

Análise descritiva dos pacientes com sepse grave ou choque séptico e fatores de risco para mortalidade

Descriptive analysis of patients with severe sepsis or septic shock and risk factors for mortality

Jessica Christiane Yoshihara¹; Thábata Yaedu Okamoto²; Lucienne Tibery Queiroz Cardoso³; Claudia Maria Dantas de Maio Carrilho⁴; Ivanil Aparecida Moro Kauss⁵; Lais Magalhães Carvalho⁶; Luiz Fernando Tibery Queiroz⁷; Cintia Magalhães Carvalho Grion⁸; Ana Maria Bonametti⁹

Resumo

O conhecimento dos fatores de risco para morte em pacientes graves com choque séptico e sepse grave pode auxiliar a identificar os pacientes que necessitam maior vigilância e possivelmente irão utilizar mais recursos para aumentar as chances de sua recuperação. Este estudo, realizado durante o período de junho a dezembro de 2008, tem como objetivo avaliar os fatores de risco para morte em pacientes com sepse grave e choque séptico internados na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) do Hospital Universitário da Universidade Estadual de Londrina. Durante o período de estudo, foram analisados 54 pacientes, com média de idade de $59,03 \pm 19,17$ anos, que foram admitidos na UTI com diagnóstico inicial de sepse grave ou choque séptico, sendo 35 deles do sexo masculino. Apresentavam média do escore APACHE II de $26,22 \pm 8,58$ e média do escore SOFA de $9,46 \pm 4,18$ no primeiro dia de internação na UTI. A mortalidade geral foi de 61,1%. No modelo multivariado, os fatores associados com risco para morte foram o sexo masculino como proteção e o escore APACHE II como risco.

Palavras-chave: Síndrome da resposta Inflamatória sistêmica. Sepse. Mortalidade. Fatores de risco.

Abstract

The knowledge of risk factors for death in critically ill patients with severe sepsis and septic shock may help to identify patients who require intensive monitoring and possibly will use more resources to increase their chances for recovery. This study, conducted from June to December 2008, aims to evaluate risk factors for death in patients with severe sepsis and septic shock admitted to the Intensive Care Unit

¹ Aluno Bolsista do Programa de Iniciação Científica da Universidade Estadual de Londrina. E-mail: je_yosh@yahoo.com.br.

² Aluno Bolsista do Programa de Iniciação Científica da Universidade Estadual de Londrina. E-mail: kcalinque@yahoo.com.br .

³ Professor adjunto da disciplina de Medicina Intensiva, departamento de Clínica Médica, Universidade Estadual de Londrina. E-mail: lucienne@uel.br.

⁴ Professor assistente da disciplina de Medicina Intensiva, departamento de Clínica Médica, Universidade Estadual de Londrina. E-mail: carrilho@sercomtel.com.br.

⁵ Mestre em Ciências da Saúde, Fisioterapeuta, Hospital Universitário, Universidade Estadual de Londrina. E-mail: ivanilkauus@sercomtel.com.br.

⁶ Especialista em Fisioterapia Intensiva. Hospital Universitário, Universidade Estadual de Londrina. E-mail: laismcarvalho2000@yahoo.com.br

⁷ Especialista em Cirurgia Plástica, Médico, Hospital Universitário. Universidade Estadual de Londrina. E-mail: lfernandoqueiroz@terra.com.br.

⁸ Professor adjunto da disciplina de Medicina Intensiva, departamento de Clínica Médica, Universidade Estadual de Londrina. E-mail: cintiagrion@sercomtel.com.br.

⁹ Professor adjunto da disciplina de Moléstias Infecciosas, departamento de Clínica Médica, Universidade Estadual de Londrina. E-mail: bonametti@sercomtel.com.br

(ICU) of University Hospital of Londrina State University. During the study period, 54 patients were analyzed, aged 59.03 ± 19.17 years, who were admitted to the ICU with an initial diagnosis of severe sepsis or septic shock, and 35 of them were male. The mean APACHE II score for these patients was 26.22 ± 8.58 and the mean SOFA score was 9.46 ± 4.18 in the first day in ICU. The overall mortality was 61.1%. In multivariate analysis factors associated with risk for death were male gender as protection and APACHE II score as risk factor.

