



**BAHIANA**  
ESCOLA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

RAFAEL CAMPOS VITORINO

**PRINCIPAIS FATORES DE RISCO PRÉ-OPERATÓRIOS PARA O  
DESENVOLVIMENTO DE SEPSE PÓS-CIRÚRGICA**

**Salvador**

**2022**

**RAFAEL CAMPOS VITORINO**

**PRINCIPAIS FATORES DE RISCO PRÉ-OPERATÓRIOS PARA O  
DESENVOLVIMENTO DE SEPSE PÓS-CIRÚRGICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, como requisito parcial para aprovação no quarto ano do curso.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Juliana Souza Rocha

**Salvador**

**2022**

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO .....	4
2. OBJETIVOS .....	6
2.1. Objetivo geral .....	6
3. MÉTODOS .....	7
4. REVISÃO DE LITERATURA.....	8
4.1. Questionamentos sobre os critérios diagnósticos de sepse.....	10
5. RESULTADOS .....	12
6. DISCUSSÃO .....	16
7. CONCLUSÃO .....	19
8. REFERÊNCIAS .....	20
9. ANEXOS .....	22
9.1. Anexo A (PRISMA) .....	22
9.2. Anexo B (STROBE).....	24

## RESUMO

**Introdução:** A ocorrência de infecções no período pós-operatório é uma situação relativamente comum e potencialmente grave. Nesses pacientes, a evolução para sepse é um desfecho que deve ser evitado, devido à grande mortalidade associada. O objetivo deste estudo é identificar os fatores de risco pré-operatórios associados ao desenvolvimento de sepse pós-cirúrgica.

**Métodos:** Foi feita uma revisão sistemática de estudos observacionais de coorte encontrados na plataforma PubMed, publicados a partir de 2012. Foram extraídos dados referentes à incidência de sepse ou choque séptico, bem como variáveis clínicas associadas ao desenvolvimento de sepse.

**Resultados:** 201 artigos foram encontrados a partir da busca literária, dos quais cinco foram selecionados para a análise final. Houve maior predominância de pacientes do sexo masculino, variando entre 51,6% e 81,1%. A média de idade dos pacientes entre os estudos foi de 54,2 anos. A incidência de sepse variou de 1,9% a 67,4%. Um dos estudos encontrou 24,6% de sepse entre pacientes que receberam transfusão sanguínea.

**Conclusão:** Transfusão sanguínea no período pré-operatório foi associada a maiores incidências de sepse. Além disso, pacientes do sexo masculino apresentaram maior incidência de sepse pós-operatória, sugerindo risco aumentado nessa população.

**Palavras-chave:** Sepse. Choque. Cirúrgico. Pós-operatório. Cirurgia.

## ABSTRACT

**Introduction:** The occurrence of infections in the postoperative period is a relatively common and potentially severe situation. In those patients, progression towards sepsis is an outcome that must be avoided, due to the high mortality associated. The objective of this study is to identify preoperative risk factors associated to postoperative sepsis.

**Methods:** A systematic review of cohorts found in the platform PubMed, published since 2012. Data regarding the incidence of sepsis or septic shock was extracted, as well as clinical variables associated to the development of sepsis.

**Results:** 201 articles were found from the literature search, of which five were included for the final analysis. There was higher predominance of male patients, varying from 51,6% to 81,1%. The average age among the studies was found to be 54,2 years old. The incidence of sepsis varied from 1,9% to 67,4%. One of the studies found 24,6% of sepsis among patients that received blood transfusion.

**Conclusions:** Blood transfusion in the preoperative period was associated to higher incidence of sepsis. Furthermore, male patients had higher incidence of postoperative sepsis, suggesting that this population has a higher risk.

**Keywords:** Sepsis. Shock. Surgical. Postoperative. Surgery.

## 1. INTRODUÇÃO

No campo da cirurgia, o pós-operatório é uma etapa crítica para a recuperação adequada dos pacientes. Nesse contexto, uma complicação potencialmente fatal e não incomum é o desenvolvimento de sepse pós-operatória ou sepse cirúrgica. Por se tratar de uma condição grave, é importante que a equipe médica na Unidade de Terapia Intensiva esteja atenta ao desenvolvimento de sepse nos pacientes pós cirúrgicos. A sepse é definida como uma disfunção orgânica ameaçadora à vida causada por uma resposta desregulada do hospedeiro a uma infecção<sup>1</sup>.

