UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE ENFERMAGEM

MILENA PENTEADO FERRARO MIRANDA

IMPACTO DA TERAPIA FARMACOLÓGICA DE SUPORTE NAS VARIÁVEIS HEMODINÂMICA, DE FUNÇÃO RENAL E MORTALIDADE DE PACIENTES EM SEPSE GRAVE E CHOQUE SÉPTICO

SÃO PAULO
2009

MILENA PENTEADO FERRARO MIRANDA

IMPACTO DA TERAPIA FARMACOLÓGICA DE SUPORTE NAS VARIÁVEIS HEMODINÂMICA, DE FUNÇÃO RENAL E MORTALIDADE DE PACIENTES EM SEPSE GRAVE E CHOQUE SÉPTICO

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Enfermagem na Saúde do Adulto da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Enfermagem.

Área de Concentração:
Enfermagem na Saúde do Adulto

Orientadora:
Profª Drª Sílvia Regina Secoli

SÃO PAULO
2009

FICHA CATALOGRÁFICA

FOLHA DE APROVAÇÃO

Nome: MILENA PENTEADO FERRARO MIRANDA

Título: IMPACTO DA TERAPIA FARMACOLÓGICA (DE SUPORTE) NAS VARIÁVEIS HEMODINÂMICA, FUNÇÃO RENAL E MORTALIDADE DE PACIENTES EM SEPSE GRAVE E CHOQUE SÉPTICO

Dissertação apresentada à Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Mestre em Enfermagem.

Aprovado em: ____ / ____ /_____

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura:_____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura:_____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura:_____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura:_____

Dedicatória

***Ao meu esposo Ronaldo**, minha alma gêmea e **aos meus filhos, Giovanna e Gustavo** pessoas fundamentais em minha vida.*
Amo vocês!

***Aos meus amados pais, Tyrso e Marina**, por todos os valores e ensinamentos transmitidos, essenciais na minha formação como pessoa e profissional.*

***Ao meu falecido pai** quem sempre teve muito orgulho da minha profissão, e com certeza, estaria muito honrado com mais esta conquista.*
Obrigada por todas as palavras de incentivo das quais nunca esquecerei.

***Aos meus irmãos, Andréa e Tyrso**, pessoas pelas quais tenho imenso carinho e amor.*

***Aos meus queridos sogros, Hugo e Mariza** que sempre me acolheram como uma filha.*

***Aos meus amados sobrinhos Lucas, Marina, Pietra, Rafaela, Beatriz, Gabriel e Guilherme**.*

Agradecimentos

À todos os amigos e profissionais da UTI adulto do HU *que contribuiram para a realização desse trabalho.*

À Profª Dra. Sílvia Regina Secoli *a quem admiro não somente por seu conhecimento e brilhante trajetória acadêmica, mas também pela sua forma organizada e habilidosa de trabalhar transmitindo sempre muita segurança e tranqüilidade.*
Muito obrigada pelos seus preciosos ensinamentos!

Ao Dr. Antônio Carlos Nogueira*, uma pessoa especial, por quem tenho muito carinho, e que me incentivou a dar os primeiros passos nesse universo da ciência.*

Ao Dr. Francisco Garcia Soriano, *pela oportunidade de desenvolver esse estudo.*

À Carolina Miranda, Jaqueline Santos, Renata Guzzo, Rosângela Oliveira *pela amizade e incentivo.*

À Karina Lourenço e Patrícia Peres *pela grande oportunidade oferecida e incentivo nessa trajetória.*

Ao Ricardo Luis Barbosa e Mariza Perez *pela imensa ajuda na construção desse trabalho.*

Aos professores *que muito me ensinaram nessa trajetória,* ***Profª DrªMaria de Fátima Fernandes Vattimo, Profª DrªAna Maria Kazue Miyadahira, Profª Drª Sônia Aurora Alves Grossi, Profª Drª Miako Kimura, Profª Drª Kazuko Uchicawa Graziano, Profª Drª Vilanice Alves de Araújo Püschel.***

As Enfermeiras Cecília Tofoletto e Joziane Cerullo *pelo grande apoio.*

À todos os funcionários da EEUSP e aos colegas da pós-graduação Alexandra, Alex Cida Nóia, Daniella Flávia, Graziele, KarinaThalita, Natália e Tâmara. Obrigada pela parceria!

"...não posso ser professor sem me achar capacitado para ensinar certo e bem os conteúdos da minha disciplina não posso, por outro lado, reduzir minha prática docente ao puro ensino daqueles conteúdos."

Paulo Freire

Enfermagem

*"A Você querida filha **Milena** que a 23 anos atrás no dia 05 de Maio de 1975, deu a Mim seu **Pai** e a sua **Mãe**, uma das maiores **Emoções** e **Felicidade** que pudemos ter passado com a sua chegada ao convívio do nosso lar.*

*Que durante a sua **infância** só nos proporcionou **Alegria**,*

*Que na sua **juventude** só nos enriqueceu com seu **Amor.***

*Hoje dia 10 de dezembro de 1998, gostaríamos de **agradecer** e dizer-lhe que estamos **muito,** mas **muito Orgulhosos** e **Honrados** com mais essa grande **Emoção** e **Felicidade** que você está nos proporcionando e sabemos que foi o fruto de seus **esforços**, de seu **sacrifício**, de sua **abdicação** e de sua **perseverança** que a fez chegar à essa maravilhosa **conquista** sempre desejada por nós .*

***Desejamos** a você todo o **sucesso** e toda a **felicidade** nessa brilhante carreira que escolheste, **digna** de pessoas **sensíveis** de pessoas **humanas** e acima de tudo de pessoas **iluminadas** por Deus por cuidarem de seres que são a imagem e semelhança **dele**.*

*Esperamos que continue sempre **lutando** por seus **ideais,** pois a vida é uma **luta** constante de nossos **objetivos** e temos certeza que a nossa **menininha** agora mais **madura**, mais **experiente** e mais **vivida**, conseguirá alcançar com o **brilhantismo** que sempre demonstrou durante esses anos de vida."*

Que Deus à Abençoe,

Seu pai: Tyrso Renato Ferraro Jr.
Sua mãe: Marina Penteado Ferraro

Miranda, PFM. O impacto da terapia farmacológica de suporte nas variáveis hemodinâmica, de função renal e mortalidade de pacientes em sepse grave e choque séptico. [Dissertação] São Paulo(SP):Escola de Enfermagem da USP;2009.

RESUMO

A sepse grave e o choque séptico são complicações decorrentes de um processo infeccioso, associados à alta mortalidade em UTI e caracterizados por disfunção cardiovascular, renal e metabólica. A terapia farmacológica (TF) visa oferecer suporte hemodinâmico e reduzir níveis glicêmicos. Nesse cenário, o presente estudo objetivou analisar o impacto da TF e da alteração glicêmica na evolução clinica do paciente em sepse grave e choque séptico nas primeiras 72 horas.Trata-se de um ensaio clínico controlado randomizado em que os pacientes (n=46) foram alocados em grupos glicêmicos intensivo (manutenção da glicemia entre 80-110mg/dl) e convencional (manutenção da glicemia entre180-220mg/dl). Os dados foram coletados no período de 2004-2006 em um Hospital Universitário do Município de São Paulo. Na análise estatística foram usados os testes t-student, Qui-Quadrado, sendo considerados significativo p<0,05. Os resultados mostraram que a amostra foi constituída por pacientes do sexo masculino (58,7%), clínicos (78,3%) que apresentaram choque séptico (78,3%) decorrente de infecções no sistema respiratório (39,1%), com disfunção cardíaca (36,9%) e que apresentaram lesão renal aguda (56,5%). A média de idade foi de 51,6 anos. Os medicamentos de suporte mais prescritos foram noradrenalina (69,6%; 56,5%), hidrocortisona (56,5%;67,4%) e insulina (67,4%;73,9%), nas 24 e 48 h. Na comparação entre os grupos, observou-se diferença estatisticamente significante (p=0,00) na média glicêmica; não houve diferença estatisticamente significantes para as variáveis FC mínima (p= 0,68), máxima (p=0,11), PAM mínima (p=0,06) e máxima (p=0,11), no DU (p=0,23), Cr (p=0,33), volume infundido de cristalóides (p=0,10) e na mortalidade (p=0,11). A instabilidade hemodinâmica no grupo convencional foi mais duradoura e os óbitos ocorreram, apenas, entre os pacientes alocados no grupo convencional. Dessa forma, os dados sugerem que o controle glicêmico intensivo favorece o restabelecimento hemodinâmico de pacientes em choque séptico e, de certo modo, os protege do desfecho mortalidade.

Miranda, PFM. The impact of pharmacological support therapy in hemodynamic, renal function and patient mortality variables in severe sepsis and septic shock (Dissertation) São Paulo (SP) Escola de Enfermagem da USP, 2009.

ABSTRACT

Severe sepsis and septic shock are complications that develop from an inflammatory process leading to high mortality in the intensive care unit (ICU) and characterized by cardiovascular, renal and metabolic dysfunction. The pharmacological therapy (PT) aims at offering hemodynamic support and at reducing glycemic levels. In this scenario, the present study had the objective of analyzing the impact of PT and of the glycemic alteration in the clinical evolution of severe sepsis and septic shock patients in the first 72 hours. This is a randomized control trial in which the patients (n=46) were divided into intensive glycemic group (maintenance of glycemia between 80-110mg/dl) and conventional glycemic group (maintenance of glycemia between 180-220 mg/dl). The data were collected in the 2004-2006 period in a University Hospital in the city of São Paulo. In the statistical analysis, the tests used were t-student, Qui-Quadrado, being considered meaningful p<0,05. The results showed that the sample was formed by male patients (58.7%), clinical patients (78.3%) that presented septic shock (78.3%) as a result of infection in the respiratory system (39.1%), with cardiac dysfunction (36.9%) and those that presented acute renal lesion (56.5%). The average age was 51.6 years. The most commonly prescribed support drugs were noradrenaline (69.6%, 56.5%) and hydrocortisone (56.5%, 67.4%) in the first 24 and 48 hours. In the comparison between groups, statistically significant difference was observed (p=0,00) in the glycemic average, there was no statistically significant difference for the variables: minimal FC (p=0,68), maximum (p=0,11), minimum PAM (p=0,06) and maximum (p=0,11), DU (p=0,23), CR (p=0,33), volume infundido de cristalóides (p=0,10) and mortality (p=0,11). The hemodynamic instability in the conventional group lasted longer and deaths occurred only among the conventional group patients. Therefore, the data suggest that the intensive glycemic control favors the hemodynamic recovery of septic shock patients and, in a way, protects them from death.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Mediadores celulares, humorais e outros mediadores envolvidos no choque séptico.[11] 15

Quadro 2 - Efeitos cardiovascular, renal e metabólico da dopamina, em receptores α e β .[28] 22

Quadro 3 - Efeitos de dobutamina, noradrenalina e dopamina em receptores α, β e DA.[23] 25

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Efeitos cardiovascular e hematológico decorrentes da ação de mediadores da resposta inflamatória. [11] 18

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Distribuição dos grupos intensivo e convencional segundo variáveis analisadas. São Paulo, 2004-2006. 41

Tabela 2 - Distribuição dos medicamentos prescritos aos pacientes segundo uso nas 24, 48 e 72 horas. São Paulo, 2004-2006. (Manter os nomes da classe no singular – padronizar!) 42

Tabela 3 - Distribuição dos grupos intensivo e convencional segundo consumo médio de catecolaminas(ml) nas 24, 48 e 72 horas. São Paulo, 2004-2006. 45

Tabela 4 - Distribuição dos grupos intensivo e convencional segundo consumo de corticosteróide em pacientes em choque séptico. São Paulo, 2004-2006. 45

Tabela 5 - Distribuição da mortalidade nos grupos intensivo e convencional segundo consumo regular de corticosteróide. São Paulo, 2004- 2006. . 46

Tabela 6 - Distribuição dos grupos intensivo e convencional segundo consumo médio de insulina(ml) nas 24, 48 e 72 horas. São Paulo, 2004-2006. ... 46

Tabela 7 - Distribuição dos grupos intensivo e convencional segundo freqüência cardíaca mínima e máxima nas 24,48 e 72 horas. São Paulo, 2004-2006. 47

Tabela 8 - Distribuição dos grupos intensivo e convencional segundo pressão arterial média(PAM) média mínima e máxima nas 24, 48 e 72 horas. São Paulo, 2004-2006. 48

Tabela 9 - Distribuição dos grupos intensivo e convencional segundo: débito urinário, creatinina e volume infundido de cristalóides nas 24,48 e 72 horas. São Paulo, 2004-2006. 49

Tabela 10 - Distribuição dos grupos intensivo e convencional segundo glicemia nas 24, 48 e 72 horas. São Paulo, 2004-2006. 50

Tabela 11 - Distribuição dos grupos intensivo e convencional segundo ocorrência de óbito. São Paulo, 2004-2006 50

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 13
1.1 Sepse e choque séptico 13
1.1.1 Alterações cardiovasculares e renais 15
1.1.2 Alterações hematológicas e repercussões circulatórias 16
1.1.3 Alterações endócrino-metabólicas.....19
1.2 Terapia farmacológica.....20
1.2.1 Suporte hemodinâmico 20
1.2.2 Suporte clínico 25
1.3 Justificativa do estudo.....28

2 OBJETIVOS 31

3 CASUÍSTICA E MÉTODO 33
3.1 Tipo de estudo 33
3.2 Local do estudo.....33
3.3 Aspectos éticos.....34
3.4 Casuistica 35
3.5 Coleta de dados.....37
3.6 Análise estatística 38

4 RESULTADOS 41
4.1 Caracterização da amostra estudada quanto ao perfil demográfico clínico. ..41
4.2 Perfil da terapia farmacológica utilizada pela amostra.....42
4.3 Análise das variáveis hemodinâmicas, de função renal e mortalidade 47

5 DISCUSSÃO 52
5.1 Caracterização da amostra 52
5.2 Terapia Farmacológica 53
5.3 Análise comparativa das variáveis hemodinâmicas, de função renal e mortalidade 56

6 CONCLUSÕES 63

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS 65

REFERÊNCIAS 68

APÊNDICES.....74

ANEXOS 78

Introdução

1 INTRODUÇÃO

1.1 SEPSE E CHOQUE SÉPTICO

Sepse é uma manifestação clínica, associada a um quadro infeccioso, que pode evoluir de forma grave, comprometendo o funcionamento de diversos sistemas orgânicos. Ela é definida como uma resposta inflamatória sistêmica à infecção, que ocorre após a invasão de microorganismos na corrente sanguínea ou tecidos.[1,2]

No âmbito da Unidade de Terapia Intensiva (UTI) representa, nos dias de hoje, uma das principais causas de morte, afetando 18 milhões de pessoas em todo mundo.[3] Nos Estados Unidos da América (EUA) estima-se uma incidência anual de 751.000 casos (3 casos/1.000 população) e evolução para óbito em 215.000 casos (28,6%).[4,5] Na França, a taxa de mortalidade por sepse grave gira em torno de 35% e no Reino Unido 46%.[6,7]

No Brasil, o estudo BASES (*Brazilian Sepsis Epidemiollogical Study*), demonstrou que, aproximadamente, 10 a 15% dos pacientes críticos que necessitam de UTI, sofrem de sepses. A taxa de mortalidade é variável e aumenta de acordo com a gravidade do quadro clínico, sendo que 33,9% ocorre, ainda, no estágio inicial e de 52,2%, na evolução para o choque séptico.[8] Os índices relativos ao quadro são elevados, sendo a mortalidade na sepse, sepse grave e choque séptico de 16,7%, 34,4% e 65,3%, respectivamente.[5]