Key words: Systemic inflammatory Response syndrome. Sepsis. Mortality. Risk factors.

Introdução

A sepse é definida como uma síndrome clínica de resposta inflamatória sistêmica secundária a um foco infeccioso conhecido ou presumido e é caracterizada por sinais de inflamação orgânica em local afastado do foco infeccioso primário. Para se estabelecer o diagnóstico de sepse, é necessário que o paciente preencha pelo menos dois dos critérios de SIRS (Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica) em associação com infecção confirmada ou suspeita. Os critérios de SIRS são: temperatura maior que 38°C ou menor que 36°C ; frequência cardíaca maior que 90 bpm; frequência respiratória maior que 20 rpm ou PaCO_2 menor que 32 mmHg ou necessidade de ventilação mecânica; contagem de leucócitos maior que 12.000 ou menor que 4.000 células/ mm^3 ou 10% de células imaturas (DELLINGER et al., 2008; KOURY; LACERDA; DE BARROS, 2007; OLIVEIRA et al., 2008).

Na sepse grave, a infecção induz disfunção orgânica ou hipoperfusão. Considera-se que o paciente está em choque séptico quando, associada a essas características, ocorrer hipotensão arterial não revertida por reposição volêmica, e faz-se necessário o uso de drogas vasoativas, (AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS, 1992; DELLINGER et al., 2008; KOURY; LACERDA; DE BARROS, 2007).

Sepse grave e choque séptico associam-se a uma alta mortalidade e a custos hospitalares elevados (ANGUS et al., 2001). Conhecer os fatores de risco associados à mortalidade nestas duas afecções é uma forma de prever a evolução dos pacientes e de adequar as condutas perante fatores modificáveis a fim de melhorar o prognóstico. Dombrovskiy

et al. (2007), num estudo realizado nos Estados Unidos, demonstraram que a incidência de sepse grave entre pacientes hospitalizados aumentou de 25,6% em 1993 para 43,8% em 2003. O sistema orgânico mais frequentemente afetado na sepse grave foi o respiratório (28,4%), seguido pelo cardiovascular (25,3%) e pelo renal (23,1%). O tempo de hospitalização e a taxa de mortalidade foram maiores nos extremos de idade e em homens (DOMBROVSKIY et al., 2007). Angus e colaboradores (2001) encontraram uma taxa de mortalidade de 28,6% em pacientes com sepse grave, e o risco de morte também foi associado à idade mais elevada. Segundo Esteban et al. (2007), a ocorrência de sepse grave é mais provável quando os pacientes apresentam insuficiência renal crônica, doença hepática crônica, infecção adquirida durante internação na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e a cultura sangüínea for positiva. No momento do diagnóstico de sepse grave, o escore médio de disfunção múltipla de órgãos e sistemas (MODS) foi de 4 pontos (ESTEBAN et al., 2007). Quando se tratava de choque séptico, foi observada uma maior frequência de pacientes cirúrgicos e de pacientes com infecção nosocomial. Dentre os que não foram admitidos na UTI, encontrou-se uma mortalidade mais elevada do que entre aqueles que foram admitidos. Entretanto, não houve diferença significativa na mortalidade entre pacientes com choque séptico não admitidos na UTI e os que a desenvolveram nesse setor (ESTEBAN et al., 2007).

Kumar et al. (2006) observaram que a introdução de antibióticos eficientes, durante a primeira hora de hipotensão documentada, aumenta a sobrevivência dos pacientes com choque séptico. Recentemente, foram publicados guias terapêuticos (DELLINGER

et al., 2008) que descrevem intervenções que reduzem a mortalidade por sepse grave e choque séptico, porém existem fatores não modificáveis que se associam com aumento de mortalidade. Em estudo recente, O'Brien et al. (2007) demonstram que a dependência alcoólica foi independentemente associada com desenvolvimento de choque séptico e aumento na mortalidade hospitalar.

