



**CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA – UNICEUB
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE – FACES**

PROGRAMA DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA

**IGOR SANTOLINI MOTA
FREDERICO CAETANO DE MOURA**

**TEMPO DE PERMANÊNCIA NO SETOR DE EMERGÊNCIA, NO
AGUARDO DE LEITO DE UTI, IMPACTA NA MORBI-MORTALIDADE
DE PACIENTES CRÍTICOS COM SEPSIS?**

**BRASÍLIA-DF
2017**



**IGOR SANTOLINI MOTA
FREDERICO CAETANO DE MOURA**

**TEMPO DE PERMANÊNCIA NO SETOR DE EMERGÊNCIA, NO
AGUARDADO DE LEITO DE UTI, IMPACTA NA MORBI-MORTALIDADE
DE PACIENTES CRÍTICOS COM SEPSE?**

Relatório final de pesquisa de Iniciação Científica
apresentado à Assessoria de Pós-Graduação e
pesquisa pela Faculdade de Ciências da
Educação e Saúde – FACES

Orientação: José Roberto de Deus Macedo

**BRASÍLIA-DF
2017**

RESUMO

TEMPO DE PERMANÊNCIA NO SETOR DE EMERGÊNCIA, NO AGUARDANDO DE LEITO DE UTI, IMPACTA NA MORBI-MORTALIDADE DE PACIENTES CRÍTICOS COM SEPSE?

A sepse constitui-se na principal causa de morte nas UTIs não-coronarianas no Brasil e no mundo. O acúmulo de evidências reforça o impacto do diagnóstico e intervenções precoces no desfecho dessa síndrome. Os pacientes com sepse, nos quais os escores de gravidade foram reduzidos ainda durante a internação no setor de emergência, tiveram uma letalidade hospitalar significativamente menor. Demonstrou-se benefício na sobrevivência com o uso precoce do suporte hemodinâmico guiado pela saturação venosa central de O₂ e depuração precoce do lactato sérico. Estes resultados enfatizam a importância de intervenções precoces, ainda no setor de emergência. No entanto, lamentavelmente, muitos pacientes que têm o diagnóstico de sepse nas emergências, têm o tratamento iniciado somente após a admissão na UTI. A superlotação das emergências e o déficit relativo de leitos de terapia intensiva resultam na perda de horas muito preciosas para a recuperação dos pacientes. Raras são as publicações que avaliaram o impacto do tempo de permanência no setor de emergência à espera de um leito de UTI, no desfecho dos pacientes. O objetivo do nosso estudo foi avaliar a associação do tempo de espera nas emergências por leito de UTI (Tesp) no desfecho de pacientes sépticos.

Realizamos um estudo retrospectivo analítico transversal, com a população de pacientes atendidos nas emergências da Rede Pública do DF em 2016, regulados para leitos de UTI. Excluímos pacientes vítimas de trauma, cirúrgicos e menores de 18 anos de idade. Selecionamos 417 pacientes clínicos, com diagnóstico de sepse nas primeiras 48h de internação, regulados e internados em UTI, 57,4% masculinos, com idade média de 56,81 ±16,60 anos, e escore Apache II médio 16,35 ±11,25. A média de Tesp foi de 3,94 ±5,42 dias; de tempo de internação em UTI, 15,41 ±21,72 dias; e de tempo de internação hospitalar, 27,72 ±41,56 dias. A mortalidade na UTI foi de 165 (39,37%), e intra-hospitalar de 185 (44,15%) pacientes.

A partir das análises estatísticas, categorizado o Tesp, verificamos que os pacientes internados em UTI com >48h de permanência na emergência

apresentaram maiores tempo de internação em UTI (11,87 ±15,38 vs 19,26 ±26.47 dias, $p<0,001$, teste T), e tempo de internação hospitalar (21,28 ±42,83 vs 34,71 ±39.05 dias, $p<0,001$, teste T). Na análise multivariada, pareada com idade, sexo e gravidade, verificamos que pacientes com Tesp >48h apresentaram maior risco de óbito na UTI [OR=1,52 (IC 95% 1,02-2,27), $p=0,040$] e intrahospitalar [OR=1,80 (IC 95% 1,21-2,67), $p=0,004$].

Nosso estudo aponta que retardo >48h no acesso a leitos de UTI, a pacientes clínicos com sepse internados nas emergências, impacta de forma desfavorável, significativa e expressiva na morbi-mortalidade. Estudos prospectivos devem ser realizados para melhor análise dessas observações.

Palavras chave: sepse. setor de emergência. UTI.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO -----	06
	1.1. Objetivo	06
2	DESENVOLVIMENTO -----	07
	2.1. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	07
	2.1.1. Sepses	07
	2.1.2. Disfunção de Múltiplos Órgãos	11
	2.1.3. Abordagem Terapêutica Precoce	22
	2.2. METODOLOGIA	23
	2.3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	25
3	CONCLUSÃO -----	31
4	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS -----	32

1. INTRODUÇÃO:

A sepse constitui-se na principal causa de morte nas UTIs não-coronarianas no Brasil e no mundo. Trata-se de síndrome de fisiopatologia complexa, de alto custo e mortalidade em todo o mundo. A melhora na compreensão e abordagem da sepse demonstrou que antibioticoterapia é apenas um arsenal de seu universo terapêutico. Acumulam-se evidências que reforçam o impacto do diagnóstico e intervenções precoces no desfecho dessa síndrome. No entanto, muitos pacientes que têm o diagnóstico de sepse nas emergências têm o tratamento iniciado somente após a admissão na UTI. A superlotação das emergências e o déficit relativo de leitos de terapia intensiva não raro resultam na perda de horas muito preciosas para a recuperação dos pacientes. Alguns estudos apontam o impacto desfavorável do tempo de demora do acesso a UTI no desfecho dos pacientes. Outros trabalhos não confirmam esses resultados.

1.1. OBJETIVO:

O objetivo do nosso estudo foi avaliar a associação do tempo de espera nas emergências por leito de UTI (Tesp) com a morbimortalidade de pacientes sépticos.

2. DESENVOLVIMENTO:

2.1 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1.1. SEPSE

Apesar dos recentes avanços tecnológicos, sepse e suas manifestações mais graves (choque séptico e disfunção de múltiplos órgãos) representam a principal causa de morte nas UTIs não-coronarianas. Estima-se, em todo mundo, cerca de 18 milhões de casos de sepse grave anualmente, sendo em torno de 750.000 nos EUA. É a décima causa mais freqüente de morte nos Estados Unidos, resultando em 200.000 mortes/ano. Estima-se que dentre os pacientes internados em UTI, cerca de 20 a 25% apresentarão sepse grave ou choque séptico em algum momento da internação, com mortalidade hospitalar variando entre 30 a 60% (1). No Brasil apesar da escassez de dados oficiais sobre prevalência, a partir do estudo Sepse Brasil observou-se que 16,7% dos pacientes internados em UTIs têm sepse com letalidade média de 46,6%, sendo que para a sepse grave 34,4% e para o choque séptico 65,3%. Ademais, constatou-se mortalidade maior nos homens por sepse nas UTIs brasileiras (57,7% vs 44,3%) (2).

Os termos infecção e sepse, embora utilizados de forma independente, implicam em complexa relação de causa e efeito. Infecção está relacionada à presença de agente agressor (bactérias, vírus, fungos, protozoários ou parasitas), em localização específica (tecido, fluido corporal ou cavidade), normalmente estéril. Enquanto, o termo sepse refere-se às conseqüentes manifestações sistêmicas no hospedeiro, ou seja, a reação inflamatória desencadeada frente à infecção grave.

A definição dessa síndrome vem sendo objeto de veementes discussões desde a reunião de consenso das sociedades americanas do Tórax e de Terapia Intensiva (3) ocorrida em 1991, fundamental para uniformização de conceitos e análise comparativa dos vários estudos epidemiológicos. Considerando que a sepse pode apresentar-se em distintas situações clínicas dentro de um espectro evolutivo de gravidade da mesma condição fisiopatológica, a referida reunião de consenso estabeleceu o conceito de sepse como resposta inflamatória sistêmica decorrente de

processo infeccioso comprovado. Logo, consideramos que todo quadro de sepse trata-se de processo infeccioso, mas nem toda infecção cursa com sepse (Figura 1).