As principais manifestações clínicas da sepse incluem dois ou mais dos seguintes sintomas: temperatura > 38 ou < 36 graus Celsius (°C); freqüência cardíaca > 90 batimentos por minuto (bpm); freqüência respiratória > 20 respirações por minuto (rpm) ou aumento na pressão parcial de dióxido de carbono (PaCO2) e contagem de leucócitos > 12000 por milímetros cúbicos (mm^3).[1,2]

Na sepse grave ocorre hipoperfusão tecidual, hipotensão e disfunção

orgânica (cardiovascular, neurológica, respiratória, renal, hepática, metabólica, hematológica), cujos sinais clínicos incluem alteração aguda do estado mental, oligúria, aumento do lactato e acidose metabólica, não estando limitada somente a esses sinais.[9,10]

Choque séptico é uma fase evolutiva da sepse grave, manifestada pela hipoperfusão tecidual, em que o doente, apesar de adequada ressuscitação volêmica (reposição de volume), persiste com sinais de hipoperfusão, sendo obrigatória à introdução de drogas vasopressoras. [10,11] Neste, os sinais de hipóxia tecidual estão relacionados a hipoperfusão tecidual decorrente da hipotensão arterial sistêmica instalada. [9,10]

Entre os pacientes com sepse, o choque séptico e a Síndrome de Disfunção Múltipla de Órgãos (SDMO) são as maiores causas de morte. A SDMO pode ocorrer como resultado da falência progressiva de diversos sistemas orgânicos devido às alterações nos sistemas cardiovascular, hematológico e metabólico, decorrentes da resposta inflamatória sistêmica.[9,11] Nesta situação, a homeostase do organismo não pode ser mantida sem intervenção terapêutica. [9]

Do ponto de vista fisiopatológico, ocorre uma interação complexa entre inflamação e coagulação, a qual é desencadeada, comumente, pela ação de endotoxinas presentes nas paredes das bactérias Gram negativas, que provocam alterações bioquímicas adversas e ativam mediadores da resposta inflamatória que contribuem para o desenvolvimento do quadro séptico. Os sítios de infecção mais freqüentes na sepse são os sistemas: geniturinário, gastrintestinal e aparelho respiratório. Todavia, cerca de 10 a 20% dos casos, o foco não é conhecido.[11]

O Quadro 1 ilustra os mediadores celulares, humorais e biológicos envolvidos na sepse.[11]

Quadro 1 - Mediadores celulares, humorais e biológicos envolvidos no choque séptico.[11]

MEDIADORES CELULARES	MEDIADORES HUMORAIS	MEDIADORES BIOLÓGICOS
Granulócitos	Citocinas (linfocinas, fator de necrose tumoral, interleucinas)	Endorfinas
Linfócitos	Endotoxina/exotoxina	Histaminas
Macrófagos	Radicais livres do oxigênio	Fator depressor do miocárdio
Monócitos	Fator de ativação plaquetária	
	Prostaglandinas	
	Proteases	
	Tromboxanos	

Fonte: Hudak MC, Gallo MB, 1997.

O desfecho da sepse resulta da combinação do agente agressor (microorganismo) e da resposta do hospedeiro (inflamatória, imune e de coagulação). Desse modo, a evolução do quadro depende das características do microorganismo, do sitio da infecção, e da intensidade da resposta do indivíduo, no que diz respeito às alterações orgânicas. O impacto, geralmente, a essa injúria é o hipermetabolismo.[12]

1.1.1 Alterações cardiovasculares e renais

A principal característica hemodinâmica do choque séptico é a diminuição na resistência vascular sistêmica (RVS), decorrente da vasodilatação, a qual ocorre pela ação de mediadores da resposta inflamatória, tais como prostaglandinas, cininas, histaminas e endorfinas. Essas substâncias provocam aumento da síntese da enzima óxido nítrico sintetase induzível, em células endoteliais e musculares lisas do vaso, mantendo uma produção continuada e elevada de óxido nítrico (NO) – um

agente vasodilatador.[11,13] Desse modo, a ação do NO provoca resposta reduzida a drogas vasopressoras e pode, ainda, estar associado a depressão miocárdica, devido a alteração no metabolismo oxidativo das mitocôndrias.[14]

A perda do volume intravascular e redução do volume circulatório efetivo ocorrem em conseqüência ao aumento da permeabilidade capilar contribuindo para inadequação do fluxo sangüíneo regional e desenvolvimento de acidemia lática. [11]

Os rins são um dos primeiros órgãos que evoluem com perda progressiva de sua função devido ao baixo fluxo sangüíneo regional. Na sepse, a insuficiência desse órgão pode ser, também, decorrente da ação de endotoxinas circulantes e dos mediadores da resposta inflamatória. Assim, o paciente evolui com queda do débito urinário e/ou aumento da creatinina sérica – marcadores importantes da função renal. [15]

A ocorrência da disfunção cardíaca caracterizada por queda da contratilidade e do desempenho ventricular, observada em pacientes em choque séptico, pode ocorrer devido a vasodilatação, com conseqüente represamento venoso periférico, fatos que reduzem a pré-carga do ventrículo direito.[13] O fator depressor do miocárdio que parece originar-se do tecido pancreático isquêmico pode contribuir para essa disfunção.[11]

1.1.2 Alterações hematológicas e repercussões circulatórias

A ação das bactérias e toxinas no sistema hematológico promovem ativação do complemento, que leva os mastócitos a liberarem histamina, acarretando vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular, contribuindo assim, ainda mais, as alterações circulatórias no que se refere à distribuição de volume e o desenvolvimento de edema intersticial.[11] A vasodilatação, que determina o padrão hemodinâmico do quadro séptico, não ocorre de maneira uniforme através do leito vascular. As arteríolas contraem e os capilares dilatam, dessa forma, grande parte do sangue é

desviada para as veias, através do shunt arteriovenoso. A perfusão capilar torna-se prejudicada e devido ao fluxo lentificado, ocorre estagnação de sangue e conseqüente trombose intracapilar. [11]

A ação de mediadores da resposta inflamatória acarreta danos irreversíveis ao endotélio e em órgãos. A ação de leucócitos combinada a agregação plaquetária e liberação de substâncias vasoativas como serotonina e tromboxano, causam obstrução dos capilares sangüíneos, comprometendo o funcionamento celular.[11]

A Figura 1 ilustra as alterações cardiovasculares e hematológicas desencadeadas por ação de mediadores da resposta inflamatória, as quais resultam em hipoperfusão tecidual, choque, SDMO e morte em pacientes sépticos.

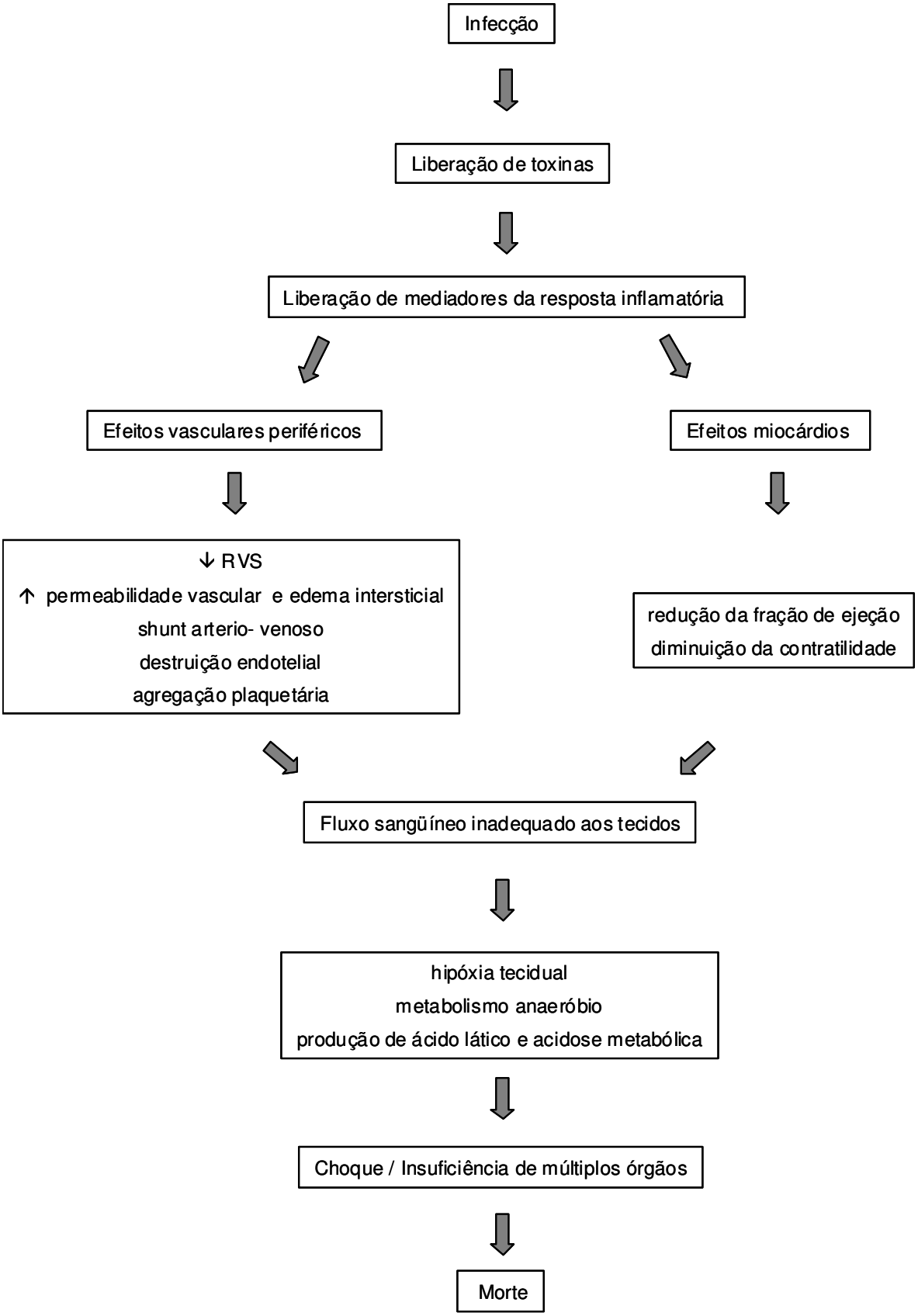

Figura 1 - Efeitos cardiovascular e hematológico decorrentes da ação de mediadores da resposta inflamatória. [11]

1.1.3 Alterações endócrino-metabólicas

Nas situações de estresse, como evidenciada no choque séptico, ocorre estímulo do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, com conseqüente aumento da secreção de cortisol e perda do ritmo circadiano, sendo esse processo essencial na manutenção da homeostase.[16]

A insuficiência adrenal observada em pacientes sépticos ocorre, na maioria das vezes, devido uma desordem no eixo hipotálamo-hipófise por ação das citocinas e outros mediadores da resposta inflamatória acarretando em perda da homeostase. Além disso, parece estar relacionada ao aumento da mortalidade .[16]

A estimulação do sistema nervoso simpático induz aumento da gliconeogênese, resultando na hiperglicemia.[11] No entanto, na sepse a hiperglicemia pode ser decorrente de outros fatores como, por exemplo, a resistência à insulina que ocorre devido à ação das citocinas circulantes e dos hormônios contra-reguladores liberados na condição de estresse.[17,18] Nesta situação, ocorre à ativação do sistema hipotálamo-pituitário-adrenal que desencadeia o aumento de cortisol e de catecolaminas endógenas (noradrenalina, adrenalina e dopamina), as quais atuam em receptores alfa pancreáticos, inibindo a liberação da insulina e estimulando a liberação de glucagon. [19]

A hiperglicemia é considerada potencialmente tóxica por aumentar os riscos de eventos trombóticos vasculares através da disfunção endotelial intensa, como inflamação, hiperagregação plaquetária, aumento da produção de espécies reativas de oxigênio, diminuição dos níveis de NO e conseqüente, constrição vascular contribuindo, dessa forma, para a disfunção orgânica. [20,21] Pode acarretar, ainda, supressão da resposta imune tornando o paciente mais susceptível à infecção.[21]

Estudo apontou que a manutenção dos níveis glicêmicos entre 80-110 mgdl apresentou impacto positivo na evolução clinica de pacientes criticamente enfermos, no período pós-operatório, reduzindo em 36% a mortalidade e em 46%, a morbidade.[22]

Apesar do maior conhecimento da fisiopatologia da sepse, do desenvolvimento de novos fármacos, o tratamento continua sendo um desafio clínico. Especialistas preocupados com os indicadores de morbimortalidade elaboraram diretrizes "Campanha Sobrevivendo a Sepse (2004)", para o manuseio farmacológico da sepse grave e do choque séptico. O objetivo dessas foi orientar a terapia, para reduzir os índices de mortalidade.[23]

1.2 TERAPIA FARMACOLÓGICA

O manuseio farmacológico instituído em pacientes em choque séptico envolve complexa prescrição medicamentosa, que utiliza grupos terapêuticos distintos. Essa prática visa evitar ou reduzir problemas nos sistemas cardiovascular, endócrino-metabólico, renal, além de aliviar problemas como dor, desconforto, distúrbios gastrintestinais, que acometem os pacientes nessa condição clínica.

1.2.1 Suporte hemodinâmico

A prioridade no manejo farmacológico do choque séptico é a restauração e manutenção da perfusão tecidual. Para essa finalidade, inicialmente são utilizados expansores plasmáticos como cristalóides ou colóides. Todavia, quando a expansão promovida por esses agentes não for capaz de ajustar a pressão arterial média (PAM) a níveis adequados, à terapia com drogas vasopressoras faz-se necessária[23].

As catecolaminas – dopamina, noradrenalina e dobutamina – representam o principal grupo de drogas vasopressoras, que visam restabelecer a PAM a valores acima de 65 mmgH.[23,24]

A dopamina é uma catecolamina endógena, precursor químico da noradrenalina, utilizada desde a década de 1960 para o tratamento do choque séptico e cardiogênico.[25] Seus efeitos são dose-dependente,

podendo atuar em receptores adrenérgicos alfa (α), beta (β) e dopaminérgicos (DA).[24]

Em baixas doses (0,5-3µg/kg/min) possui ação predominante em receptores DA1 e DA2, encontrados nos leitos renal, mesentérico, coronariano e cerebral, promovendo vasodilatação.[24] Em adição, aos efeitos renais, promove a natriurese (ação nos receptores DA1 dos túbulos renais), inibindo a atividade Na-K-ATPase.[26] Dessa maneira, além de promover efeito direto na vasculatura renal, aumentando a taxa de filtração glomerular e fluxo sanguineo, atua indiretamente no aumento da excreção de sódio, elevando o débito urinário. Nesta faixa de dose, em adultos, a ação dopaminérgica é predominante, mas algum efeito β-adrenérgico pode ocorrer. [27]

No estado de choque, por muito tempo, o aumento do débito urinário foi interpretado como melhora da função renal. Por isso, a dopamina dose-dopaminérgica foi utilizada no intuito de prevenir a insuficiência renal aguda (IRA).[27] Entretanto, estudos recentes apontaram que a dopamina, apesar de estimular a natriurese, não altera os níveis de creatinina sérica ou depurada. [25] Assim, o uso dessa catecolamina, com a finalidade de prevenir a insuficiência renal em pacientes críticos, não é mais recomendada.[23] Acredita-se, que seu efeito natriurético possa ser prejudicial na medida que aumenta o consumo de oxigênio medular, podendo agravar a isquemia renal.[27]

Nas doses de 3-10µg /kg/min, os efeitos da dopamina predominam nos receptores β1, os quais localizam-se no coração, e cuja estimulação resulta no aumento do débito cardíaco (DC), pelo aumento na freqüência, na contratilidade, automaticidade e velocidade da condução cardíaca. Além disso, a dopamina promove vasodilatação e gliconeogênese, através de estimulo dos receptores β2, localizados nos vasos e no fígado, respectivamente.[24,28] A dopamina, em dose β, é indicada no tratamento da falência cardíaca associada à um tônus vasomotor deprimido ou normal, devido aos seus efeitos na RVS.[29,30]

Nas doses superiores a 10µg/kg/min são estimulados

predominantemente os receptores α1–adrenérgicos, cujo efeito principal é o aumento da pressão arterial, decorrente vasoconstrição.[24] A estimulação dos receptores α acarreta na menor liberação de insulina pelo pâncreas, contribuindo para aumento da glicemia sérica.[24,28] Em dose α, a dopamina está indicada, preferencialmente, na hipotensão associada à bradicardia sintomática. [30,31] A principal desvantagem do uso dessa catecolamina é a sobreposição dos efeitos quando são consideradas diferentes titulações. [32]

O Quadro 2 ilustra os efeitos da dopamina nos sistemas cardiovascular, renal e metabólico.

