

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

ADRIANA GHERARDI DA PONTE

AVALIAÇÃO DO TEMPO DE ENCHIMENTO CAPILAR COMO MARCADOR  
DE GRAVIDADE EM PACIENTES NEUTROPÊNICOS FEBRIS

Tese apresentada como requisito parcial para a obtenção do Título de Mestre pelo Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília.

Brasília

2014

**ADRIANA GHERARDI DA PONTE**

**AVALIAÇÃO DO TEMPO DE ENCHIMENTO CAPILAR COMO MARCADOR  
DE GRAVIDADE EM PACIENTES NEUTROPÊNICOS FEBRIS**

Tese apresentada como requisito parcial para a obtenção do Título de Mestre pelo Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas da Universidade de Brasília.

Aprovado em 17 de dezembro de 2014

**BANCA EXAMINADORA**

Presidente

Prof. Dr. Rafael Henriques Jácomo

Universidade de Brasília

Prof. Dr. Daniel França Vasconcelos

Universidade de Brasília

Prof.Dra. Silvana Fonseca Fahel

Universidade de Brasília

*Aos meus amados pais, Ronaldo e Noeme, pois mais que a vida me ensinaram o amor pelos estudos, mesmo eles não terem tido a oportunidade de estudar. A minha família, Samuel meu esposo e nossos filhos, Maria, Pedro e Francisco.*

*“Em qualquer parte do corpo onde houver excesso de calor ou frio,  
a doença estará lá para ser descoberta.”*

*Hipócrates de Cós, pai da medicina, 400 aC.*

## I. RESUMO

A Mortalidade relacionada a neutropenia febril pode chegar a níveis superiores a 50%. Febre ocorre frequentemente durante tratamento quimioterápico que induza neutropenia: mais de 80% dos pacientes com malignidade hematológica apresentarão neutropenia febril durante um ou mais ciclos quimioterápico, esta porcentagem diminui para tumores sólidos. Os pacientes com neutropenia febril caracterizam-se pela paucidade de sintomas. Considerando que a febre tem sensibilidade e especificidade incertas para infecção<sup>(1)</sup>, é preciso procurar sinais clínicos de hipoperfusão oculta antes mesmo da pressão arterial se alterar. O tempo de enchimento capilar é usado há décadas pela medicina para avaliação de um paciente grave. Dificilmente um paciente grave, hipotenso terá seu tempo de enchimento capilar menor que dois ou três segundos. Mas e no paciente com pressão normal, o tempo de enchimento capilar seria capaz de prever gravidade. Pesquisa ação que objetivou estabelecer se o tempo de enchimento capilar pode prever gravidade entre os pacientes neutropênicos febris, sépticos. Foi pesquisado o tempo de enchimento capilar em 50 pacientes com neutropenia febril pós quimioterapia que deram entrada no departamento de emergência do Hospital Universitário de Brasília. Todos os incluídos estavam com uma pressão arterial média mínima de 75 mmHg, relação saturação de  $O_2/FiO_2 > 300$  e Escala de coma de Glasgow de 15. Os critérios de inclusão foram pelo menos três critérios de SRIS, suspeita de Infecção e neutropenia pós quimioterapia. O tempo de enchimento capilar foi calculado através da pressão sobre o indicador direito do paciente por 15 segundos e então cronometrado o tempo de retorno à cor inicial. Foi estudado se há relação entre o valor encontrado do TEC e os desfechos clínicos. Os desfechos clínicos principais escolhidos foram o escalonamento de antibiótico, tempo de internação, positividade de culturas e número de neutrófilos. O padrão ouro utilizado para gravidade foram o nível de lactato e o score de sofa (*sepsis-related organ failure assessment*). O TEC maior ou igual a três segundos mostrou-se eficaz para prever pior desfecho clínico pois demonstrou  $p < 0,05$  em relação ao maior tempo de internação,  $p < 0,01$  em relação ao escalonamento de antibiótico,  $p < 0,01$  em relação a positividade de hemoculturas e  $p < 0,01$  em relação ao número de neutrófilos.

**Palavras-chave:** Neutropenia Febril; Neoplasia; Tempo de Enchimento Capilar.

## II. ABSTRACT

The mortality associated with febrile neutropenia can reach levels above 50%. Fever occurs frequently during chemotherapy to induce neutropenia: more than 80% of patients with hematologic malignancy present febrile neutropenia at least one or more chemotherapy cycles, this percentage decreases to solid tumors. Patients with febrile neutropenia characterized by the paucity of symptoms. Fever has sensitivity and specificity to detect infection uncertain. We need to identify clinical signs of occult hypoperfusion before the blood pressure drops. O capillary refill time has been used for decades in medicine to assess a critical patient. A critically ill patient is unlikely to have a time of less than three seconds capillary refill, but and patient with normal pressure, capillary refill time would be able to predict severity. Action research study aimed to establish if the capillary refill time can predict the severity of the febrile, neutropenic septic patients. The capillary refill time was studied in 50 patients with febrile neutropenia after chemotherapy received at the emergency department of the University Hospital of Brasilia. Included were all with a minimum mean arterial pressure of 75 mmHg, saturation ratio  $o_2 / FiO_2 > 300$  and a Glasgow Coma Scale of 15. Os Inclusion criteria were at least three SIRS criteria, suspected infection and neutropenia after chemotherapy. The capillary refill time was calculated from the pressure on the patient's right index finger for 15 seconds and then timed the return time to the initial color. We studied whether there is a relationship between the value found in the TEC and clinical outcomes. The main clinical outcomes were chosen scaling antibiotic, length of hospitalization, positive cultures and neutrophil counts. The gold standard for gravitay was the level and score sofa (sepsis-related organ failure assessment). The capillary refill time greater than or equal to three seconds was effective for predicting poor clinical outcome since it showed  $p < 0.05$  compared to longer hospitalization,  $p < 0.01$  relative to antibiotic escalation,  $p < 0.01$  compared to positive blood cultures and  $p < 0.01$  compared to neutrophil numbers.

**Keywords:** Febrile Neutropenia; Neoplasia; Capillary refill Time.

### III. LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1 -</b>	Figura 1- fluxograma dos pacientes estudados.....	40
-------------------	---	----



#### IV. LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> -	Escore MASC para avaliação de risco .....	16
<b>Tabela 2</b> -	Frequência em relação ao sexo dos pacientes neutropênicos febris .	40
<b>Tabela 3</b> -	Frequência em relação á idade .....	41
<b>Tabela 4</b> -	Frequência da pontuação do score de SOFA .....	41
<b>Tabela 5</b> -	Frequência do nível de lactato nos pacientes neutropênicos febris ...	42
<b>Tabela 6</b> -	Frequência do escalonamento de antibiótico .....	42
<b>Tabela 7</b> -	Frequência do tempo de internação (dias) .....	42
<b>Tabela 8</b> -	Correlação entre o score de SOFA e o tempo de enchimento capilar	43
<b>Tabela 9</b> -	Correlação entre o tempo de enchimento capilar e o lactato .....	43
<b>Tabela 10</b> -	Correlação entre o nível de lactato e o tempo de enchimento capilar	43
<b>Tabela 11</b> -	Correlação entre o tempo de enchimento capilar e o tempo de internação .....	44
<b>Tabela 12</b> -	Correlação entre o tempo de enchimento capilar e o escalonamento de antibiótico $p < 0,01$ .....	44
<b>Tabela 13</b> -	Correlação entre o gradiente de temperatura e o tempo de enchimento capilar em segundos .....	45
<b>Tabela 14</b> -	correlação entre o tempo de enchimento capilar e o gradiente de temperatura entre o ponto médio do antebraço e o pulso .....	45
<b>Tabela 15</b> -	correlação entre o tempo de enchimento capilar e o resultado da culturas .....	46
<b>Tabela 16</b> -	sensibilidade e especificidade do TEC > 3segundos, em relação ao lactato, para este ser > 2mmol/l. ....	46

## V. LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CAN - Contagem absoluta de neutrófilos

DE - departamento de emergência

IC - Índice cardíaco

IL – Interleucina

Linfócitos TH – Linfócitos T Helper

LBP - Proteína ligadora de LPS

LPS - Endotoxina bacteriana, ou lipopolissacarídeo

Massc - Multinational Association for Supportive Care in Cancer

NK - Natural Killer

Pao<sub>2</sub>/Fio<sub>2</sub> – Índice internacional para definição de Insuficiência respiratória

PCRT - Tempo de enchimento capilar prolongado

PIRO - Sistema de estadiamento da sepse, P-predisposição, I-infecção, R-resposta, O-disfunção de órgãos

PAM – pressão arterial média

PAMPs - Padrões moleculares associados ao patógeno

PCR - Proteína c reativa

PRRs - Receptores de reconhecimento padrão

PVC - Pressão venosa central

SARA - Síndrome da angústia respiratória aguda

SDMO - Síndrome da disfunção de múltiplos órgãos

SEG – segundos

SIRS – Síndrome da resposta inflamatória sistêmica

SOFA - (Sequential Organ Failure Assessment)

Svco2-Saturação venosa central de oxigênio

TNF – Fator de necrose tumoral

TEC – Tempo de Enchimento Capilar

TLR-TOLL-LIKE - Proteínas transmembrânicas de tipo I que formam uma parte do sistema imunológico inato.

VHS - Velocidade de hemossedimentação

## VI. SUMÁRIO

1	Introdução .....	13
1.1	Neutropenia febril .....	13
1.2	Sepse .....	16
1.3	A impotância dos Neutrófilos.....	23
1.4	Tempo de Enchimento Capilar .....	26
2	Justificativa .....	35
3	Objetivos .....	36
4	Materiais e Métodos .....	37
4.1	Critérios de inclusão .....	37
4.2	Critérios de exclusão .....	37
4.3	Desenho do estudo .....	37
4	Resultados .....	40
5	Discussão.....	47
6	Conclusão .....	54
7	Referências .....	55

## 1 INTRODUÇÃO

### 1.1 NEUTROPENIA FEBRIL

A neutropenia febril é uma complicação frequente e potencialmente fatal nos pacientes em tratamento quimioterápico para neoplasias diversas e é uma emergência clínica<sup>(2)</sup>. A busca de marcadores precoces de hipoperfusão oculta através da semiologia à beira do leito pode ajudar a diminuir a mortalidade <sup>(3)</sup>.

As alterações na contagem de neutrófilos podem ocorrer através de mudanças na regulação das taxas de renovação celular, no aumento da saída destas células do endotélio para os tecidos, no aumento da proporção de neutrófilos marginados e, finalmente, em processos que interfiram na produção e diferenciação de neutrófilos na medula óssea <sup>(4)</sup>.

São vários os mecanismos que podem inibir a maturação de granulócitos na medula óssea, como a ocorrência de toxicidade medular por drogas, a inibição mediada por citocinas e proteínas de fase aguda, a invasão secundária da medula por células neoplásicas e, intrinsecamente, a hipoprodução desta linhagem nas doenças neoplásicas primárias da medula óssea. A quimioterapia anti-neoplásica é uma causa comum de neutropenia na atualidade<sup>(5)</sup>.

Desde o advento da quimioterapia citotóxica, no final da década de 1950, o prognóstico de pacientes com neoplasias melhorou, mas o aparecimento de neutropenia induzida pela quimioterapia e sua relação com o risco de infecção tornaram-se claros. A neutropenia é uma das complicações mais comuns da quimioterapia sendo que 25 a 50% dos pacientes no período após quimioterapia desenvolvem neutropenia febril, podendo chegar a 80% em tumores hematológicos<sup>(6)</sup>.