Este estudo teve como objetivo avaliar os fatores de risco para morte em pacientes com sepse grave e choque séptico internados na Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Universitário da Universidade Estadual de Londrina.

Material e Métodos

Foi realizado estudo observacional prospectivo envolvendo os pacientes graves internados em UTI geral do Hospital Universitário/UEL (HU/UEL). Trata-se de um órgão suplementar da UEL, caracterizado por ser um hospital universitário público de grande porte, com 333 leitos.

A presente pesquisa foi aprovada pelo comitê de ética em pesquisa local, estando dentro dos princípios éticos da declaração de Helsinque. Utilizou-se uma amostra de conveniência, seriada, constituída de todos os pacientes internados na UTI do HU/UEL durante o período de junho a dezembro de 2008. Foram incluídos todos os pacientes maiores que 15 anos de idade, com diagnóstico de sepse grave ou choque séptico internados na UTI do HU/UEL entre junho e dezembro de 2008. Considerou-se como critério de exclusão internações com duração menor que 24 horas.

Para a coleta de dados foi utilizada a ficha clínica do Banco de Dados da UTI do HU/UEL. Neste banco de dados, foram obtidas as variáveis demográficas, do diagnóstico de admissão na UTI, do foco e fonte de infecção, do setor de origem antes da internação na UTI, da gravidade da doença avaliada pelo escore *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II* (APACHE II), da presença de

co-morbidades, da presença de disfunções orgânicas avaliada pelo escore SOFA e da necessidade de ventilação mecânica e diálise.

Para o diagnóstico de sepse, foi utilizado o consenso do *American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine* (AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS, 1992):

- A SIRS foi definida pela presença de dois ou mais dos seguintes critérios: a) temperatura corporal acima de 38°C ou abaixo de 36°C, b) frequência cardíaca maior do que 90 bpm; c) taquipnéia manifestada por frequência respiratória maior do que 20 irpm ou por hiperventilação com PaCO₂ menor do que 32 mmHg; d) leucograma com leucocitose ou leucopenia – leucócitos acima de 12.000 cels/mm³ ou abaixo de 4.000 cels/mm³, ou desvio à esquerda com presença de formas jovens maior do que 10%.
- A sepse foi considerada como a SIRS decorrente de um processo infeccioso clinicamente suspeito ou comprovado, recebendo a administração de antimicrobianos.
- A sepse grave foi determinada como a sepse associada a pelo menos uma disfunção orgânica aguda, sendo que, para o sistema cardiovascular foi definido como uma pontuação de acordo com o escore SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*) ≥ 1 . Para os sistemas renal, respiratório, hematológico e hepático como uma pontuação ≥ 2 . A disfunção metabólica foi definida como um resultado de lactato arterial > 2 mmol/L. (VINCENT et al., 1998).
- Choque séptico foi considerado quando a administração de agentes vasopressores foi necessária devido à hipotensão arterial aguda persistente, relacionado com uma pontuação do escore SOFA 3-4 do sistema cardiovascular.

O início da sepse foi definido no momento em que os critérios de triagem e de confirmação foram documentados pela primeira vez no prontuário. A identificação da data do diagnóstico de sepse, do foco e da fonte infecciosa de cada episódio séptico foi revisada por um dos médicos componentes da equipe de pesquisa.

A gravidade da doença foi avaliada pelo escore *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II* (APACHE II). Para o cálculo do escore APACHE II, foram coletadas as 12 variáveis de alterações

fisiológicas agudas, presença de comorbidades e a idade, como originalmente descrito por Knaus et al. (1985). As 12 variáveis fisiológicas foram coletadas considerando-se os piores resultados encontrados nas primeiras 24 horas de internação na UTI.