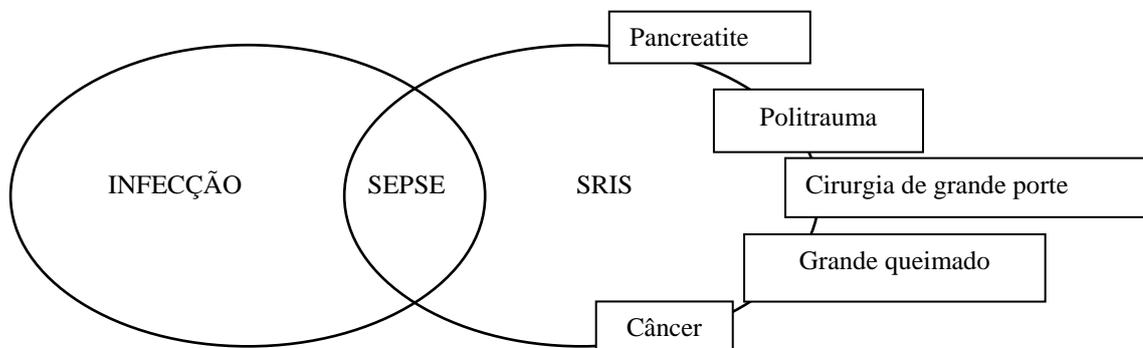


Figura 1. Definição de Sepse: presença de SRIS (Síndrome de Resposta Inflamatória Sistêmica) no contexto de infecção com agente etiológico isolado ou não. A SRIS pode ocorrer em outras situações, que por sua vez, também podem complicar com infecção e sepse, somando-se etiologias inflamatórias, agravando o quadro clínico e elevando a morbi-mortalidade.

A presença do conjunto de manifestações clínico-laboratoriais da SIRS (Síndrome de Resposta Inflamatória Sistêmica), ficou definida como a presença ao menos 2 dos critérios descritos abaixo (Tabela 1) (3).

Tabela 1 - Definição de SRIS (Síndrome de Resposta Inflamatória Sistêmica): presença de 2 ou mais dos seguintes critérios

Parâmetro	Critério
Temperatura corporal	>38°C ou <36°C
Frequência cardíaca	> 90 bpm
Frequência respiratória	> 20 ipm ou PaCO ₂ <32 mmHg
Leucócitos	>12.000, <4.000 ou >10% formas jovens

PaCO₂: pressão parcial de dióxido de carbono dissolvido no sangue arterial.

Ainda, a sepse pode se apresentar em duas diferentes situações conforme sua gravidade e obviamente, pior prognóstico: sepse grave, quando associada a manifestações de hipoperfusão tecidual e disfunção orgânica - como acidose láctica, oligúria, alteração do nível de consciência ou hipotensão arterial com pressão sistólica abaixo de 90 mmHg, responsiva a volume (sem a necessidade de agentes vasopressores); e o choque séptico nas situações em que a hipotensão ou hipoperfusão induzida pela sepse apresenta-se refratária à reanimação volêmica adequada, exigindo a infusão de agentes vasopressores. Diante dessa nova

proposta conceitual, o termo septicemia foi abandonado, embora ainda seja encontrado na literatura médica.

Não obstante tenha utilizado a definição de septicemia, dados do Centers for Disease Control (CDC) de 1990 apontaram para 450.000 casos de sepse por ano nos Estados Unidos com mais de 100.000 mortes (4). Dados mais recentes sobre incidência de sepse nos Estados Unidos são oriundos de um novo relatório do CDC (5) e de um grande estudo epidemiológico conduzido por Angus e cols (6). O relatório do CDC referente ao ano de 2000 apontou a sepse como a 10ª causa de morte, sendo responsável por 1,3% das mortes naquele ano. No estudo de Angus, os autores estimaram em 750.000 novos casos, a cada ano, com taxa de mortalidade entre 35 e 50%, o que representaria 200 a 300.000 mortes por sepse grave e choque séptico. O estudo de Angus (6) foi baseado em análise retrospectiva de 6.621.559 admissões hospitalares em 7 estados americanos (aproximadamente 25% da população). Os autores utilizaram a classificação do CID-9 para identificar pacientes com sepse e disfunção orgânica, verificando posteriormente se os mesmos pacientes preenchiam os critérios da reunião de consenso das sociedades americanas do tórax e de terapia intensiva. Nessa amostra populacional, os autores identificaram 192.980 casos de sepse grave durante o ano de 1995. Após ajustes para idade e sexo, poder-se-ia afirmar que incidência anual de sepse grave naquele país é de 3,0 casos por 1000 habitantes ou 2,6 casos por 100 altas hospitalares. Outro dado interessante desse estudo é o fato de cerca de 55% dos pacientes com sepse grave apresentarem alguma comorbidade. Metade dos pacientes com sepse grave identificados recebeu, em algum momento de suas hospitalizações, cuidados intensivos. A taxa de mortalidade global foi de 28,6% e apresentava relação quase linear com a idade (10% em crianças e 38,4% nos adultos \geq 85 anos). Os autores destacaram ainda os custos relacionados ao paciente com sepse grave. Cerca de 22.000 dólares eram gastos por paciente, sendo que os não-sobreviventes despendiam maiores recursos, em torno de 26.000 dólares. Pacientes internados em terapia intensiva alcançavam cifras superiores - cerca de 30.000 dólares. Por fim, houve uma alarmante projeção. Assumindo um crescimento anual de casos por ano de 1,5%, chegaríamos naquele país, a 934.000 novos casos em 2010 e de 1.110.000 casos no ano de 2020.

Destacamos o estudo epidemiológico latino-americano de Leon-Rosales e cols (2000) (7), no qual envolveram 254 UTIs mexicanas para viabilizar estudo

transversal de uma dia de prevalência de infecção em UTI. Um total de 895 pacientes foram incluídos no estudo, dos quais 521 (58,2%) estavam infectados. O estudo não classificou os pacientes de acordo com o consenso⁶⁴, portanto não relata a taxa de prevalência de sepse grave e choque séptico. A taxa de mortalidade para os pacientes com infecção adquirida na UTI foi de 2,5% com tempo de acompanhamento máximo de 6 semanas. A mortalidade global da população estudada ficou em 22,5%.

No Brasil, três estudos merecem destaque: o BASES (2004), o Sepse Brasil (2006) e o COSTS (2008). O Brazilian Sepsis Epidemiological Study (BASES) (8) trata-se de resultados preliminares de coorte prospectiva de 8 meses em 5 diferentes UTIs mistas, público e privadas de 2 regiões brasileiras (sul e sudeste). Nesse período, foram acompanhadas 1383 admissões, das quais foram selecionados 415 (24,5%) pacientes com sepse. A mortalidade global em 28 dias observada foi de 21,8%. A taxa de mortalidade entre os pacientes com SRIS, sepse, sepse severa e choque séptico foi respectivamente de 24,3%, 34,7%, 47,3% e 52,2%. Os pacientes com SRIS não-séptica apresentaram mortalidade de 11,3%.

O segundo (Sepse Brasil) (9), coorte mais robusta, envolveu 75 UTIs de 65 hospitais de todo país, incluindo 3128 pacientes internados no mês de setembro de 2003. Foram identificados 521 (16,7%) com sepse, idade média de 61,7 anos e mortalidade global em 28 dias foi de 46,6%. A mortalidade por sepse, sepse grave e choque séptico foi respectivamente de 16,7%, 34,4% e 65,3%. Outro achado muito relevante foi a maior prevalência dos bacilos gram negativos (40,1%). Os cocos gram positivos foram identificados em 32,8% dos casos e infecções fúngicas em 5%.

Finalmente, o estudo multicêntrico observacional COSTS (10), único a incluir avaliação de custos, envolveu 21 UTIs brasileiras de hospitais privados e públicos de outubro de 2003 a março de 2004. Identificou nesse período 524 pacientes sépticos, com média de idade de 61,1 anos. A mortalidade global observada foi de 43,8%. A mediana de custo total por tratamento de sepse foi de \$US 9.632,00, enquanto a mediana de custo diário foi de \$US 934,00, sendo significativamente maior em não-sobreviventes. A média de internação foi de 10 dias e a mortalidade foi maior nos hospitais públicos (49,1% vs 36,7%).

2.1.2. DISFUNÇÃO DE MÚLTIPLOS ÓRGÃOS

A causa mais comum de morte em pacientes com sepse é a disfunção de múltiplos órgãos (DMO), conseqüente à progressão da doença, caracterizada pela deterioração aguda da função de dois ou mais órgãos. Sua compreensão fisiopatológica permanece um desafio para pesquisas clínicas e de áreas básicas. Do ponto de vista histopatológico, mesmo nos casos fatais de sepse e choque séptico, os achados incluem áreas focais de necrose e apoptose. Interessante o fato de raramente ser observada perda expressiva de parênquima, o que reforça o conceito de perda funcional maior que perda anatômica. Os órgãos habitualmente envolvidos são pulmões, rins, cardiovascular e fígado. Coagulopatia, entendendo por ativação de fatores pró e anti-coagulantes, parece ser o denominador comum de todo o processo microvascular que embasa fisiopatologicamente a DMO. Outro órgão comumente envolvido é o sistema nervoso central, designado como *encefalopatia séptica*, de real prevalência inexata, em função da frequente sedação de pacientes sépticos (11).

Após interação da bactéria (ou outro microrganismo) com a célula do hospedeiro, inicia-se uma série de eventos destinados a debelar o processo infeccioso. Ao se considerar uma infecção por gram negativos, a resposta inflamatória se inicia após a interação do LPS (endotoxina) com a proteína ligadora do LPS (*LBP*, do inglês *LPS binding protein*). Este complexo liga-se ao receptor de membrana do monócito/macrófago denominado CD14. Este receptor (CD14) não possui porção intracelular, tornando impossível a ativação celular. Com a descoberta dos receptores *Toll-like*, pôde-se entender como o complexo LPS-LBP-CD14 ativa a célula. Este receptor *Toll-like* ativa uma série de eventos intracelulares que culmina com a ativação do NFκB e, por conseqüência, ativação de genes relacionados à produção de citocinas (12).

