



Comunicação/Communication

Sepse, sepse grave e choque séptico: aspectos clínicos, epidemiológicos e prognóstico em pacientes de Unidade de Terapia Intensiva de um Hospital Universitário

Sepsis, severe sepsis and septic shock: clinical, epidemiological and prognostic characteristics of patients in an intensive care unit in a university hospital

Renan Henrique de Carvalho¹, Janaína Fernandes Vieira¹, Paulo Pinto Gontijo Filho^{1,2} e Rosineide Marques Ribas¹

RESUMO

Introdução: Sepse é considerada doença grave com alta mortalidade. O objetivo desse estudo foi determinar a incidência e evolução da sepse em pacientes críticos. **Métodos:** Foi realizada vigilância prospectiva de sepse na Unidade de Terapia Intensiva de Adultos, de abril-dezembro de 2007. **Resultados:** A frequência de pacientes/dia foi 442. Setenta e cinco (18,6%) pacientes tinham sepse; destes, 72% hospitalar. As taxas de sepse grave e choque séptico por paciente/dia foram 5,0 e 3,1, respectivamente. A mortalidade total foi 34,6%. Sessenta e um por cento dos casos tinham diagnóstico microbiológico. **Conclusões:** A sepse apresentou-se numa frequência maior, do que a usualmente descrita na literatura.

Palavras-chaves: Sepse grave. Choque séptico. Mortalidade.

ABSTRACT

Introduction: Sepsis is considered to be a severe disease with high mortality. The objective of this study was to determine the incidence and evolution of sepsis among critically ill patients. **Methods:** Prospective surveillance of sepsis was performed in the adult intensive care unit, between April and December 2007. **Results:** The patient frequency/day was 442. Seventy-five patients (18.6%) had sepsis and 72% of these cases were hospital-acquired. The rates of severe sepsis and septic shock per patient/day were 5.0 and 3.1, respectively. The total mortality was 34.6% and 61% of the cases had microbiological diagnoses. **Conclusions:** Sepsis presented with higher frequency than is usually described in the literature.

Key-words: Severe sepsis. Septic shock. Mortality.

A sepse é a principal causa de morte nas Unidades de Terapia Intensiva (UTIs) e está entre as principais causas de morte nos Estados Unidos^{1,2}, com taxas variando de 20% a 80%, dependendo da definição utilizada. Dados sobre a incidência e evolução da sepse em UTIs da América Latina incluindo o Brasil são raros. O Consenso Brasileiro de Sepse mostra uma incidência de sepse e choque séptico de 27% e 23%, respectivamente³.

No início do século XXI, busca-se ainda uma compreensão melhor da doença. Não se pode negar avanços em relação ao diagnóstico mais precoce, rastreamento microbiano mais eficaz que possibilita o rápido início do tratamento, o uso otimizado das variáveis hemodinâmicas e das técnicas de suporte orgânico⁴.

O objetivo desse estudo foi determinar as taxas de incidência de sepse, sepse grave e choque séptico, de natureza comunitária e hospitalar, primária e secundária com e sem critérios microbiológicos bem como sua evolução. Adicionalmente, foram analisados a etiologia, o espectro de resistência e a relação com o consumo de antibióticos, em UTI mista de adultos.

Os pacientes incluídos no estudo (nº = 403) estavam internados na UTI de adultos (15 leitos) do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, que é um hospital de ensino, com 503 leitos que oferece nível terciário de atendimento. Os episódios de sepse foram classificados em: a) adquirido na comunidade: infecção identificada com menos de 48 horas após a internação no hospital ou UTI; b) adquirida no hospital: infecção identificada após 48 horas de internação no hospital; c) adquirida na UTI: infecção que se manifesta após 48 horas de admissão na UTI. Além dessas, existem a de origem secundária: infecção com foco fora do sistema vascular e a de origem primária: sem foco conhecido.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de ética em Pesquisa da Universidade. As definições de sepse, sepse grave e choque séptico foram aquelas sugeridas pelo CDC⁵.

Foi realizado um estudo prospectivo de incidência de sepse e as prescrições de antibióticos foram consideradas como sendo de caráter terapêutico e profilático e, de acordo com a categoria e o número de prescrições/pacientes, estimando a dose diária definida (DDD) por 1.000 pacientes/dia, como proposto pela Organização Mundial de Saúde. A DDD por 1.000 pacientes/dia (DDDN) foi obtido de acordo com a seguinte fórmula:

$$\text{DDD} = \frac{\text{Consumo de antibiótico em gramas}}{\text{dose diária definida}}$$

$$\text{DDDN} = \frac{\text{DDD}}{\text{número de paciente/dia}} \times 1.000$$

As coletas foram na maioria dos casos, quando da suspeita clínica de infecção e, geralmente, antes de iniciada a terapêutica antibiótica. As coletas de sangue no hospital são feitas usualmente pelo *hub* do catéter venoso central em dois momentos distintos. A hemocultura é realizada por sistema semiautomatizado (BacAlert).

1. Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, MG. 2. Comissão de Controle de Infecção Hospitalar, Hospital de Clínicas, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, MG.

Endereço para correspondência: Dr^a Rosineide Marques Ribas. ICIBIM/UFU. Rua Nordau Gonçalves de Melo 1245, 38408-218 Uberlândia, MG.

Telefax: 55 34 3218-2236

e-mail: rosi_ribas@yahoo.com.br

Recebido para publicação em 10/12/2009

Aceito em 14/04/2010

As taxas de pacientes com sepsis hospitalar e comunitária foram 72% e 28%, respectivamente, com a maior frequência no primeiro grupo (74%) adquirida na UTI. Foi verificada uma incidência de 442 pacientes/dia e uma incidência por 1.000 pacientes/dia de sepsis, sepsis grave e choque séptico de 8,2; 5,0 e 3,1, respectivamente. O tempo de internação dos pacientes com sepsis (22 dias) foi três vezes maior do que naqueles sem essa síndrome (8,6 dias). A frequência de mortalidade nos pacientes com sepsis foi 15,4%, 34,6% e 50% naqueles com sepsis clínica, sepsis grave e choque séptico, respectivamente, sendo 60% dos óbitos relacionados com a sepsis hospitalar. Um total de 61,3% dos casos apresentou documentação microbiológica (**Tabela 1**).

TABELA 1 - Incidência e taxas de sepsis em 403 pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva do Hospital de Clínicas, da Universidade Federal de Uberlândia no período de abril a dezembro de 2007.

Taxas	Pacientes = 403	
	n ^o	%
Sepsis	75	18,6
hospitalar	54	72,0
adquirida dentro da UTI ¹	40	74,0
adquirida fora da UTI ¹	14	26,0
comunitária	21	28,0
Classificação da sepsis		
sepsis clínica	23	30,6
sepsis grave	32	42,7
choque séptico	20	26,7
Sepsis primária/secundária		
sepsis primária	44	58,6
associada ao CVC ²	28	63,6
com presença de microrganismos no sangue	16	36,4
sepsis secundária	31	41,4
foco pulmonar	13	42,0
foco gastrointestinal	11	35,4
foco cirúrgico	4	13,0
outro	3	9,6
Diagnóstico microbiológico		
sim	46	61,3
não	29	38,7
sepsis hospitalar	38	70,3
sepsis comunitária	8	38,0
Taxa de sepsis/1.000 CVC ² dia	16,5	
Taxa de sepsis/1.000 pacientes dia	15,9	
Taxa de sepsis clínica/1.000 pacientes dia	8,2	
Taxa de sepsis grave/1.000 pacientes dia	5,0	
Taxa de choque séptico/1.000 pacientes dia	3,1	
Taxa de infecção hospitalar/1.000 pacientes dia	21,0	
Taxa de infecção na UTI ¹ /1.000 pacientes dia	26,3	
Tempo médio (dias) entre admissão na UTI ¹ e desenvolvimento de sepsis	10,4	
Tempo de internação dos pacientes com sepsis, média (dias)	22,05	
Mortalidade nos casos de sepsis	26	34,6
sepsis clínica	4	15,4
sepsis grave	9	34,6
choque séptico	13	50,0
Tempo médio (dias) após diagnóstico de sepsis	12,2	

¹unidade de terapia intensiva, ²cateter venoso central.

A frequência total de sepsis primária e secundária foi similar com 53,3% (primária) e 46,7% (secundária), como evidenciado na **Tabela 1**. O diagnóstico microbiológico foi confirmado em 58,6% dos casos de sepsis primária e 57,1% nas secundárias. A presença de fenótipos epidemiologicamente importantes como *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, microrganismos da família Enterobacteriaceae resistentes a cefalosporinas de 3^a e 4^a geração e *Pseudomonas aeruginosa* resistente a imipenem foram expressivas (frequências superiores a 50%), dados demonstrados na **Tabela 2**.

A maior parte dos pacientes utilizaram algum antibiótico durante a internação, e nesses, cerca de 62% utilizaram dois ou mais antibióticos. O uso terapêutico e profilático foi de 73,6% e 26,7%, respectivamente, com uso incorreto (quando o antibiótico utilizado e o espectro de resistência não foram compatíveis) em 14,5% (**Tabela 3**).

TABELA 2 - Frequência de fenótipos de resistência de microrganismos recuperados de pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva da Universidade Federal de Uberlândia, durante o período de abril a dezembro de 2009.