Quadro 2 - Efeitos cardiovascular, renal e metabólico da dopamina, em receptores α e β .[28]

Órgãos efetores	Receptores	Efeitos
Coração	β 1	Aumento da freqüência cardíaca, contratilidade, automaticidade e velocidade de condução
Coronárias	β 2 , α	Dilatação, constrição
Veias e artérias sistêmicas	β 2 , α	Dilatação , constrição
Rins	α	Constrição artéria renal
Fígado	α , β 2	Glicogenólise, gliconeogênese
Pâncreas	A	Redução da secreção de insulina

Fonte: Gilman AG, Goodman LS, 1983.

Noradrenalina é um neurotransmissor liberado nas terminações das fibras nervosas adrenérgicas pós-ganglionares, sendo responsável pela síntese e a liberação da adrenalina na corrente sanguínea.[31] Atua em resposta ao estresse orgânico, com o objetivo de redistribuir o fluxo sangüíneo corporal, de modo a preservar órgãos nobres, às custas de uma redução na perfusão nos tecidos periféricos [33]

Seus principais efeitos farmacológicos decorrem da estimulação dos receptores α, promovendo vasoconstrição sistêmica, e dos receptores α e

β2, através dos quais ocorre a glicogenólise e gliconeogênese hepática e redução da secreção de insulina, portanto, resultando na hiperglicemia.[24] A ação em β1 não é favorável para o aumento do DC, pois seus efeitos inotrópico e cronotrópico podem ser contrabalanceados devido a elevação na RVS.[30]

Esta catecolamina pode aumentar o débito urinário. O aumento do fluxo sanguíneo renal não resulta apenas da elevação da pressão de perfusão renal por ação em receptores α. Sua ação na resistência arteriolar eferente normaliza a resistência vascular renal (RVR) aumentando, assim, a fração de filtração. Essa elevação da diurese, também pode ser explicada pela redução da liberação do hormônio antidiurético.[25]

A dose ideal de noradrenalina deve restaurar a perfusão tissular sem causar vasoconstrição excessiva e prejuízo na perfusão dos diversos sistemas, sendo seu efeito dose-dependente. Na clinica são recomendadas doses que variam entre 0,1 a 1µg/Kg/min. Todavia, na prática a velocidade de infusão é ajustada, conforme necessidade do paciente, para que ocorra manutenção da PAM>65 mmHg. Portanto, não havendo limite intransponível. Assim como outras drogas vasoativas, o limite é o surgimento de reações adversas, sendo que quanto mais alta a dose maior risco de causar danos nos sistemas.[24]

Dentre as reações adversas destaca-se no sistema cardiovascular a ocorrência de taquicardia, angina, palpitação, hipertensão, batimentos ectópicos. No sistema metabólico e renal a hiperglicemia e a queda do débito urinário podem surgir.[34]

A noradrenalina é indicada no tratamento da hipotensão arterial sendo, provavelmente, mais útil quando a resistência periférica total é baixa, condição comumente encontrada em pacientes com choque séptico e neurogênico.[30,23,35] Pode ser usada, também, em outras situações de instabilidade hemodinâmica, como no choque hipovolêmico, cardiogênico ou anafilático.[24]

Outra catecolamina importante é a dobutamina. Trata-se de um agente sintético com potente ação em receptores β_1, através dos quais

promove inotropismo e cronotropismo positivos. Por ser uma mistura racêmica de dois isômeros (negativo e positivo), em que o positivo atua sobre os receptores β2 e o negativo sobre os α1, sua propriedade vasodilatadora permanece balanceada.[24]

Em doses convencionais (2 a 20 µg/kg/min) a dobutamina é menos apta a induzir taquicardia, quando comparada a dopamina. Aumenta o DC, reduz a pressão capilar pulmonar e a resistência vascular periférica (RVP). O aumento na perfusão mesentérica e renal que, também, ocorre está relacionado diretamente a elevação do DC.[30,31]

A titulação da dose da dobutamina em 2,5; 5,0 e 10,0 µg /kg/min, apontou que menores concentrações plasmáticas dessa catecolamina resultaram em aumento do DC, devido melhora da contratilidade do ventrículo esquerdo. Em altas concentrações, o aumento do DC foi relacionado ao aumento da FC, permanecendo estável ou, ainda, menor o volume sistólico.[36]

O efeito hemodinâmico benéfico de dobutamina em aumentar o DC promovendo discreto efeito vasodilatador, bem como a falta de indução da liberação endógena de noradrenalina, minimizam os efeitos sobre a demanda de oxigênio miocárdico e produzem um balanço mais favorável entre a oferta e o consumo de oxigênio, quando comparada à noradrenalina e dopamina.[30] A dobutamina é o inotrópico de escolha para tratamento de pacientes em choque séptico que evoluem com queda do DC. [23,24,35]

Em suma, as catecolaminas dobutamina, noradrenalina e dopamina são recomendadas ao paciente em choque séptico com o intuito de corrigir as alterações hemodinâmicas restabelecendo, dessa forma, a perfusão tissular. A escolha da droga deve estar fundamentada na intensidade das ações das mesmas nos receptores adrenérgicos, conforme pode ser observado no Quadro 3.

Quadro 3 - Efeitos de dobutamina, noradrenalina e dopamina em receptores α, β e DA.[24]

Catecolamina	α1	β1	β2	DA1	DA2
Dobutamina	+	+++	++	0	0
Noradrenalina	+++	++	+	0	0
Dopamina 0,5-3μg/kg/min	0/+	0+	0	+++	+++
Dopamina 3-10μg/kg/min	+	++	+	++	++
Dopamina >10 μg/kg/min	++	++	+	+	+

0= Nenhum efeito

Fonte: Knobel E, 2005.

1.2.2 Suporte clínico

Tendo em vista que a sepse é desencadeada pela ação de agentes infecciosos, o manejo inicial é composto, além das drogas vasopressoras, por antimicrobianos, o que, muitas vezes, se faz após coleta de hemocultura.[23]

A terapia precoce é fundamental para a sobrevida dos pacientes, sendo a taxa de mortalidade diretamente influenciada pelo início da antibioticoterapia adequada nas primeiras 24 h de internação. [37]

Outras classes terapêuticas usadas, pelos pacientes em choque séptico, são dos sedativos e analgésicos. A dor e o desconforto, decorrentes do processo de doença e de intervenções invasivas como, por exemplo, a ventilação mecânica, torna indispensável à prescrição desses agentes.

O uso de benzodiazepínicos e analgésicos opióides, nos pacientes em choque séptico, visam diminuir a resposta simpaticomimética ao estresse, quais sejam aumento da PAM, FC, consumo de oxigênio tissular e piora do padrão respiratório. [34,35,38]

Dentre as classes utilizadas, os corticosteróides e a insulina são

destacados como terapia de suporte nas correções dos níveis séricos de cortisol e glicose, respectivamente, que podem estar alterados e parecem contribuir nos desfechos de pacientes em choque séptico. [23,35] Nesses pacientes, a insuficiência adrenal acarreta em choque refratário a ação volêmica e de catecolaminas podendo ser diagnostica a partir da leitura dos níveis de cortisol sérico, após infusão de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH). A resposta esperada, quando há um bom funcionamento adrenal, é um aumento do cortisol plasmático, em 30 a 60 minutos, após a estimulação, fato não observado nos pacientes em choque séptico.[16]

Estudos têm mostrado controvérsias, na eficácia do uso de corticosteróide em pacientes em choque, no que concerne à redução da mortalidade. Alguns autores observaram benefícios na mortalidade de pacientes em choque séptico com o uso de hidrocortisona fracionada (200-300 mg/dia), por um período de 7 dias, sendo essa uma recomendação da Campanha "Sobrevivendo a Sepse (2004)". [23,39,40]

Por ser um potente glicocorticóide, a hidrocortisona estimula a gliconeogênese hepática no fígado e em tecidos periféricos, induzindo hiperglicemia. A infusão contínua pode reduzir os episódios hiperglicêmicos que ocorrem, com maior freqüência, durante o uso intermitente desse agente. Sabe-se que pacientes que recebem esse medicamento são, freqüentemente, submetidos à infusão de insulina**.** [16,23,39]

Recentemente, um estudo multicêntrico europeu denominado CORTICUS, apontou que não houve redução da mortalidade, após uso de hidrocortisona intravenosa (50 mg) durante 11 dias consecutivos, em pacientes em choque séptico com insuficiência adrenal constatada. Dos 233 pacientes que apresentavam insuficiência adrenal, 125 foram submetidos à infusão de corticóides e os demais receberam placebo. Os resultados mostraram que a mortalidade foi similar entre os grupos, porém observou rápida reversão do choque entre os pacientes que receberam esse tratamento.[41]

A comunidade científica tem questionado os resultados obtidos no estudo CORTICUS, uma vez que a hidrocortisona foi administrada durante

11 dias. Supõe-se que devido a esse fato a tendência a infecções e hiperglicemia tenha sido maior. [42] Diante dos fatos a corticoterapia foi rebaixada como medida de recomendação mais fraca pela Campanha ”Sobrevivendo a Sepse”(2008) , sendo sugerida apenas, nos pacientes em choque séptico refratário ao uso de vasopressores.[35]

A insulina é produzida nas células β do pâncreas, estando relacionada a respostas anabólicas e catabólicas. Possui a função de regular a concentração da glicose plasmática, tem ação antioxidante, vasodilatadora, antiagregante plaquetária e antitrombótica. Por ser um hormônio anabólico contribui para o controle do estado catabólico induzido pela inflamação grave, diminuindo a morbimortalidade de pacientes críticos.[19,21,35,43,44]

Na sepse, a elevação da glicêmica plasmática pode ser decorrente de diversos fatores, entre eles, a resistência à insulina que ocorre devido à presença de endotoxina circulante e conseqüente produção de citocinas. [16,17] A citocina TNF-α, liberada na resposta inflamatória, causa dano à via de sinalização da insulina, inibindo a atividade do receptor desse hormônio e a captação de glicose celular.[20] O ácido graxo livre participa, também, do mecanismo de resistência insulínica promovendo efeitos deletérios quais sejam geração de radicais livres, inibição da função mitocondrial e depleção de glutation.[17]

Estudos clínicos com humanos e em animais têm demonstrado os benefícios da infusão de insulina no controle glicêmico, tais como redução dos níveis de ácidos graxos livres em humanos saudáveis,[17] redução da concentração plasmática do TNF-α e do hormônio catabólico glucagon, em suínos com inflamação sistêmica induzida.[45]

A manutenção da normoglicemia, valores glicêmicos entre 80-110mmHg, por meio do controle glicêmico intensivo, tem como finalidade reduzir a morbi-mortalidade de pacientes críticos. [22,43, 46]

A Campanha “Sobrevivendo a Sepse (2004-2008)”, entretanto, recomenda aos pacientes em sepse grave a manutenção glicêmica em valores <150 mmHg, visto que melhores desfechos também são obtidos

nesse nível, quando comparados com altas concentrações glicêmicas, além de diminuir os riscos de hipoglicemia. [23,35]

Diante de recente publicação, o uso do controle glicêmico intensivo têm gerado controvérsias. Em Estudo multicêntrico, envolvendo mais de 6000 pacientes críticos apontou mortalidade maior no grupo de controle intensivo (manutenção de glicemia sérica entre 81-108 mg/dl) quando comparado ao grupo convencional (manutenção da glicemia em torno de 180mg/dl). A hipoglicemia grave, abaixo de 40 mg/dl, foi predominante no grupo de controle intensivo, sendo uma provável causa do óbito. De qualquer maneira, o que esse estudo mostra é que não parece haver benefícios em reduzir a glicemia de 140-180 mg/dl para 80-110 mg/dl em uma população mista de pacientes graves. [47]

Os benefícios da terapia com insulina incluem além da redução da mortalidade, menor tempo de internação, redução do tempo de ventilação mecânica, menor necessidade de hemodiálise, reduzindo em 46% os episódios de septicemia dos pacientes criticos. Verificou-se que níveis elevados de marcadores inflamatórios, necessidade de antibioticoterapia prolongada e mortalidade por bacteremia foram menos freqüentes nos pacientes que mantiveram tratamento intensivo com insulina. [43]

Desse modo, preconiza-se para todos os pacientes que recebem infusão de insulina, a manutenção de um aporte calórico adequado e a monitorização da glicose sangüínea entre 1 a 2 horas até a estabilização. Após atingir a meta, a mensuração glicêmica pode ser realizada em um intervalo de 4 h. Ainda, considera-se que baixos níveis glicêmicos obtidos com testes de glicemia capilar sejam interpretados com cautela.[35]

1.3 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

O presente estudo é parte de um projeto “mãe” intitulado “Estudo das alterações metabólicas, da variabilidade de freqüência cardíaca e troponina no paciente séptico: análise da participação da resistência insulínica nas

alterações metabólicas e disfunção cardíaca na sepse", cujo objetivo foi estudar o comportamento dos lípides (colesterol total e frações, triglicérides e ácidos graxos livres) nos pacientes em choque séptico com controle intensivo da glicemia. Esse estudo foi desenvolvido no Hospital Universitário da Universidade de São Paulo por uma equipe de 11 médicos e 22 enfermeiras. Na época, a autora do presente estudo foi coordenadora da equipe de enfermagem, no que diz respeito ao seguimento adequado do protocolo utilizado no tratamento dos pacientes e a coleta de parte expressiva dos dados. Adicionalmente a este fato, a autora observou que muitas variáveis coletadas não foram analisadas, bem como muitas perguntas poderiam ser respondidas, caso houvesse aprofundamento da analise de dados acerca da terapia farmacológica.

O projeto de pesquisa mãe originou-se nos mesmos moldes dos estudos publicados por Van den Berghe et al (2001), onde foram analisados os efeitos das alterações glicêmicas e da infusão de insulina em pacientes internados em uma UTI cirúrgica. [22]

Objetivos

2 OBJETIVOS

Geral

- Analisar o impacto da terapia farmacológica e da alteração glicêmica na evolução clinica do paciente em sepse grave e choque séptico nas primeiras 72 h.

Específicos

- Caracterizar o perfil demográfico-clínico dos pacientes em sepse grave e choque séptico.
- Traçar o perfil farmacológico da terapia farmacológica utilizada pelos pacientes em sepse grave e choque séptico.
- Comparar as variáveis hemodinâmicas, de função renal e mortalidade entre pacientes normoglicêmicos e hiperglicêmicos.