Seguindo este processo de interação entre bactéria e células do hospedeiro, ocorre uma coordenada e sistêmica reação inflamatória envolvendo componentes humorais e celulares. Como destacado, as células monocitárias desempenham importante papel inicial ao liberar de forma parácrina e endócrina muitos mediadores inflamatórios, especialmente IL-1, IL-6 e TNF e, na seqüência, IL-12, IL-15 e IL-18. Estes mediadores são liberados durante os primeiros (30-90 min) minutos após a exposição ao LPS e, por sua vez, ativam um segundo nível de moléculas, incluindo

outras citocinas, mediadores lipídicos, espécies reativas de oxigênio e moléculas de adesão que promovem a migração de células inflamatórias (polimorfonucleares) para diversos tecidos (12). Um dos processos mais conhecidos e mais participativo no dano tecidual induzido pela resposta inflamatória é a *migração neutrofílica*. Tomando como exemplo a lesão pulmonar, a migração neutrofílica é induzida por quimiocinas, a partir da vasculatura dos pulmões para dentro dos alvéolos, envolvendo a ultrapassagem dos neutrófilos através do endotélio, da matriz intersticial e das junções celulares que unem o epitélio alveolar. Assim, os neutrófilos podem danificar o mecanismo de depuração alveolar e, desta forma, preencher os alvéolos com fluidos em condições caracterizadas como inflamação pulmonar ou lesão pulmonar aguda, comprometendo a troca de gases, sobretudo o oxigênio (menos solúvel que o CO₂) (13).

Outro processo fisiopatológico partícipe da resposta inflamatória e bastante explorado é a *apoptose* ou “morte celular programada”. Na sepse, a apoptose dos neutrófilos, por exemplo, pode ser desencadeada através de receptores celulares de superfície e pela liberação do citocromo c pela mitocôndria. Esses processos são estreitamente regulados por inibidores de apoptose e caspases. Caspases, por sua vez, possuem ação pró e antiapoptótica e, portanto, intervenções terapêuticas sobre elas alterariam a resposta inflamatória. Neutrófilos são também fonte importante de citocinas pró-inflamatórias, principalmente do fator de necrose tumoral e interleucina-1. Em paralelo, ocorre a expressão de citocinas anti-inflamatórias, como a interleucina-10, no sentido de modular os efeitos relacionados à ativação neutrofílica. O papel da IL-10 é realmente importante uma vez que dados recentes demonstram que camundongos sépticos, geneticamente incapazes de gerar IL-10, apresentam letalidade maior que os controles (13). Disfunção (ativação) endotelial – vários estudos têm demonstrado como a resposta inflamatória sistêmica leva à disfunção endotelial, incluindo as alterações na adesividade celular, na coagulação e na regulação do tônus vasomotor. Alguns estudos *in vivo*, utilizando técnicas intravital, têm sugerido que a densidade de capilares perfundidos está alterada na sepse, de tal sorte que algumas unidades microvasculares estão hiperperfundidas, possivelmente levando a *shunt*, enquanto que outras unidades estão hipoperfundidas (ou mesmo sem fluxo) devido à presença de agregados de hemácias e/ou leucócitos. Outros estudos, contudo, sugerem que a disfunção orgânica secundária a sepse pode ocorrer mesmo na ausência de alterações da

perfusão microvascular. Ainda se debate a exata participação das alterações perfusionais microcirculatórias, levando diretamente à disfunção de múltiplos órgãos. Embora, hoje se possam visualizar unidades microvasculares sendo hiper e hipoperfundidas, a correlação desses distúrbios de fluxo tecidual com a gênese ou perpetuação da disfunção orgânica vem perdendo força. Vários pesquisadores contestam veementemente que só as anormalidades microcirculatórias sejam responsáveis pelo desarranjo fisiológico celular e estes mesmos autores advogam que a disfunção mitocondrial seja o principal responsável para este distúrbio fisiológico.

O comprometimento da formação de energia e a resultante inadequação do metabolismo celular configuram-se, portanto, entre as noções fisiopatológicas mais relevantes e atuais que procuram elucidar os mecanismos de disfunção celular envolvido no fenômeno de DMO induzida pela sepse, envolvendo tanto oferta e captação, quanto aproveitamento do oxigênio (11).

Do ponto de vista fisiológico, a adenosina trifosfato (ATP) é a fonte energética para a manutenção do metabolismo celular. A energia liberada a partir da reação de hidrólise do ATP, isto é, adenosina difosfato (ADP) + fósforo inorgânico (Pi) + íon hidrogênio (H⁺), é utilizada como fonte energética para vários processos metabólicos, incluindo transporte ativo, em nível de membrana celular, e síntese/degradação proteica. Na maioria das células, a produção de ATP ocorre, primariamente, na mitocôndria, através do processo denominado fosforilação oxidativa. Neste processo, equivalentes redutores, principalmente as formas reduzidas da nicotinamida adenina dinucleotídeo (NADH) e flavina adenina dinucleotídeo (FADH₂), são oxidadas pela molécula de oxigênio em suas formas oxidadas (i.e., NAD⁺ e FAD, respectivamente). A energia liberada por este processo é utilizada para criar gradiente iônico através da membrana mitocondrial. À medida que os prótons se movimentam neste gradiente, através de um complexo enzimático especializado (F₀F₁ATPase), a energia armazenada neste gradiente, como potencial eletroquímico, é liberada e acoplada para a formação de ATP a partir do ADP, Pi, e H⁺. Os equivalentes redutores, NADH e FADH₂, são gerados a partir do catabolismo de fontes energéticas produzidas durante glicólise anaeróbica, oxidação de gorduras e b-oxidação da acetil-coenzima A, no ciclo do ácido tricarboxílico (Ciclo de Krebs).

O perfeito funcionamento destes aparatos celulares depende invariavelmente da disponibilidade de oxigênio. Contudo, a geração de ATP, em nível mitocondrial, depende de muitos outros fatores, tais como, da disponibilidade de quantidades catalíticas de NADH/NAD⁺, da integridade de vários sistemas enzimáticos que transportam elétrons e da manutenção de gradiente protônico através da membrana mitocondrial. Assim, o metabolismo energético pode ser interrompido ou pela *menor disponibilidade de oxigênio às células* ou por *alteração intrínseca do funcionamento da mitocôndria (disfunção mitocondrial)*.

Diminuição da Disponibilidade de Oxigênio Tecidual - Os mamíferos, incluindo os seres humanos, são organismos aeróbios estritos. Assim, não sobrevivem em regime de falta de oxigênio, além de curto período de tempo. Muito se tem discutido a respeito do papel da diminuição da disponibilidade de oxigênios às células na fisiopatologia da sepse, na ausência de instabilidade hemodinâmica - diminuição da oferta de O₂ (DO₂) por hipotensão e queda do débito cardíaco (11, 15). Vários mecanismos contribuem para a queda da tensão de oxigênio em nível tecidual durante o processo séptico, sendo 4 os principais envolvidos na hipóxia tecidual:

- a) hipotensão com queda da perfusão e/ou do débito cardíaco;
- b) redistribuição do fluxo sangüíneo tecidual;
- c) shunt periférico;
- d) trombose difusa na microcirculação.

a) Hipotensão arterial e queda do débito cardíaco com repercussão hemodinâmica (hipoperfusão) – vários modelos experimentais descrevem que, após a infusão de bactérias e/ou LPS na corrente sangüínea, há queda significativa da pressão arterial e do débito cardíaco. A hipotensão arterial é resultado da combinação de vasodilatação periférica e da síndrome de extravasamento vascular (*leak capillary syndrome*) (14). Vale ressaltar que além da hipovolemia, absoluta ou relativa, que contribui para queda do débito cardíaco, existe alteração da função do músculo cardíaco, resultando em depressão miocárdica (16).

Estas alterações hemodinâmicas combinadas induzem importante queda do transporte e da oferta de oxigênio aos tecidos, caracterizando o que se conhece por *hipóxia estagnante*. A descrição clássica de elevado débito cardíaco nos quadros sépticos só ocorre após reposição volêmica, gerando, nestas circunstâncias, um

estado de hiperfluxo. Os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na intensa vasodilatação periférica são: a) ativação da óxido nítrico sintetase induzida, b) diminuição da atividade do hormônio vasopressina e c) ativação dos canais de K⁺ATP sensíveis na membrana celular do músculo liso vascular. A combinação destes processos promove intensa vasoplegia, responsável pela diminuição do poder vasoconstritor das catecolaminas. O óxido nítrico, ao ativar a guanilato ciclase solúvel, gerando GMPc, causa defosforilação da miosina e, desta forma, vasodilatação. Além disso, síntese de óxido nítrico e acidose metabólica ativam os canais de K⁺ (potássio) na membrana plasmática da célula muscular lisa. Resulta deste processo um estado de hiperpolarização da membrana que impede a ação do cálcio no processo de vasoconstrição mediado por noradrenalina e angiotensina II. Como consequência, além de induzir vasodilatação, o mecanismo contra-regulador que seria a vasoconstrição mediada por essas substâncias está diminuído. Surpreendentemente, os níveis plasmáticos de vasopressina estão baixos, mesmo na presença de hipotensão. Isso se deve à liberação excessiva de vasopressina nas fases iniciais do choque, com posterior depleção (Figura 2) (14).