Essa definição atual, contudo, não é a primeira a ser elaborada. 1992 foi o ano em que houve o primeiro grande empenho em estabelecer parâmetros claros para o diagnóstico da sepse<sup>2</sup>. Desde então, muito conteúdo tem sido produzido acerca da temática, visto que é uma condição séria e ameaçadora à vida.

Nesse sentido, o campo da cirurgia é uma área de grande aplicabilidade dos conhecimentos acerca da sepse, visto que é uma complicação grave e relativamente comum de procedimentos cirúrgicos<sup>3</sup>. Sendo um tema de tamanha relevância, é muito importante não somente diagnosticar a sepse precocemente, mas também reconhecer fatores de risco para seu desenvolvimento que sejam identificáveis antes mesmo da realização do procedimento.

Ferramentas para auxiliar cirurgiões nessa identificação precoce de fatores de risco para sepse foram criadas. O *Emergency Surgery Score*, por exemplo, tem sido útil nesse processo no âmbito das cirurgias gerais de emergência<sup>4</sup>, sendo capaz de estabelecer uma correlação entre o escore do paciente e a incidência de complicações infecciosas.

Embora muito progresso tenha ocorrido, ainda há um caminho a ser percorrido para a compreensão e diagnóstico da sepse. Sartelli, *et al*<sup>5</sup> levanta questionamentos importantes acerca da definição de sepse, particularmente em relação ao diagnóstico precoce e à aplicabilidade dos critérios, visto que o escore mais preciso — o *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) — requer um aparato laboratorial que não está presente em muitas unidades de saúde ao redor do mundo. Além disso, o qSOFA — escore simplificado para identificar pacientes potencialmente graves — não tem sensibilidade o suficiente para ser utilizado como ferramenta de screening, o que também limita seu uso no contexto clínico.

Ho, *et al.*<sup>6</sup> menciona o debate em torno da utilização dos critérios adotados pelo Sepsis-3 sob a perspectiva do reconhecimento precoce da infecção. Segundo o artigo, o fato de a presença de disfunção orgânica fazer parte da própria definição de sepse pode atrasar seu diagnóstico, visto que quadros infecciosos potencialmente graves, mas sem disfunção orgânica, podem ser menosprezados pela equipe. Em face a isso, sugere-se que os critérios SIRS — avaliados como "não ajudadores" pelo Sepsis-3 — sejam utilizados de forma acessória, em virtude da sua maior sensibilidade para identificação de quadros infecciosos.

Em meio ao debate acerca da aplicabilidade dos diferentes critérios diagnósticos de sepse, a definição de fatores de risco pré-operatórios representa um desafio adicional nesse contexto. Quando a equipe médica é capaz de reconhecer fatores de risco para complicações pós-cirúrgicas graves, a morbimortalidade dos procedimentos cirúrgicos pode reduzir consideravelmente, preservando a qualidade do período pós-operatório e, assim, a vida dos pacientes submetidos aos procedimentos. Esse estudo tem como objetivo reconhecer os principais fatores de risco pré-operatórios para o desenvolvimento de sepse pós-cirúrgica.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1. Objetivo geral**

Identificar os fatores preditivos de risco no pré-operatório para o desenvolvimento de sepse no período pós-operatório

### 3. MÉTODOS

Trata-se de uma revisão sistemática de literatura. O protocolo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* — PRISMA (Anexo A) foi utilizado como guia para a construção da revisão.

As buscas foram realizadas na plataforma PubMed, no período de 30 de março de 2021 até 11 de junho de 2021, através dos descritores ((sepsis) AND (septic shock)) AND ((surgical) AND (post-operative) AND (surgery)), presentes no banco de dados do Medical Subject Headings (MeSH). Também foram buscadas referências presentes nos artigos identificados, manualmente, para adicionar ao trabalho.

Foram incluídos estudos de coorte encontrados na base de dados, publicados a partir de 2012, em português e inglês. Foram excluídos trabalhos que não abordaram sepse ou cirurgia, relatos e séries de casos e revisões sistemáticas.

Os dados foram retirados de acordo com as características de interesse: desenho do estudo, tamanho amostral, incidência de sepse e/ou choque séptico e fatores de risco listados no estudo que foram associados ao desenvolvimento de sepse. Variáveis clínicas consideradas incluíram: idade, sexo, raça/cor, tempo de duração da cirurgia, escore ASA (American Society of Anesthesiologists) e comorbidades pré-operatórias dos pacientes.