Microrganismos	Fenótipos n ^o = 36	
	n ^o	%
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	5,5
MRSA ¹	1	50,0
<i>Staphylococcus coagulase negativo</i>	15	41,6
MRSCoN ²	9	60,0
Família Enterobacteriaceae	11	30,5
resistentes a cefalosporinas de 3 ^a e 4 ^a geração	8	72,7
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4	11,2
resistente ao imipenem	2	50,0
<i>Acinetobacter baumannii</i>	4	11,2
resistentes a cefalosporinas de 3 ^a e 4 ^a geração	4	100,0

¹Methicillin resistant *Staphylococcus aureus*, ²Methicillin resistant coagulase-negativa staphylococci.

TABELA 3 - Uso de antibióticos na Unidade de Terapia Intensiva da Universidade Federal de Uberlândia e a dose diária definida para vancomicina, carbapenêmicos e cefalosporinas durante o período de abril a dezembro de 2007.

Antibióticos	Pacientes n ^o = 403	
	n ^o	%
Sim	243	60,3
N ≥ 2	150	61,7
Uso terapêutico	179	73,6
Uso profilático	64	26,3
Cefalosporinas 3^a/4^a geração	563,3	
DDD ceftazidima	0,65	
DDD ceftriaxona	98,8	
DDD cefepima	463,8	
Vancomicina		
DDD vancomicina	119,0	
Carbapenêmicos	266,5	
DDD meropenem	198,8	
DDD imipenem	67,7	
Antibióticos usados nos pacientes com sepsis	75	18,6
terapêutica adequada ¹	40	53,3
terapêutica inadequada	35	46,7

¹antibióticos usados adequadamente após determinar o patógeno e seu espectro de resistência.

DDD: dose diária definida. N: número.

Foi evidenciado um alto uso de cefalosporinas de amplo espectro (563,3), principalmente cefepima (463,8) seguido de carbapenêmicos (266,5) e vancomicina (119,0). Na **Tabela 3**, a presença de fenótipos de resistência foi expressiva (50%).

As infecções sanguíneas são classificadas em primárias e secundárias, baseada na ausência ou presença de foco de infecção conhecido fora do sistema vascular. O principal foco nas infecções secundárias é o pulmão, respondendo por 50% de todos os casos⁸. A sepse primária é usualmente (85%) relacionada com o catéter venoso central (CVC) e, apresenta uma taxa de mortalidade entre 12% e 25%, aumentando o tempo de hospitalização do paciente de 10 para 40 dias⁹. Nessa investigação, a taxa de sepse foi similar entre as primárias e secundárias (cerca de 50% cada), sendo o CVC nas primeiras, a principal origem do microrganismo com 65% dos casos, e o pulmão sendo a principal origem na sepse secundária com 37% dos casos.

A sepse grave e sua evolução para choque séptico é a causa mais freqüente de óbitos nas UTIs brasileiras. Dados de um estudo clínico brasileiro revelam que a incidência de sepse grave no país é cerca de 27% em pacientes com mais de 24 horas de internação³. Em nossa casuística, a definição de sepse seguiu os critérios do CDC⁵ e demonstra taxas mais altas do que as relatadas no Brasil, que incluem taxas de sepse (30,6%), sepse grave (42,7%) e choque séptico (26,7%).

Nesse estudo, a documentação microbiológica ocorreu na maioria (61,3%) dos casos. Nos casos de sepse, foram recuperadas 29 amostras de sepse primária, em que os cocos Gram-positivos predominaram (58,7%) e, 21 de sepse secundária onde os bacilos Gram-negativos foram os agentes mais frequentes (71,4%). Os microrganismos mais importantes recuperados foram *Staphylococcus coagulase-negativa* (SCN) representando 30% e, *Pseudomonas aeruginosa* (8%), dados similares de estudos recentes^{10,11}. Comparando com outros patógenos importantes, a presença de *Candida* sp (6%) foi compatível com estudos americanos⁶, por outro lado a presença de *Enterococcus* sp foi incomum (3,7%).

Na nossa série, a maioria (cerca de 60%) dos pacientes estava usando antibióticos, como relatado previamente por Ribas e cols¹² e Carvalho e cols¹³ na mesma unidade e também evidenciado no estudo multicêntrico no México⁷ e nas 19 UTIs avaliadas do Hospital de Clínicas da USP³. A DDD demonstrou que o consumo de cefalosporinas de amplo espectro, carbapenêmicos e vancomicina foram mais alto quando comparado com outros dados nacionais como, por exemplo, o de Santos e cols¹⁴, ou quando comparado com estudos do NNISS enfatizando uma ordem crescente de 138,7%; 200,3% and 705% para o uso de vancomicina, cefalosporinas e carbapenêmicos, respectivamente. Os valores foram também mais altos quando comparados a programa europeu de vigilância, SARI (programa de controle alemão), com uso de maior de vancomicina (687,8%), carbapenêmicos (499%) e cefalosporinas (220,3%)¹⁵.