Casuística e Método

3 CASUÍSTICA E MÉTODO

3.1 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de um ensaio clínico controlado randomizado, no qual estão presentes características necessárias para esse tipo de investigação científica, tais como, manipulação, controle e randomização.[48] Nessa pesquisa foi aplicada uma intervenção (terapia com insulina), ou seja, infusão de insulina para a manutenção da normoglicemia (80-110 mg/dl) somente para o grupo (experimental), o qual foi avaliado quanto ao desfecho de mortalidade. O grupo controle, ou seja, que foi submetido à intervenção (terapia com insulina) apenas com níveis glicêmicos superiores à 220mg/dl, serviu como comparativo nesse estudo.

O princípio de randomização (aleatorização) é simples, e se baseia no fato de que os participantes do estudo, tenham a mesma probabilidade de serem submetidos à intervenção a ser testada, quanto o seu controle. Assim sendo, qualquer variável interveniente será igualmente distribuída entre os grupos.[48] Nesse estudo, esse processo ocorreu através de sorteio de envelopes distribuídos aleatoriamente.

3.2 LOCAL DO ESTUDO

O estudo foi desenvolvido na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) do Hospital Universitário (HU) da Universidade de São Paulo (USP), localizado no município de São Paulo. Trata-se de um hospital de ensino e pesquisa, que presta atendimento à comunidade da USP e a comunidade dos bairros do Butantã, Rio Pequeno, Morumbi, Raposo Tavares, Vila Sônia e Jaguaré em conjunto com o Centro de Saúde-Escola e das Unidades dos Programas Saúde da Família.

O HU possui 258 leitos e atua em áreas gerais como Clínica Médica,

Cirurgia, Obstetrícia e Ginecologia, Ortopedia e Pediatria, com o apoio da Oftalmologia e Otorrinolaringologia; além das áreas de Medicina Diagnóstica e Terapêutica.

A UTI é composta por 11 leitos, os quais atendem pacientes clínicos e cirúrgicos, e cuja equipe é constituída por um enfermeiro supervisor, 22 enfermeiros assistenciais, um técnico de material, 45 técnicos e auxiliares de enfermagem e 11 médicos assistenciais.

O enfermeiro supervisor exerce as atividades de organização administrativa, as quais envolve controle do orçamento e custos da unidade, elaboração de escalas mensal.

Aos enfermeiros assistenciais são atribuídas atividades de distribuição escala diária de serviço - funcionário/leito, realização da sistematização da assistência de enfermagem, controle da evolução clínica dos pacientes relacionada aos parâmetros vitais, função gastrintestinal, renal, infusão de medicamentos específicos, vigilância quanto à integridade da pele, execução de procedimentos técnicos complexos e encaminhamentos interno e externo de pacientes críticos.

As atividades de cuidados integrais e realização de procedimentos de baixa complexidade são atribuições dos técnicos e auxiliares de enfermagem.

3.3 ASPECTOS ÉTICOS

O estudo foi desenvolvido após a aprovação do Comitê de Ética do Hospital Universitário (Anexo A). Solicitou-se o consentimento informado de todos os participantes, os quais foram assinados por familiar ou responsável legal (Anexo B)

3.4 CASUÍSTICA

A casuística foi composta por 46 pacientes que estiveram internados no período de janeiro 2004 a dezembro de 2006 e que atenderam os critérios de elegibilidade.

Os critérios de inclusão foram: pacientes maiores de 18 anos, com diagnóstico de sepse grave ou choque séptico, segundo os critérios definidos pela Conferência da Sociedade de Terapia Intensiva Americana, quais sejam : temperatura > 38 ou < 36°C); freqüência cardíaca > 90 bpm; freqüência respiratória > 20 rpm ou aumento na pressão parcial de dióxido de carbono (PaCO2) e contagem de leucócitos > 12000 mm^3.[1] Foram excluídos os pacientes com câncer, hepatopatia child C, síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), infarto agudo do miocárdio (IAM), sepse por mais de 24 h e gestante.

Randomização dos grupos

Na admissão, os pacientes foram alocados em dois grupos : intensivo e convencional, através de sorteios de envelopes opacos previamente fechados, armazenados e empilhados no armário do repouso médico. O médico intensivista de plantão, no momento da admissão do paciente, retirava o primeiro envelope da pilha.

Grupo 1 – Intensivo : os pacientes deveriam permanecer com níveis glicêmicos entre 80-110 mg/dl (normoglicêmico).

Grupo 2- Convencional: os pacientes deveriam permanecer com níveis glicêmicos entre 180-220 mg/d (hiperglicêmico).

Nos dois grupos, a glicemia foi verificada a cada hora, sendo a coleta do sangue realizada através de cateter arterial. Após a estabilização glicêmica, ou seja, após três valores glicêmicos consecutivos desejados para cada grupo, a glicemia passava a ser verificada em intervalos de 4 h.

A administração de insulina intravenosa contínua foi realizada quando

necessário, para manutenção dos níveis glicêmicos desejados. Em ambos os grupos o manejo da insulina foi dividido em 4 momentos de medida: admissão, 1 a 2 h, até a estabilização e medidas a cada 4 h.

O controle da infusão de insulina foi realizado por enfermeiros, conforme esquema de protocolos da unidade (Apêndice A)

No grupo intensivo, valores glicêmicos de admissão inferiores a 110 mg/dl não ocorria à infusão de insulina, sendo mantido apenas o controle glicêmico. Entre 110 – 220 mg/dl iniciava-se a infusão 2 UI/h e seguia o controle de hora em hora até a estabilização. Para valores entre 220-300 mg/dl, a infusão de insulina era iniciada a 4 UI/h e, acima de 300 mg/dl iniciava-se a 6 UI/h. Quando ocorria queda abrupta da glicemia, ou seja, o equivalente a 20% da medida anterior, era diminuída em 1 UI/h a infusão e o controle era realizado a cada hora. A infusão era mantida, sem alterações na dose, quando valores glicêmicos permaneciam entre 80-110 mg/dl, sendo a glicemia verificada a cada 4 h. Em casos de glicemia entre 60-80 mg/dl era diminuída a infusão pela metade, entre 40-60 mg/dl era interrompida e menor que 40 mg/dl, além da interrupção, era administrada 10 g de glicose 50% intravenosa (IV). Se a taxa de glicose caísse mais que 50% da medida anterior, a infusão de insulina era reduzida em 50% e a glicemia checada em 1 h.

No grupo convencional para os valores glicêmicos de admissão inferiores a 220 mg/dl não foi realizada a infusão de insulina, apesar de haver controle glicêmico. Quando o valor encontrava-se entre 220-300 mg/dl iniciava-se a infusão de insulina 4 UI/h, com controle de hora em hora até a estabilização, ou seja, manutenção da glicemia entre 180-220 mg/dl. Para valores acima de 300 mg/dl, a insulina era iniciada a 6UI/h. Nas medidas subseqüentes, para valores superiores a 280 mg/dl, havia aumento da infusão em 2 UI/h; entre 280-240 mg/dl elevava-se em 1UI/h e entre 240-220 mg/dl aumentava em 0,5 UI/h. Se ocorresse queda abrupta da glicemia, ou seja, o equivalente a 20% da medida anterior, a infusão era reduzida em 1 UI/h e o controle era realizado a cada hora. Em casos de glicemia entre 120-180 mg/dl era diminuída a infusão pela metade, entre 80-120 mg/dl era

interrompida a infusão, e menor que 80 mg/dl, além de interrupção era administrada 10g de glicose 50% IV. Caso a taxa de glicose caísse mais que 50% da medida anterior, a infusão de insulina era reduzida em 50% e a glicemia checada em 1 h.

A diluição da insulina (100 UI) foi realizada em solução salina – SFO,9% (100 ml), a qual apresentava proporção de 1ml/UI.

3.5 COLETA DE DADOS

A coleta de dados foi realizada pela pesquisadora em campo, a qual ocorreu nas primeiras 72 hs de internação do paciente. As informações foram coletadas diariamente, através da consulta aos registros de sinais vitais, balanço hidroeletrolítico e prescrição médica do paciente.

No intuito de se obter às informações necessárias ao estudo, foi elaborado o instrumento de coleta de dados denominado “Instrumento de Coleta de Dados do Sub - Projeto Sepses” (Apêndice B)

Esse instrumento foi composto por seis partes em que se destacaram aspectos relacionados à identificação do paciente, terapia farmacológica prescrita, registro do volume de catecolaminas infundidas, registro das variações glicêmicas e do volume de insulina infundida, registro das variações de FC e PAM, registro da função renal e expansão plasmática. Todas essas variáveis foram avaliadas no período de 72 h. Dessa forma o instrumento ficou constituído da seguinte forma:

- Identificação do paciente: Iniciais do nome do paciente, registro do Serviço de Prontuário do Paciente, idade, sexo, diagnóstico médico, doenças pré-existentes (diabetes e insuficiência renal) e grupo inserido convencional ou intensivo, data e hora de início do protocolo, óbito;
- Terapia farmacológica prescrita nas 72 h: medicamento, dose, via e freqüência de administração em 24, 48 e 72 h;

- Registro do volume de catecolaminas infundidas nas 72 h: descrito em ml nas 24, 48 e 72 h;
- Registro das variações glicêmicas e das infusões de insulina nas 72 h: valores glicêmicos (mg/dl) obtidos a cada aferição e ajuste da infusão de insulina (ml/h); média das variações glicêmicas e de total (ml) de insulina infundida em 24, 48 e 72 h;
- Registro das variações de FC e PAM nas 72 h: FC (bpm) e PAM (mmHg) mínima e máxima nas 24, 48 e 72 h;
- Registro da função renal e expansão plasmática nas 72 h: débito urinário (ml), Creatinina sérica (mg/dl) e infusão de cristalóides e/ou colóides (ml) nas 24, 48 e 72 h.

3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram digitados em uma planilha do pacote Excel 2003 e posteriormente foram exportados e processados pelo pacote estatístico SPSS (Statistical Package for the Social Sciences), versão 16.0.

As análises incluiram estatística descritiva para a apresentação das características demográfica-clínicas e da terapia farmacológica da amostra: média, desvio padrão, mínimo, mediana, máximo, frequencias absolutas e relativas (em função das variáveis quantitativas/qualitativas).

O teste do Qui-Quadrado foi aplicado para verificar a existência de diferença nas proporções das variáveis qualitativas, na quantidade de medicamentos usados, número de mortes e morbidades, entre os grupos. Quando o teste do Qui-Quadrado não foi adequado, utilizou-se o teste exato de Fisher ou Razão de Verossimilhança.

Para a comparação das médias (catecolaminas, insulina, pressão arterial média, freqüência cardíaca, glicemia, débito urinário, creatinina e volume), entre os grupos, utilizou-se o teste-t, quando as variáveis apresentaram distribuição normal (condição verificada pelo teste de

Kolmogorov-Smirnov). Caso contrário, adotou-se o teste não paramétrico de Mann-Whitney.

O nível de significância utilizado foi $p < 0,05$.

Resultados

4 RESULTADOS

A apresentação dos dados foi ordenada em tópicos, considerando-se os objetivos propostos no estudo.

4.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA ESTUDADA QUANTO AO PERFIL DEMOGRÁFICO-CLÍNICO.

Tabela 1 - Distribuição dos grupos intensivo e convencional segundo variáveis analisadas. São Paulo, 2004-2006.

Variáveis qualitativas	Intensivo n=21 n(%)	Convencional n=25 n (%)	Total n=46 n(%)	p
Sexo				0,48
Masculino	14(66,7)	13 (52,0)	27(58,7)	
Feminino	7(33,3)	12 (48,0)	19(41,3)	
Tipo de paciente				0,73[F]
Clínico	17 (81,0)	19 (76,0)	36 (78,3)	
Cirúrgico	4(19,0)	6 (24,0)	10 (21,7)	
Diabetes Mellitus				0,78
Não	15 (71,4)	18 (72,0)	33(71,7)	
Sim	6(28,6)	7(28,0)	13(28,3)	
Insuficiência renal crônica				0,20[F]
Não	19 (90,5)	25(100,0)	44(95,7)	
Sim	2 (9,5)	-	2(4,3)	
Disfunção cardíaca na sepse				0,87
Não	13(61,8)	16(64,0)	29(63,1)	
Sim	8(38,2)	9(36,0)	17(36,9)	
Lesão Renal Aguda				0,71
Sim	13(61,8)	13(52,0)	26(56,5)	
Não	8(38,2)	12(48,0)	20(43,5)	
Classificação da sepse				0,47[F]
Choque séptico	15 (71,4)	21(84,0)	36(78,3)	
Sepse grave	6(28,6)	4(16,0)	10(21,7)	
Sítio de infecção				0,96[R]
Sistema Respiratório	8(38,2)	10(40,0)	18(39,1)	
Genitourinário	3(14,3)	2(8,0)	5(10,9)	
Sistema Digestivo	3(14,3)	5(20,0)	8(17,4)	
Foco indeterminado	3(14,3)	2(8,0)	5(10,9)	
Miscelânea	2 (9,5)	2(8,0)	4(8,7)	
Sistema Cutâneo	1(4,7)	2(8,0)	3(6,5)	
Sistema Reprodutor	1(4,7)	2(8,0)	3(6,5)	
	Média(dp)	**Média(dp)**	**Total(dp)**	**p**
Idade	53,8(18,8)	49,8(20,0)	51,6(19,4)	0,50[T]

dp=desvio padrão; F= teste exato de Fisher;R= razão de verossimilhança;T= teste t

Na Tabela 1 observa-se que em ambos os grupos, houve predomínio de pacientes do sexo masculino (58,7%), clínicos (78,3%) que apresentaram choque séptico (78,3%) decorrente de infecções no sistema respiratório (39,1%). Quanto à presença de disfunção cardíaca observa-se que 36,9% dos pacientes apresentaram essa complicação e 56,5% apresentaram lesão renal aguda.

A média de idade no grupo intensivo foi de 53,8 (dp=18,8) e no convencional foi de 49,8 (dp=20,0). Na amostra a idade variou de 18 a 89 anos.

4.2 PERFIL DA TERAPIA FARMACOLÓGICA UTILIZADA PELA AMOSTRA.

Tabela 2 - Distribuição dos medicamentos prescritos aos pacientes segundo uso nas 24, 48 e 72 horas. São Paulo, 2004-2006.