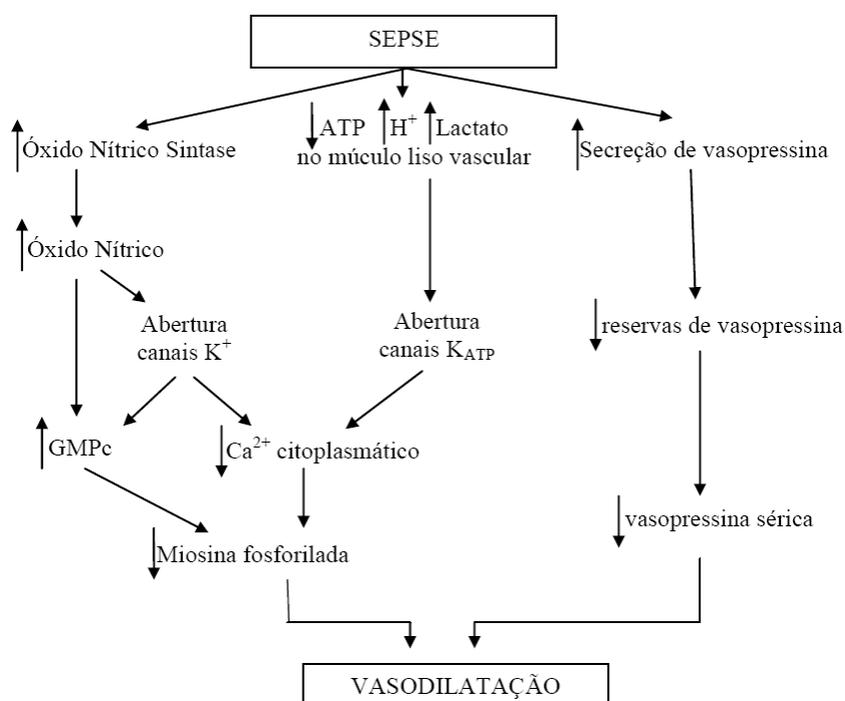


Figura 2 Mecanismos fisiopatológicos de vasodilatação na sepse.

O extravasamento capilar se dá pela ação de substâncias proteolíticas agindo sobre as pontes celulares que unem as células endoteliais. Inúmeras substâncias são responsáveis por essa quebra nas pontes celulares, incluindo elastase neutrofílica, IL-2, espécies reativas de oxigênio, proteínas do complemento entre outras. Recentes estudos incluem apoptose endotelial como um mecanismo adicional de lesão (17). A síndrome do extravasamento capilar ocorre, em sua forma mais grave, em doenças virais hemorrágicas, em pacientes com câncer tratados com IL-2 e na meningocemia. A intensidade das alterações fisiopatológicas depende da lesão endotelial e do grau de permeabilidade capilar. Essas alterações agravam a hipovolemia observada em pacientes sépticos.

Por fim, depressão miocárdica que tem sido exaustivamente relatada em vários estudos experimentais e clínicos. Caracterizada como perda parcial da função sistólica e com conseqüente diminuição da fração de ejeção do ventrículo esquerdo, a depressão miocárdica é o resultado de dois mecanismos fisiopatológicos básicos: a) presença de substâncias depressoras na corrente sanguínea, como TNF e IL-1b e óxido nítrico, o qual, em parte, é secundário à expressão das próprias citocinas; b) miosite com perda de massa miocárdica. Hipoperfusão miocárdica poderia ser um terceiro mecanismo, mas sua participação como mecanismo fisiopatológico importante é improvável em seres humanos com sepse (16).

b) Redistribuição do fluxo sanguíneo tecidual – a distribuição do fluxo sanguíneo é orientada pela demanda metabólica tecidual. Em repouso, a regulação do fluxo sanguíneo ocorre em nível de arteríolas distais, as quais primariamente regulam esse fluxo dentro dos tecidos. Contudo, sabe-se que a vasodilatação de um único nível da árvore arteriolar não pode ser isoladamente responsável pelo aumento do fluxo observado, por exemplo, na hiperemia reacional. Na verdade, a regulação do fluxo sanguíneo ocorre em diversos níveis desde o leito capilar englobando toda a árvore arteriolar incluindo os vasos de resistência. Como mencionado anteriormente, a demanda metabólica direciona o fluxo sanguíneo através, provavelmente, de sensores de oxigênio espalhados pelos tecidos e na parede vascular. À medida que o oxigênio se libera da hemoglobina, uma substância vasodilatadora (nitrosotiol de baixo peso molecular ou mesmo o ATP extracelular) é liberada da hemácia, o qual age diretamente nas arteríolas modulando a oferta de oxigênio tecidual (18). Na sepse, há importantes alterações no tônus vascular e na

densidade de capilares abertos proporcional à demanda metabólica. Do ponto de vista de orientação do fluxo, existe uma perda importante da modulação do tônus vascular, restringindo a capacidade das arteríolas em direcionar o fluxo, principalmente por perda da capacidade de vasoconstrição (ver acima os mecanismos que induzem vasodilatação). Este fenômeno explica, em parte, a observação concomitante de áreas de hipo e de hiperperfusão tecidual. Vários estudos apontam para a presença desta distribuição irregular de fluxo sanguíneo em pacientes com choque séptico e mesmo pela resposta desigual à infusão de catecolaminas (19, 20). No entanto, um dos principais impedimentos à utilização de oxigênio ocorre em nível microcirculatório, onde a distribuição espacial dos capilares é absolutamente irregular.

c) Shunt periférico – a passagem de oxigênio do lado arterial para o venoso ocorre de forma fisiológica, mas sempre obedecendo a um norte metabólico. Ou seja, a parcela de oxigênio utilizada respeita as necessidades metabólicas e o restante ganha o leito venoso. Na sepse ocorre perda parcial desse mecanismo promovendo o conhecido shunt tecidual. Em outras palavras, quantidades expressivas de oxigênio que deveriam ser incorporadas à cadeia respiratória não atingem ou não são utilizadas pela mitocôndria. Atualmente, várias técnicas estão disponíveis para se avaliar a microcirculação e a real utilização celular do oxigênio, incluindo técnicas de espectroscopia óptica, como a espectroscopia de absorção para análise da saturação da hemoglobina, a fluorescência para NAD reduzida na avaliação da bioenergética mitocondrial tecidual e fosforescência do paládio-porfirina para análise do PO₂ microvascular. Estudos utilizando videofluorescência para NAD têm demonstrado que existem, no mesmo tecido, áreas de hipóxia permeando áreas de oxigenação tecidual normal. Estas técnicas têm evidenciado distintos gradientes de PO₂ entre a microvasculatura e sangue venoso durante hemorragia e endotoxemia, sendo que o maior gradiente é observado na sepse. A principal hipótese gerada a partir destes dados é que o gradiente se forma pelo surgimento ou agravamento do shunt tecidual ou microcirculatório presente na sepse (21).

d) Trombose difusa na microcirculação – a ativação endotelial secundária à exposição destas células à endotoxina e citocinas inflamatórias, acarreta expressão

do fator tecidual na membrana tanto de monócitos circulantes quanto em células endoteliais. A ligação deste fator tecidual ao fator VIIa, desencadeia a cascata de coagulação responsável, na sepse, pela formação de trombos na microcirculação e, por consequência, diminuição do aporte de oxigênio tecidual. Soma-se a este processo, diminuição da atividade fibrinolítica uma vez que há maior expressão de fatores de inibição da fibrinólise. Vários modelos animais e clínicos corroboram o fato de que microtrombose difusa secundária à ativação endotelial está presente em pacientes sépticos e contribui, sobremaneira, para diminuição da disponibilidade de oxigênio em nível tecidual por isquemia (22).