As comorbidades pré-operatórias avaliadas incluem: diabetes, hipertensão, tabagismo, etilismo, doença renal, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), obesidade, neoplasia, quimioterapia, radioterapia, doença cardíaca e coagulopatia.

Para avaliação da qualidade metodológica dos estudos selecionados e inclusão na revisão sistemática foi utilizada a ferramenta STROBE (Anexo B). Tal ferramenta avalia, segundo vinte e dois critérios, a qualidade metodológica de estudos observacionais. Para ser adicionado ao presente estudo, foi estabelecido que cada artigo deveria atender a, pelo menos, 70% dos critérios estabelecidos pela ferramenta STROBE, visto que tal pontuação é suficiente para atender a qualidade metodológica adequada.

A aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa é dispensada por se tratar de uma revisão sistemática de literatura, conforme a resolução 466/12 do Ministério da Saúde.



#### 4. REVISÃO DE LITERATURA

Apesar de a literatura ser ampla em torno da sepse, ainda há divergências sobre os principais fatores de risco, bem como sobre os critérios a partir dos quais deve ser feito o diagnóstico de sepse.

Em agosto de 1991, uma conferência foi realizada na cidade de Chicago, EUA, com o objetivo de definir uma série de parâmetros conceituais e práticos para o diagnóstico de sepse, conferindo uma base sólida para definir a Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS, em inglês) e aplicá-la ao contexto clínico. Em 1992, foi publicado o *Definitions for Sepsis and Organ Failure and Guidelines for the Use of Innovative Therapies in Sepsis*<sup>2</sup>, que apresentou as definições a seguir.

*Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS)* é caracterizada por mais de uma das seguintes manifestações clínicas: temperatura corpórea acima de 38°C ou abaixo de 36°C; frequência cardíaca acima de 90 batimentos por minuto; frequência respiratória acima de 20 incursões por minuto ou hiperventilação, caracterizada por uma PaCO<sub>2</sub> de menos de 32 mmHg; e leucocitose de pelo menos 12.000/mm<sup>3</sup> ou leucopenia de até 4.000/mm<sup>3</sup>.

*Sepse* é caracterizada por SIRS em decorrência de uma infecção.

*Sepse grave* é definida como sepse que causa disfunção orgânica, hipoperfusão tecidual ou hipotensão

*Choque séptico* é um subconjunto da sepse grave, definido como hipotensão refratária a ressuscitação com fluidos.

O conceito de sepse e seus parâmetros sofreram poucas alterações ao longo dos anos. Contudo, em 2016, o *Journal of the American Medical Association (JAMA)* publicou o *Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)*<sup>1</sup>. Essa publicação foi realizada com o objetivo de revisar os conceitos previamente estabelecidos, o que culminou em uma série de atualizações.

*Sepse* passa a ser definida como uma disfunção orgânica ameaçadora à vida, causada por uma resposta desregulada do hospedeiro a uma infecção. De acordo com a diretriz, essa definição enfatiza o papel da resposta "não-homeostática" do hospedeiro, a potencial letalidade

do quadro e a necessidade de detecção precoce. Para determinar que há disfunção orgânica, o paciente deve ter um escore SOFA  $\geq 2$  pontos em consequência de uma infecção.

*Sepse grave* foi considerada uma terminologia supérflua, que não deve mais ser utilizada, visto que a nova definição de sepsis já se refere a um quadro ameaçador à vida. Nesse sentido, de acordo com a diretriz, o termo "sepsis grave" se torna redundante.

*Choque séptico* foi definido como um subconjunto da sepsis em que as anormalidades celulares e metabólicas são importantes o suficiente para aumentar a mortalidade de forma substancial. Para isso, considera-se em choque séptico pacientes sépticos com hipotensão refratária à reposição volêmica (requerem uso de drogas vasoativas para manter a PAM  $\geq 65$  mmHg) e com lactato sérico  $> 2$  mmol/L (18mg/dL).

Vale ressaltar que, apesar dos critérios não específicos da SIRS terem sido desconsiderados para a definição conceitual de sepsis, o artigo admite sua utilização para auxiliar na suspeita clínica de um quadro infeccioso, embora reitere que uma resposta normal à infecção também pode causar tais alterações.