Classe Terapêutica	Medicamento Genérico	24h n(%)	48h n(%)	72h n(%)
A - Aparelho Digestivo e Metabolismo				
Antiácido	Omeprazol	8(17,4)	9(19,6)	10(21,2)
Antieméticos	Metoclopramida	26(56,5)	28(60,9)	28(60,9)
Antagonista de receptor H_2	Ranitidina	25(54,3)	29(63,0)	26(56,5)
Antagonista da serotonina	Ondansetrona	2(4,3)	12(2,0)	12(2,0)
Aminoácido	Tiamina	4(8,7)	48(7,0)	48(7,0)
Medicamento utilizado na diabetes	Insulina humana	31(67,4)	34(73,9)	31(67,4)
B - Sangue e Órgãos Hematopoiéticos				
Anti-hemorrágicos	Vitamina K	-	-	1(2,2)
C - Sistema Cardiovascular				
Agentes adrenérgicos e dopaminérgicos	Noradrenalina	32(69,6)	26(56,5)	12(26,1)
	Dopamina	2(4,3)	1(2,2)	-
	Adrenalina	-	1(2,2)	-
	Dobutamina	10(21,2)	13(33,3)	16(35,5)
Antiarrítmico	Amiodarona	-	2(4,3)	4(8,7)
Antidislipidemico	Sinvastatina	1(2,2)	1(2,2)	1(2,2)
Beta-bloqueadores seletivos	Atenolol	-	1(2,2)	1(2,2)
	Metoprolol	-	1(2,2)	1(2,2)
Anti-hipertensor	Hidralazina	1(2,2)	1(2,2)	1(2,2)

Continua

Classe Terapêutica	Medicamento Genérico	24h n(%)	48h n(%)	72h n(%)
Agentes antitrombóticos	Heparina	24 (52,2)	27(58,7)	26(56,5)
	Enoxaparina	3(6,5)	3(6,5)	3(6,5)
Diurético	Furosemida	-	5(10,9)	4(8,7)
Inibidor da enzima conversora de angiotensina	Captopril	-	2(4,3)	3(6,5)
Nitrato orgânico	Nitroglicerina	-	2(4,3)	2(4,3)
Vasodilatador direto	Nitroprussiato de sódio	-	3(6,5)	3(6,5)
H - Sistema Hormonal				
Corticosteróide de uso sistêmico	Hidrocortisona	26(56,5)	31(67,4)	31(67,4)
	Metilprednisolona	2(4,3)	1(2,2)	2(4,3)
J - Anti-Infeccioso de uso sistêmico				
Aminoglicosídeo	Gentamicina	1(2,2)	-	-
Beta-lactamase resistente penicilina	Oxacilina	4(8,7)	3(6,5)	3(6,5)
Carbapenen	Imipenen	2(4,3)	2(4,3)	3(6,5)
Cefalosporina 3ºgeração	Ceftriaxone	35(76,1)	36(78,2)	34(73,9)
	Ceftazidima	1(2,2)	1(2,2)	1(2,2)
Derivado emidazóico	Metronidazol	13(28,1)	15(32,6)	13(28,1)
Fluoroquinolona	Ciprofloxacina	4(8,7)	4(8,7)	4(8,7)
Glicopeptídeo	Vanocomicina	5(10,9)	5(10,9)	7(15,2)
Lincosamides	Clindamicina	6(13,0)	7(15,2)	8(17,4)
Macrolídeo	Claritromicina	17(36,9)	18(39,1)	16(34,8)
Penicilinas de amplo espectro	Penicilina	3(6,5)	1(2,2)	1(2,2)
	Ampicilina	1(2,2)	-	-
Sulfonamida de ação intermediária	Sulfametoxazol	1(2,2)	-	-
M - Sistema Músculo-Esquelético				
Antiinflamatório não-esteroidas e anti-reumáticos	Naproxeno	1(2,2)	-	-
Relaxante Muscular	Pancurônio	3(6,5)	3(6,5)	3(6,5)
N - Sistema Nervoso				
Analgésicos e antitérmicos	Metamizol sódico	33(71,7)	37(80,4)	363(78,3)
	Paracetamol	1(2,2)	1(2,2)	2(4,3)
	Ácido acetil-salicílico	1(2,2)	1(2,2)	1(2,2)
Anestésico Geral	Etomidato	1(2,2)	-	-
Antiepiléticos	Fenitoína	2(4,3)	3(6,5)	2(4,3)
	Fenobarbital	1(2,2)	1(2,2)	1(2,2)
	Carbamazepina	1(2,2)	1(2,17)	1(2,2)
	Ácido valpróico	1(2,2)	1(2,17)	1(2,2)
Benzodiazepínicos	Diazepam	1(2,2)	2(4,3)	4(8,7)
	Midazolam	26(56,5)	33(71,7)	31(67,4)

Continua

Classe Terapêutica	**Medicamento Genérico**	**24h** n(%)	**48h** n(%)	**72h** n(%)
Psicolépticos	Haloperidol	2(4,3)	4(8,7)	3(6,5)
	Quetiapina	1(2,2)	1(2,2)	1(2,2)
Opióides	Fentanil	27(58,7)	35(76,1)	33(71,7)
	Morfina	3(6,5)	2(4,3)	2(4,3)
	Tramadol	2(4,3	2(4,3)	3(6,5)
	Petidina	1(2,2)	-	-
R - Sistema Respiratório				
Mucolítico	Acetilcisteína	1(2,2)	1(2,2)	1(2,2)
S - Órgão Sensorial				
Anticolinérgico	Atropina	1(2,2)	2(4,3)	1(2,2)
V - Vários				
Medicamento para tratamento da hipercalemia ou hiperfosfatemia	Poliestirenossulfonato	1(2,2)	2(4,3)	2(4,3)

No perfil da terapia farmacológica foram identificados 43 medicamentos distintos, pertencentes a 10 classes terapêuticas.

Nas primeiras 24h, verificou-se que os medicamentos mais usados foram ceftriaxona (76,1%), metamizol sódico (71,7%) e a noradrenalina (69,6%), os quais pertencem a classe terapêutica dos anti-infeccioso sistêmicos (J), sistema nervoso (N) e cardiovascular (C) , respectivamente.

Nas 48h a 72h o perfil de prescrição dos medicamentos mais freqüentes foi bastante semelhante, destacando-se predominaram o metamizol sódico (80,4%;78,3%), a ceftriaxona (78,2%;73,9%) e a fentanila (76,1%;71,7%). Quanto aos agentes que agem no sistema cardiovascular, verificou-se que a noradrenalina (56,5%;26,1%) e dobutamina (33,3%;35,5%) foram as mais utilizadas, e a heparina, o antitrombótico mais prescrito (58,7;56,5%).

Tabela 3 - Distribuição dos grupos intensivo e convencional segundo consumo médio de catecolaminas (ml) nas 24, 48 e 72 horas. São Paulo, 2004-2006.

Catecolaminas	**Intensivo(n=21) Média (dp)**	**Convencional(n=25) Média (dp)**	**p**
24h			
Noradrenalina	358,8 (276,3)	549,3 (783,6)	
Dobutamina	221,7 (201,1)	165,5 (91,3)	
48h			
Noradrenlina	269,4 (302,3)	618,1 (885,4)	
Dobutamina	318,0 (231,7)	364,2 (292,6)	
72h			
Noradrenalina	78,1 (56,7)	887,0 (973,6)	
Dobutamina	353,1 (283,9)	375,4 (291,5)	
24-72h			
Noradrenalina	257,1(189,2)	491,6(658,9)	0,99 ^{M}
Dobutamina	279,7(208,4)	284,1(214,2)	0,96^{T}

dp=desvio padrão; M = teste de Mann-whitney ; T =teste t

A Tabela 3 mostra que a média de consumo da noradrenalina no período de 24-72 h foi de 257,1ml no grupo intensivo e 491,6 ml no convencional. Quanto à infusão de dobutamina, o consumo médio foi de 279,7 ml e de 284,1 ml, no mesmo período, nos grupos intensivo e convencional, respectivamente. Não houve diferença estatisticamente significante no consumo de noradrenalina (p= 0,99) e de dobutamina (p= 0,96), entre os grupos.

Tabela 4 - Distribuição dos grupos intensivo e convencional segundo consumo de corticosteróide em pacientes em choque séptico. São Paulo, 2004- 2006.

Corticosteróide	**Grupo**		**Total**	**p**
	Intensivo (n=15) n(%)	**Convencional(n=21) n(%)**	**n (%)**	
sim	15,0(100,0)	18,0(85,7)	33,0(91,6)	0,25^{F}
não	-	3,0(14,3)	3,0 (8,4)	

F=teste exato de Fisher

A Tabela 4 mostra que 91,6% dos pacientes em choque séptico usaram a terapia com corticosteróide. No grupo intensivo foi de 100,0% e no convencional de 85,7%.

Tabela 5 - Distribuição da mortalidade nos grupos intensivo e convencional segundo consumo regular de corticosteróide. São Paulo, 2004- 2006.

Uso regular de corticosteróide	Mortalidade		Total	
	Intensivo (n=0)	Convencional(n=4)	n (%)	p
sim	-	3,0	3,0(75,0)	1,00[F]
não	-	1,0	1,0 (25,0)	

F=teste exato de Fisher

A Tabela 5 aponta que 75,0% dos pacientes em choque séptico, que foram a óbito, fizeram uso regular do corticosteróide.

Tabela 6 - Distribuição dos grupos intensivo e convencional segundo consumo médio de insulina (ml) nas 24, 48 e 72 horas. São Paulo, 2004-2006.

Insulina	Intensivo(n=21) Média (dp)	Convencional(n=25) Média (dp)	p
24h	88,0(87,6)	56,7(69,1)	
48h	132,7(193,1)	58,9(35,9)	
72h	85,1(79,2)	63,8(56,8)	
24-72h	99,9(111,0)	54,0(44,3)	0,07 [M]

dp=desvio padrão; M=Man-witney

A Tabela 6 aponta que o consumo médio de insulina, no período de 24-72h, foi de 99,9 ml no grupo intensivo e de 54,0 ml, no convencional. Não houve diferença estatisticamente significante (p=0,07) entre os grupos.

4.3 ANÁLISE DAS VARIÁVEIS HEMODINÂMICAS, DE FUNÇÃO RENAL E MORTALIDADE

Tabela 7 - Distribuição dos grupos intensivo e convencional segundo freqüência cardíaca mínima e máxima nas 24,48 e 72 horas. São Paulo, 2004-2006.

	Intensivo (n=21)				Convencional (n=25)				
Freqüência cardíaca	**Média(dp)**	**Min**	**Max**	**Mediana**	**Média(dp)**	**Min**	**Max**	**Mediana**	**p**
24h									
Mínima	86,8 (14,0)	60,0	121,0	84,0	90,3(19,0)	49,0	134,0	86,0	
Máxima	116,9(12,9)	89,0	141,0	118,0	126,4(19,5)	87,0	165,0	127,0	
48h									
Mínima	83,6(16,4)	57,0	113,0	80,0	86,7(21,3)	53,0	129,0	80 ,0	
Máxima	110,6(15,9)	85,0	136,0	112,0	116,8(24,0)	64,0	152,0	117,0	
72h									
Mínima	85,4 (15,3)	54,0	113,0	86,0	82,9(22,2)	54,0	130,0	77,0	
Máxima	113,6(21,2)	77,0	170,0	117,0	115,8(20,2)	84,0	148,0	113,0	
24-72h									
Mínima	85,2(13,2)	64,0	111,6	83,3	87,0(17,8)	52,0	87,0	85,0	0,68[t]
Máxima	113,7(14,6)	88,0	142,0	115,6	120,9(18,6)	83,0	155,0	120,0	0,11[t]

dp=desvio padrão; Min- mínimo; Max-maximo;T= teste t

A freqüência cardíaca média dos pacientes do grupo intensivo foi de 85,2 bpm (mínima) e 113,7 bpm (máxima) e no convencional foi de 87,0 bpm (mínima) e 120,9 bpm (máxima), no período de 24-72h. Não houve diferença estatisticamente na média da freqüência cardíaca mínima (p=0,68) e máxima (p=0,11), entre os grupos.(Tabela 7).

Tabela 8 - Distribuição dos grupos intensivo e convencional segundo pressão arterial média (PAM) média mínima e máxima nas 24, 48 e 72 horas. São Paulo, 2004-2006.

	Intensivo (n=21)				Convencional (n=25)				
Pressão arterial média	**Média(dp)**	**Min**	**Max**	**Mediana**	**Média(dp)**	**Min**	**Max**	**Mediana**	**p**
24h									
mínima	66,1(9,8)	53,0	93,0	63,0	65,1(15,2)	44,0	102,0	62,0	
máxima	99,6(15,0)	76,0	123,0	97,0	96,9(15,5)	72,0	130,0	99,0	
48h									
mínima	72,5(9,6)	52,0	93 ,0	72,0	63,7(13,7)	23,0	93 ,0	62,0	
máxima	105,7(12,7)	79,0	124,0	108,0	99,5(15,7)	75,0	137,0	100,0	
72h									
mínima	76,6(13,2)	55,0	111,0	73,0	73,8(17,1)	45,0	108,0	65,0	
máxima	106,1(15,5)	86	138,0	104,0	101,9(16,8)	76,0	128,0	95 ,0	
24-72h									
minima	71,7(7,4)	61,0	90,6	71,6	66,0(12,8)	45,0	99,6	65,0	$0,06^{T}$
maxima	103,8(11,3)	85,0	120,6	104,3	99,6(12,8)	73,0	118,3	99,6	$0,11^{T}$

dp=desvio padrão; Min=mínimo; Max= maximo; T= teste t

A pressão arterial média dos pacientes, oscilou entre (71,7mmHg) e (103,8 mmHg) no grupo intensivo e (66,0 mmHg) e (99,6 mmHg) no grupo convencional nas 24h-72h. Não houve diferença estatisticamente relevante na média da pressão arterial mínima (p=0,06) e máxima (p=0,11) (Tabela 8).

Tabela 9 - Distribuição dos grupos intensivo e convencional segundo: débito urinário, creatinina e volume infundido de cristalóides nas 24,48 e 72 horas. São Paulo, 2004-2006.

Variáveis quantitativas	Intensivo (n=21)				Convencional (n=25)				
	Média(dp)	Min	Max	Mediana	Média(dp)	Min	Max	Mediana	p
24h									
Débito urinário	2.071,7(1.840,6)	60,0	6.180,0	1.545,0	1.569,4(1.233,7)	110	4.890	1.240,0	
Creatinina	2,4 (2,1)	0,5	9,8	1,6	1,8 (1,2)	0,8	5,4	1,2	
Volume	2.937,5(1.208,2)	1.000,0	5000,0	3.000,0	2900,0	1.000,0	7.000,0	2.750,0	
48h									
Débito urinário	1.690,0 (1034,8)	-	3.890	1585,0	1.503,0(1.279,0)	-	5.780,0	1.225,0	
Creatinina	2,1 (1,4)	0,5	5,7	1,5	1,7 (1,2)	0,6	6,4	1,2	
Volume	2.181,8(1914,1)	500,0	5.500,0	1.500,0	1694,4(925,8)	500,0	4.000,0	1.750,0	
72h									
Débito urinário	1.919,0(1.276,3)	-	4.820,0	1.620,0	1.883,5 (1304,9)	-	4.120,0	1.630,0	
Creatinina	1,9 (1,3)	0,5	5,5	1,3	1,5 (1,0)	0,7	4,0	1,0	
Volume	1.166,7(930,9)	500,0	3.000,0	1.000,0	833,3(288,7)	500,0	1.000,0	1.000,0	
24-72h									
Débito urinário	1.895,7(1123,9)	60,0	4076,6	1668,3	1.490,6(1107,0)	36,7	3.846,6	1.410,0	$0,23^{T}$
Creatinina	2,1(1,5)	0,5	6,7	1,6	1,7(1,1)	0,7	5,9	1,2	$0,33^{T}$
Volume	2.518,7(1056,7)	750,0	4500,0	2.125,0	2.203,3(1.392,8)	1.000,0	7.000,0	1.750,0	$0,10^{M}$

dp=desvio padrão; Min= minimo ; Max= maximo; T=teste t; M= Man-witney

Na Tabela 9 observar que, no período estudado, os valores médios de débito urinário, creatinina e volume de cristalóides infundido, no grupo intensivo foram (1.895,7ml; 2,1mg/dl; 2.518,7ml), respectivamente. No grupo convencional, os valores respectivos de débito urinário, creatinina e volume de cristalóides infundido foram (1.490,6 ml; 1,7 mg/dl; 2.203,3 ml). Não houve diferença estatisticamente no débito urinário (p=0,23), creatinina (p=0,33) e volume de cristalóide infundido (p=0,10).

Tabela 10 - Distribuição dos grupos intensivo e convencional segundo glicemia nas 24, 48 e 72 horas. São Paulo, 2004-2006.