A presença de disfunções orgânicas foi avaliada pelo escore SOFA. O escore SOFA foi calculado a cada 24 horas durante a permanência do paciente na UTI, até alta ou óbito, com o pior valor para cada variável do período, como foi descrito por Vincent et al. (1998).

Os pacientes foram acompanhados até a alta ou óbito hospitalar e foi anotado o tempo de internação na UTI, no hospital e evolução (morte ou sobrevivência).

As médias e as variâncias de dois grupos foram avaliadas pelo teste “t” de Student ou Mann Whitney, dependendo da distribuição dos dados. As frequências das variáveis qualitativas e categorizadas dos subgrupos foram avaliadas usando o teste de qui-quadrado ou teste exato de Fisher. Os fatores de risco foram avaliados por análise univariada e multivariada por regressão logística pelo método “stepwise”. Os valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

Resultados

Foram analisados 54 pacientes no período de estudo. Os pacientes tinham média de idade de $59,03 \pm 19,17$ anos, sendo 35 (64,8%) do sexo masculino. Todos os pacientes foram admitidos na UTI com diagnóstico inicial de sepse grave ou choque séptico, sendo que apresentavam média do escore APACHE II de $26,22 \pm 8,58$ e média do escore SOFA de $9,46 \pm 4,18$ no primeiro dia de internação na UTI, refletindo alta gravidade de doença e presença de disfunções orgânicas graves.

Os pacientes apresentaram média de tempo de internação na UTI de $9,75 \pm 7,65$ dias, e mediana de 8 dias. Trinta e três pacientes morreram, resultando em mortalidade geral de 61,1%.

Quando avaliados nesses pacientes com sepse grave os fatores de risco para morte, todas as variáveis testadas no modelo de análise univariada, com exceção da idade, apresentaram associação com o desfecho morte (Tabela 1). Na análise multivariada, os fatores de risco para morte que permaneceram no modelo foram o sexo masculino como fator de proteção para morte e o escore APACHE II como fator de risco (Tabela 2).

Discussão

Os resultados deste estudo mostram que a sepse grave é mais comum entre os homens e atinge população com idade avançada. Os fatores relacionados com prognósticos identificados foram o sexo masculino como fator protetor e o escore APACHE II como fator de risco.

A mortalidade na sepse grave é multifatorial, sendo resultado da interação de vários fatores. A presença de comorbidades ou doenças de base podem influenciar o prognóstico, tendo em vista que é conhecido o fato de que os pacientes imunodeprimidos, os portadores de cirrose hepática ou os etilistas apresentam maior mortalidade. O prognóstico também sofre influência da etiologia da infecção, pois bactérias gram negativas do tipo *Pseudomonas* sp. e *Acinetobacter* sp. evoluem de forma mais grave. Também foi descrito que a presença de disfunções orgânicas pode piorar o prognóstico, pois contribuem para a alteração da homeostase e do desequilíbrio orgânico, e levam à deterioração clínica (LEVY et al., 2003).

No presente estudo, o sexo masculino foi detectado como fator protetor. Há diferença nos resultados encontrados neste estudo e no estudo de Dombrovskiy et al. (2007), no qual se observou que a taxa de mortalidade no sexo masculino foi maior que no sexo feminino.

Também encontramos o escore APACHE II como fator de risco para morte nos casos de sepse grave. O escore APACHE II já foi relatado como

bom preditor prognóstico em várias situações clínicas nos pacientes graves. Cardoso et al. (2002) encontraram média \pm desvio padrão do escore APACHE II de $16,9 \pm 8,4$, e o valor do escore diferiu estatisticamente entre os não sobreviventes $23,2 \pm 7,8$ e os sobreviventes $13,6 \pm 6,6$ ($p < 0,0001$). Em estudo realizado em UTI de três hospitais de Passo Fundo, o escore médio geral APACHE II foi 18 ± 9 , enquanto para sobreviventes foi de 15 ± 8 e para não sobreviventes foi de 24 ± 9 ($p < 0,001$) (ZANON et al., 2008).