O Sepsis-3 reconhece, no entanto, que o escore SOFA requer certa infraestrutura para ser mensurado. Diante disso, foi proposto o qSOFA (abreviação para "quick SOFA"), cujos critérios são: alteração do nível de consciência, pressão arterial sistólica  $\leq 100$  mmHg e frequência respiratória  $\geq 22$  ipm. De acordo com o estudo, alteração de pelo menos dois desses critérios é capaz de prever desfecho desfavorável.

No âmbito cirúrgico, o principal sistema de estratificação do risco cirúrgico para o desenvolvimento de sepsis é o *Emergency Surgery Score* (ESS), que avalia uma série de parâmetros pré-operatórios para classificar o risco de morte no pós-operatório. O estudo conduzido por Han *et al.*<sup>4</sup> teve como objetivo analisar se o ESS era capaz de prever a probabilidade da ocorrência de infecções pós-operatórias nos pacientes. Apesar de o foco do estudo ser exclusivamente cirurgias gerais de emergência, foi demonstrada uma correlação entre a pontuação atribuída no ESS e a taxa de desenvolvimento de infecção pós-operatória. A correlação positiva entre a pontuação obtida no escore e o desfecho predito pode indicar que a utilização do método pode ser expandida para outros tipos de procedimentos cirúrgicos.

#### 4.1. Questionamentos sobre os critérios diagnósticos de sepse

Ao longo dos últimos anos, a diretriz Sepsis-3<sup>1</sup> tem sido questionada acerca da sua utilidade prática. Em 2018, o artigo “*Raising concerns about the Sepsis-3 definitions*”<sup>5</sup>, publicado no *World Journal of Emergency Surgery*, levantou pontos a serem questionados sobre o consenso. O artigo levanta questionamentos acerca da utilização dos critérios adotados pelo Sepsis-3 para a definição de sepse. O estudo afirma que as definições revisadas não foram validadas de forma prospectiva em populações generalizáveis, pondo em xeque a validade externa do novo consenso. De acordo com os autores, os dados foram coletados de pacientes provenientes de áreas de elevado desenvolvimento socioeconômico, como Estados Unidos e Alemanha, o que questionaria sua aplicabilidade para regiões menos desenvolvidas. O questionamento do estudo acerca dos novos critérios de sepse também leva em consideração a possível demora no diagnóstico, visto que o consenso atualizado apenas permite a definição de sepse quando já há disfunção orgânica. Apesar de esta definição auxiliar na compreensão da fisiopatologia da sepse, os autores alegam que isso vem com o lado negativo de atrasar o diagnóstico — a equipe médica somente iniciaria o protocolo de tratamento para sepse quando já houvesse disfunção orgânica, perdendo tempo no processo. De acordo com o artigo, pacientes em risco de desenvolver sepse deveriam iniciar o tratamento antes que a disfunção orgânica se instale, já que detecção e intervenção precoces são elementos chave na redução da mortalidade em pacientes com sepse. Além disso, o estudo também menciona que o qSOFA é uma ferramenta de estratificação de risco, mas sua baixa sensibilidade a torna ineficaz para *screening*, sugerindo a necessidade de um sistema mais eficaz para identificar quadros sépticos precocemente.