Esse uso poderia ser justificado pela frequência elevada de fenótipos de resistência em microrganismos epidemiologicamente importantes como MRSA (50%), *Pseudomonas aeruginosa* resistentes ao imipenem (50%) e Enterobacteriaceae resistentes as cefalosporinas de terceira e quarta gerações (72,7%), como evidenciado nesse estudo. Nosso estudo, também, descreve a frequência de pacientes que evoluíram para óbito. Confirmamos o que foi publicado, recentemente, com taxas de mortalidade total nos casos de sepse, sepse grave e choque séptico de 16%, 20% e 46%, respectivamente¹⁴, na Europa, e 17% para sepse e 34% para sepse grave, nos estados^{6,15}. Aqui, taxas similares foram descritas: 15%, 34,6% e 50%, respectivamente.

A sepse se apresentou numa frequência mais alta do que relatado na literatura (18,6%), com distribuição similar entre as primárias e secundárias, com critérios microbiológicos em torno de 60% dos casos, em nossa UTI. Os estafilococos predominaram nas infecções primárias e os bacilos Gram-negativos nas secundárias, com frequências de resistência para oxacilina, cefalosporinas de amplo espectro e imipenem sendo superior a 50%, refletindo a pressão exercida por esses medicamentos, evidenciada pela elevada DDD quando comparada com UTIs de países desenvolvidos. Entretanto, a mortalidade total nos casos de sepse grave (35%) e choque séptico (50%) foram compatíveis com estudos multicêntricos.

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram não haver nenhum tipo de conflito de interesse no desenvolvimento do estudo.

SUPOORTE FINANCEIRO

Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

REFERÊNCIAS

- Gastmeier P, Kampf G, Wischniewski N, Hauer T, Schulgen G, Schumacher M, et al. Prevalence of nosocomial infection in representative german hospitals. *J Hosp Infect* 1998; 38:37-49.
- Gerlach H, Keh D. Recent progress in sepsis epidemiology - have we learned enough? *Crit Care* 2003; 7:333-334.
- Silva E, Pedro MA, Sogayar ACB, Mohovic T, Silva CLO, Janiszewski M, et al. Brazilian Sepsis Epidemiological Study (BASES study). *Crit Care* 2004; 8:251-260.
- Kollef MH. Time to get serious about infection prevention in the ICU. *Chest* 2006; 130:1293-1296.
- Hugonnet S, Sax H, Eggimann P, Chevrolet JC, Pittet D. Nosocomial bloodstream infection and clinical sepsis. *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 76-81.
- Diekema DJ, Beekmann SE, Chapin KC, Morel KA, Munson E, Doern GV. Epidemiology and outcome of nosocomial and community-onset bloodstream infection. *J Clin Microbiol* 2003; 41:3665-3660.
- de Leon-Rosales SP, Molinar-Ramos F, Dominguez-Cherit G, Rangel-Frausto MS, Vazquez-Ramos VG. Prevalence of infections in intensive care units in Mexico: A multicenter study. *Crit Care Med* 2000; 28:1316-1321.
- Eggimann P, Pittet D. Infection control in the ICU. *Chest* 2001; 120:2059-2093.
- Harbarth S, Ferriere K, Hugonnet S, Harbarth S, Ferriere K, Hugonnet S. Epidemiology and prognostic determinants of bloodstream infections in surgical intensive care. *Am Med Assoc* 2007; 137:1353-1359.
- Epidemiology and prognostic determinants of bloodstream infections in surgical intensive care. *Am Med Assoc* 2007; 137:1353-1359.
- Banerjee SN, Emori TG, Culver DH. Secular trends in nosocomial primary blood-stream infections in the United States, 1980-1989: National Nosocomial Infections Surveillance System. *Am J Med* 1991; 91(suppl):86S-89S.
- Verbist L. Epidemiology and sensitivity of 8625 ICU hematology/oncology bacterial isolates in Europe. *Scand J Infec Dis* 1993; 91(suppl):14-24.
- Ribas RM, Freitas C, Almeida AB, Gontijo Filho PP. Prevalência de infecção e uso de antibióticos em uma Unidade de Terapia Intensiva de Adultos de um hospital universitário brasileiro. 2º Congresso Mineiro de Infectologia, Uberlândia, MG; 2006. p. 26-26.
- Carvalho RH, Gontijo Filho PP. Bactérias resistentes e multirresistentes a antibióticos nos pacientes internados em uma UTI de adultos de hospitais universitários brasileiro. Dissertação de Mestrado. Imunologia e Parasitologia Aplicadas, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, MG; 2007.
- Meyer E, Jonas D, Schwab F, Rueden H, Gastmeier P, Daschner FD. Design of a surveillance system of antibiotic use and bacterial resistance in German intensive care unit (SARI). *Infect* 2003; 31:208-215.