Disfunção mitocondrial - Mesmo que a disponibilidade de oxigênio não estivesse comprometida, existem várias evidências na literatura que apontam para disfunção mitocondrial como provavelmente o principal mecanismo fisiopatológico da disfunção celular e, por conseguinte, da disfunção orgânica (23). Uma fonte potencial de disfunção mitocondrial deve ser a abertura de um poro inespecífico na membrana mitocondrial. Este poro de transição da permeabilidade mitocondrial (MPTP, do inglês *mitochondrial permeability transition pore*) está, habitualmente, fechado. Contudo, sob certas condições, como períodos de isquemia-reperfusão ou exposição celular a toxinas, os MPTP abrem, levando à dissipação do gradiente protônico mitocondrial ("despolarização mitocondrial"), resultando em comprometimento funcional da organela, ou seja, em bloqueio da síntese de ATP. Embora os MPTP tenham sido descritos muitos anos atrás, os principais avanços no entendimento de seu verdadeiro papel foram feitos somente após a descoberta que concentrações submicromolares de ciclosporina inibem a abertura desses poros. A abertura dos MPTP tem sido implicada em várias formas de disfunção orgânica, incluindo a disfunção hepatocitária secundária à exposição ao fator de necrose tumoral, a lesão miocárdica pósreperfusão, e lesão neuronal induzida por deprivação de glicose ou oxigênio. Estudos experimentais indicam que a abertura dos MPTP pode ser bloqueada por análogos da ciclosporina desprovidos de efeitos imunossupressivos. Mesmo drogas não relacionadas à ciclosporina, como o carvedilol, podem atuar bloqueando a abertura dos MPTP. Bloqueio farmacológico dos MPTP pode, assim, torna-se uma estratégia terapêutica viável para pacientes gravemente enfermos (23).

Outra causa potencial de *hipóxia citopática* (58) (*intrinsic derangement in cellular respiration*) é a ativação da enzima poli(ADP-ribose) polimerase (PARP) – também denominada de poli(ADP-ribose) sintetase. Sob condições normais, PARP está relativamente inativa nas células. Contudo, a PARP é ativada pela presença de fragmentos de DNA nuclear, os quais podem ser induzidos por vários oxidantes endogenamente gerados, tais como peroxinitrito (ONOO-) e peróxido de hidrogênio (H₂O₂). O substrato natural para PARP é NAD⁺. Quando ativado, PARP cliva o NAD⁺ em ADP-ribose e nicotinamida. PARP, então, se liga de forma covalente às unidades de ADP-ribose a várias proteínas nucleares, formando um homopolímero ramificado, a poli-ADPribose. Simultaneamente, poli-ADP-ribose é degradada por várias enzimas nucleares, especialmente a poli-ADP-ribose glicoidrolase. Assim, a ação combinada da PARP e da poli-ADP-ribose glicoidrolase torna-se o equivalente bioquímico de uma "NADase." Uma das consequências da ativação da PARP é a depleção dos níveis celulares de NAD e, desta forma, gerar uma "crise energética" celular. Inibição farmacológica da PARP tem sido demonstrada ser benéfica em modelos experimentais de sepse e/ou disfunção de múltiplos órgãos. Atualmente, potentes inibidores da PARP podem representar importante estratégia terapêutica e preventiva para disfunção orgânica em pacientes grave e agudamente enfermos(23). Outro mecanismo fisiopatológico proposto é a lesão celular pós-isquemia que pode levar à disfunção mitocondrial mesmo após a oxigenação tecidual ter sido restabelecida. Este fenômeno, presente desde a instalação do quadro séptico, se repete a cada instabilidade hemodinâmica e seu posterior tratamento. Por exemplo, a respiração celular de túbulos renais submetidos à hipóxia tecidual está inibida durante a reoxigenação, basicamente pela disfunção do complexo enzimático mitocondrial, denominado, complexo I. Depleção de ATP dentro da mitocôndria pode contribuir para o dano irreversível da organela durante episódios de isquemia tecidual e hipóxia celular. Em consonância com esses achados, manobras farmacológicas para (pelo menos em parte) preservar o conteúdo de ATP durante hipóxia, pode promover a recuperação celular durante reoxigenação. Os dados expostos reforçam o conceito atual que a mitocôndria desempenha papel extremamente importante na fisiologia celular em outros planos que não somente aqueles relacionados à função dessas organelas como produtoras de ATP. Por exemplo, durante hipóxia a mitocôndria tende a "perder" parcialmente as formas reduzidas de oxigênio molecular, bastante conhecidas como "radicais livres", e estes

potentes oxidantes podem iniciar a via da transdução de sinais pró-inflamatórios, incluindo a ativação do fator nuclear de transcrição κ (NF κ b), importante na regulação da expressão do fator de necrose tumoral. Alguns autores compartilham a hipótese da *hipóxia citopática* representar um processo adaptativo de “hibernação” no qual a célula reduz sua demanda de energia o que permite ganho de tempo para reparação orgânica (24).

A introdução do termo Síndrome da Disfunção de Múltiplos Órgãos (SDMO) reflete a percepção de disfunção orgânica com amplo espectro de possibilidades clínicas - desde disfunções subclínicas até falência irreversível da função orgânica. Além do que, a identificação e seguimento evolutivo desta síndrome implica importante aspecto prognóstico, visto ser a principal causa de morte para pacientes internados em UTI. A estimativa de sua prevalência varia dependendo da população estudada e dos critérios utilizados para definir a síndrome. Nos Estados Unidos, a prevalência da SDMO é de 15% levando-se em conta todas as admissões na UTI, e é responsável por até 80% das mortes dentro da UTI, e resulta num custo de mais de 100.000 dólares por paciente ou 500.000 dólares por sobrevivente. Uma das grandes discussões a cerca do tema envolve a definição ou os melhores descritores de cada disfunção orgânica.

Em função de sua relevância no tratamento e avaliação prognóstica, vários sistemas têm sido propostos para avaliar disfunção orgânica desde a descrição de Fry e cols (25). Estes modelos conferem pesos diferentes e utilizam distintos descritores para cada disfunção orgânica. Destacamos modelo aceito mundialmente, aplicado em nosso estudo, desenvolvido por Vicent e cols (1996) (26) - o escore *Sepsis-related Organ Failure Assessment* (SOFA) – desenhado para acompanhamento “à beira do leito” da evolução da SDMO (síndrome de disfunção de múltiplos órgãos) relacionada à sepse. Utiliza um sistema simplificado que possibilita a monitoração dos sistemas orgânicos diariamente, durante a evolução da doença crítica. Uma característica peculiar deste sistema é que considera a utilização de drogas vasoativas na normalização das variáveis cardiovasculares, traduzindo melhor a situação do paciente. Esse escore avalia quantitativamente o grau de disfunção de vários sistemas ao longo do processo séptico, possibilitando a avaliação de morbidade em pacientes críticos em UTI. De aplicação diária, pontua de 1 a 4 níveis de disfunção relacionadas a seis órgãos e sistemas: neurológico, respiratório, circulatório, hematológico, renal e hepático (Tab. 2). Desde que foi

introduzido, tem sido utilizado como preditor de mortalidade, embora não tenha sido desenvolvido para esse objetivo.

Tabela 2 - Escore SOFA (Sepses-related Organ Failure Assessment) - critérios de pontuação

Escore SOFA	Critério	0	1	2	3	4
Respiratório	Relação PaO ₂ /fiO ₂	>400	<400	<300	<200	<100
Coagulação	Plaquetas (x10 ³)	>150	<150	<100	<50	<20
Hepático	Bilirrubina (mg/dl)	<1,2	1,2-1,9	2,0-5,9	6-11,9	>12
Cardiovascular	Hipotensão	Não	PAM<70	Dopa ≤5 ou Dobuta	Dopa >5 ou Nora ≤0,1	Dopa >15 ou Nora >0,1
Neurológico	Escala de Coma de Glasgow	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal	Creat (mg/dl) ou diurese (ml/dia)	<1,2	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9 ou <500	>5 ou <200

PaO₂/fiO₂ = índice de oxigenação – relação entre a pressão parcial de oxigênio e a fração inspirada de oxigênio. Creat = creatinina, Dopa = dopamina, Nora = noradrenalina, Dobuta = dobutamina, PAM = pressão arterial média.

2.1.3. ABORDAGEM TERAPÊUTICA PRECOCE

O acúmulo de evidências correlacionando a progressão de disfunções orgânicas - o papel da hipóxia e morte celular programada (apoptose) - com aumento da mortalidade na sepse impacta na abordagem terapêutica da sepse: a disfunção metabólica hipoxêmica, se não tratada rápida e adequadamente, compromete o desfecho do paciente, independente da prescrição correta de antibióticos.