A mortalidade descrita nos casos de sepse grave na literatura varia de acordo com a população estudada. O Brasil se encontra entre os países com maior mortalidade no mundo (VINCENT et al., 1995). Possivelmente, as intervenções

terapêuticas e a dificuldade do acesso a leitos de UTI e a organização do sistema de saúde no Brasil expliquem parcialmente a mortalidade observada. Nosso estudo descreve que os pacientes com sepse grave internados em nossa instituição são de alta gravidade e o escore APACHE II relacionou-se com o prognóstico.

Conclusões

A mortalidade dos pacientes com diagnóstico de sepse grave e choque séptico foi elevada nesta amostra. Os fatores associados com risco para morte foram o sexo masculino como proteção e o escore APACHE II como risco.

Tabela 1 – Análise univariada dos fatores de risco para mortalidade em pacientes com sepse grave ou choque séptico

Análise univariada			
	OR*	I.C. † 95%	Valor de p
Idade	0,9906	0,9619 to 1,0202	0,530
Sexo masculino	0,2500	0,0691 to 0,9041	0,034
APACHE II	1,1699	1,0670 to 1,2826	<0,001
SOFA	1,2846	1,0895 to 1,5145	0,002
VM	4,0857	1,2358 to 13,5083	0,021
Diálise	6,1750	1,2273 to 31,0698	0,027

* Odds Ratio † Intervalo de Confiança VM= Ventilação Mecânica; APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation. SOFA: Sequential Organ Failure Assessment

Tabela 2 – Análise multivariada dos fatores de risco encontrados como estatisticamente significantes para mortalidade em pacientes com sepse grave ou choque séptico

Análise multivariada			
	OR*	I.C. † 95%	Valor de p
Sexo masculino	0,1741	0,0378 to 0,8018	0,024
APACHE II	1,1813	1,0724 to 1,3014	<0,001

* Odds Ratio † Intervalo de Confiança APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation.