A neutropenia é a diminuição do número absoluto de neutrófilos na corrente sanguínea. Valores inferiores a 1.500 células/mm<sup>3</sup>, em pacientes brancos, e 1200 células/mm<sup>3</sup>, em pacientes negros, são anormais. Frequentemente as neutropenias são classificadas como leves (1.500-1.000 células/mm<sup>3</sup>), moderadas (1.000-500 células/mm<sup>3</sup>) e graves (< 500 células/mm<sup>3</sup>), a neutropenia a que se refere este estudo é a neutropenia induzida por quimioterapia. A Sociedade Americana de Doenças Infecciosas atualizou recentemente suas diretrizes para o diagnóstico e tratamento da neutropenia febril e revisou algumas definições. Contagens de neutrófilos menores que 500 células/mm<sup>3</sup> no hemograma ou a previsão de que este valor seja alcançado nas próximas 48 horas passaram a ser critérios. Por outro lado, considera-se febre como a ocorrência de pelo menos 1 episódio de temperatura maior ou igual a 38,3 °C ou 1 episódio de 38°C com duração maior que 1 hora, ambas obtidas através da via oral não sendo recomendado o uso da temperatura axilar como medida. Outras duas definições importantes estabelecidas foram a caracterização de “neutropenia grave” e “neutropenia prolongada”. A primeira se refere a valores de neutrófilos menores que 100 células/mm<sup>3</sup>, já a segunda significa um período previsto ou já transcorrido de sete dias de neutropenia <sup>(7)</sup>.

As infecções nos pacientes neutropênicos febris são geralmente provenientes da flora oral/gastrointestinal, flora endógena. Os pacientes podem não apresentar febre e/ou sintomas específicos de um determinado foco, sendo a piora do estado geral e a hipotensão arterial ou, ainda, a alteração do sensorio os únicos sinais de que há um foco infeccioso, tornando imperativo a busca por sinais clínicos de gravidade estabelecida ou presumida <sup>(8)</sup>.

O risco de infecção nesses pacientes está relacionado à contagem absoluta de neutrófilos (CAN), à virulência do patógeno e ao grau de comprometimento das barreiras da pele e do trato gastrointestinal decorrentes dos quimioterápicos. Outros fatores de risco são a duração prolongada da neutropenia, o rápido declínio da

quantidade de neutrófilos, a neoplasia de base, as comorbidades do paciente e o uso de acessos venosos <sup>(9)</sup>. Na primeira avaliação desses pacientes, devem ser realizados exame físico completo e detalhado, coleta de culturas (hemoculturas, uroculturas, culturas de escarro e secreções), hemograma, função renal e hepática e eletrólitos, bem como raios-X de tórax <sup>(9)</sup>. Os patógenos que afetam esses pacientes são geralmente gram-negativos, porém, nos últimos anos, mais infecções por gram-positivos têm sido relatadas <sup>(9)</sup>.

De acordo com as diretrizes da Sociedade Americana de Doenças Infecciosas (IDSA), os fatores identificados em estudos controlados que determinam baixo risco de complicações e indicam tratamento ambulatorial são: contagem absoluta de neutrófilos maior ou igual a 100 células/ mm<sup>3</sup> e monócitos maior ou igual a 100 células/ mm<sup>3</sup>; radiografia de tórax sem alterações; função hepática e renal próximas do normal ou normal; duração da neutropenia menor que sete dias; expectativa de resolução da neutropenia menor que 10 dias; ausência de infecção em cateter; evidência precoce de recuperação da medula óssea; neoplasia em remissão da malignidade; pico de temperatura menor que 39°C; sem alteração neurológica ou mental; bom estado geral; ausência de dor abdominal e ausência de sinais de gravidade geral<sup>(9)</sup>.

A avaliação de risco para complicações deve ser feita na apresentação da febre. Essa avaliação de risco determina o tipo de antibiótico a ser utilizado, a via de administração, o local de tratamento e a duração do tratamento <sup>(10)</sup>. A classificação de risco pode ser feita com o escore MASCC (Multinational Association for Supportive Care in Cancer). Pacientes com MASCC < 21 são de alto risco. Todos os pacientes com MASCC < 21 ou com critérios clínicos de alto risco devem ser internados para antibioticoterapia empírica venosa. Pacientes com MASCC = 21 são de baixo risco. Estes pacientes podem ser candidatos a terapia oral ambulatorial <sup>(10)</sup>.

Tabela 1 - Escore MASC para avaliação de risco

Característica		Pontos
Intensidade dos sintomas	Assintomático	5
	Sintomas leves	5
	Sintomas moderados ou graves	3
Ausência de hipotensão		5
Ausência de doença pulmonar obstrutiva crônica		4
Portador de tumor sólido ou ausência de infecção fúngica		4
Ausência de desidratação		3
Não hospitalizado ao aparecimento da febre		3
Idade menor que 60 anos		2

Risco é definido pela somatória dos pontos: = 21 = baixo risco; < 21 = alto risco

## 1.2 SEPSE

O diagnóstico de sepse em neutropênicos febris é difícil. Muitas vezes o único sinal é a febre. Algumas vezes a hipotermia (<36º) e ou calafrios são os únicos sinais presentes e que muitas vezes passam despercebidos pelo paciente e pela própria equipe assistente<sup>(11)</sup>. Febre em paciente neutropênico deve ser conduzida como de provável etiologia infecciosa até que se prove o contrário, 50-60% destes pacientes apresentam febre de origem indeterminada, 20-30% apresentam infecção clinicamente documentada (ex.: tiflíte, celulite) e apenas 10-20% apresentam infecção microbiologicamente documentada<sup>(11)</sup>.

Uma importante indicação para escalar antibiótico em pacientes neutropênicos febris é a instabilidade hemodinâmica. Mas há sinais mais precoces de gravidade, antes da pressão arterial se alterar e há evidências de que atraso na introdução de antibioticoterapia assim como tempo prolongado de hipotensão arterial aumenta a mortalidade <sup>(11)</sup>.



Os Critérios de diagnóstico da sepse são infecção, documentada ou suspeita, e alguns dos seguintes: As variáveis gerais que são febre ( $> 38,3\text{ }^{\circ}\text{C}$ ), hipotermia (temperatura interna  $<36\text{ }^{\circ}\text{C}$ ), frequência cardíaca  $> 90\text{bpm}$ , FR  $> 20$ , estado mental alterado, edema significativo ou balanço hídrico positivo ( $> 20\text{ mL / kg}$  durante 24 horas), hiperglicemia (glicose no plasma  $> 140\text{ mg / dL}$ ) na ausência de diabetes. Variáveis inflamatórias, leucocitose (contagem de leucócitos  $> 12.000\text{ células/mm}^3$ ), leucopenia (contagem de leucócitos  $<4.000\text{ células/mm}^3$ ), contagem de leucócitos normais com mais de 10% de formas imaturas, plasma proteína C-reativa mais do que dois desvios-padrão acima do valor normal, procalcitonina mais de dois desvios-padrão acima do valor normal. Variáveis de disfunção de órgão são hipoxemia arterial ( $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 <300$ ), oligúria aguda (débito urinário  $<0,5\text{ ml / kg / h}$  por pelo menos 2 horas, apesar de reposição adequada de líquidos), aumento da creatinina  $> 0,5\text{ mg / dL}$ , alterações da coagulação ( $\text{INR} > 1,5$  ou  $\text{TTPA} > 60\text{ s}$ ), Íleo (ausência de sons intestinais), trombocitopenia (contagem de plaquetas  $<100.000$ ), a hiperbilirrubinemia (plasma de bilirrubina total  $> 4\text{ mg / dL}$ ). Variáveis de perfusão tecidual hiperlactatemia ( $> 1\text{ mmol / L}$ ) e diminuição do tempo de enchimento capilar (12,13).

A sepse, aliada a insuficiência de múltiplos órgãos que frequentemente acompanha a síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS), é uma das principais causas de mortalidade no departamento de emergência. A mortalidade associada ao choque séptico continua sendo de aproximadamente 30 a 45%, apesar dos esforços conjuntos no sentido de melhorar as opções de tratamento e o resultado final alcançado. No Brasil as estimativas de mortalidade por choque séptico ultrapassam 60%. O choque séptico tornou-se um dos principais focos de pesquisa terapêutica essencial. Apesar dos modestos aprimoramentos alcançados em termos de prognóstico ao longo dos últimos 20 anos e do aparecimento de novas terapias promissoras em anos recentes, o tratamento do choque séptico ainda carece de inovações (12,13).

As definições consideram o achado de que a sepse pode resultar de muitos agentes infecciosos e mediadores microbianos, podendo ou não estar associada a uma infecção real na circulação sanguínea. Apesar da lógica clínica e simplicidade intrínseca, a aplicabilidade destas definições clínicas de consenso tem sido justificadamente criticada. A definição de SIRS é tão ampla e inespecífica que muitos admitem que a maioria dos pacientes dos serviços médicos em geral e das UTI apresentam condições que correspondem às definições de SIRS. Apesar dos pontos fracos, estas definições ainda são úteis para classificar os pacientes para inclusão em estudos clínicos de sepse, sendo amplamente utilizadas com este propósito <sup>(12,13)</sup>.

Na terminologia da sepse destacam-se os seguintes termos, Bacteremia que é a detecção de bactérias viáveis na circulação sanguínea; a bacteremia pode ou não ocorrer na sepse. SIRS: temperatura  $> 38,5^{\circ}\text{C}$  ou  $< 36^{\circ}\text{C}$ , taquipneia ( $> 20$  respirações/min), taquicardia ( $> 90$  batimentos/min), contagem de leucócitos sanguíneos  $> 12.000$  células/mm<sup>3</sup>, ou  $> 10\%$  de formas imaturas, ou  $< 4.000$  células/mm<sup>3</sup>. Requer o atendimento de pelo menos 2 critérios; pode ter etiologias infecciosas ou não infecciosas; manifestações clínicas atribuíveis à liberação de mediadores inflamatórios na circulação. Sepse é a SIRS causada por infecção invasiva, pode ser causada por patógenos virais, bacterianos, fúngicos ou parasíticos; a infecção não necessariamente deve estar presente na circulação sanguínea. SDMO, disfunção orgânica significativa decorrente da sepse, determinante primário do resultado final da sepse grave. É a sepse acompanhada de anormalidades de perfusão e disfunção de órgãos (SNC, renal, pulmonar, hepatobiliar, hematológica ou metabólica) por vezes, referida como síndrome da sepse. Choque séptico é a sepse grave com hipotensão irresponsiva a prova de reposição volêmica, pressão arterial sistólica  $< 90$  mmHg ou pressão arterial média  $< 65$  mmHg, apesar da ressuscitação com líquido adequada. Segundo um dos princípios básicos em que estas definições são baseadas, a própria resposta inflamatória (e não o agente infeccioso) está por trás da fisiopatologia do processo séptico. Embora esta hipótese fundamental provavelmente esteja correta, a natureza

do micro-organismo causal contribui nitidamente para o destino final do paciente. Os patógenos diferem quanto à suscetibilidade às defesas do hospedeiro, potencial de desenvolvimento de resistência antimicrobiana e capacidade de gerar toxinas – que afetam, todas, suas patogenicidades. A falha em considerar estas diferenças intrínsecas de virulência microbiana limita a utilidade das definições de sepse vigentes <sup>(12,13)</sup>.