Nesse tópico, torna-se mandatório destacar o trabalho de Rivers e cols (2001) (27), “divisor de águas” na abordagem dos pacientes sépticos: selecionaram 263 pacientes com sepse severa ou choque séptico, randomizados e tratados nas primeiras 6 horas na sala de emergência, divididos em dois modelos de intervenção hemodinâmica. O protocolo padrão envolveu 133 pacientes que receberam fluidos venosos e vasopressores guiado por meta de pressão venosa central (PVC), pressão arterial (PAM) e débito urinário. Ou seja, modelo usual de ressuscitação hemodinâmica baseado em variáveis de “macrocirculação”. No outro grupo, com 130 pacientes, além da abordagem padrão, acrescentaram, além dos alvos terapêuticos citados, uma variável de “microcirculação” – a saturação venosa central (SvcO₂). Ou seja, o sangue coletado por cateter venoso central da veia cava superior em sua junção com o átrio direito, que reflete o retorno venoso sistêmico, sendo reconhecido como marcador da relação oferta/consumo sistêmico de oxigênio (DO₂/VO₂). Basicamente, quanto menor a oferta de oxigênio, maior sua extração do leito arterial e, por conseguinte, menor a saturação de oxigênio do retorno venoso. Na subpopulação de pacientes que permaneciam com SvcO₂ baixa (<70%), mesmo com PVC e PAM adequadas após reposição volêmica com ou sem vasopressores, prosseguia-se a ressuscitação, visando corrigir essa situação de “hipóxia tecidual oculta”. Infundia-se concentrado de hemáceas no caso de hematócrito <30%), e finalmente, no caso de persistência abaixo do limite do marcador metabólico (SvcO₂), infusão de dobutamina – droga inotrópica utilizada para elevar o débito cardíaco e, conseqüentemente, a oferta de O₂ (DO₂). O resultado mais expressivo foi o impacto na mortalidade hospitalar, favorável ao grupo de abordagem microcirculatória - 30,5% vs 46,5% (p=0,009). Embora, permita observações quanto à sequência de estratégias de ressuscitação, esse estudo deixou incontestes dois aspectos: primeiro, a importância da precocidade de diagnóstico e intervenções

terapêuticas; segundo, a necessidade de monitoração de marcadores de microcirculação (lactato, saturação venosa central ou mista, e bicarbonato), pela possibilidade de “choque oculto” - ou seja, grupo de pacientes que, mesmo com as variáveis pressóricas (PAM, PVC) e débito cardíaco nos intervalos de normalidade, permanecem em regime de hipóxia tecidual detectável por marcadores de microcirculação.

Considerando a importância dessa patologia, o Forum Internacional de Sepsis realizado em Barcelona em 2004, já revisto em 2008 e 2012, reuniu as maiores autoridades mundiais no assunto, sendo revisto as principais evidências sobre o assunto e inaugurando a Campanha Internacional de Sobrevivência da Sepsis (*Surviving Sepsis Campaign*). Foi ponderada a abrangência, gravidade, custo e relevância dessa patologia; e definidos *bundles* ou as intervenções clínicas de melhores evidências que aplicadas em conjunto (em “feixe”) são mais eficientes que isoladas. Estabeleceram pacotes de intervenções das primeiras 6h de sepsis (ressuscitação) e das próximas 24h (manejo) (33). Acumulam-se evidências que apontam impacto favorável no desfecho de sepsis com a aplicação dessas diretrizes no tempo hábil recomendado, o que nem sempre se demonstrou possível sua reprodução nas emergências.

2.2. METODOLOGIA:

Realizamos um estudo retrospectivo analítico transversal, com a população de pacientes atendidos nas emergências da Rede Pública do DF em 2016, com solicitação de internação em UTI. Selecionamos aleatoriamente os pacientes dos meses de Setembro e Dezembro de 2016, internados nos leitos de Box de Emergência de toda rede hospitalar da SES-DF. A pesquisa retrospectiva dos dados foi feita a partir do Prontuário Eletrônico Track-Care, em uso na SES-DF. Excluimos pacientes vítimas de trauma, cirúrgicos e menores de 18 anos de idade.

Selecionada a amostra de pacientes, estes foram categorizados quanto ao tempo de espera até a transferência para UTI (Tesp) maior ou menor de 48h de retardo de acesso a esse leito. As variáveis independentes para avaliação da morbimortalidade foram o óbito e o tempo de internação.

Quanto à análise estatística, as variáveis contínuas foram expressas como média e desvio padrão. As variáveis categóricas foram expressas como proporção. Estatística descritiva foi utilizada para a apresentação de todas as variáveis relevantes, e apresentados em gráficos e tabelas. O teste t de Student foi usado para a comparação das variáveis contínuas. As variáveis categóricas foram comparadas usando o teste do qui-quadrado de Pearson, com correção de continuidade de Yates. Utilizamos regressão logística multivariada para avaliação do impacto (risco de óbito) do Tesp na morbimortalidade, calibrado para as demais variáveis. Foi considerado nível de significância de 0.05 (Alpha = 5%). Foi utilizado o software SPSS versão 20.

Essa pesquisa foi submetida ao Comitê de Ética em Pesquisa da FEPECS e - considerando ser estudo observacional, sem intervenção nos pacientes - foi aprovada com dispensa de Termo de Consentimento Informado.

2.3. RESULTADOS E DISCUSSÃO:

Foram selecionados 417 pacientes clínicos, com diagnóstico de sepse nas primeiras 48h de internação, 72% de foco pulmonar, regulados e internados em UTI, 57,4% masculinos, com idade média de 56,81 \pm 16,60 anos, e escore Apache II médio 16,35 \pm 11,25. A média de Tesp foi de 3,94 \pm 5,42 dias; de tempo de internação em UTI, 15,41 \pm 21,72 dias; e de tempo de internação hospitalar, 27,72 \pm 41,56 dias. A mortalidade na UTI foi de 165 (39,37%), e intra-hospitalar de 185 (44,15%) pacientes.

As características epidemiológicas da população estudada e seus desfechos estão descritos abaixo (Tab.4).

Tabela 4 - Características clínicas e demográficas das populações estudadas

Características média (\pm desvio padrão)	Tesp<48h (n=217)	Tesp>48h (n=200)	Valor de p
Idade (anos)	59,54 (\pm 16,64)	54,29 (\pm 16,20)	0,480
Gênero			
masculino - n° (%)	114 (57%)	121 (55,7%)	0,844
Apache II escore	16,26 (\pm 10,64)	16,42 (\pm 11,82)	0,897
Permanência em UTI (dias)	11,87 (\pm 15,38)	19,26 (\pm 26,47)	<0,001*
Tempo de Internação (dias)	21,28 (\pm 42,83)	34,71 (\pm 39,05)	<0,001*
Mortalidade na UTI (%)	76 (35%)	89 (44,5%)	0,036*
Mortalidade hospitalar (%)	81 (37,32%)	104 (52%)	0,003*

p <0,05, teste T e χ^2 .

Observamos que os dois grupos foram homogêneos em relação idade, distribuição de gênero e gravidade (Apache II escore).

No grupo de maior retardo na internação em ambiente de UTI, ou de permanência maior que 48h na unidade de emergência, houve tanto o aumento significativo da mortalidade quanto do tempo de internação (morbidade).

Aplicado o teste de regressão logística multivariada, identificamos que o Tesp>48h foi um fator de risco de impacto muito expressivo na mortalidade dos pacientes sépticos, sobretudo quanto à mortalidade intrahospitalar (quase dobrou o risco de óbito).

Tabela 5 – Análise multivariada do desfecho óbito

Desfecho n° (%)	Tesp<48h (n=217)	Tesp>48h (n=200)	OR (IC 95%)	Valor de p
Óbito na UTI	76 (35%)	89 (44,5%)	1,52 (1,02-2,27)	0,040*
Óbito intrahospitalar	81 (37,32%)	104 (52%)	1,80 (1,21-2,67)	0,004*

p <0,05, regressão logística multivariada. OR=Odds Ratio, IC=Intervalo de confiança.

Figura 3 – Impacto do retardo de internação em UTI no Tempo de Internação Hospitalar

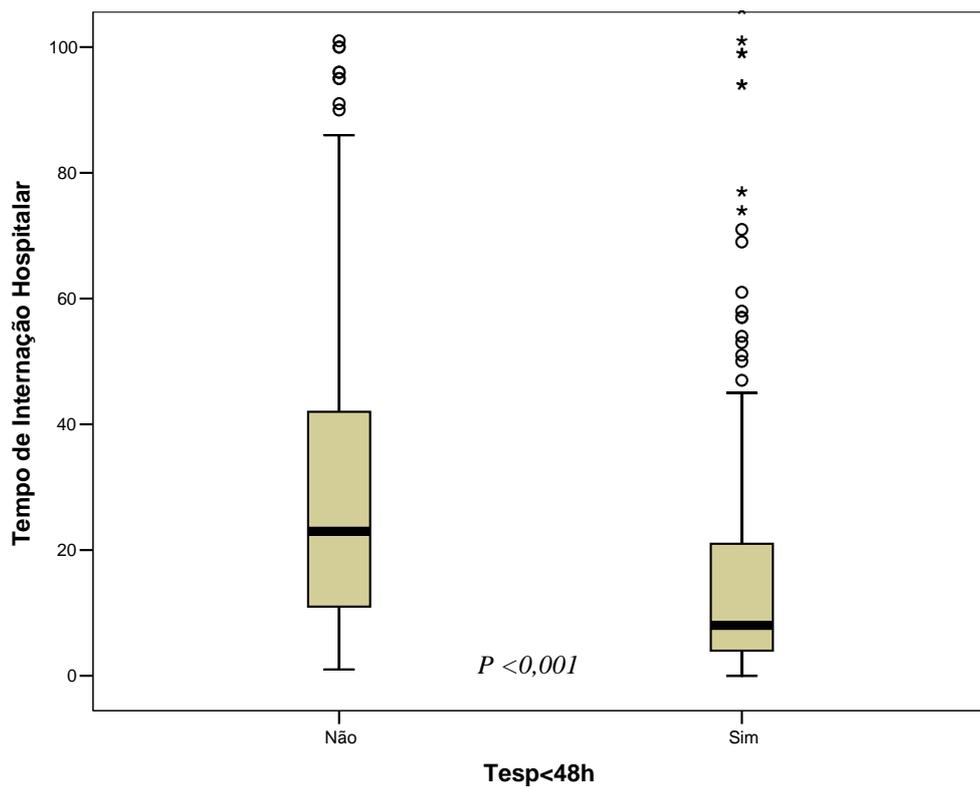


Figura 4 – Impacto do retardo de internação em UTI no Tempo de Internação em UTI.

