2013/06/19.

Zeerleder, S., Hack, C.E., Willemin, W.A. Disseminated intravascular coagulation in sepsis. *Chest.* 2005;128(4):2864-75. Epub 2005/10/21.