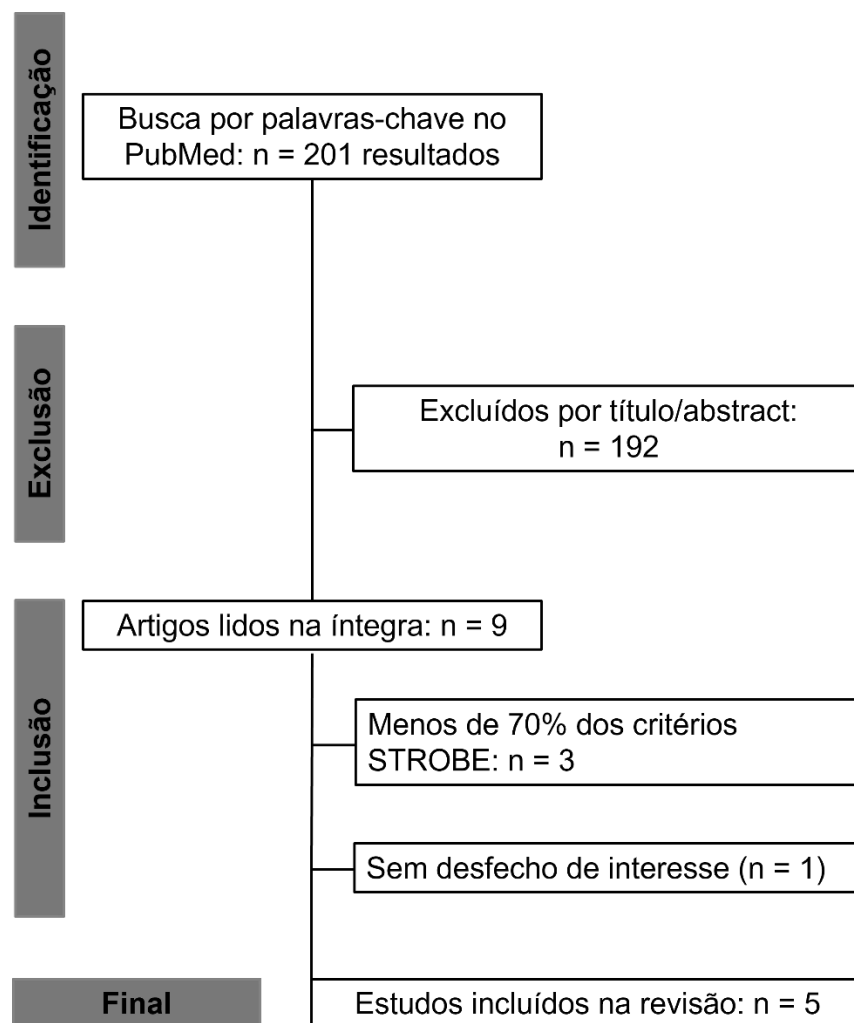
Dentro do campo da cirurgia, Ho, V *et al.*<sup>6</sup> publicou um artigo com o objetivo de discutir avanços e controvérsias relacionados ao diagnóstico e tratamento da sepse. De acordo com o trabalho, a definição de Sepse adotada em 2016 representou uma mudança significativa para o diagnóstico da condição. Os autores do artigo afirmam que o escore SOFA, critério principal para o diagnóstico de sepse após a atualização de 2016, não é utilizado rotineiramente à beira do leito, o que pode limitar sua aplicabilidade. Além disso, o qSOFA — novo escore para prever mortalidade em pacientes com suspeita de sepse — tem utilidade limitada, visto que não é capaz de detectar infecção precocemente, apenas avaliar a gravidade do quadro. Diante das limitações de ambos os escores, o estudo afirma que a aplicação desses critérios pode falhar no reconhecimento de um quadro infeccioso antes que o estado do paciente se deteriore muito.

Além disso, os critérios são insuficientes para diferenciar um quadro infeccioso de um quadro inflamatório não-infeccioso. O estudo traz ainda o debate em torno da utilização dos critérios SIRS, que podem ser úteis para identificação de estágios iniciais de um processo infeccioso. De acordo com o artigo, a utilização do qSOFA duplica o tempo decorrido até o diagnóstico de sepse quando comparado ao uso dos critérios SIRS. No contexto da cirurgia de emergência, o *Emergency Surgery Score* (ESS) foi capaz de prever com precisão desfechos pós-operatórios — incluindo sepse. Adicionalmente, o estudo menciona softwares de inteligência artificial como ferramentas potencialmente úteis para o diagnóstico precoce da sepse, o que abre novas perspectivas acerca do futuro para a temática.

## 5. RESULTADOS

Dos 201 estudos encontrados a partir da busca na base de dados do PubMed, 192 foram excluídos a partir na leitura do título e *abstract*. Dos nove estudos submetidos à leitura integral, três não atenderam a pelo menos 70% dos critérios incluídos na ferramenta STROBE e foram, portanto, excluídos dessa revisão. Um dos estudos não listou sepse como desfecho de interesse. Ao todo, cinco artigos foram incluídos neste estudo. (Figura 1)

**Figura 1: Fluxograma de seleção dos artigos**



O estudo mais antigo foi publicado no ano de 2012 (Elias, et al), enquanto o mais recente foi publicado em 2019. O número total de pacientes foi de 130 395 indivíduos, procedentes dos Estados Unidos, China, Brasil e Alemanha. Os estudos foram majoritariamente retrospectivos, à exceção do estudo conduzido por Ozgor et al., que foi prospectivo. A pontuação no escore STROBE variou de 16,0 (72,7%) a 18,33 (83,3%) (Tabela 1).