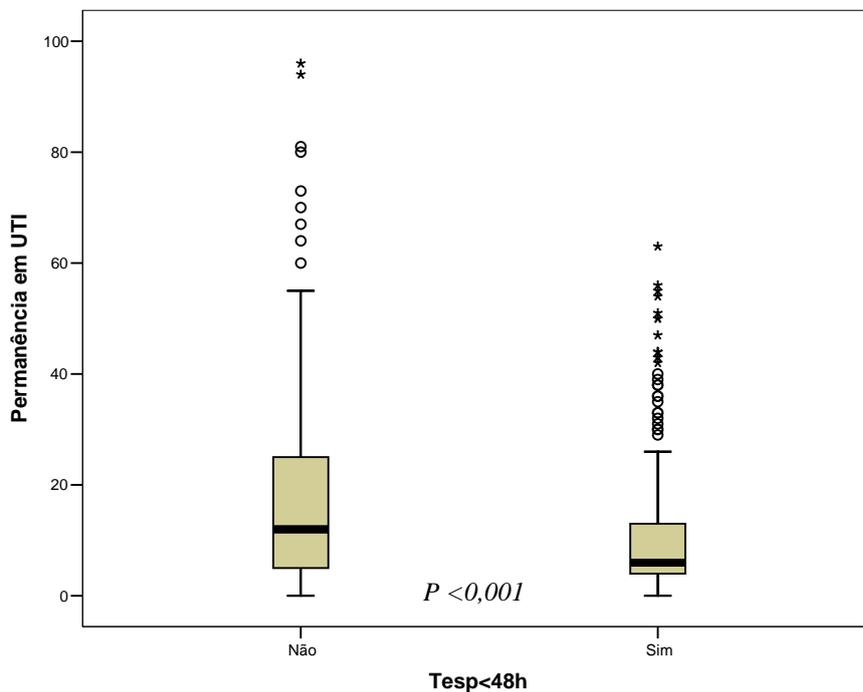


Figura 5 – Impacto do retardo de internação em UTI no desfecho em UTI.

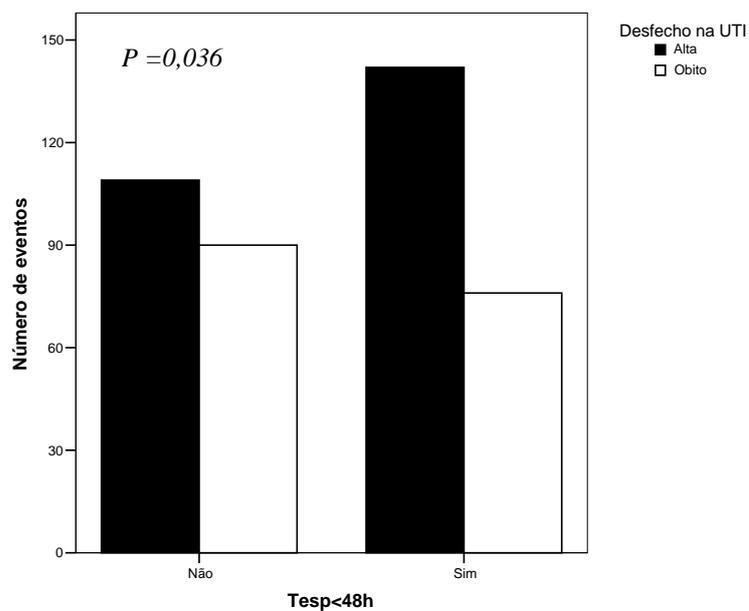
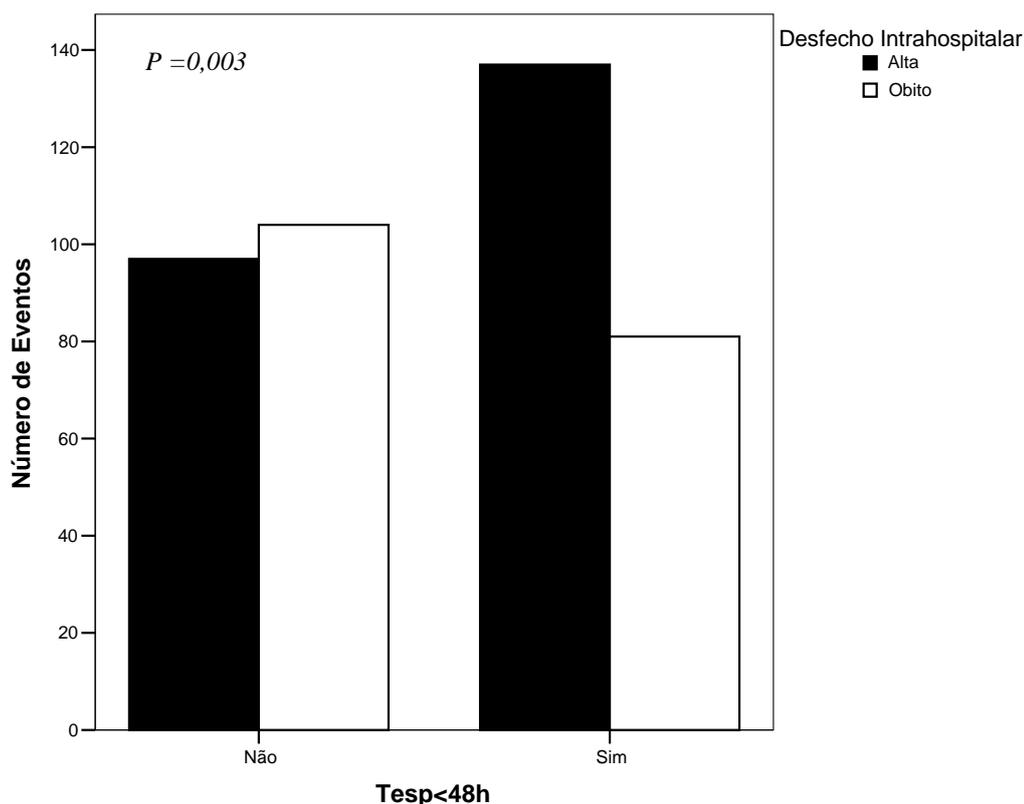


Figura 6 – Impacto do retardo de internação em UTI no desfecho hospitalar.



A morbimortalidade dos pacientes sépticos, que uma vez regulados para UTI tiveram acesso a esses leitos especializados em menos de 48h de permanência nas emergências, ficou dentro dos valores previstos pela literatura. Diferente dos resultados observados para os pacientes que tiveram seu acesso retardado aos leitos de UTI, cuja morbimortalidade subiu de forma expressiva, em preocupante prejuízo dessa população.

Outros poucos trabalhos já apontaram prejuízos com retardo na internação em UTI dos pacientes atendidos nas emergências. Chalfin e cols (2007) realizaram um estudo analítico transversal utilizando bases de dados IMPACT de 120 UTIs e 90 hospitais. Entre os anos 2000 e 2003 foram analisados dados de 50.322 pacientes provenientes do setor de emergência, divididos em admissão atrasada, correspondente àqueles que esperaram mais de 6 horas por um leito de UTI com 1036 casos ; e não atrasados , aqueles que foram admitidos na UTI com menos de 6

horas de espera no setor de emergência. Entre os atrasados, a mortalidade intrahospitalar foi de 17,4% e o tempo médio de permanência hospitalar de 10,1 dias versus mortalidade de 12,9% e tempo médio de permanência de 8,7 dias no grupo com admissão com menos de 6h (29).

Cardoso e cols (2011) publicaram coorte prospectiva realizado em 2005 no Hospital Universitário de Londrina. Avaliaram 401 pacientes provenientes do próprio hospital para a UTI, categorizados em admissão atrasada ou não, com corte de 72 horas - 276 pacientes tiveram retardo de acesso à UTI >72h. A mortalidade desse grupo foi de 138 (50%) versus 47 (37,6%) dos internados sem atraso em UTI. Outro dado interessante desse estudo foi documentar que os pacientes de internação prolongada nos Box de Emergência, complicam com sepse: 172 casos (62,3%) em admissões tardias e 58 casos (46,8%) em admissões imediatas (30).