	Intensivo (n=21)				Convencional (n=25)				
Glicemia	**Média(dp)**	**Min**	**Max**	**Mediana**	**Média(dp)**	**Min**	**Max**	**Mediana**	**p**
24h	121,9(35,4)	92,0	263,0	114,0	161,4(43,8)	91,0	271,0	148,0	
48h	112,9(35,2)	89,0	253,0	103,0	162,2(40,8)	81,0	210,0	169,5	
72h	108,5(16,7)	84,0	147,0	170,0	165,2(38,2)	101,0	217,0	170,0	
24-72h	114,2(26,1)	92,7	213,0	106,7	160,9(35,4)	94,0	222,0	167,0	0,00[T]

dp=desvio padrão; Min=minima; Max=maxima; T= teste t.

.A média glicêmica no período de 24h-72h no grupo intensivo foi de 114,0 mg/dl e no convencional foi de 160,9 mg/dl. Observou-se diferença estatisticamente significante quanto as médias glicêmicas, entre os grupos(p=0,00) (Tabela 10).

Tabela 11 - Distribuição dos grupos intensivo e convencional segundo ocorrência de óbito. São Paulo, 2004-2006.

Óbito	**Intensivo (n=21) n(%)**	**Convencional (n=25) n(%)**	**Total (n=46) n(%)**	**p**
Não	21 (100,0)	21(84,0)	42(91,3)	
Sim	-	4 (16,0)	4 (8,7)	0,11[F]

F= teste exato de Fisher.

A Tabela 11 aponta que 8,7% dos pacientes do estudo que foram a óbito, no período de 72h, eram pertencentes ao grupo convencional. Não houve diferença estatisticamente significante (p=0,11) na mortalidade.

Discussão

5 DISCUSSÃO

5.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

Os achados relativos ao perfil demográfico-clinico dos pacientes do presente estudo são semelhantes a outros, que apontam predominância do sexo masculino, tipo de paciente clinico, choque séptico, com diagnóstico de DM, e com foco de infecção no sítio pulmonar como causa infecciosa primária da sepse [5,8, 40] Não houve identificação do foco infeccioso em 10,9% dos pacientes, (Tabela 1), o que também foi compatível com trabalhos prévios, em que 10 a 20% dos casos, o foco não foi definido[4].

A sepse grave e a evolução para choque são complicações, freqüentemente, observadas nos pacientes que internam na UTI com diagnóstico de pneumonia e ocorrem devido à resposta individual do organismo, em que os mediadores da resposta inflamatória desencadeiam uma série de manifestações patológicas sistêmicas frente ao estímulo infeccioso.

Quanto à presença de lesão renal aguda (LRA), em mais da metade da amostra (Tabela 1), foi um achado compatível com a literatura, no qual a freqüência em pacientes em sepse grave e choque séptico variou de 23% a 51%, respectivamente.[50] Além disso, pode-se notar que a disfunção cardíaca ocorreu em 36,9% dos pacientes, (Tabela 1), todos em choque séptico, achado, também, similar aos observados em outras investigações que demonstraram a manifestação de falência progressiva do coração no choque séptico. [51, 52,53]

A presença de LRA e a falência cardíaca na sepse são alterações que ocorrem devido à ação dos mediadores celulares, humorais e biológicos, envolvidos na resposta inflamatória sistêmica, que acarreta danos ao sistema cardiovascular. Os rins representam um dos primeiros órgãos a manifestarem sinais de isquemia em decorrência da hipoperfusão, a qual ocorre devido a vasodilatação e aumento da permeabilidade capilar com

conseqüente extravasamento de líquido para o espaço intersticial.[15] A falência progressiva do coração pode ser atribuída, em parte, aos efeitos diretos do fator depressor do miocárdio, um dos mediadores inflamatórios.[11]

De forma geral, a análise comparativa das variáveis demográfica-clinicas apontou que não houve diferença entre os pacientes dos grupos intensivo e convencional, mostrando a homogênidade desses. De certo modo, assegurar a redução de vieses relacionados a análise dos desfechos clínicos investigados.

5.2 TERAPIA FARMACOLÓGICA

Quanto ao perfil da terapia farmacológica verificou-se que as classes terapêuticas mais prescritas foram compatíveis com as necessidades terapêuticas dos pacientes, havendo destaque para os antibióticos, as catecolaminas, os antitrombóticos e os corticosteróides – medicamentos fundamentais em condições clínicas como essas avaliadas.

Dentre os antibióticos, a ceftriaxona foi a mais prescrita. Trata-se de uma cefalosporina de terceira geração recomendada para tratamento de infecções de sítios respiratórios, especificamente pneumonia, desencadeada por agentes etiológicos da comunidade, tais como as identificadas e prevalentes nesse estudo. [37]

O elevado uso de fármacos vasopressores atesta a gravidade dos pacientes. A sepse pode apresentar manifestações mais graves, em curto espaço de tempo, no qual o paciente evolui com sinais de hipoperfusão tecidual e hipotensão arterial, refratária à reposição volêmica, caracterizando o estado de choque e a necessidade de inicio da terapia vasopressora. [54] A catecolamina mais prescrita nas primeiras 24 h foi a noradrenalina, (Tabela 2), a qual é indicada no tratamento da hipotensão arterial, sendo, provavelmente, mais útil quando a resistência periférica total é baixa, comum em pacientes com choque séptico como os analisados .[29]

Apesar de, em muitos serviços, a dopamina ser, ainda, uma das

catecolaminas usadas no choque séptico, um estudo de revisão mostrou que este agente em dose α encontra-se associado a reações como taquidisritmias, o que pode estar relacionado a maior mortalidade.[25] Dessa forma, o protocolo terapêutico empregado na UTI do hospital em foco, priorizou o uso da noradrenalina como fármaco apropriado no choque séptico, mostrando que os prescritores utilizaram as evidências na tomada de decisão. O uso da noradrenalina nas 48 h e 72 h foi reduzido, (Tabela 2), o que caracteriza, de forma geral, a melhora hemodinâmica dos pacientes em choque. Ademais, na clinica foi realizado desmame gradativo, nas situações nas quais a PAM manteve-se superior à 65mmHg, valor necessário para perfusão adequada de órgãos e sistemas. [25]

Em contrapartida, a dobutamina, ao longo dos três dias, aumentou a freqüência de uso nas últimas 72 h (Tabela 2). Essa catecolamina representa o inotrópico de escolha na terapia de pacientes em choque séptico, que evoluem com queda do débito cardíaco, o qual pode ser identificado por meio da mensuração da saturação venosa central de oxigênio ($ScVO_2$). A relevância em considerar a ScVO2 no manejo inicial desses pacientes, nas primeiras horas de admissão na emergência, foi introduzido por Rivers et al (2002) [52]. Esses autores observaram a importância da identificação precoce da disfunção cardíaca e a rápida intervenção, por meio de hemotransfusão e infusão de dobutamina em pacientes em sepse grave e choque séptico. Medidas indiretas como, queda da $ScVO_2$ e aumento de lactato, assim como a medida direta do menor índice cardíaco caracterizam a manifestação de queda do débito cardíaco, sendo fundamentais no direcionamento de condutas terapêuticas nesses pacientes. A correção precoce do desequilíbrio entre oferta e consumo de oxigênio, ajudam a minimizar a hipóxia tecidual, o metabolismo anaeróbio e a hiper-lactatemia, contribuindo para melhor desfecho na sepse. [52]

Da mesma forma, no presente estudo a mensuração dessas variáveis hemodinâmicas foram utilizadas para análise da evolução clínica e manejo terapêutico dos pacientes, sendo a dobutamina introduzida, conforme evidência de disfunção cardíaca.

Mais da metade (56,5%) dos pacientes utilizou heparina (Tabela 2). Este antitrombótico é recomendado no início da terapia de pacientes em sepse grave e choque séptico. Os estudos evidenciaram os benefícios do uso da heparina em pacientes críticos, os quais apresentam mobilidade física prejudicada e risco de desenvolver trombose venosa profunda. [23,35] Todavia, há que se considerar que os pacientes sépticos têm, além desses, outro fator que predispõe ao agravamento do quadro de trombose, qual seja a ocorrência de obstrução de capilares sangüíneos por ação de mediadores da resposta inflamatória [11].

A hidrocortisona foi prescrita para a maioria dos pacientes no período das 72 h, (Tabela 2), a qual é recomendada para tratamento do choque séptico refratário à infusão volêmica e agente vasopressor, tal como ocorre na presença de insuficiência adrenal.[35] Essa complicação decorre de uma desordem no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, influenciando nos níveis plasmáticos de cortisol e, portanto, na homeostase.[10]

Quanto à comparação dos grupos intensivo e convencional no que concerne ao consumo médio de noradrenalina nas 24, 48 e 72 h apesar de não ter sido verificado diferença estatisticamente significante (p=0,99), notou-se que o grupo convencional recebeu quase que o dobro de volume médio de noradrenalina em 72 h, quando comparado ao grupo intensivo (Tabela 3). Além disso, observou-se que no grupo convencional foram utilizados volumes crescentes de noradrenalina, enquanto, o inverso ocorreu no grupo intensivo. Esses achados podem refletir que o desmame e a interrupção da infusão de noradrenalina não ocorreu da mesma forma nos grupos, muito, provavelmente, devido a maior dificuldade de reversão do choque, no grupo convencional.

No consumo de dobutamina os grupos não apresentarm diferença estatisticamente significante (p=0,96). Todavia, esses consumo foi gradualmente, elevando-se em ambos, (Tabela 3), apontando que essa catecolamina foi, provavelmente, indicada nas situações em que se desejou aumentar a contratilidade miocárdica (conseqüentemente o débito cardíaco), sem afetar a resistência vascular sistêmica.[55]

No tocante ao consumo médio de insulina pode-se observar que no grupo intensivo foi administrado praticamente o dobro de insulina quando comparado ao grupo convencional (Tabela 6). Entretanto, para o nível de significância de 5%, não houve diferença estatisticamente significante (p=0,07). É possível que esse resultado próximo do limite de rejeição seja devido ao tamanho da amostra estudada. Acreditava-se que os pacientes do grupo convencional fossem utilizar menor quantidade de insulina, devido ao fato de serem mantidos em um limiar glicêmico mais elevado. Todavia, não foi o que aconteceu e os resultados do presente estudo foram diferentes de outros, em que observou-se maior consumo de insulina no grupo intensivo . [22,42]

No presente estudo observou-se um episódio de hipoglicemia grave (<40 mg/dl) durante a infusão de insulina no grupo intensivo. Metanálise recente apontou que a hipoglicemia foi a principal complicação associada ao uso de insulina no grupo intensivo.[56] A hipoglicemia é considerada um fator de risco independente para a morte em pacientes críticos. Na redução da glicose plasmática, diversos tecidos são afetados, entretanto, o sistema nervoso central (SNC) é o mais atingido, pois utiliza esse suprimento energético quase que de forma singular. Além disso, a glicose não é armazenada no encéfalo sendo mais um motivo pelo qual esse sistema depende do fornecimento contínuo de glicose para seu funcionamento. [57]

É importante destacar que o protocolo de Leuven [22] utilizado para o manejo da glicemia no grupo intensivo necessitou ser adaptado (abrandado), devido a observação de episódios freqüentes de hipoglicemia. Dessa forma, pode-se notar que o ajuste do protocolo intensivo foi fundamental evitando a redução severa da glicemia.

5.3 ANÁLISE COMPARATIVA DAS VARIÁVEIS HEMODINÂMICAS, DE FUNÇÃO RENAL E MORTALIDADE

Considerando os resultados glicêmicos e as necessidades de infusão de insulina, em ambos os grupos, pode-se inferir que a hiperglicemia foi uma

condição identificada nos pacientes dos grupos intensivo e convencional.

A hiperglicemia no paciente séptico ocorre devido ao mecanismo de resistência periférica à insulina por ação de citocinas interleucinas 1 e 6 (IL1 e 6) e fator de necrose tumoral α (TNFα), as quais alteram a via de sinalização da insulina na translocação de GLUT 4 (transportador de glicose intracelular) na membrana plasmática, e com isso, provocam ausência de glicose em tecidos dependentes de insulina, tais como musculatura esquelética, cardíaca e tecido adiposo.[58] Além disso, a maior liberação de hormônios hiperglicemiantes (adrenalina, cortisol, glucagon) liberados na situação de estresse e o uso de fármacos que induzem a hiperglicemia, entre eles, corticosteróide e catecolaminas contribuem para a maior necessidade de infusão de insulina nos pacientes nessa condição clinica. [57]

No que diz respeito ao controle glicêmico e tratamento insulinoterápico, conforme os protocolos estabelecidos, observou-se diferença estatisticamente significante na média glicêmica entre os grupos (p=0,00), cuja média glicêmica no intensivo foi de 114 mg/dl (dp= 26,1) e no convencional de 160,9 mg/dl (dp=35,4), no período de 24-72h (Tabela 10).

Considerando que o objetivo do grupo intensivo era manter a glicemia entre 80-110 mg/dl e do grupo convencional entre 180-220 mg/dl, pode-se dizer que a média glicêmica obtida no intensivo aproximou-se do esperado e o grupo convencional permaneceu com os resultados aquém da faixa preconizada pelo protocolo. Isso, muito provavelmente pode ser explicado pela heterogeneidade dos resultados, onde 50% dos pacientes do grupo convencional obtiveram valores glicêmicos entre 94 mg/dl e 167 mg/dl, conforme pode ser observado pelos valores mínimos e medianos de glicemia (Tabela 10). Além disso, cabe apontar que todos os pacientes do grupo intensivo receberam insulina, em algum momento, para a manutenção da glicemia entre 80-110 mg/dl, sendo esses resultados corroborados por outros estudos. [22,42,59]

Tendo em vista que a administração de insulina, no grupo convencional, era mantida somente com valores glicêmicos superiores a 180 mg/dl, pode-se inferir que os pacientes desse grupo tiveram menos

oportunidade de serem tratados com insulina. Fica evidente que o manejo da glicemia no grupo intensivo permitiu maior controle dos resultados.

A análise comparativa das variáveis hemodinâmicas, de função renal e mortalidade mostrou que não houve diferença entre os grupos intensivo e convencional.

O controle glicêmico intensivo tem mostrado alguns benefícios no que se refere à morbidade de pacientes internados em UTI por mais de cinco dias. [22,42]

O presente estudo analisou os desfechos intermediários (PAM, FC, creatinina, débito urinário) entre 24 e 72h, período crucial na evolução da sepse grave e do choque séptico, em que as intervenções precoces e as respostas positivas ao tratamento favorecem a recuperação dos pacientes evitando progressão do quadro e falência múltiplas de órgãos e sistemas. [11]

Nesse período não evidenciou-se diferença, entre os grupos, nas médias de FC mínima (p= 0,68), máxima(p=0,11) e PAM mínima (p=0,06) e máxima (p=0,11) (Tabela 7 e 8). Apesar disso, o consumo de noradrenalina foi aumentando (Tabela 3), no mesmo período, no grupo convencional. Tal fato possivelmente esteja relacionado à instabilidade hemodinâmica que, nesse grupo, ao que tudo indica, parece ter sido mais duradoura. Ademais, a pior performance hemodinâmica verificada no grupo convencional pode ser devido a ausência do uso, ou mesmo ao inicio tardio da terapia com corticóide, o qual foi utilizado de modo bastante irregular.