**Tabela 1: Características gerais dos estudos selecionados**

<b>Autor</b>	<b>Ano de publicação</b>	<b>Número de pacientes</b>	<b>País de origem</b>	<b>Desenho do estudo</b>	<b>Escore STROBE (%)</b>
Dosch, et al.	2019	6 869	Estados Unidos	Retrospectivo	16.64 (75.6%)
Wang, et al.	2018	126	China	Retrospectivo	16.0 (72.7%)
Elias et al.	2012	625	Brasil	Retrospectivo	18.33 (83.3%)
Gabriel et al.	2019	122 281	Estados Unidos	Retrospectivo	17.93 (81.5%)
Ozgor et al.	2019	494	Alemanha	Prospectivo	16.54 (75.2%)

Um dos artigos analisados – Dosch et al – listou as variáveis clínicas com base na variável “transfusão sanguínea perioperatória” e outro estudo – Ozgor et al – caracterizou as complicações febre, sepse e choque séptico no mesmo grupo. A idade média dos participantes de cada estudo foi variada, em uma média de 54,21 anos (variando de 34,8 a 67 anos). Dados de raça/cor não foram especificados em todos os estudos, porém, quando foram, houve prevalência de brancos (64,9% e 67%). Comorbidades foram caracterizadas de formas distintas entre os artigos. O estudo conduzido por Elias et al listou as variáveis “doença crônica” (44,3%) e “falência renal aguda” (7,1%) como comorbidades. Entre os demais estudos, a prevalência de tabagismo variou entre 15,3%, 17,7% e 38,2%. Obesidade foi encontrada em 24,3% em um dos estudos e 31% em outro. Diabetes variou entre 9,7%, 21,2% e 31,3%. Etilismo esteve presente em 15,3% e 12% dos pacientes, Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) foi vista em 4,9% e 6,4% dos pacientes. A frequência de diagnóstico de neoplasia apresentou alta variação nos dois estudos que listaram esta variável, 86,2% e 1,7%. No estudo feito por Dosch, et al, dentre os pacientes com diagnóstico de neoplasia, 20,8% estavam em tratamento por quimioterapia e 9,3% sob radioterapia. Doença cardíaca foi listada no estudo de Gabriel, et al, estando presente em 1,2% dos pacientes. Neste mesmo estudo, coagulopatia foi encontrada em 7,6% dos pacientes. O escore American Society of Anesthesiologists (ASA) foi analisado de formas diferentes nos estudos de Dosch et al e Ozgor et al. No primeiro, 86,3% dos pacientes obtiveram pontuação  $\geq 3$ . No segundo, foi listada apenas a média, sendo de  $1,4 \pm 0,6$ . No estudo de Gabriel et al, 94% dos pacientes pontuaram 3 ou menos no escore (Tabela 2).

**Tabela 2: variáveis clínicas analisadas nos estudos**

	Dosch, <i>et al.</i>	Wang, <i>et al.</i>	Elias <i>et al.</i>	Gabriel <i>et al.</i>	Ozgor <i>et al.</i>
Idade, anos	67 (59-74)	49.08±10.92	56.0 (37.2-67.8)	64.2 (17.2)	34.8±14.3
Sexo, masculino (%)	738 (53.8)	69 (81.1)	235 (53.2)	1 288 (54)	16 (51,6)
Raça/cor					
Branca	–	15 453 (64.9)	–	1 600 (67)	–
Negra	–	3 543 (14.9)	–	333 (14)	–
Outra	–	4 819 (20.2)	–	466 (19)	–
Comorbidades (%)					
Diabetes	430 (31.3)	18 (21.2)	81 (44,3)	–	3 (9.7)
Hipertensão	–	–	–	133 (38,8)	–
Tabagismo	243 (17.7)	13 (15.3)	–	131 (38.2)	–
Etilismo	–	13 (15.3)	–	14 (12)	–
Doença renal	–	–	13 (7,1)	5 (1.5)	–
DPOC	67 (4.9)	–	–	22 (6.4)	–
Obesidade	334 (24.3)	–	–	749 (31)	–
Neoplasia	1 182 (86.2)	–	–	6 (1,7)	–
Quimioterapia	286 (20.8)	–	–	–	–
Radioterapia	128 (9.3)	–	–	–	–
Doença cardíaca	–	–	–	4 (1,2)	–
Coagulopatia	–	–	–	411 (7.6)	–
Escore ASA					
<3	–	–	–	–	1.4±0.6
≤3	–	–	–	112 478 (94)	–
≥3	1 184 (86,3)	–	–	–	–
Duração da cirurgia					
≤4h	–	–	98 (53.6)	–	–
>4h	–	–	85 (46.4)	–	–