Presume-se, a partir desses estudos e dos nossos resultados, a necessidade precoce de acesso a possibilidades terapêuticas e níveis de cuidados próprios do ambiente de medicina intensiva. Contudo, como veremos adiante, alguns autores documentaram o aumento crescente de pacientes críticos nas emergências, paralelo ao acesso restrito a leitos de UTI. Apontam que tal cenário exige que cuidados necessários a pacientes críticos sejam disparados nas primeiras horas de sua permanência nos setores de emergência, independente do tempo de acesso a UTI. Benefícios com essa proposta de abordagem foram documentados por alguns estudos que apontaram diminuição da evolução da disfunção de múltiplos órgãos e queda da mortalidade de pacientes sépticos, tornando-se uma bandeira – a detecção e tratamento precoce da sepse nos setores de emergência – das campanhas de sobrevivência à sepse.

Rivers EP e cols (2000), em estudo prospectivo com 81 pacientes, demonstraram que, embora o tempo de permanência na emergência seja muito reduzido comparado ao período de internação em UTI e hospitalar, os cuidados dispensados aos pacientes críticos nesse período impactam significativamente na redução da progressão das disfunções orgânicas e melhora da sobrevida (31).

Mais recente, Agustin e cols (2017) fizeram estudo observacional retrospectivo em hospital universitário de Boston (EUA), incluindo 287 pacientes com sepse grave ou choque séptico. Foram categorizados em retardo de internação em UTI com corte de 6h, sendo que 53% foram transferidos para UTI com mais de 6h de permanência na emergência. Todos foram submetidos a protocolo rígido de

tratamento e ressuscitação de sepse. Não encontraram diferenças significativas nos desfechos clínicos dos dois grupos, o que reforça a tese de que “cuidados de UTI” podem e devem ser iniciados ainda nos setores de emergência, nas primeiras horas de atendimento, até que se disponibilize o acesso ao leito especializado (32).

Diante desse cenário, abrem-se duas premissas: preciso de mais leitos de UTI, ou de melhorar os cuidados nos setores de emergência? Facilmente responderíamos que ambos! Contudo, leitos suficientes para disponibilização imediata a todos os pacientes críticos (ou potencialmente), desvela-se uma utopia, mormente se não há um empenho em rever, padronizar e disciplinar critérios de internação, cuidados e permanência em UTI. Dentro dessa perspectiva, considerando a eficiência e economicidade, princípios basilares da administração pública, concomitante ao dimensionamento da necessidade de leitos de UTI, exige-se estratégia imediata de melhoria das condições técnicas e estruturais de atendimento nas emergências.

3. CONCLUSÃO:

Concluimos que o retardo maior que 48h no acesso a leitos de UTI - a pacientes clínicos com sepse internados nas emergências dos hospitais da rede pública de atendimento da Secretaria de Saúde do Distrito Federal - impacta de forma desfavorável, significativa e expressiva na morbimortalidade. Outros estudos prospectivos devem ser desenvolvidos para reforçar e detalhar esses resultados.

4. BIBLIOGRAFIA:

- 1- Martin GS, Mannino DM, Eaton S et al - Epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *New England Journal of Medicine*. 2003; 348:1546-1554.
- 2- Junior JALS, David CMN, Hatum R, et al. Sepsis Brasil: estudo epidemiológico da sepse em unidades de terapia intensiva brasileiras. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*. 2006; 180(1):9-17.
- 3- American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee: ACCP/SCCM Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Critical Care Medicine*. 1992; 20:864-74.
- 4- Centers for Disease Control: Increase in national hospital discharge survey rates for septicemia – United States, 1979-1987. *JAMA – The Journal of the American Medical Association*. 1990; 263:937-38.
- 5- Anderson RN: National Vital Statistics Reports [serial online], 16 September 2002. [http://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr50/nvsr50_16.pdf], acessado em 15 de setembro de 2011.
- 6- Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Critical Care Medicine*. 2001; 29:1303–10.
- 7- Léon-Rosales SP, Molinar-Ramos F, Domingues-Cherit G et al. Prevalence of infections in intensive care units in Mexico: a multicenter study. *Critical Care Medicine*. 2000; 28:1316-21.
- 8- Silva E, de Almeida PM, Sogayar ACB, Mohovic T, Silva CLO, et al.: Brazilian Sepsis Epidemiological Study (BASES study). *Critical Care*. 2004, 8: R251-R260.
- 9- Junior JALS, David CMN, Hatum R, et al. Sepsis Brasil: estudo epidemiológico da sepse em unidades de terapia intensiva brasileiras. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*. 2006; 180(1):9-17.
- 10- Sogayar, AMC; Machado, Flavia; Rea-Neto, Alvaro; et al. A Multicentre, Prospective Study to Evaluate Costs of Septic Patients in Brazilian Intensive Care Units. *Pharmacoeconomics*. 2008; 26(5): 425-34.
- 11- Hotchkiss RS, Karl IE - Reevaluation of the role of cellular hypoxia and bioenergetic failure in sepsis. *JAMA – The Journal of the American Medical Association*. 1992; 267:1503-10.
- 12- Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. *Nature*. 2002; 420:885-891.
- 13- Fink MP, Evans TW. Mechanisms of organ dysfunction in critical illness: report from a Round Table Conference held in Brussels. *Intensive Care Medicine*. 2002; 28(3):369-75.
- 14- Landry DW, Oliver JA. The pathogenesis of vasodilatory shock. *New England Journal of Medicine*. 2001; 345:588-595.
- 15- Anning PB, Sair M, Winlove CP, Evans TW. Abnormal tissue oxygenation and cardiovascular changes in endotoxemia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1999; 159:1710-15.
- 16- Krishnagopalan S, Kumar A, Parrillo JE, Kumar A. Myocardial dysfunction in the patient with sepsis. *Current Opinion in Critical Care*. 2002; 8(5):376-88.

- 17- Assaly R, Olson D, Hammersley J, Fan PS, Liu J, Shapiro JI, Kahaleh MB. Initial evidence of endothelial cell apoptosis as a mechanism of systemic capillary leak syndrome. *Chest*. 2001; 120:1301-8.
- 18- De Backer D, Creteur J, Preseir JC, Dubois MJ, JL Vincent. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2002; 166:98-104.
- 19- Ruokonen E, Takala J, Kari A, et al. Regional blood flow and oxygen transport in septic shock. *Critical Care Medicine*. 1993;21:1296-03.
- 20- De Backer D, Creteur J, Silva E, Vincent JL. Effects of dopamine, norepinephrine, and epinephrine on the splanchnic circulation in septic shock: Which is best? *Critical Care Medicine*. 2003; 31:1659-67.
- 21- Ince C, Sinaasappel M. Microcirculatory oxygenation and shunting in sepsis and shock. *Critical Care Medicine*. 1999; 27:1369-77.
- 22- Carlet J, Taylor F, Levi M, Artigas A, ten Cate H, Marshall J. Clinical expert round table discussion (session 4) at the Margaux Conference on Critical Illness: sepsis: inflammation disorder, coagulation disorder, or both? A challenge for clinicians. *Critical Care Medicine*. 2001; 29(7 Suppl): S107-8.
- 23- Fink MP, Evans TW. Mechanisms of organ dysfunction in critical illness: report from a Round Table Conference held in Brussels. *Intensive Care Medicine*. 2002;28(3):369-75.
- 24- Singer M, Santis V, Vitale D, Jeffcoate W. Multiorgan failure is an adaptive, endocrine-mediated, metabolic response to overwhelming systemic inflammation. *Lancet*. 2004; 364:545–48.
- 25- Fry DE, Pearlstein L, Fulton RL, Polk HC Jr. Multiple system organ failure. The role of uncontrolled infection. *Archives of Surgery*. 1980; 115:136-40.
- 26- Vincent JL et al: The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction / failure. *Intensive Care Medicine* 1996; 22:707-10.
- 27- Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *New England Journal of Medicine* 2001; 345:1368–77.
- 28- Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Critical Care Medicine*. 2004; 32:858–73.
- 29- Chalfin DB, Trzeciak S, Likourezos A, Baumann BM, Dellinger RP. DELAY-ED study group. Impact of delayed transfer of critically ill patients from the emergency department to the intensive care unit. *Critical Care Medicine*. 2007; 35(6):1477-83.
- 30- Cardoso, Lucienne TQ, et al. Impact of delayed admission to intensive care units on mortality of critically ill patients: a cohort study. *Critical Care*. 2011; 15.1: R28.
- 31- Nguyen HB, Rivers EP, Havstad S, Knoblich B, Ressler JA, Muzzin AM, Tomlanovich MC. Critical Care in the Emergency Department: A Physiologic Assessment and Outcome Evaluation. *Academic Emergency Medicine*. 2000; 12(7): 1354-61.
- 32- Augustin M, Price L, Andoh-Duku A, LaCamera P. Impact of Delayed Admission to the Intensive Care Unit from the Emergency Department upon Sepsis Outcomes and Sepsis Protocol Compliance. *Critical Care Research and Practice*. 2017; 2017:1-7.

33- Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al: Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Critical Care Medicine* 2008; [published correction appears in *Crit Care Med* 2008; 36:1394-1396] 36:296-27.