O uso do corticosteróide está relacionado à rápida reversão do choque, considerando que a regularidade do uso de corticóide foi de 100% no grupo intensivo pode esperar melhora substancial desse grupo em relação ao convencional. (Tabela 4) Além disso, nesse grupo é possível, também, que o controle glicêmico intensivo tenha contribuído para melhora hemodinâmica dos pacientes por diminuir os eventos adversos relacionados aos altos níveis séricos de glicose . Sabe-se que na sepse grave e choque séptico a resistência à insulina periférica que ocorre por ação das citocinas inflamatórias acarreta em lipólise, mecanismo pelo qual aumentam as quantidades de ácidos no plasma, contribuindo para o quadro de acidose

metabólica e, conseqüentemente, piora da pressão arterial e resistência a drogas vasopressoras.[17,60] Adicionalmente, tem-se sugerido que um aumento na síntese de NO, por ação de mediadores da resposta inflamatória, possa ser responsável pela hipotensão associada à sepse, incluindo a pequena resposta à terapia vasopressora.[61] Considerando que no grupo intensivo foi administrado praticamente o dobro de insulina quando comparado ao grupo convencional (Tabela 6), pode-se inferir que a insulina possa ter influenciado na diminuição da resposta inflamatória, contribuindo assim para a estabilidade hemodinâmica.

O controle glicêmico intensivo não influenciou a ocorrência de LRA, em pacientes sepse grave e choque séptico (p= 0,71), nas primeiras 24h, achado esse semelhante a outro.[59] Estudos conduzidos por Van den Berghe et al, demonstraram que o controle glicêmico intensivo e o uso da insulina contínua reduziu os riscos de LRA em pacientes críticos, a longo prazo, evitando as complicações vasculares e disfunções múltiplas de órgãos decorrentes da hiperglicemia. [22,42]

A ocorrência de LRA em pacientes em sepse grave e choque séptico é caracterizada por redução abrupta da função renal, em até 40 h, manifesta por redução fluxo urinário ou elevação dos níveis séricos de creatinina como constatado no presente estudo (Tabela 9). A LRA em pacientes sépticos é de causa multifatorial. A redução do fluxo plasmático renal e ação de mediadores da resposta inflamatória sistêmica, resultando em vasoconstrição glomerular e distúrbio tubular, são os primeiros componentes fisiopatológicos a serem mencionados. No entanto, o uso de medicamentos nefrotóxicos, com destaque para os antibióticos, liderando a terapêutica nesse grupo de pacientes, soma-se aos mecanismos humorais descritos acima e contribuem para que ocorra o comprometimento de funções renais básicas como a manutenção da homeostase hidroeletrolítica.[62]

Apesar dos critérios estabelecidos na literatura referentes à classificação de LRA em considerar o aumento superior a 0,3 mg/dl ou 1,5 x o valor basal da creatinina sérica [62], no presente estudo não foi possível fazer essa relação, pois na maioria dos casos, os pacientes já apresentavam

valores elevados desse marcador na admissão. Dessa forma, foi caracterizado LRA nos pacientes que apresentaram no período de 72 h valores de creatinina superior a 1,3 mg/dl, visto que trata-se do limite superior desse marcador, conforme estabelecido nos valores de referência da instituição.

Nos dois grupos observou-se evolução com redução dos níveis séricos de creatinina e melhora no balanço hídrico, evidenciado por menor necessidade volêmica de cristalóides e maior débito urinário nas 72 h.

Conforme determinação da Campanha ”Sobrevivendo a Sepse” (2004-2008) a infusão de cristalóides ou colóides deve ser iniciada, precocemente, por se tratar de uma das intervenções terapêuticas de maior impacto, principalmente, nas primeiras 24 h na terapia de pacientes sépticos, nos quais a venodilatação, aumento da permeabilidade vascular e o shunt arteriovenoso estão em evolução, e contribuem para queda do volume efetivo circulante, podendo levar a hipoperfusão renal.[15,23,35]

Dessa forma, a melhora gradativa da função renal, em ambos os grupos, pode ser atribuída ao manejo volêmico adequado, instituído nesses pacientes, impossibilitando o agravamento da função renal por isquemia e pior prognóstico.

Quanto ao desfecho final, mortalidade global, ou seja, considerando os indivíduos, independente dos grupos estudados, no período de 72 h, foi de 8,7% (Tabela 11). Os pacientes que evoluíram a óbito apresentavam choque séptico e pelo menos duas disfunções orgânicas, relacionadas ao sistema cardiovascular e renal, aspectos que certamente contribuíram ao desfecho. A mortalidade no choque séptico aumenta, conforme a presença de disfunções orgânicas.[63] A média da mortalidade verificada em outros estudos nacionais foram relacionadas ao período de 28 dias, portanto, não sendo possível fazer uma correlação. [8,9,51]

Os óbitos nesse período ocorreram, em pacientes cuja idade variou, de 37 a 78 anos. A incidência de sepse grave e choque séptico e os maiores índices de mortalidade ocorrem em indivíduos mais velhos, os quais apresentam maior número de co-morbidades e menor reserva funcional,

fatores que influenciam na recuperação.[63] Porém, nota-se que os pacientes jovens que foram a óbito apresentavam historia prévia de alcolismo, portanto mais susceptíveis a complicações devido a desnutrição, baixa imunidade e graus variados de insuficiência hepática que acabam influenciando no prognóstico.

Estudos prévios têm analisado a mortalidade nos grupos intensivo e convencional em períodos longos, de 28 dias, apontando resultados distintos na redução da mortalidade, no grupo intensivo.[22,42,59] Na presente investigação, a avaliação do desfecho – óbito, nas primeiras 72 h, apesar de não ter demonstrado diferença estatisticamente significante (p=0,11) entre os grupos, pode-se observar que apenas os pacientes do grupo convencional evoluíram para óbito, totalizando quatro mortes (Tabela 11). Ao considerar a mortalidade após 72h, o mesmo foi verificado, quando três pacientes do grupo convencional foram a óbito, no período de 28 dias, não havendo óbito entre os pacientes do grupo intensivo. Apesar de não ser o foco do estudo parece que esse achado corrobora o dado obtido por Van den Berghe et al (2001-2006) em que o tratamento intensivo com insulina, a longo prazo, protege o paciente crítico do desfecho mortalidade. [22,42]

A influência do uso de corticosteróide na redução da mortalidade de pacientes em choque séptico, conforme já descritos por outros autores, [39,48] não foi observada no estudo, no qual 75% dos pacientes que foram a óbito, no período de 72h (Tabela 5), usaram regularmente esse fármaco. Deve-se considerar que na ocasião em que foi desenvolvido o estudo, entre 2004 e 2006, as recomendações da Campanha “Sobrevivendo a Sepse” eram o uso de hidrocortisona fracionada em todos pacientes em choque séptico.[23,35] Todavia, estudos mais recentes questionam o uso indiscriminado desse agente e argumentam que os corticóides podem ocasionar aumento da glicemia e maior tendência a infecções.[40,56] No entanto, seu uso continua sendo recomendado, apenas, no choque séptico refratário à drogas vasopressores, onde nessa situação, ao que tudo indica, parece ser necessário a introdução desse fármaco. [35]

Conclusões

6 CONCLUSÕES

O estudo possibilitou extrair as seguintes conclusões:

- a amostra foi constituída, predominantemente, de pacientes do sexo masculino (58,7%), clínicos (78,3%) que apresentaram choque séptico (78,3%) decorrente de infecções no sistema respiratório (39,1%); disfunção cardíaca (36,9%) e que apresentaram lesão renal aguda (56,5%). A média de idade foi de 51,6 anos;
- os medicamentos de suporte mais prescritos nas 24 h e 48 h foram noradrenalina (69,4%; 56,5%) e hidrocortisona (56,5%;67,4%) e nas 72 h foram dobutamina (35,5%) e hidrocortisona (67,4%);
- não houve diferença estatisticamente significante no consumo de noradrenalina (p=0,99), de dobutamina (p=0,96) e de insulina (p=0,07) entre os grupos intensivo e convencional;
- houve diferença estatisticamente significante (p=0,00) na média glicêmica no grupo intensivo (114 mg/dl) e grupo convencional (160,9 mg/dl, no período de 24-72h;
- não houve diferença estatisticamente significante na FC mínima (p= 0,68), máxima (p=0,11), PAM mínima (p=0,06) e máxima (p=0,11) entre os grupos intensivo e convencional;
- não houve diferença estatisticamente significante no DU (p=0,23), Cr (p=0,33), volume infundido de cristalóides (p=0,10) entre os grupos intensivo e convencional;
- não houve diferença estatisticamente significante (p=0,11) na mortalidade, entre os grupos intensivo e convencional.

Considerações Finais

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo que analisou o impacto da terapia farmacológica e da alteração glicêmica na evolução clínica de pacientes em sepse grave e choque séptico, é um dos primeiros realizados no contexto brasileiro. Assim sendo, espera-se que seus resultados possam trazer contribuições no âmbito acadêmico e assistencial, ainda que haja limitações.

Foi um ensaio clinico controlado randomizado, cujo rigor metodológico certamente aumentou seu poder preditivo, reduzindo a probabilidade de se obter dados tendenciosos. Esse desenho possibilitou, ainda, assegurar um equilíbrio entre os diversos fatores de risco que poderiam influenciar no desfecho clínico a ser medido (óbito). Além disso, a coleta de dados foi realizada em um Hospital Universitário, o que é vantajoso, por ser um ambiente propício para o desenvolvimento e aplicação de novas pesquisas, além de haver um monitoramento criterioso dos pacientes.

No processo de implantação dos protocolos de controle glicêmico houve participação intensiva de enfermeiras de referência, uma por plantão, para auxiliar a equipe de enfermagem nas condutas e acompanhar o bom andamento do estudo. Além disso, a adaptação do protocolo Leuven (controle glicêmico intensivo), antes do início do estudo, foi fundamental para diminuir a incidência de hipoglicemia na amostra, o que certamente causaria impacto no desfecho analisado.

A análise dos desfechos intermediários possibilitou avaliar o impacto dessas no desfecho óbito, ainda que sem demonstrar diferenças estatisticamente significantes. Na atualidade a avaliação de desfechos representa uma etapa importante na elaboração de estudos de síntese do conhecimento, sendo essenciais na valoração do custo-efetividade de intervenções terapêuticas.

Apesar das contribuições, há que se falar sobre as limitações, especialmente porque elas podem ajudar no ajuste de investigações futuras,

e contribuir no sentido de aceitar ou refutar os achados do presente estudo.

A amostra foi pequena, e de conveniência (dada as características da clientela atendida no serviço) aspecto que pode ter interferido nos resultados, especialmente no que diz respeito a identificação de diferenças entre os grupos dos desfechos (intermediários e final). Além disso, foi realizado em uma UTI, de pequeno porte e cujo tempo de coleta foi relativamente grande, se comparado a outros estudos.

Apesar de não representar uma limitação, é importante relatar a alteração da rotina de trabalho da equipe de enfermagem, no decorrer do desenvolvimento do estudo. Durante a coleta de dados, houve aumento do volume de trabalho desenvolvido pela equipe de enfermagem, tendo em vista que coleta de sangue arterial, realização da glicemia, a cada 1-2h, ajuste da infusão de insulina e controle rigoroso da infusão da dieta, representaram uma seqüência de eventos, rotineiramente realizados por essa equipe. Algumas vezes, era freqüente a UTI comportar dois ou três pacientes pertencentes aos grupos analisados. Além disso, houve dificuldade, por parte de equipe de enfermagem no que tange ao controle glicêmico, principalmente, dos pacientes pertencentes ao grupo intensivo. No primeiro momento, o uso do protocolo trouxe um pouco de insegurança, pois, muitas vezes, a glicemia estava caindo rapidamente e a recomendação era de reduzir a infusão, apenas 1UI/h, ou mesmo assim, aumentar 1UI/h, pois não havia atingido o valor glicêmico desejado. Assim, o esclarecimento e entendimento dos objetivos do estudo foram necessários para o seu andamento.

Como perspectiva da utilização desse estudo, sugere-se a sua reprodução em outros cenários e ampliação da amostra.

Referências

REFERÊNCIAS

1. Abrahan E, Matthay MA, Dinarello CA et al. Consenseus conference definitions for sepsis, sepstic shock, acute lung injury and cute respiratory distress syndrome: time for a revaluation. Crit Care Med, 2000;28:232-235.

2. 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. Crit Care Med, 1992; 20: 864-874.

3. Robson W.P. How nurses can support the Surviving Sepsis Campaing. Intensive and Crit Care Nurs, 2004;20:113-115.

4. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J et al - Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. Crit Care Med, 2001;29:1303-1310.

5. Júnior JALS, David CM, Hatum R, Souza PCSP, Japiassú A, Pinheiro C TS, et al. Sepse Brasil: Estudo Epidemiológico da Sepse em Unidades de Terapia Intensiva Brasileiras. RBTI, 2006;18(1): 9-17.

6. Brun-Buisson C, Meshaka P, Pinton P et al - EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. Intensive Care Med, 2004;30:580-588.

7. Padkin A, Goldfrad C, Brady AR, Young D, Black N, Rowan K - Epidemiology of severe sepsis occurring in the first 24 hrs in intensive care units in England, Wales, and Northern Ireland. Crit Care Med, 2003;31:2332-2338.

8. Silva E, Pedro MA, Sogayar AMCB, et al. Brazilian Sepsis Epidemiological Study (BASES): preliminary results. Crit Care, 2002;6:S110.

9. Salles MJC, Sprovieri SRS, Bedrikow R, Pereira AC, Cardenuto SL, Azevedo PRC, et al. Artigo de Revisão: Síndrome da resposta inflamatória sistêmica/sepse – revisão e estudo da terminologia e fisiopatologia. Rev Ass Med Brasil, 1999;45(1):86-92

10. Machado FS, Barreto AJ, Silva E. Classificação dos diferentes estados de choque. Knobel E, et al. Terapia Intensiva-Hemodinâmica. São Paulo: Atheneu; 2005. p.167-185.

11. Hudak MC, Gallo MB. Cuidados Intensivos de Enfermagem: Uma Abordagem Holística. 6.Ed.Rio de Janeiro: Guanabara –Koogan; 1997.

12. Cunha FQ, Nicolini EA, Basile Filho A, Martins MA. Choque séptico. In: Mook M, Basile Filho A. Casos clínicos em terapia intensiva. Barueri: Manole: AMIB – Associação de Medicina Intensiva Brasileira, 2008. p.781-798.

13. Brealey D, Brand M, Hargreaves I et al. Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcomes of septic shock. Lancet, 2002;360(9328):219-223.

14. Schoonover LL, Stewart AS, Clifton GD. Hemodynamic and cardiovascular effects of nitric oxide modulation in the therapy of septic shock. Pharmacotherapy, 2000;20:1184-1197.

15. Neto MC, Santos OFP, Knobel E, Silva E. Insuficiência renal aguda e sepse. Knobel E, et al. Nefrologia e distúrbios do equilíbrio ácido-base. São Paulo: Atheneu; 2005. p.91-101.

16. Pizarro CF, Troster EJ. Adrenal function in sepsis and septic shock. J Pediatr, 2007;83(5 Suppl):S155-162.

17. Krogh-Madsen R, Moller K, Dela F et al. Effect of hyperglycemia and hyperinsulinemia on the response of IL-6, TNF-α, and FFAs to low-dose endotoxemia in humans. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2004;286:E766-E772.

18. Yu WK, Li WQ, Li N et al. Influence of acute hyperglycemia in human sepsis on inflammatory cytokine and counterregulatory hormone concentrations. World J Gastroenterol, 2003;9(8):1824-1827.

19. Marik PE, Murugan R. Stress- hiperglycemia - insulin and imunomodulation in sepsis. Intensive Care Med, 2004;30:748-756.