Houve grande variação na incidência de sepse nos resultados dos estudos, variando entre 16,3% e 67,4% de incidência. Vale destacar que o estudo realizado por Ozgor *et al.* lista complicações infecciosas em um mesmo grupo, o que representou uma limitação da análise de incidência de sepse especificamente. No estudo conduzido por Dosch *et al.*, 1 933 (28,1%) tiveram infecção pós-operatória em até 72h, dos quais 476 (24,6%) receberam transfusão

sanguínea. Destes, 133 (27,9%) apresentaram sepse. Wang et al registrou o maior percentual de sepse, em 67,4% dos pacientes. Elias et al e Gabriel et al encontraram, respectivamente, 25,3% e 1,9% de sepse. Ozgor et al registrou 6,3% no grupo febre/sepse/choque séptico (Tabela 3).

**Tabela 3: incidência de sepse nos estudos selecionados**

	Número de participantes	Idade média (anos)	Sepse/infecção (%)	Não sepse/infecção (%)
Dosch, <i>et al.</i>	6 869	65 (não transfusão)/67 (transfusão)	1933 (28,1)	4936 (71,9)
Wang, <i>et al.</i>	126	44.44 ± 8.63 (não sepse)/49.08 ± 10.92 (sepse)	85 (67,4)	41 (32,6)
Elias <i>et al.</i>	625	56,0 (infecção)/54,3 (não infecção)	158 (25,3)	467 (74,7)
Gabriel <i>et al.</i>	122 281	48,0 (não complicação)/64,2 (sepse ou choque séptico)	2 399 (1,9)	119 882 (98,1)
Ozgor <i>et al.</i>	494	44.7 ± 15.2 (não infecção)/34.8 ± 14.3 (infecção)	31 (6,3)	463 (93,7)



## 6. DISCUSSÃO

A sepse é uma condição clínica que ainda representa muitos desafios para profissionais da área de saúde. Um desses desafios é a padronização dos critérios diagnósticos utilizados. Apesar de o *guideline* Sepsis-3<sup>1</sup>, de 2016, fornecer novas ferramentas para a compreensão e o diagnóstico da sepse com base na fisiopatologia da condição, ainda não há consenso entre os profissionais médicos acerca de quais critérios são mais adequados. Tal divergência se faz evidente nos resultados desse estudo, visto que diferentes autores utilizaram diferentes critérios para estabelecer o conceito de sepse.

A coorte conduzida por Dosch, *et al.* encontrou uma associação forte entre transfusão sanguínea no período perioperatório e o desenvolvimento de infecção em tais pacientes. Contudo, os autores indicam que a correlação não implica causalidade, visto que alguns dos pacientes que receberam transfusão também eram portadores de outras comorbidades que podem ter aumentado o risco de desfechos negativos. Apesar da ressalva feita pelos autores, uma meta-análise publicada por Hill, *et al.*<sup>7</sup>, concluiu que transfusão sanguínea no período perioperatório está associada a sepse com um *odds ratio* de 3,45. Uma das possíveis explicações para tal correlação é a imunossupressão que ocorre nos pacientes que recebem transfusão, tornando-o vulneráveis a infecções. Diante disso, apesar da associação encontrada no estudo de Dosch, *et al.* não ser claramente indicativa de causalidade, a evidência constatada na literatura atual sugere que transfusão sanguínea pode representar um fator de risco importante para o desenvolvimento de sepse no período pós-operatório.

O estudo publicado por Wang, *et al.* concluiu, dentre outros achados, que hipercalcemia e acidose estão relacionadas a sepse pós-operatória. Segundo Sugimoto, *et al.*<sup>8</sup>, o papel da hipercalcemia como fator preditor do diagnóstico de sepse pós-operatória pode estar relacionado ao estado pró-inflamatório que, através da elevada quantidade de citocinas como a interleucina-6, promoveria reabsorção óssea pelos osteoclastos e inibiria a ação dos osteoblastos. Conseqüentemente, haveria o aumento da concentração de cálcio no sangue. Vale ressaltar, contudo, que a hipercalcemia é um achado que indica presença de um estado pró-inflamatório, portanto, não tem papel na prevenção de sepse, apenas na sua detecção precoce. Além disso, não se encontra na literatura estudos de qualidade que corroborem esses achados. Com relação à acidose sanguínea, foi relatada como um fator associado à gravidade do distúrbio metabólico causado pela sepse e, assim como a hipercalcemia, pode ter valor no diagnóstico precoce e rápida intervenção. Tal achado é consistente com os achados de Singer, *et al.*<sup>9</sup>, que

demonstrou que valores mais elevados de ácido láctico na corrente sanguínea dos pacientes estão associados a quadros mais graves de sepse. Vale ressaltar, no entanto, que Wang, *et al.* e Singer, *et al.*<sup>9</sup> utilizaram critérios diferentes para a definição de sepse, o que indica que os resultados encontrados pelos estudos podem não ter uma correlação direta.