Muitos pacientes com sepse apresentam múltiplos fatores predisponentes, uma variedade de doenças preexistentes e significativa disfunção subjacente de algum órgão a partir de uma miríade de doenças. Pode ser difícil determinar com acurácia o grau de contribuição da sepse para uma função orgânica ainda mais desorganizada. Isto também é válido em relação ao grau de contribuição da sepse para a mortalidade de pacientes que sofrem de outras doenças graves subjacentes. Todos estes fatores limitam ainda mais o valor discriminativo das atuais definições de consenso da sepse <sup>(12,13)</sup>.

O refinamento adicional da terminologia da sepse poderá ser realizado com a disponibilização de técnicas rápidas de diagnóstico para avaliação da condição da imunidade dos pacientes sépticos. A genômica e proteômica funcionais (estudo das sequências genéticas e proteicas humanas, respectivamente) poderão ajudar a caracterizar os pacientes sépticos. Uma estrutura teórica alternativa inovadora para classificação e análise da complexa síndrome clínica da sepse – o sistema de estadiamento PIRO – foi proposta. A sigla “PIRO” é um acrônimo para os quatro componentes principais que caracterizam a sepse: fatores predisponentes; infecção; resposta; e insuficiência de órgão. A validade interna e externa, bem como a utilidade clínica final de PIRO para a definição da sepse ainda precisam ser determinadas. Estadiamento PIRO da sepse onde P significa Predisposição (Condições preexistentes capazes de influenciar a probabilidade de infecção, sepse, morbidade, sobrevida, p. ex., idade, sexo, condições de imunossupressão, polimorfismos genéticos de resposta imune e proteínas de coagulação), onde I

significa Infecção (Micro-organismos infecciosos responsáveis pelo início da resposta séptica, isto é, quantidade e natureza do organismo, potencial de virulência, toxinas, aquisição na comunidade ou nosocomial), R significa Resposta (Manifestações clínicas e imunológicas da resposta séptica seja hiperinflamação ou hipoinflamação p. ex., procalcitonina, IL-6, HLA-DR, TNF, PAF) e O significa órgão, disfunção de órgão, tipo e número de órgãos disfuncionais (disfunção reversível vs. irreversível); gravidade da disfunção <sup>(13)</sup>.

A microbiologia da sepse passou por uma notável transição, nos últimos 25 anos. Os micróbios patogênicos predominantes responsáveis pela sepse nas décadas de 1960 e 1970 eram os bacilos gram-negativos entéricos e *Pseudomonas aeruginosa*. Hoje, porém, estes organismos estão suplantados pelas bactérias gram-positivas patogênicas. A rápida evolução dos genes determinantes de resistência a antibióticos nas bactérias gram-positivas patogênicas e a ocorrência frequente de sepse bacteriana associada ao uso de cateter vascular produzida por estes organismos contribuem para a prevalência crescente dos patógenos gram-positivos como causa de sepse. A incidência das infecções por fungos oportunistas patogênicos, como causa de sepse, também tem crescido <sup>(14, 15)</sup>. Além da mudança do padrão microbiológico na sepse, há cada vez mais a necessidade da individualização na avaliação do quadro clínico manifestado por indivíduos com as mais variáveis comorbidades e consequentemente com utilização de fármacos capazes de alterar a resposta clínica a sepse. Por exemplo o paciente em uso de metformina pode apresentar acidose láctica sem esta estar necessariamente associada à resposta à sepse. O paciente em uso de b-bloqueador pode ter vasoconstrição periférica associada ao b-bloqueador e não a ao redirecionamento do fluxo, que ocorre na sepse. O paciente em uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina tem seu sistema renina aldosterona bloqueado e portanto, não teriam as manifestações da ativação da renina nas fases iniciais da sepse <sup>(16)</sup>.

A lesão endotelial difusa que acompanha o choque séptico resulta em disfunção de órgãos distantes do sítio original de insulto séptico. Considera-se que o sinal promotor de lesão endovascular difusa é retransmitido por fatores plasmáticos (p. ex., citocinas inflamatórias, complemento, cininas e outros mediadores inflamatórios derivados do hospedeiro) ou por sinais celulares expressos por células imunes efetoras <sup>(16)</sup>.

Um suprimento sanguíneo inadequado para os tecidos vitais produz SDMO. A falha da microcirculação em sustentar a manutenção tecidual pode ser resultante de hipoperfusão dos leitos capilares, redistribuição do fluxo sanguíneo junto aos leitos vasculares, desvio arteriovenoso funcional, obstrução do fluxo sanguíneo a partir de microtrombos, agregação de plaquetas ou leucócitos sanguíneos, ou deformabilidade anômala das hemácias. A lesão endotelial direta pelo óxido nítrico, intermediários de oxigênio reativos, citocinas inflamatórias e indutores de apoptose pode danificar diretamente as superfícies endoteliais. O inchaço endotelial a partir do movimento de líquido intravascular para os espaços extravascular e intravascular causa obstrução mecânica do lúmen capilar, limitando o fluxo sanguíneo na microvasculatura <sup>(16)</sup>.

Embora a origem da falência de múltiplos órgãos na sepse esteja relacionada sobretudo aos efeitos microvasculares, o desempenho do miocárdio e a função pulmonar também diminuem ao longo do curso do choque séptico, podendo contribuir de forma significativa para o desenvolvimento da SDMO. A contratilidade do miocárdio diminui em resposta a uma variedade de fatores depressores miocárdicos encontrados no plasma dos pacientes sépticos. O TNF-alfa é uma causa proeminente de disfunção miocárdica. A IL-1, IL-6, óxido nítrico e outros mediadores inflamatórios derivados do hospedeiro podem atuar como fatores contribuidores. No choque séptico, a lesão pulmonar aguda resulta do dano à circulação vascular pulmonar e às membranas dos capilares alveolares. Uma disóxia suprimento-dependente, aliada à capacidade alterada de fosforilação oxidativa

(hipóxia citopática) provavelmente contribuem para a lesão tecidual e falência de múltiplos órgãos na sepse<sup>(16)</sup>.

Em seu tratado clássico sobre a natureza humana (*The Prince*, 1505), Maquiavel afirma: “A febre tísica [isto é, a sepse, de acordo com as definições de consenso] ainda no início é difícil de reconhecer, mas fácil de tratar. Quando não tratada, pode ser facilmente reconhecida, mas se torna difícil de tratar.” Esta afirmação é tão válida hoje quanto era há 500 anos. O choque séptico totalmente desenvolvido é uma síndrome clínica prontamente evidente que somente em raros casos é confundida com outras condições patológicas. As fases iniciais do choque séptico podem ser bastante sutis, até mesmo quando os pacientes são atentamente monitorados. Embora a febre seja característica, o paciente pode apresentar uma hipotermia conotativa de prognóstico ruim. Uma taquicardia e taquipnéia inexplicáveis frequentemente são parte da resposta inflamatória sistêmica observada na sepse<sup>(16)</sup>. A busca por marcadores de sepse tem sido investigada.

A procalcitonina, o pró-peptídeo da calcitonina, é normalmente produzida pelas células C da tireoide. Em pacientes com sepse, a procalcitonina é gerada por numerosos tecidos extratireóideos, e sua origem precisa, neste contexto, é obscura. A procalcitonina tem atributos que a tornam um potencial marcador de sepse. Sua meia-vida é longa (cerca de 24 horas), e os níveis medidos aumentam de valores indetectáveis a valores superiores a 100 ng/mL ao longo do curso do choque séptico. Os níveis de procalcitonina não aumentam tão rapidamente quanto os níveis de IL-6 ou IL-8. Níveis altos de procalcitonina são detectados em 4 a 6 horas após uma provocação de resposta sistêmica com endotoxina ou outros estímulos sépticos<sup>(17,18)</sup>.

### 1.3 A IMPOTÊNCIA DOS NEUTRÓFILOS

A interação entre microrganismos e hospedeiro se inicia pelo reconhecimento das substâncias do agente etiológico através dos chamados padrões moleculares relacionados aos patógenos (PMRP), estruturas moleculares não-variáveis expressas por grupos de patógenos, as quais são, habitualmente, cruciais para a virulência e/ou sobrevivência do agente. Os PMRM são identificados pelos receptores de reconhecimento de padrão (RRP), os quais são expressos por células do sistema imune inato em especial os neutrófilos<sup>(19)</sup>.

As endotoxinas de bactérias gram-negativas - derivadas da parede celular destas células e formadas principalmente por lipopolissacarídeos (LPS) - estão entre os mais bem estudados PMRP. Estas moléculas são transferidas aos receptores CD14 e TLR4 (este último, um representante da família Toll-like) - existentes na superfície de neutrófilos- por uma proteína plasmática ligadora de LPS chamada LBP (LPS-binding protein). O TLR4 parece também estar envolvido no reconhecimento de algumas proteínas virais e do ácido lipoteicoico (*Staphylococcus aureus*), embora este antígeno também seja reconhecido por outra molécula da família Toll-like (TLR2). Nas infecções por bactérias gram-positivas, outra proteína Toll-like, o TLR2, é responsável pela sinalização da presença dos proteoglicanos destas bactérias. Polimorfismos nestes receptores teriam implicação decisiva na possibilidade de evoluir ou não para sepse e choque séptico <sup>(20)</sup>.

A família de receptores Toll-like (TLR) é o mais importante dos sistemas de receptores de reconhecimento de padrões associados a patógenos, nos seres humanos. Os TLR pertencem a um conjunto de moléculas de reconhecimento de padrão, que alertam o sistema de resposta imune inato quanto à presença de micróbios invasores. O sistema imune inato tem sua ação imediata (fagocitose e depuração de patógenos) nos estágios iniciais da infecção torna-o um mecanismo de sobrevivência essencial. A ativação do sistema imune inato e seus componentes

celulares (neutrófilos, monócitos, macrófagos e células natural killer [NK]) são responsáveis pela patogênese do choque séptico <sup>(21)</sup>.

Tem sido demonstrado que disfunções na atuação dos neutrófilos – especialmente a migração destas células, relacionada à redução da expressão de moléculas de adesão e do receptor de quimiocinas CXCR2 por estas células, consequente à intensa liberação de mediadores pró-inflamatórios – é um dos fatores responsáveis pela instalação de quadros de maior gravidade <sup>(22)</sup>.

O recrutamento dos neutrófilos para uma área de infecção localizada é um componente essencial da resposta inflamatória do hospedeiro. A localização e erradicação dos micróbios patogênicos invasores no sítio de infecção inicial é o principal objetivo da resposta imune aos micróbios patogênicos. Este processo fisiológico passa a ser deletério quando as interações neutrófilo-célula endotelial ocorrem ao longo da circulação, em resposta à inflamação sistêmica<sup>(22)</sup>.

Mecanismos complexos governam a migração dos neutrófilos do espaço intravascular para dentro do interstício, onde os micro-organismos invasores podem estar. Os neutrófilos ativados degranulam, expondo as superfícies endoteliais e estruturas adjacentes aos intermediários de oxigênio reativos, óxido nítrico e várias proteases. Este processo contribui não só para a depuração microbiana, mas também para o desenvolvimento de uma lesão endotelial difusa no contexto das respostas inflamatórias sistêmicas generalizadas. A regulação da atividade do neutrófilo continua sendo um potencial alvo para intervenção terapêutica no tratamento da sepse <sup>(22)</sup>.