20. Dandona P, Mohanty P, Chaudhuri A et al. Insulin infusion in acute illness. J Clin Invest, 2005; 115(8):2069-2071.

21. Stegenga ME, Crabben SN, Blümer RME et al. Hyperglycemia enhances coagulation and reduces neutrophil degranulation, whereas hyperinsulinemia inhibits fibrinolysis during human endotoxemia. Blood, 2008;112(1):82-89.

22. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F et al. Intensive Insulin Therapy in Critically Ill Patients. N Engl J Med, 2001;345:1359-367.

23. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H et al. Surviving Sepsis Campaing guidelines for management of severe sepsis and septic shock. Crit Care Med, 2004;32(3):858-872.

24. Silva E, Knobel E, Figueiredo LFP. Drogas Vasoativas. In: Knobel E et al. Terapia Intensiva- Hemodinâmica. São Paulo: Atheneu;2005;p199-213.

25. Miranda MPF, Soriano FG, Secoli SR. Efeitos de Dopamina e Noradrenalina no fluxo sangüíneo regional no tratamento do choque séptico. RBTI 2008; 20(1): 49-56.

26. Marik PE. Low-dose dopamine: a systematic review. Intensive Care Med 2002; 28:877-883.

27. Debaveye YA, Van den Berghe GH. Is There Still a Place for Dopamine in the Modern Intensive Care Unit? Anesth Analg 2004;98:461-468.

28. Mayer SE. Substâncias que atuam nas regiões sinápticas e nos sítios juncionais neuroefetores.In: Gilman AG, Goodman LS. As bases farmacológicas da terapêutica. 6ªEd. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan S.A.;1983:p.50-76.

29. Miziara L.J.Adrenérgicos e Antiadrenérgicos. In: Silva P. Farmacologia. 6ª Ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan;2002.p241-264.

30. American Heart Association. Farmacologia cardiovascular I, II. In: Suporte Avançado de Vida em Cardiologia; 1997.

31. Cardiovascular Drugs. In: Martindale. The complete drug reference. 33ed. Londres: Pharmaceutical Press; 2002.

32. Martins OS, Callas S. Reposição volêmica e uso de vasopressores no choque. In: Schettino G, Cardoso LF, Mattar JR J, Torggler Filho F. Paciente crítico diagnóstico e tratamento:Hospital Sírio Libanês. Barueri: Manole; 2006.p.222-226.

33. Oliveira GM, Godoy PH, Luiz RR, et al. Influência da Noradrenalina na Mortalidade dos Idosos com Choque Séptico. SOCERJ 2005;18(3):254-260

34. Skidmore-Roth L. Mosby´s Nursing Drug Reference. Elsevier Mosby. El Paso, Texas; 2006.

35. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock. Intensive Care Med, 2008;34(1):17-60.

36. Ahonen J, Aranko K, Iivanainen A. Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship of dobutamine and heart rate, stroke volume and cardiac output in healthy volunteers. Clin Drug Investig. 2008;28(2):121-127.

37. Silva ILAF. Uso de antibióticos em pacientes na terapia intensiva. In: Melhorando o uso de antimicrobianos em hospitais. São Paulo: Associação Paulista de estudos e Controle de Infecção Hospitalar;2007;p82-88.

38. Tonner PH, Weiler N, Paris A, Scholz, J. Sedation and analgesia in the intensive care unit. Curr Opin Anaesthesiol. 2003; 16(2):113-121.

39. Loisa P, Parviainen I, Tenhunen J, Hovilehto S, Ruokonen E. Effect of mode of hydrocortisone administration on glycemic control in patients with septic shock: a prospective randomized trial. Crit Care, 2007; 11 (1): 1-9.

40. Annane D, Sebille V, Charpentier C, Bollaert PE, François B, Korach J. Effect of Treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisones on Mortality in Patients with Septic Shock. JAMA, 2002; 288(7): 862-871.

41. Sprung CL, Annane D, Keh D, Moreno R, Singer M, Klaus Freivogel FRCP, et al. Hydrocortisone Therapy for Patients with Septic Shock. N Engl J Med, 2008; 358(2):111-124.

42. http://artigoscomentados.blogspot.com

43. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G et al. Intensive Insulin Therapy in Medical ICU. N Engl J Med, 2006;354(5):449-461.

44. Langouche L, Vanhorebeek I, Van den Berghe G. The role of insulin Therapy in Critically ill patients. Treat Endocrinol 2005; 4(6):353-361.

45. Brix-Christensen V, Andersen SK, Andersen R et al. Acute hyperinsulinemia restrains endotoxin-induced systemic inflammatory response: an experimental study in a porcine model. Anesthesiology, 2004;100(4):861-870.

46. Pittas AG, Siegel RD, Lau J. Insulin Therapy fir Critically ill hospitalized patients . Arch Intern Med, 2004;164:2005-2011.

47. Finfer S, Chittock DR, Yu-Shuo Su S, Blair D, Foster D, Dhingra V, et al. Intensive versus Conventional Glucose Control in Critically Ill Patients**.** N Engl J Med, 2009; 360(13):1283-1297.

48. Vieira S, Hossne WS. Metodologia Científica para a Área de Saúde. 5ª Ed. São Paulo: Elsevier; 2001.

49. Rocha JLL, Baggio HCC, Cunha CA, Niclewicz EA., Leite SAO,Baptista MIDK. Aspectos Relevantes da Interface Entre Diabetes Mellitus e Infecção. Arq Bras Endocrinol Metab, 2002;46(3):221-229.

50. Schrier RW, Wang W. Acute renal failure and sepsis. N Engl J Med. 2004;351:159-69.

51. Hecksher CA, Lacerda HR, Maciel MA. Caracter´siticas e Evolução dos pacientes tratados com drotecogina alfa e outras intervenções da Campanha" Sobrevivendo a Sepse" na prática clínica. RBTI,2008;20(2):135-143.

52. Rivers E, Guyen BN, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med,2001; 345(19): 1368, 1377.

53.Hajjar LA, Júnior CJF, Mercon ES et al. Disfunção miocárdica na sepse. RBTI, 2004;16(3):185-191.

54. Stanchina ML, Levy MM. Vasoactive drug use in septic shock Semin Respir Crit Care Med.2004;25(6):673-681.

55. Rodrigues ARB, Miranda MPF, Secoli S. Drogas vasoativas. In: Padilha KG; Vattimo MFF; Silva SC; Kimura M. (Org.). Enfermagem em UTI: cuidando do paciente crítico. 1 ed. São Paulo: Manole, 2010;1: 306-329.

56. Sligl WI, Milner DA, Sundar JS, Mphatswe W, Majumdar SR. Safety and Efficacy of Corticosteroids for the Treatment of Septic Shock: A Systematic Review and Meta-Analysis. CID, 2009:49 (1):93-101.

57. Silva, KT ; Grossi, S. A. A. . Controle glicêmico em UTI. In: Padilha KG; Vattimo MFF; Silva SC; Kimura M. (Org.). Enfermagem em UTI: cuidando do paciente crítico. 1 ed. São Paulo: Manole, 2010;1:817-839.

58. Nunes ALB. Efeitos da sepse nas etapas iniciais da sinalização insulínica em ratos. Tese de Doutorado, 2001. Unicamp.

59. Frank M, Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al. Intensive Insulin Therapy and Pentastarch Resuscitation in Severe Sepsis. N Engl J Med,2008; 358(2):125-139.

60. Júnior CJF, Monte JCM, Batista MC. Acidose Metabólica. Knobel E. Nefrologia e distúrbios do equilíbrio ácido-base. São Paulo: Atheneu, 2005. p. 47-53.

61. Santiago CM, Fernandes CH, Nogueira MS, Veiga EV, Cárnio, EC. Utilização do óxido nítrico como terapêutica: implicações para a enfermagem. Rev. Latino-Am. Enfermagem, 2000;8(6):76-82.

62. Kellum J. Acute Kidney Injury. Crit Care Med, 2008;36(4):S141-S145.

63. Rezende E, Silva Júnior JM, Isola AM, Campos EV, Amendola CP, Almeida SL. Epidemiology of severe sepsis in the emergency department and difficulties in the initial assistance. Clinics, 2008;63:457-64.

Apêndices

APÊNDICE A

Protocolo de Controle Glicêmico

Protocolo do HU-USP para o controle da glicemia

Incluiremos neste protocolo:

- Pacientes em quadros de instabilidade hemodinâmica (séptica ou cardiogênica) e sepse severa e glicemia maior que 110 mg/dl.
- Pacientes clínicos estáveis com hiperglicemia persistente e de difícil controle (glicemia maior que 140 mg/dl).

- **OS PACIENTES DEVEM ESTAR RECEBENDO ALGUMA FONTE DE GLICOSE**
- Ex: Soro glicosado 10%, Nutrição Parenteral, Nutrição Enteral, caso não esteja , alguma reposição deve ser iniciada.
- **Caso ocorra a suspensão de Nutrição Enteral ou Parenteral por qualquer motivo, iniciar Soro Glicosado 10% na infusão de 50 ml/hora**

Quando identificados estes pacientes, esta ficha devera ser iniciada, com a infusão IV e contínua de insulina, seguindo os parâmetros abaixo relacionados.

Preparo: SF ----------100 ml ***(diluição: 1ml = 1 UI de insulina)***
Insulina regular---------100 UI

VALOR ALVO: 80 – 110 MG/DL

Dextrostix:	**Resultado (mg/dl)**	**Ação**
	> 300	Iniciar a infusão 6 UI/h. Seguir B
A: medida da admissão	300-220	Iniciar a infusão 4 UI/h. Seguir B.
	220-110	Iniciar a infusão 2 UI/h..Seguir B.
	< 110	Não iniciar infusão, mas monitorar glicose 4/4 h, e seguir A.
B: medidas de 1 – 2 h	> 140	Aumentar dose em 2 UI/h
	140-120	Aumentar dose em 1 UI/h
	120-110	Aumente a infusão em 0.5UI/h. Seguir C
C: Medidas a cada 1-2 h até estabilização da glicemia	Normal (80-110) **Mantenha a infusão e caso:**	
	Queda abrupta (20% do valor)	Diminua a infusão em 1UI/h.
D: Medidas a cada 4 horas	Estabilização da glicemia (80-110)	Mantenha a infusão
	60-80	Diminuir a infusão pela metade, assegure o recebimento de glicose
	40-60	Pare infusão, assegure recebimento de glicose e cheque em 1 hora.
	< 40	Pare infusão, assegure recebimento de glicose, administre 10 g (2 amp de Glicose a 50%) IV e cheque em 1 hora.

Adaptado de Clarian Health, Methodist.IU-Rilley ,and Van den Berghe G. Intensive insulin therapy in the critical ill patients. N. Engl. J Med 2001, 345:1359-1367.

SE A TAXA DE GLICOSE CAIR MAIS QUE 50% DA MEDIDA ANTERIOR REDUZA A INFUSÃO EM 50% E CHEQUE EM 1 HORA

APÊNDICE B

Instrumento de Coleta de Dados do Sub - Projeto Sepses

1. Identificação do Paciente

Nome: RH:

Sexo: Idade:

DM: Doenças pré-existentes:

Grupo: Insulina convencional ( )
Insulina intensiva ( )

Data e hora de início do protocolo:

Óbito:

2. Terapia farmacológica nas 72 horas:

0- 24 horas	24- 48 horas	48- 72 horas

3. Registro do volume total (ml) de catecolaminas infundidas nas 72 horas:

	noradrenalina	Dopamina	dobutamina
0-24 horas			
24-48 horas			
48-72 horas			

4. Registro das variações glicêmicas e das infusões de insulina nas 72 horas:

Glicemia	Insulina	Glicemia	Insulina	Glicemia	Insulina
Média	**Total**	**Média**	**Total**	**Média**	**Total**

5. Registro das variações de FC e PAM nas 72 horas:

0 - 24 horas				**24-48 horas**				**48-72 horas**			
FC		**PAM**		**FC**		**PAM**		**FC**		**PAM**	
min	max	min	max	min	max	min	max	min	max	min	max

6. Registro do DU, Cr sérica e expansão de cristalóide e/ou colóides nas 72 horas:

	DU	**Cr**	**Expansão cristalóide e/ou colóide**
0-24 horas			
24-48 horas			
48-72 horas			

Anexos

ANEXO A

Protocolo de Aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa do HU

Hospital Universitário USP

São Paulo, 4 de julho de 2008.

Ilm^{a}. S^{ra}.
Aparecida Hisae Saeda
DD. Diretora do Serviço de Arquivo Médico e Estatística (SAME)
Hospital Universitário
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

REFERENTE: **Sub-Projeto de Pesquisa** *"Avaliação do impacto das alterações glicêmicas nas variáveis hemodinâmicas, consumo de drogas vasopressoras e inotrópicas, função renal e mortalidade de pacientes em choque séptico"* - ***Pesqui*sador(a) Responsável:** Milena Penteado Ferraro Miranda - **SISNEP CAAE:** 0060.0.198.000-07 – **(extensão do Projeto de Pesquisa 458/04 – Pesquisador responsável: Prof. Dr. Francisco Garcia Soriano)**

Senhora Diretora

Informamos que o projeto de pesquisa, acima citado, foi **APROVADO** pela Câmara de Pesquisa e pelo Comitê de Ética em Pesquisa deste Hospital Universitário, podendo ser feito o levantamento de dados através dos prontuários médicos, a partir de 7 de julho de 2008.

O(A) pesquisador(a) responsável entrará em contato com V.Sa. para combinar como o projeto será executado, sem que haja prejuízo para o trabalho de rotina do SAME.

Atenciosamente,

Dr. Maurício Seckler
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
Hospital Universitário da USP

C/CÓPIA PARA O PESQUISADOR RESPONSÁVEL.

COMISSÃO DE ENSINO E PESQUISA DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA USP
Av. Prof. Lineu Prestes, 2565 – Cidade Universitária – CEP: 05508-000 – São Paulo - SP
Tel.: (11) 3091-9457 – Fax: (11) 3039-9452 – E-mail: cep@hu.usp.br

ANEXO B

Termo de Consentimento Informado

Eu sou o Dr. Francisco, médico da UTI de adultos do HU.

O Senhor/ seu parente apresenta uma infecção grave. Nós temos estudado recentemente esta doença e, há muitas complicações no colesterol e açúcar no sangue. Atualmente, muitos médicos de outros países têm usado insulina para tratar esses pacientes.

Nós vamos controlar o açúcar com insulina em você/seu parente. Nós realizaremos somente os exames normais para essa situação, isto é para um estudo que estamos realizando onde vamos ver as alterações que ocorrem durante infecções como a sua/seu parente. É assegurado ao paciente ou família o acesso aos dados da pesquisa, assim como o anonimato do participante. Os resultados da pesquisa não necessariamente implicam em benefício aos pacientes, contudo será útil para outros pacientes futuros. Existem riscos durante o tratamento com insulina do açúcar no sangue ficar muito baixo, na verdade nosso controle será feito a toda hora (de hora em hora), e você/seu parente estará recebendo dieta ou soro para evitar esse problema.

Está disponível contato com os pesquisadores pelos telefones: 3039 -9479/9250. O nosso endereço é: Comitê de Ética e Pesquisa – Av. Prof. Lineu Prestes 2565. Cidade Universitária. CEP 05508-900. São Paulo, SP.

Você/seu parente podem aceitar ou recusar, isto não implica em nenhuma modificação no tratamento, que continuará a ser o melhor possível. Se durante o estudo você quiser se retirar, ou a qualquer momento sair, você terá total direito e liberdade para isso.

Dr. Francisco Garcia Soriano	Assinatura do familiar ou responsável