Referências

- AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS. Society Of Critical Care Medicine. Consensus conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Critical Care Medicine*, New York, v. 20, n. 6, p. 864-874, June 1992.
- ANGUS, D. C.; LINDE-ZWIRBLE, W. T.; LIDICKER, J.; CLERMONT, G.; CARCILLO, J.; PINSKY, M. R. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated cost of care. *Critical Care Medicine*, New York, v. 59, n. 7, p. 1303-1310, July 2001.
- CARDOSO, L. T. Q.; MATSUO, T.; BONAMETTI, A. M.; GRION, C. M. C. Avaliação do risco de mortalidade através do APACHE II para o CTI de um hospital escola público. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, Rio de Janeiro, v. 14, n. 3, p. 85-94, jul./set. 2002.
- DELLINGER, R. P.; LEVY, M. M.; CARLET, J. M.; BION, J.; PARKER, M. M.; JAESCHKE, R.; REINHART, K.; ANGUS, D. C.; BRUN-BUISSON, C.; BEALE, R.; CALANDRA, T.; DHAINAUT, J. F.; GERLACH, H.; HARVEY, M.; MARINI, J. J.; MARSHALL, J.; RANIERI, M.; RAMSAY, G.; SEVRANSKY, J.; THOMPSON, B. T.; TOWNSEND, S.; VENDER, J. S.; ZIMMERMAN, J. L.; VINCENT, J. L. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Critical Care Medicine*, New York, v. 34, n. 1, p. 17-60, Jan. 2008.
- DOMBROVSKIY, V. Y.; MARTIN, A. A.; SUNDERRAM, J.; PAZ, H. L. Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: A trend analysis from 1993 to 2003. *Critical Care Medicine*, New York, v. 35, n. 5, p. 1244-1249, May 2007.
- ESTEBAN, A.; FRUTOS-VIVAR, F.; FERGUSON, N. D.; PEÑUELAS, O.; LORENTE, J. A.; GORDO, F.; HONRUBIA, T.; ALGORA, A.; BUSTOS, A.; GARCÍA, G.; DIAZ-REGAÑÓN, I. R.; DE LUNA, R. R. Sepsis incidence and outcome: Contrasting the intensive care unit with the hospital ward. *Critical Care Medicine*, New York, v. 35, n. 5, p. 1284-1289, May 2007.
- KNAUS, W. A.; DRAPER, E. A.; WAGNER, D. P.; ZIMMERMAN, J. E. APACHE II: a severity of disease classification system. *Critical Care Medicine*, New York, v. 13, n. 10, p. 818-829, Oct. 1985.
- KOURY, J. C.; LACERDA, H. R.; DE BARROS, N. A. J. Fatores de risco associados à mortalidade em pacientes com sepse em unidade de terapia intensiva de hospital privado de Pernambuco. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, São Paulo, v. 19, n. 1, p. 23-30, jan./mar. 2007.
- KUMAR, A.; ROBERTS, D.; WOOD, K. E.; LIGHT, B.; PARRILLO, J. E.; SHARMA, S.; SUPPES, R.; FEINSTEIN, D.; ZANOTTI, S.; TAIBERG, L.; GURKA, D.; KUMAR, A.; CHEANG, M. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Critical Care Medicine*, New York, v. 34, n. 6, p. 1589-1595, June 2006.
- LEVY, M. M.; FINK, M. P.; MARSHALL, J. C.; ABRAHAM, E.; ANGUS, D.; COOK, D.; COHEN, J.; OPAL, S. M.; VINCENT, J. L.; RAMSAY, G. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International sepsis definitions conference. *Critical Care Medicine*, New York, v. 31, n. 4, p. 1250-1256, Apr. 2003.
- O'BRIEN JUNIOR, J. M.; LU, B.; ALI, N. A.; MARTIN, G. S.; ABEREGG, S. K.; MARSH, C. B.; LEMESHOW, S.; DOUGLAS, I. S. Alcohol dependence is independently associated with sepsis, septic shock, and hospital mortality among adult intensive care unit patients. *Critical Care Medicine*, New York, v. 35, n. 2, p. 345-349, Feb. 2007.
- OLIVEIRA, A. P.; BARATA, C. H.; MURTA, E. F. C.; TAVARES-MURTA, B. M. Comparative study of survivor and nonsurvivor sepsis patients in a university hospital. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, Uberaba, v. 41, n. 1, p. 50-54, Feb. 2008. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822008000100010&lng=en&nrm=iso>. doi: 10.1590/S0037-86822008000100010. Acesso em: 5 maio 2008.
- VINCENT, J. L.; BIHARI, D. J.; SUTER, P. M.; BRUINING, H. A.; WHITE, J.; NICOLAS-CHANOIN, M. H.; WOLFF, M.; SPENCER, R. C.; HEMMER, M. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. *JAMA: the Journal of the American Medical Association*, Chicago, v. 274, n. 8, p. 639-644, Aug. 1995.
- VINCENT, J. L.; DE MENDONÇA, A.; CANTRAINED, F.; MORENO, R.; TAKALA, J.; SUTER, P. M.; SPRUNG, C. L.; COLARDYN, F.; BLECHER, S. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: Results of a multicenter, prospective study. *Critical Care Medicine*, New York, v. 26, n. 11, p. 1793-1800, Nov. 1998.
- ZANON, F.; CAOVILO, J. J.; MICHEL, R. S.; CABEDA, E. V.; CERETTA, D. F.; LUCKEMEYER, G. D.; BELTRAME, C.; POSENATTO, N. Sepse na unidade

de terapia intensiva: etiologias, fatores prognósticos e mortalidade. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, Rio de Janeiro, v. 20, n. 2, p. 128-134, abr./jun. 2008.

Recebido em 19 de outubro de 2009 – Received on October 19, 2009

Aceito em 07 de julho de 2011 – Accepted on July 07, 2011