Os neutrófilos, eosinófilos e macrófagos exercem sua ação microbicida de forma mais ampla contra vários tipos de agentes e são células importantíssimas para



a defesa do hospedeiro. A documentação de que células fagocíticas expressam em sua membrana receptores como o toll-like receptor (TLR), que se ligam especificamente a padrões moleculares existentes em diversos agentes infectantes, torna impróprio denominar inespecífica a resposta imune inata. Os neutrófilos têm ação microbicida fundamental contra bactérias<sup>(22)</sup>.

Os neutrófilos e os macrófagos têm participação importante na defesa contra bactérias desde que essas sejam susceptíveis a substâncias produzidas por essas células, a exemplo do NO e do peróxido de hidrogênio. Existem também no interior dessas células, enzimas como a mieloperoxidase e substâncias outras como a azurocidina, que possuem propriedade microbicida. Embora tanto os neutrófilos como os macrófagos sejam células fagocíticas, essas células possuem características bem diferentes. Enquanto os neutrófilos têm vida curta tanto no sangue como nos tecidos, os macrófagos têm sobrevida prolongada. Os neutrófilos só são encontrados nos tecidos inflamados, enquanto os macrófagos concentram-se tanto em tecidos inflamados como em tecido sadio. Durante a reação inflamatória os neutrófilos produzem secreção purulenta, enquanto os macrófagos formam o granuloma. Os neutrófilos defendem principalmente contra as bactérias extracelulares, enquanto os macrófagos são fundamentais para a eliminação dos agentes intracelulares<sup>(23)</sup>.

As células da resposta imune são também as principais fontes de citocinas e quimiocinas no início das infecções, as quais exercem sua ação tanto na fase inata como na adaptativa. As quimiocinas, devido a seu papel de atrair células para o sítio da lesão, são muito importantes no processo de defesa do hospedeiro<sup>(23)</sup>.

A defesa contra patógenos está organizada em dois mecanismos distintos: resposta imune realizada pelos neutrófilos (receptores toll-like) e resposta imune adaptativa ou específica. No primeiro mecanismo – mediado por neutrófilos –,

moléculas de superfície de bactérias Gram-positivas (peptideoglicanos) e lipopolissacarídeos (LPS) de bactérias Gram-negativas ligam-se aos receptores toll-like em monócitos, macrófagos e neutrófilos, levando à transcrição de várias citocinas, como o TNF- $\alpha$  e a Interleucina-6 (IL-6). Essa transcrição leva à ativação da resposta inflamatória sistêmica <sup>(23)</sup>.

Respostas imunológicas específicas amplificam a resposta imune inata, desempenhada fundamentalmente pelos neutrófilos, e essencial para todo o restante da resposta imune. Na resposta adquirida, os linfócitos B produzem imunoglobulinas, existe ativação do sistema complemento, linfócitos TH1 secretam citocinas pró-inflamatórias (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ) e linfócitos TH2 secretam citocinas anti-inflamatórias (IL-4, IL-10) <sup>(23)</sup>.

#### 1.4 TEMPO DE ENCHIMENTO CAPILAR

TEC prolongado (PCRt) (> 2 segundos), foi identificado como um indicador prognóstico independente de morte juntamente com acidose, coma e desconforto respiratório. Entre os sinais clínicos, PCRt aumentou o risco de morrer de 4 vezes a 11 vezes, estudo prospectivo que acompanhou 2446 crianças com malária <sup>(24)</sup>. O TEC foi mais específico que outros sinais clínicos para prever déficit de volume <sup>(25)</sup>.

Muitas diretrizes recomendam a avaliação do TEC, em uma revisão sistemática, publicada em setembro de 2014, recomenda-se o uso do TEC, esta revisão buscou de 1948 a 2014 estudos sobre o TEC, foram selecionados 21 estudos, totalizando 1915 crianças. Quatro estudos forneceram informações sobre a relação entre TEC e frequência cardíaca, 13 forneceram dados sobre a faixa normal de TEC, 7 forneceram dados sobre confiabilidade e 10 avaliaram o efeito de vários fatores de confusão. O TEC não demonstrou ser alterado pelo estado febril. A revisão sugere o uso de cronômetros e uma temperatura ambiente entre 20-25<sup>o</sup>.

Sendo o limite superior do TEC no dedo do membro superior de 2 segundos e do hálux de 4 segundos. A revisão também sugere TEC (padronização de medição): impressão no dedo por 5 segundos, usando pressão moderada a uma temperatura ambiente de 20 °-25 ° C. Um tempo de enchimento capilar de 3 segundos ou mais deve ser considerado anormal <sup>(25)</sup>..

O Tempo de enchimento capilar é útil para avaliar estado volêmico. O valor do tempo de enchimento capilar maior que 4 segundos foi um dos sinais mais precoces para prever gravidade e necessidade de maior quantidade de volume durante a ressuscitação volêmica em pacientes com meningococemia grave. A principal característica da sepse grave é o desenvolvimento de disfunção de órgãos. Os achados clínicos e patológicos são específicos do órgão envolvido. Confusão ou diminuição do funcionamento do aparelho sensorial, diminuição inexplicável do débito urinário, aparecimento abrupto de icterícia, sangramento excessivo em sítio de punção venosa, piora da hipóxia ou hipotensão súbita inexplicável podem indicar o desenvolvimento de sepse grave. É essencial que os clínicos reconheçam estes sinais e sintomas iniciais, pois o êxito do tratamento do choque séptico depende do reconhecimento antecipado e de uma intervenção apropriada. A mortalidade associada à sepse grave aumenta com o número crescente de disfunções orgânicas <sup>(26)</sup>.

O choque séptico ou a disfunção cardiovascular ocorrem em cerca de 60 a 70% dos pacientes com sepse grave. Os achados hemodinâmicos mais comuns no início do choque séptico são o elevado débito cardíaco e o estado de baixa resistência vascular sistêmica, com manutenção inicial da pressão arterial sistólica durante a tentativa do coração de compensar a perda do tônus vascular sistêmico. O desempenho miocárdico está diminuído, até mesmo nas fases iniciais do choque séptico. Na ausência de intervenção adequada, o volume de sangue circulante é continuamente perdido para dentro do espaço intersticial e de locais intracelulares. O coração já não consegue compensar de modo suficiente e, como resultado, o

paciente apresenta hipotensão sistólica. A deterioração do desempenho miocárdico, acompanhada de vasoconstrição difusa, assinala o estado refratário tardio do choque séptico <sup>(26)</sup>.

Uma distribuição de oxigênio inadequada para atender à demanda por oxigênio dos tecidos pode manifestar-se como uma queda da pressão arterial ou aumento dos níveis séricos de lactato, o lactato parece refletir algum grau de má-perfusão nas primeiras horas de sepse grave e choque séptico, dados simples obtidos à beira-leito, como extremidades quentes e tempo de enchimento capilar normal, podem excluir a presença de má perfusão periférica <sup>(26,27)</sup>.

A otimização hemodinâmica com o objetivo de manter a perfusão tecidual é uma estratégia que apresenta impacto positivo em pacientes sépticos. No entanto, a utilização do cateter de artéria pulmonar - CAP (Swan-Ganz) como método de monitoração para que alvos pré-determinados fossem atingidos não se associou a um melhor prognóstico. Assim, dados do exame físico (avaliação de extremidades, enchimento capilar e superfície do joelho), diurese e medidas de pressão venosa central (PVC) e saturação venosa da veia cava superior (ScvO<sub>2</sub>) podem ser alternativas mais simples para a avaliação hemodinâmica de um paciente. O tempo de enchimento capilar > 2s, presença de manchas arroxeadas sobre os joelhos - "knee mottling", foram calculados a sensibilidade, especificidade e os valores preditivos positivo e negativo (VPP e VPN) de cada um dos achados (extremidades frias, tempo de enchimento capilar > 2s, presença de manchas arroxeadas sobre os joelhos) e dos três combinados. A presença de qualquer um dos achados teve uma sensibilidade de 52%, especificidade de 78%, VPP de 17% e VPN de 95 % <sup>(28)</sup>.

O tempo de Enchimento capilar tem sido usado há décadas pela medicina para avaliar perfusão periférica. Em 1980 foi instituído como escore de gravidade no trauma <sup>(61)</sup>. Muito se questiona sua confiabilidade no entanto, foi realizado um estudo

comparativo entre a pressão parcial de O<sub>2</sub> transcutânea e o tempo de enchimento capilar, demonstrando sua eficácia em avaliar perfusão periférica <sup>(29)</sup>.

A saturação venosa central foi comparada a valores diferentes de enchimento capilar e foi observado que uma saturação venosa central maior ou igual a 70 % revela um TEC < que 2 segundos. Um TEC < ou igual a 2 segundos pode ser preditivo de uma saturação venosa central > ou igual a 70 % <sup>(30)</sup>. A grande questão sempre foi a validação e a sua aplicabilidade validada no adulto já que em pediatria a quantidade de estudos é muito maior. Em 2009, o TEC foi validado, quando comparado ao nível de lactato na população adulta <sup>(31)</sup>.

Existe uma fase precoce no espectro da sepse onde ainda os mecanismos compensatórios conseguem agir e manter uma pressão arterial normal um adulto pode manter-se neste estado com redução de até 10 % do seu volume efetivo. Estes mecanismos são: taquicardia, vasoconstrição periférica e até um aumento da pressão arterial, sendo estes os únicos sinais de choque, nesta fase. Os sinais clínicos de pobre perfusão periférica incluem pele fria com prolongamento do tempo de enchimento capilar. Os gradientes de temperatura entre as regiões central e periférica são validadas como métodos de estimativa de variações dinâmicas do fluxo sanguíneo na pele. A variável global como pressão arterial, marcador da macrodinâmica, falha em revelar as alterações da microdinâmica que precedem a queda da macrodinâmica, como aumento do lactato e o desbalanço entre oferta e consumo de oxigênio. Para assegurar o acesso a esses dados é preciso muitas vezes acesso à UTI e métodos invasivos. Devido a essas limitações tem sido desenvolvido métodos de acesso à perfusão celular pela periferia. Na fase inicial de um choque séptico o fluxo sanguíneo é desviado de órgãos como a pele, trato gastrointestinal, tecido celular subcutâneo e músculos para órgãos vitais como, coração, rins e cérebro. Então a monitorização da perfusão de órgãos menos vitais poderia revelar a perfusão de órgãos vitais. Além disso a monitorização de órgãos periféricos não é invasiva e portanto é mais precoce. Pode ser feita através da

evolução clínica á beira do leito como o gradiente de temperatura no membro superior. Durante a evolução clínica da sepse há uma redistribuição do fluxo sanguíneo. Alguns órgãos vitais têm uma autorregulação própria, que mantém o fluxo sanguíneo mesmo em estado de queda da pressão arterial, como os rins, o cérebro e o coração. Já a circulação cutânea é desprovida desta autorregulação, sendo sua resposta predominantemente simpático regulada, levando a diminuição da perfusão da pele, assim como da sua temperatura. A temperatura da pele e o tempo de enchimento capilar são advogados como uma boa avaliação inicial do paciente com trauma. Sendo considerado normal até o valor de 2 segundos. O tempo de enchimento capilar varia entre adultos e crianças. Em estudos de população normal o tempo de enchimento capilar varia com a idade e o sexo. Existindo uma variação de ponto de corte: 2 segundos para crianças e adultos jovens, 2, 9 segundos para mulheres e 4, 5 segundos para idosos. Na pediatria o TEC tem se mostrado bom preditor de desidratação <sup>(32)</sup>.

O TEC junto com a temperatura da pele são bons preditores de perfusão da periférica. Essa importância é clara na admissão do paciente no departamento de emergência mas não se sabe sobre sua aplicabilidade quando o paciente já está admitido na UTI. O gradiente de temperatura pode melhor refletir do que a temperatura da pele isolada <sup>(33)</sup>.

Considerando uma temperatura constante, o gradiente central periferia aumenta e o gradiente ambiente periferia diminui quando ocorre uma vasoconstrição periférica. Os gradientes de temperatura da região central do corpo para a periferia e do ambiente para a pele podem revelar alterações de fluxo sanguíneo na pele. Alto fluxo de sangue leva a condução de calor do centro para a pele. Diminuição do fluxo sanguíneo também diminui a condução de calor do centro para a periferia. Durante a vasoconstrição a temperatura da pele cai e a condução de calor da região central cai e o gradiente aumenta. Um gradiente de 3-7 ° do centro para a periferia indica um estado hemodinâmico estável. Temperatura do

ambiente  $< 20^{\circ}$ , prejudica o uso deste gradiente. As mudanças de temperatura do ambiente alteram a temperatura como um todo tendo pouca influência sobre o gradiente. Estudos experimentais tem sugerido um limite de  $4^{\circ}$  de gradiente para vasoconstricção grave <sup>(34)</sup>.

Um gradiente de temperatura entre o ambiente e a periferia  $> 4-6^{\circ}$  por mais de 12 hs foi observado nos sobreviventes, e uma boa relação entre o mais baixo gradiente e o maior nível de lactato foi encontrado em pacientes hipovolêmicos à admissão na emergência. Há descrição de que o aumento do gradiente de temperatura entre o ambiente e a pele  $> 2^{\circ}$  está relacionado com uma maior sobrevida e que este aumento  $> 2^{\circ}$  no gradiente da temperatura está associado a menores níveis de lactato e melhor débito cardíaco <sup>(34)</sup>.

A circulação sistêmica é normalmente autorregulada, então quando a pressão arterial aumenta, há diminuição do diâmetro do vaso para manter o fluxo estável. O significado clínico desta relação de autorregulação fica evidente quando há diminuição do débito cardíaco e conseqüente aumento da resistência vascular a fim de manter a Pressão arterial média próxima do normal. Apesar desta pressão normal o paciente está em choque oculto já que a hipoperfusão celular está ocorrendo. É uma fase em que ainda há boa chance de reversão. Este balanço entre oferta e consumo de oxigênio é que define o choque, a hipoperfusão celular. Até um certo valor na queda da oferta de oxigênio é tolerado, no entanto a partir de um valor crítico as células lançam mão de um sistema de extração maior de oxigênio a fim de suprir a demanda necessária. Quando este mecanismo compensatório não é suficiente para suprir a demanda de oxigênio sistêmica, a célula aciona mecanismos anaeróbios que é menos eficiente que o mecanismo aeróbio. O resultado é a depleção de ATP e das reservas de energia de cada célula. Acidose intracelular ocorre e a glicólise anaeróbia leva a produção de lactato. E a célula fica totalmente dependente da oferta de oxigênio sistêmico. Esta dependência patológica da oferta de oxigênio ocorre na sepse. Estes pacientes tem uma oferta de oxigênio até acima

do normal mas há um prejuízo na utilização. Esta dependência patológica está acompanhada por saturação venosa mista de oxigênio alta ou por hiperóxia venosa assim como por uma elevação de lactato. Este processo, acredita-se que seja um importante mecanismo de dano celular nas mais variadas forma de choque. Em relação às respostas compensatórias encontramos, pequena diminuição do nível da pressão arterial e também na oferta de oxigênio, quando a dependência patológica se instalou, ativa os reflexos barorreceptores localizados no seio carotídeo, na vasculatura esplâncnica, arco aórtico, átrio direito e aparelho justaglomerular renal assim como quimiorreceptores sensíveis ao dióxido de carbono localizado no sistema nervoso central principalmente na medula. Esta resposta compensatória é mediada pelo sistema nervoso simpático e inclui um aumento de cortisol, aldosterona e adrenalina; ativação do sistema renina-angiotensina; aumento da vasopressina, aumento da contratilidade miocárdica e da frequência cardíaca, vasoconstrição arterial e venosa, redistribuição do fluxo sanguíneo das vísceras, como o baço, dos músculos esqueléticos e da pele para aumento do retorno venoso. Os níveis de lactato são o reflexo da hipóxia tecidual.

Apesar da vasodilatação periférica ser um marcador da sepse, a sepse pode cursar com vasoconstrição periférica na sua forma inicial. Na sepse podemos ter uma combinação de hipovolemia, vasodilatação, supressão miocárdica e uso inadequado da oferta de oxigênio. Cerca de 15% dos pacientes com choque séptico se apresentam na forma clínica de choque frio, com baixo débito cardíaco. As intervenções precoces podem mudar o prognóstico. Um aspecto universal no choque séptico é a acidose, que se desenvolve como consequência do metabolismo anaeróbico e segue paralelamente com a gravidade do choque <sup>(35)</sup>.

No paciente neutropênico febril com sepse grave o objetivo maior é restabelecer a perfusão microvascular para níveis que sustentem uma respiração celular aeróbia. Esta resposta é analisada através da frequência cardíaca, pressão arterial média, status mental, débito urinário e perfusão da pele <sup>(35)</sup>.



Duas variáveis são importantes para a perfusão tecidual: o fluxo e o conteúdo de oxigênio. O fluxo pode ser entendido como o débito cardíaco e sua distribuição, já o conteúdo de oxigênio leva em consideração a concentração sérica de hemoglobina, a saturação e pressão arterial de oxigênio arterial <sup>(35)</sup>.

O fluxo micro circulatório é uma das alterações mais precoces e definidoras da sepse, e por isso torna-se interessante e importante sua tradução semiológica. Na sepse há significativo desequilíbrio no fluxo sanguíneo microvascular. Pequenas alterações no metabolismo do oxigênio causadas pela resposta inflamatória inicial desencadeada pelos neutrófilos e a amplificação desta resposta imune ativam barorreceptores e quimiorreceptores, levando a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona e liberação de catecolaminas. Além disso, a inervação dos vasos sanguíneos da pele é feita pelo sistema simpático e por isso o aumento das catecolaminas na fase inicial da sepse leva a diminuição do fluxo periférico e prolongamento do tempo de enchimento capilar <sup>(36)</sup>.

A sepse causa hiperlactemia por hipóxia tecidual, principalmente na fase inicial do choque séptico. Há também menor depuração hepática do lactato na sepse e também aumento da glicólise uma vez que aumenta a oferta de piruvato. O principal mecanismo de hiperlactemia no choque é a hipóxia tecidual. A síndrome do choque pode ser dividida em duas grandes categorias: Síndrome de alta e baixo fluxo. Na síndrome de baixo fluxo a hiperlactemia é por hipóxia tecidual. Traduzida clinicamente por baixa diurese, tempo de enchimento capilar aumentado e até pressão arterial diminuída, acidose metabólica, baixa saturação venosa central e uma dependência estrita entre o consumo e a oferta de oxigênio. Hiperlactemia persistente indica hipóxia celular persistente o que é um dos motores para a disfunção de múltiplos órgãos <sup>(37)</sup>.

Nas síndromes de alto fluxo em virtude de vários componentes fisiopatológicos, propiciando hiperlactemia, a interpretação do lactato merece alguns cuidados. Nas fases iniciais do choque séptico mesmo quando a pressão arterial está normal, encontra-se hipóxia tecidual e dependência do consumo e oferta de oxigênio. Assim, nas primeiras 48h - 72h o nível de lactato alto indica mau prognóstico. Em contrapartida, após esta fase, em que o débito cardíaco foi restaurado, a saturação venosa central está em torno de 65 % e, habitualmente a relação oferta e consumo de oxigênio é imprevisível, o lactato sérico pode ser normal, mesmo na vigência de disfunção orgânica galopante. O poder prognóstico do lactato perde em acurácia após 48h - 72h. No entanto, independente do mecanismo preponderante da hiperlactemia, (hipóxia tecidual, inibição da piruvato desidrogenase, hipermetabolismo ou diminuição da depuração hepática) a mesma sinaliza atividade metabólica patológica <sup>37</sup>

## 2 JUSTIFICATIVA

A neutropenia febril é uma importante causa de mortalidade em pacientes em tratamento quimioterápico. Quando o óbito se dá neste contexto clínico é por choque séptico sendo preciso buscar sinais clínicos capazes de predizer gravidade neste grupo de pacientes onde o único sinal de sepse pode ser apenas a febre.

### **3 OBJETIVOS**

Primário: Avaliar o tempo de enchimento capilar como marcador prognóstico de complicações clínicas em pacientes com neutropenia febril e sépticos após quimioterapia.

Secundário: Avaliar se o tempo de enchimento capilar tem associação com a necessidade de escalonar antibióticos, tempo de internação, positividade de hemocultura e números de neutrófilos.

## 4 MATERIAIS E MÉTODOS

O DE do Hospital universitário de Brasília atende a pacientes de alta complexidade é referência ao atendimento de emergências oncológicas.

### 4.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Idade maior de 18 anos, nadir de pós quimioterapia(entre o 7<sup>o</sup> e o 15<sup>o</sup> dia) e com neutrófilos menor que 500células/mm<sup>3</sup> ou entre 500 e 1000 mas com tendência á queda, PAM> ou igual a 75 mmhg, Tax > 38, 3<sup>o</sup> ou Tax < 36 <sup>o</sup> e Freqüência cardíaca > 90 e Freqüência respiratória > 20 Incursões por minuto portanto com Síndrome da resposta Inflamatória sistêmica e suspeita de Infecção, sepse. Além de creatinina prévia á admissão menor que 1,5 mg/dl. Assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido.

### 4.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Estar em uso de Metformina. Possuir história de doença arterial periférica. Estar em uso de Fator ativador de leucócitos. Estar em uso de inibidores da enzima de conversão da angiotensina e /ou b-bloqueador, hemoglobina < ou igual a 8 g/dl, escala de coma de Glasgow < 15, Sat de o2/Fio2 < 300 e ser usuário de oxigenioterapia domiciliar.

### 4.3 DESENHO DO ESTUDO

Estudo prospectivo observacional. Intervenção: Nenhuma. Local: Pronto Socorro do Hospital Universitário. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da Universidade de Brasília. Foram distribuído pelo hospital avisos para que quando um paciente desse entrada no DE com febre, calafrios ou hipotermia e estivesse no período após quimioterapia e com pressão arterial sistólica maior que

90 mmhg fosse acionado o pesquisador. Este em um período máximo de 30 minutos explicava ao paciente e oferecia através do TCL a possibilidade de participar da pesquisa. Então eram colhidas dois pares de hemocultura de sítios diferentes, exames bioquímicos, gasometria arterial, calculada a PAM, escala de coma de Glasgow, pesquisa do TEC, pesquisa do gradiente de temperatura ouvido hálux ipsilateral, gradiente de temperatura antebraço punho, frequência cardíaca e respiratória.

O tempo de enchimento capilar foi pesquisado através de pressão sobre a falange distal do indicador direito do paciente por 15 segundos com aferição através de um cronômetro. Foi considerado TEC prolongado quando a medida era maior ou igual a 3 segundos. O TEC foi pesquisado sempre na mesma sala, o box de emergência. A sala do Box de emergência tem ar condicionado e foi medida a temperatura ambiente com termômetro próprio, garantindo que todas as pesquisas fossem feitas com uma temperatura ambiente entre 22-24º. O impacto da temperatura ambiente se dá no corpo como um todo, não alterando os gradientes, por isso concomitantemente a medida do TEC, foi medido também o gradiente de temperatura timpânica e do hálux ipsilateral assim como o gradiente de temperatura entre o ponto médio do antebraço e o pulso ipsilateral.

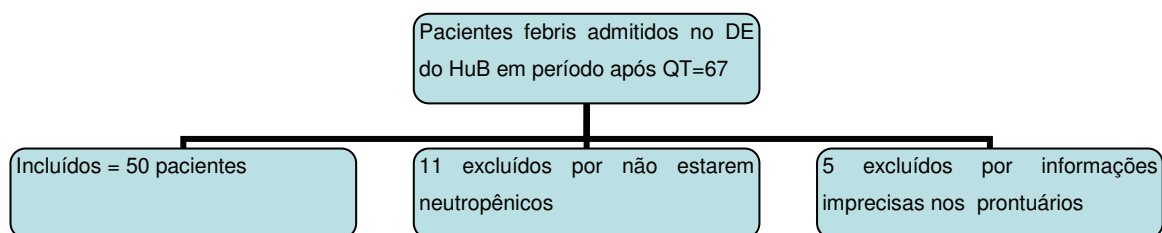
A temperatura ambiente foi medida através de um termômetro de ambiente e corporal, termômetro que apresenta estas duas modalidades. Digital Infravermelho, portátil, afere a temperatura do ouvido em 01 segundo, ambiente e líquidos em 03 segundos. A Temperatura foi aferida através do conduto auditivo. Aferia-se a temperatura, aferia-se o gradiente e pesquisava-se o TEC. Foram colhidos os seguintes exames enzimas hepáticas, creatinina, hemocultura e gasometria arterial. Esta coleta de exames está de acordo com o protocolo internacional de sepse. A técnica da coleta de hemocultura obedeceu às normas de antissepsia, dois sítios diferentes e antes da introdução da antibióticoterapia. Os exames laboratoriais foram realizados no laboratório do Hospital Universitário de Brasília. Os critérios para

interpretação dos resultados das hemoculturas seguiram as recomendações do CLSI(Clínical and Laboratory Standards Institute).

O padrão ouro para comparar com o TEC foi o lactato e o score de SOFA. Depois correlacionamos o TEC com os desfechos : escalonamento de antibiótico, tempo de internação, positividade de hemoculturas e números de neutrófilos.

## 4 RESULTADOS

Todas as informações foram arquivadas em um banco de dados computadorizado. Os dados foram analisados utilizando SPSS, versão 22.0. A análise de indicadores clínicos e laboratoriais foi realizada pelo teste do  $\chi^2$  pelo teste de Fisher e pelo teste t de student. Significância estatística considerada foi  $p < 0,05$ .



**Figura 1 -** fluxograma dos pacientes estudados

Foram avaliados 67 pacientes, 11 foram excluídos por estarem com neutrófilos acima de 1500, portanto não estavam com critérios para neutropenia febril. As informações imprecisas do prontuário foi caracterizada pela falta da justificativa clara por qual motivo o antibiótico havia sido escalonado.

**Tabela 2 -** Frequência em relação ao sexo dos pacientes neutropênicos febris

<b>Sexo</b>	<b>Frequência absoluta</b>	<b>Frequência relativa (%)</b>
Masculino	34	68%
Feminino	16	32%
<b>Total</b>	<b>50</b>	<b>100%</b>



**Tabela 3 -** Frequência em relação á idade

<b>Idade</b>	<b>Frequência absoluta</b>	<b>Frequência relativa (%)</b>
Até 35 anos	5	10%
De 36 a 40 anos	2	4%
De 41 a 45 anos	6	12%
De 46 a 50 anos	8	16%
De 51 a 55 anos	5	10%
De 56 a 60 anos	5	10%
De 61 a 65 anos	7	14%
De 66 a 70 anos	7	14%
Acima de 70 anos	5	10%
<b>Total</b>	<b>50</b>	<b>100%</b>

A variável SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assesment) é um score internacional de gravidade, quando o paciente apresenta um valor maior que 0 podemos caracterizá-lo como potencialmente grave.

**Tabela 4 -** Frequência da pontuação do score de SOFA

<b>Sofa</b>	<b>Frequência absoluta</b>	<b>Frequência relativa (%)</b>
0	18	36%
1	8	16%
2	17	34%
3	7	14%
<b>Total</b>	<b>50</b>	<b>100%</b>

A maioria (64%) dos pacientes possuem o SOFA maior que 0. O valor médio deste score é de 1, 26 e a mediana se apresentou com o valor 1, evidenciando que a maioria dos pacientes possuem SOFA entre 0 e 2.

**Tabela 5 -** Frequência do nível de lactato nos pacientes neutropênicos febris

<b>Lactato</b>	<b>Frequência absoluta</b>	<b>Frequência relativa (%)</b>
Menor que 1	4	8%
Entre 1, 1 e 2	15	30%
Entre 2, 1 e 3	19	38%
Entre 3, 1 e 4	9	18%
Entre 4, 1 e 5	0	0%
Maior que 5	3	6%
<b>Total</b>	<b>50</b>	<b>100%</b>

**Tabela 6 -** Frequência do escalonamento de antibiótico

<b>Escalonamento de antibiótico</b>	<b>Frequência absoluta</b>	<b>Frequência relativa (%)</b>
Escalonou	33	66%
Não escalonou	17	34%
<b>Total</b>	<b>50</b>	<b>100%</b>

**Tabela 7 -** Frequência do tempo de internação (dias)

<b>Tempo de Internação</b>	<b>Frequência absoluta</b>	<b>Frequência relativa (%)</b>
Até 8 dias	17	34%
De 9 a 14 dias	14	28%
De 15 a 20 dias	12	24%
Mais de 20 dias	2	4%
Óbitos	5	10%
<b>Total</b>	<b>50</b>	<b>100%</b>

**Tabela 8 -** Correlação entre o score de SOFA e o tempo de enchimento capilar

	SOFA	TEC		Total
		≥ 3	<3	
> 0		30	2	32
0		4	14	18
<b>Total</b>		<b>34</b>	<b>16</b>	<b>50</b>

Para analisar se as variáveis TEC, quando maior ou igual a 3 seg, e SOFA, quando maior que 0, são independentes, foi feito um Teste Exato de Fisher. O valor p obtido foi  $p < 0,05$ , portanto TEC maior que 3 SEG está associado a maior pontuação no score de SOFA.

**Tabela 9 -** Correlação entre o tempo de enchimento capilar e o lactato

Lactato	TEC		Total
	≥ 3	< 3	
> 2	31	0	31
≤ 2	3	16	19
<b>Total</b>	<b>34</b>	<b>16</b>	<b>50</b>

Foi usado o teste exato de Fisher. O valor p obtido foi  $p < 0,05$ , portanto TEC maior que 3 está associados a maior concentração sérica de lactato.

**Tabela 10 -** Correlação entre o nível de lactato e o tempo de enchimento capilar

TEC	LACTATO		TOTAL
	< 2,00mmol	≥ 2,00mmol	
< 3 SEG	16 100%	0 0%	16 100%
>ou=3seg	3 8,8%	31 91,2%	34 100%
TOTAL	19 38%	31 62%	50 100%

Submetendo a tabela cruzada ao teste de **qui quadrado**, há diferença significativa. A soma das diferenças entre os valores esperados e observados foi

38,390 (coeficiente de correlação de Pearson), com a confiança de 95%, seria de 3,84. O resultado portanto, foi muito significativo. (o menor valor esperado na tabela foi 6,08).

**Tabela 11 - Correlação entre o tempo de enchimento capilar e o tempo de internação**

Tempo de Internação	TEC		Total
	≥ 3	< 3	
>8 dias	28	0	28
≤ 8 dias	1	16	17
Total	29	16	45

O valor p obtido foi  $p < 0,05$ , portanto maior tempo de enchimento capilar, maior tempo de internação. Teste exato de Fischer. Há evidência para concluir que a variável TEC e o Tempo de Internação não são independentes.

**Tabela 12 - Correlação entre o tempo de enchimento capilar e o escalonamento de antibiótico  $p < 0,01$**

Escalonamento de Antibiótico	TEC ≥ 3 seg		Total
	Sim	Não	
Sim	32	1	33
Não	2	15	17
Total	34	16	50

A análise do TEC mostrou que os pacientes com TEC maior que 3 seg apresentavam maior necessidade de escalonamento de antibióticos.  $p < 0,01$ .

**Tabela 13** - Correlação entre o gradiente de temperatura e o tempo de enchimento capilar em segundos

Gradiente temperatura do Ouvido com o hálux	TEC		Total
	≥ 3 SEG	< 3 SEG	
≥ 7°C	31	1	32
< 7°C	3	15	18
	<b>34</b>	<b>16</b>	<b>50</b>

Para analisar se as variáveis TEC, quando maior ou igual a 3 SEG, e gradiente de temperatura do ouvido com o hálux ipsilateral, quando maior ou igual a 7 °C, são independentes, foi feito um Teste Exato de Fisher. O valor p obtido foi p <0, 05, portanto um gradiente central-periferia > 7 ° C está associado com o TEC > 3 segundos.

**Tabela 14** - correlação entre o tempo de enchimento capilar e o gradiente de temperatura entre o ponto médio do antebraço e o pulso

Gradiente de Antebraço para o Pulso	TEC		Total
	≥ 3	< 3	
≥ 0	28	3	31
0	6	13	19
<b>Total</b>	<b>34</b>	<b>16</b>	<b>50</b>

Para analisar se as variáveis TEC, quando maior ou igual a 3 seg, e gradiente de temperatura entre o ponto médio do antebraço para o pulso, quando maior ou igual a 0, são independentes, foi feito um Teste Exato de Fisher. O valor p obtido foi p <0, 05, portanto este gradiente quando maior que 0 ° C está associado com TEC > 3 segundos.

**Tabela 15** - correlação entre o tempo de enchimento capilar e o resultado da culturas

	<b>CULTURA positiva</b>	<b>CULTURA negativa</b>	<b>TOTAL</b>
TEC < 3 SEG	0	16 100%	16 100%
TE > OU = 3 SEG	16 47,1	18 52,9%	34 100%
TOTAL	16 32%	34 68%	50 100%

Submetendo ao teste de qui-quadrado,  $p < 0,001$ . Menor valor esperado na tabela foi 5,12. O valor do qui-quadrado foi 11,073, quando seria 3,84 com 95% de confiança.

**Tabela 16** - sensibilidade e especificidade do TEC > 3 segundos, em relação ao lactato, para este ser > 2mmol/l.

TEC (abaixo)	Resultado lactato (lado)	Lactato > 2	Lactato < 2	
Positivo (> ou igual a 3s)		A = VP = 31	B = FP = 3	A+B (total positivos) = 34
Negativo (<3s)		C = FN = 0	D = VN = 16	C+D (total negativos) = 16
		A + C (total com lactato >2) = 31	B + D (total com lactato <2) = 19	N(A+B+C+D) = 50

A – pacientes em que TEC >3s = Lactato > 2 Verdadeiro positivo (VP) = 30

B – pacientes em que TEC >3s = Lactato < 2 Falso positivo (FP) = 2

C - pacientes em que TEC <3s = Lactato > 2 Falso negativo (FN)

D – pacientes em que TEC <3s = Lactato < 2 Verdadeiro negativo (VN) = 16

Sensibilidade =  $VP(31) / [VP+FN] (31+0) = 100\%$

Especificidade =  $VN(16) / [VN +FP] (16+3) = 16/19 = 84\%$

## 5 DISCUSSÃO

Em pacientes em tratamento quimioterápico para neoplasias diversas, a neutropenia febril é uma causa importante de internação hospitalar, morbidade e mortalidade. Buscar sinais precoces de sepse é imperativo pois o choque séptico tem alto índice de mortalidade. Esperar que a hipotensão ocorra a fim de determinar expansão volêmica em um paciente séptico pode ser uma atitude tardia.

A população de pacientes neoplásicos pode se comportar de maneira peculiar na vigência de sepse. Mesmo dentro da população portadora de neoplasias, o tipo histológico do tumor, se a neoplasia é hematológica ou tumor sólido, outras doenças associadas, medicações utilizadas, principalmente na população idosa pode minimizar a resposta clínica do hospedeiro à sepse, sepse grave e choque séptico. Nosso estudo teve a predominância de pacientes portadores de tumores sólidos. Tumor hematológico um paciente (linfoma não Hodgkin), 18 pacientes com neoplasia de mama, 7 com neoplasia de esôfago, 8 com neoplasia de pulmão, 7 com neoplasia de cólon, 1 paciente com melanoma, neoplasia de bexiga 1 paciente, 2 pacientes com neoplasia de colo, 2 pacientes com neoplasia gástrica, 1 paciente com neoplasia de fígado, 1 paciente com neoplasia de face e 1 com neoplasia de orofaringe.

O score de SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) é uma pontuação simples e objetiva que avalia disfunção em seis sistemas orgânicos (respiratório, coagulação, hepático, cardiovascular, renal e neurológico). Incluindo um laboratório que comumente já se faz no departamento de emergência. Inicialmente validado em pacientes em terapia intensiva, recentemente foi validado para prever gravidade em pacientes avaliados na emergência<sup>(39)</sup>. O score de SOFA tem boa precisão para prever gravidade em pacientes que se apresentam no departamento de emergência com algum sinal de hipoperfusão, clínica ou laboratorial. A adaptação de usar a relação Sat de oxigênio / Fio2 ofertada vem sendo estudada e demonstra boa correlação. Validado em contexto de infecção presumida ou comprovada. O tempo de enchimento capilar acompanhou o score de SOFA na predição de gravidade neste estudo. O laboratório do score de SOFA

apresenta apenas exames comumente solicitados na emergência. O que o torna viável a muitos centros médicos <sup>(40)</sup>.

Como critérios de inclusão no estudo estavam o Glasgow de 15 e a relação Sat de  $\text{o}_2/\text{Fio}_2 > 300$  e PAM  $>$  ou igual a 75 mmhg, os pacientes que tiveram um score de SOFA  $> 0$  o pontuaram nos sistemas hepático e renal. Arbitrariamente não pontuamos a contagem de plaquetas, já que sua diminuição poderia ser exclusivamente pelo efeito da quimioterapia. Também observamos o padrão de relação entre a uréia e o nível de creatinina para verificar se obedeciam a um padrão provavelmente pré renal, ou seja injúria renal aguda. Já que estudamos um agravo agudo. Na revisão de prontuário nenhum paciente apresentava creatinina prévia  $> 1,5$  e nem bilirrubina total  $> 1,5$  mg/dl. Todos os pacientes admitidos no estudo tiveram sua avaliação bioquímica prévia ao início da quimioterapia feita de acordo com o protocolo do serviço de oncologia para pacientes em pré-quimioterapia.

A pontuação do score de SOFA foi maior no grupo com TEC maior ou igual a 3 segundos. O score de SOFA é usado como critério de gravidade na vigência de sepse grave. Foi estudado também para avaliação de pacientes admitidos no DE <sup>(38,39)</sup> Foi usado no nosso trabalho como um dos padrões ouro para definir gravidade, comparando sua pontuação ao TEC maior ou igual a 3 segundos. Em 2009, foi realizado um estudo prospectivo e observacional comparando a medida do TEC em segundos com o valor do delta SOFA em pacientes sépticos admitidos em uma UTI geral <sup>(31)</sup>. Neste trabalho, o tempo zero foi á admissão á UTI e a segunda avaliação quanto ao score de SOFA foi com 48 hs. Este delta foi comparado ao TEC  $>$  ou igual a 4,5 segundos. A proporção do delta SOFA  $> 0$  foi significativamente maior nos pacientes com TEC maior ou igual a 4,5 segundos (77% x 23 %,  $p < 0,05$ ). No nosso trabalho foi arbitrado um TEC menor, o nosso ponto de corte escolhido foi de 3 segundos e a nossa PAM também foi diferente, a mínima PAM era de 75 mmhg para participar do estudo. Também encontramos uma relação estatisticamente significativa entre o TEC e a pontuação no score de SOFA á admissão ao DE (88 % x 11.76 %  $p < 0,05$ ).



Calculamos também a média do TEC em segundos e a média da pontuação no score de SOFA onde também encontramos significância estatística através do test t, o grupo com TEC  $>$  ou igual a 3 segundos teve uma pontuação maior nos critérios de SOFA  $p < 0,01$ .

Outro padrão ouro para comparar com o TEC na avaliação da gravidade no nosso estudo foi o lactato. Comparamos o TEC  $>$  ou igual a 3 segundos com o lactato  $> 2,00$  mmol/l e depois comparamos a média do TEC em segundos e a média do lactato em mmol/l. Em ambas situações foi encontrada significância estatística com  $p < 0,05$ . A média do TEC no grupo com lactato menor que 02. 00 mmol/l foi significativamente menor que a média do TEC no grupo com lactato maior que 2.00mmol/l. Todos no momento da avaliação apresentavam um PAM  $>$  ou igual a 75 mmHg. O lactato é considerado forte preditor de gravidade independente da causa do choque <sup>(41)</sup> e foi o segundo padrão ouro de comparação com o TEC. O TEC foi maior no grupo com lactato maior, neste grupo o acompanhou o lactato como mostrado nas tabelas 9 e 10. O lactato elevado predizendo pior desfecho clínico poderia ter tido no TEC sua manifestação clínica. A busca por preditores clínicos precoces deve ser uma constante, já que é no exame clínico que a equipe de assistência tem seu primeiro contato com o doente. Na literatura a pressão arterial se mostra muito mais específica que sensível <sup>(42)</sup>. O TEC não significa necessariamente extremidades frias, pois este dado é muito mais uma impressão subjetiva. Mesmo na vasodilatação da sepse, onde podemos ter extremidades quentes o TEC pode se mostrar prolongado, pois há uma hipovolemia relativa na fase inicial do choque quente, que levaria a uma redistribuição de fluxo sanguíneo e aumento do TEC. A análise do TEC e do nível de lactato também foi submetido ao teste do qui quadrado e ao gráfico de caixa  $p < 0,05$ .

Durante o tempo de internação o paciente ainda é colocado sob diversos riscos na maior parte do tempo em que está à mercê dos cuidados de assistência

em saúde, aqui incluídos não só os cuidados médicos, mas de todos os profissionais que de alguma forma participam dos cuidados de um paciente. Isso acontece porque ainda há diferenças entre o resultado esperado e o alcançado, tanto por particularidades dos pacientes quanto pelo tipo de assistência prestada. E essa perspectiva de que o paciente pode sofrer dano ao ser colocado dentro do sistema de saúde, principalmente no que tange a hospitalização, vem sendo alertada há décadas em países desenvolvidos. Essa perspectiva de que o paciente é colocado sob risco quando está sob cuidados relacionados à sua saúde não advém de dados recentes, mas de estudos que vem sendo realizados já há cerca de 30 anos. Apesar de serem estudos retrospectivos baseados na revisão de prontuários, são as melhores evidências disponíveis.

O pioneiro deles nos Estados Unidos foi um estudo de 1974, denominado The Medical Insurance Feasibility Study (MIFS), realizado pelas California Medical Association e California Hospital Association e liderado por um professor de patologia da University of Southern California School of Medicine, de Los Angeles. Esse estudo revisou 21 mil prontuários de pacientes hospitalizados em 23 hospitais da Califórnia. Foram encontrados eventos adversos em 4,6% dos pacientes. Um estudo que causou mais impacto, entretanto, foi realizado dez anos após este inicial, denominado The Harvard Medical Practice Study (HMPS). Esse estudo encontrou dados semelhantes na frequência de eventos adversos ao revisar 30 mil prontuários de pacientes internados no estado de Nova York (3,7% dos casos), mas mostrou que 13,6% dos eventos levaram a óbito do paciente. Caso fôssemos calcular o número de eventos adversos para o Brasil usando o número de 40 eventos por 100 internações (como sugere o Institute for Healthcare Improvement), e com base nos dados do ano de 2006, que mostram um número de 11.315.681 internações pelo SUS (Sistema Único de Saúde), teríamos um número de 6.126.272 de eventos, o que equivale a dizer que acontecem quase três eventos por dia em cada hospital do Brasil. Se 1% desses eventos ocasionarem óbito do paciente, teríamos 61 mil óbitos ao ano relacionados a eventos decorrentes de falhas na assistência ao paciente. Entretanto, vale lembrar que o estudo da Harvard no estado de Nova York mostrou

que em 13,6% dos eventos ocorreu óbito. Portanto, maior tempo de internação aumenta riscos ao paciente e encontrar fatores de risco para maior tempo de internação é uma prioridade.

Porque o TEC prolongado mostrou-se relacionado a um maior tempo de internação não sabemos, talvez pelo fato do TEC estar relacionado ao escalonamento de antibiótico, por predizer hipovolemia neste trabalho. Uma medida seria estudar mais o estatus volêmico, através de sinais clínicos e laboratoriais, e impedir a perpetuação do TEC prolongado, estudos que envolvam um delta na avaliação do TEC como o trabalho publicado no Critical Care em 2009<sup>(41)</sup>.

O TEC mostrou-se estatisticamente associado ao escalonamento de antibiótico, quando submetido ao qui quadrado, mostrou um  $p < 0,01$ . Uma das indicações de escalonamento de antibiótico na neutropenia febril é a hipotensão, nossos pacientes estavam com uma PAM mínima de 75 mmHg á admissão e alguns destes evoluíram para escalonamento de antibiótico para cobertura para bactérias gram positiva, estes mesmos pacientes que evoluíram para esta cobertura tinham alta porcentagem de lactato  $> 2,00$  mmol/l, com significância estatística ( $p < 0,01$  pelo teste qui-quadrado) com TEC  $> 3$  segundos, é necessário mais estudos para dizer que o TEC pode predizer hipotensão.

Fizemos a comparação entre as médias do TEC nos dois grupos, o grupo que escalonou e o grupo que não escalonou. A média do TEC no grupo que escalonou foi maior. Submetendo ao test-t para comparação de médias, encontramos diferença estatística  $p < 0,001$ .

O gradiente de temperatura tem sido estudado como marcador de vasoconstrição e possível redirecionamento de fluxo sanguíneo para órgãos nobres

nos estados de choque <sup>(31,34,43)</sup>. O gradiente de temperatura entre a cavidade timpânica e o hálux ipsilateral e o gradiente entre o ponto médio do antebraço e o punho ipsilateral foram medidos concomitantes a medida do TEC. Houve congruência entre os gradientes encontrados e o valor do TEC. Estas medidas foram realizadas afim de diminuir ao máximo a subjetividade do TEC.

A positividade das culturas (hemoculturas) se deu com maior frequência no grupo com TEC > ou igual a 3 segundos, neste grupo o lactato estava maior que 2,00 mmol/L, estes pacientes tiveram suas hemoculturas colhidas á admissão, no momento em que estavam com uma PAM > ou igual a 75 mmHg. É preciso mais estudos, principalmente aumentando o número de pacientes para estudar se o TEC tem relação com sepse, ou com hipovolemia em geral.

As hemoculturas na sepse nem sempre são positivas, uma vez que as bacteriemias podem ser transitórias, intermitentes ou contínuas. Elas não nos auxilia no primeiro momento, mas quando positiva é algo extremamente valioso já que confirma não só o diagnóstico de sepse como também define a antibioticoterapia. A positividade da cultura em sepse giram em torno de 40 %, no nosso grupo de estudo 32% tiveram cultura positiva. De maneira estatisticamente significativa, apenas pacientes com TEC maior que 3 segundos tiveram cultura positiva. Apenas dois pacientes tiveram positividade para bactérias gram negativas e o restante para gram positiva. O que está de acordo com a literatura com a tendência de maior incidência de bactérias gram positivas do que bactérias gram negativas.

Quando comparamos o valor do TEC com o número de neutrófilos constata-se que a diferença entre as médias de número de neutrófilos entre o grupo com TEC < 3 segundos e a média do número de neutrófilos no grupo com TEC > ou igual a 3 segundos, esta diferença é muito significativa. Quem teve seu TEC < 3 segundos, tinha mais neutrófilos. Ter menos neutrófilos significa maior chance de sepse grave especialmente quando menor que 100/ mm<sup>3</sup>.

A primeira associação diagnóstica publicada entre neoplasias, quimioterapia, diminuição de granulócitos, febre e infecções foi feita por Bodey e colaboradores em 1966. Estes autores perceberam que quanto menor o número de granulócitos de pacientes recebendo quimioterapia maior era a chance da ocorrência de febre associada a um episódio de infecção <sup>(44)</sup>. O TEC foi maior no grupo mais propenso a gravidade.

Quando o TEC é comparado com o tempo de internação e com escalonamento do antibiótico, que são variáveis muito relacionadas. Constata-se que quem teve TEC > 3 segundos, escalonou mais antibiótico e portanto teve maior tempo de internação. O escalonamento de antibiótico na neutropenia febril se dá principalmente por instabilidade hemodinâmica. Estes pacientes tiveram um TEC elevado antes da sua pressão cair.

## 6 CONCLUSÃO

- O valor do TEC em pacientes neutropênicos febris, pós quimioterapia, sépticos mas com PAM > ou igual a 75 mmHg foi maior em pacientes com lactato > 2,00 mmol/l.

- O valor do TEC em pacientes neutropênicos febris, pós quimioterapia, sépticos mas com PAM > ou igual a 75 mmHg foi maior no grupo com maior pontuação no score de SOFA.

- O valor do TEC em pacientes neutropênicos febris foi maior em pacientes que tiveram sua antibióticoterapia escalonada para cobertura para gram positivo.

- O valor do TEC foi maior em pacientes que tiveram sua hemocultura positiva.

- O valor do TEC foi maior no grupo que permaneceu internado por um tempo maior que 8 dias.

- O valor do TEC foi maior no grupo com menor números de neutrófilos.

## 7 REFERÊNCIAS

1 Ana Gabriela P. dos Santos <sup>1</sup>, Eitan N. Berezin <sup>2</sup>. Comparação entre os métodos clínicos e laboratoriais no diagnóstico das faringoamigdalites. *Jornal de Pediatria*. 2005; 81 (1) : 23 -8.

2 Sickels EA, Greine WH, Wier PH. Clinical presentation of infection in granulocytopenic patients. *Arch Intern Med*. 1975;135(5) : 715-9.

3 Resuscitation of the critically ill in the ED : *The American Journal of Emergency Medicine*. Volume 14, march 1996, pages 218-225.

4 Watts RG. Neutropenia. In: Lee GR, Foerster J, Lukens J, et al, eds. *Wintrobe's Clinical Hematology*. 10th ed. Baltimore, Md: Lippincott, Williams & Wilkins; 1999:1862-1888.

5 Freedenberg WR. Disorders of granulocytes: qualitative and quantitative. In: Mazza JJ. *Manual of clinical hematology*. 3th. ed. Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia, cap. 7, p. 155-179, 2002.

6 Bodey GP, Buckley M. Quantitative relations between circulating leucocytes and Infection in patients with acute Leukemia. *An Intern Med* 1996;64 : 328-340.

7 Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis*. 2011;52(4):56-93.

8 Hughes WT. Guidelines for use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clinical Infectious Diseases* 34 : 730-751, 2002.

9 Guideline. Febrile Neutropenic. IDSA. 2011. Robbins, GK. Fever in the neutropenic adult patient with cancer. Update. 2011.

10 Klastersky J, Pausmas M, Rubenstein EB. The multinational association for supportive care in cancer Risk index. *J Clin Oncol* 2000; 18(6) : 3038-51.

11 Cheref H, Johansson E, Björkholm M, Kalim M. The feasibility of early hospital discharge with oral antimicrobial in low risk patients with febrile neutropenia following chemotherapy for hematologic malignancies. *Hematologia* 2006; 91(2) : 215-22.

12 Bone RC, Balk RA. Definitions for sepsis in organ failure *Chest* 101:1644-1992.

13 Levy MM, Fink, Marshall JC. *Critical Care Medicine* ; 2003 ; 31 : 1250.

14 Martin GS, Mannino DM, Eaton. The Epidemiology of sepsis in the States from 1979-2000. *N Engl J Med* 2003 ; 348.

15 Sands KE, Bates DW, Lanken PN. Epidemiology of sepsis syndrome in eight academic Medical Centers. *JAMA* 1997; 278.



16 Hotchkiss RS, Karl. The pathology and treatment of sepsis. *N Engl Med.* 2003; 348 (2) : 138-50.

17 Andriolo, Adagmar. Pro-calcitonina e PCR em processos infecciosos graves. *J. Bras Patol Med Lab* v 40, nº 3 2004. 169-174.

18 Meisner, Michael. Comparison of procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) plasma concentrations at different SOFA scores during the course of sepsis and MODS. *Critical care* v3 1999; 45-50.

19 Flohé SB, Agrawal H, Schmitz. Dendritic cells during polymicrobial sepsis rapidly nature but fail to initiate a protective Th1. *J Leukoc Biol.* 2006. 79(3) : 473-81.

20 Huback JA, Stuber F, Frohlich D, Book M, Wetgrave S, Ritter M. Gene variants of the bactericidal permeability protein and Lipopolysaccharide binding protein in sepsis patients : Specific genetic predisposition to sepsis. *Critical care Med.* 2001 ; 29 (3) : 557-61.

21 Medzhitov R. Toll-like receptors and innate immunity *Nat Rev Immunol.* 2001; 1 (2) : 135-45.

22 Alves-Filho JC, Spiller F, Cunha FQ. Neutrophil paralysis in sepsis. *Shock.* 2010; 34 suppl 1 : 15-21.

23 Vander Poll T. Host –pathogen interactions in sepsis. *Lancet Infect Dis.* 2008; 8(1): 32-43.

24 Ja Evans, J May. Capillary refill time as an independent prognostic indicator in severe and complicated malaria. *The Journal of pediatrics.* Validity and reliability of measurement of capillary refill time in children: a systematic review. S Fleming, P Gill, C Jones, JA Taylor- *Archives of disease in children.* Arch Dis Child doi: 10. 1136 / archdischild-2014-307079.

25 Shavit, A Novel Imaging Technique to Measure Capillary-Refill Time: Improving Diagnostic Accuracy for Dehydration in Young Children With Gastroenteritis. *Pediatrics* December 2006; 118:6 2402-2408.

26 Fleming, P Gill, C Jones, JA Taylor. Validity and reliability of measurement of capillary refill time in children: a systematic review. *Archives of disease in children.* Arch Dis Child doi: 10. 1136 / archdischild-2014-307079.

27 Joe Brierley, MD; Joseph A. Carcillo, MD; Karen Choong, MD; Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: 2007 update from the American College of Critical Care Medicine.

28 Joe Brierley, MD; Joseph A. Carcillo, MD; Karen Choong, MD; Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: 2007 update from the American College of Critical Care Medicine.

29 Ewan M. Kinnear. A Clinical Study of the Relationship Between Capillary Refill Time and the Transcutaneous Partial Pressure of Oxygen. BSc Honours in Pediatrics, at University College Northampton March 1999.

30 Raimer PL, Han YY, Weber MS, Annich GM, Custer JR. A normal capillary refill time of  $\leq 2$  seconds is associated with superior vena cava oxygen saturations of  $\geq 70\%$ . J Pediatr. 2011 Jun;158(6):968-72. Epub 2011 Jan 15.

31 Alexandre Lima, MD; Tim C. Jansen, MD; Jasper van Bommel MD. The prognostic value of the subjective assessment of peripheral perfusion in critically ill patients. Crit Care Med 2009 Vol. 37, No. 3.

32 DL, Schiger; Baraff L: Defining normal capillary refill: Variation With age, sex and temperature. Ann Emerg Med 1988; 17:932-935.

33 HOWELL. Occult hypoperfusion and mortality in patients with suspected infection. Intensive Care Med(2007)33: 1892-1899.

34 Marcos Leal Briosch. Metodologia de normalização de análise do campo de temperaturas em imagem infravermelha humana. Universidade Federal do Paraná.

35 SEVRANSKY, Jonatthan. Clinical Assessment of Hemodynamically unstable patients. Curr Opin Crit Care. 15:234-238. 2009.

36 Sankoff JD1, Goyal M, Gaieski DF, Deitch K, Davis CB, Sabel AL, Haukoos JS. Validation of the Mortality in Emergency Department Sepsis (MEDS) score in

patients with the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). *Crit Care Med.* 2008 Feb;36(2):421-6.

37 Vincent JL1, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG The SOFA Sepsis-related Organ Failure.

38 Vincent JL1, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 1996 Jul;22(7):707-10.

39 Alan E. Jones, MD; Stephen Trzeciak, MD, MPH; Jeffrey A. Kline, MD. The Sequential Organ Failure Assessment score for predicting outcome in patients with severe sepsis and evidence of hypoperfusion at the time of emergency department presentation\* *Crit Care Med* 2009 Vol. 37, No. 5.

40 Pandharipande PP, Sanders N, P Jacques, et al. Calculating SOFA when arterial blood gases are not available: Validating SpO<sub>2</sub> / FIO<sub>2</sub> ratios for the allocation of PaO<sub>2</sub> / FIO<sub>2</sub> ratios in the SOFA. *Crit Care Med* 2006. ; 34.

41 RIVERS, EP. Approach to the patient with shock. In: *Cecil medicine.* 24. ed. Elsevier; 2012. p. 645-54.

42 J. F Augusto, J. L. Tiboul, P. Rodermacher e P. asfar. Interpretation of blood pressure signal. *Intensive Care Med* (2011) 37:411-419.

43 Henri R.Joly and Max Harry Weil. Temperature of the severity of Shock. *Circulation*. 1969;39:131-138.