Os achados do estudo de Elias, *et al.* parecem sugerir que presença de doença crônica e insuficiência renal aguda estão correlacionados ao desenvolvimento de quadros infecciosos pós cirúrgicos. Por outro lado, a variável “alto risco cirúrgico” não está claramente definida, nem mesmo sua relação biológica com infecções pós-operatórias. Além disso, pacientes com cinco ou menos dias de internação antes da operação apresentaram correlação com infecção pós-operatória. Tal dado não aparenta ter relação causal com o desfecho, portanto não é possível afirmar categoricamente que um curto tempo de internação pré-operatória teria qualquer tipo de relação com sepse pós-cirúrgica.

Os achados de Gabriel, *et al.* sugeriram um risco de sepse pós-operatória mais elevado em pacientes masculinos, achado compatível com o estudo epidemiológico conduzido por Angus, *et al.*<sup>10</sup>, o qual observou que há uma incidência maior de sepse em homens do que em mulheres. Uma possível explicação biológica para este achado é a associação entre resposta imunológica e receptores de testosterona encontrada por Angele, *et al.*<sup>11</sup>, que demonstrou, através de estudo em animais, que o bloqueio de receptores de testosterona pode melhorar a resposta imune. Outro achado de Gabriel, *et al.* foi a correlação entre a pontuação no score da *American Society of Anesthesiology* (ASA) e o desfecho sepse. Esse achado está em consonância com o estudo publicado por Mokart *et al.*<sup>12</sup>, que observou uma incidência maior de sepse em pacientes classificados como ASA 2 ou maior.

O artigo de Ozgor, *et al.* descreve uma incidência de complicações infecciosas maior em pacientes mais jovens do que naqueles de maior idade. O achado inusitado não tem uma clara explicação biológica, como os próprios autores mencionam no texto. Além disso, não há na literatura estudos que forneçam evidências sólidas de que pacientes mais jovens estejam mais susceptíveis a infecções no período pós-operatório se comparados a pacientes mais velhos. Diante disso, não é possível afirmar que esse achado tenha alguma relevância para estimar a probabilidade de sepse pós-cirúrgica.

Esse estudo possui limitações. A falta de padronização entre os estudos quanto à definição dos critérios diagnósticos de sepse é uma característica que torna a comparação entre

eles menos precisa, particularmente no que se refere aos mecanismos fisiopatológicos da sepse. Essa imprecisão também pode ter sido evidenciada pelo fato de que alguns dos estudos não fizeram distinção entre sepse, choque séptico e presença de infecção. Outra falta de padronização entre os artigos dessa revisão está nas variáveis clínicas e demográficas das populações estudadas, visto que cada autor utilizou variáveis diferentes para caracterizar seus pacientes quanto a comorbidades e dados demográficos como idade e etnia. Alguns dos estudos não fizeram distinção entre sepse, choque séptico e presença de infecção. Além disso, foram analisados estudos que descrevem procedimentos cirúrgicos distintos, portanto características inerentes a cada procedimento não foram analisadas e, por este motivo, fatores de confusão podem ter influenciado a incidência de sepse em cada artigo.

## **7. CONCLUSÃO**

Dessa revisão, foi possível concluir que transfusão sanguínea no período pré-operatório pode afetar a resposta imune dos pacientes de modo a aumentar o risco de desenvolvimento de sepse no período pós-operatório, o que representa um desafio para pacientes que requerem transfusão no período perioperatório. O sexo masculino parece ter correlação com um risco aumentado para sepse, porém são necessários mais estudos clínicos para se obter evidências mais sólidas.

## 8. REFERÊNCIAS

1. SINGER, M., *et al.* The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 315(8), p. 801–810, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>. Acesso em 30 mar. 2021
2. BONE, R. C., *et al.* Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest*, 101(6), p. 1644–1655, 1992. Disponível em: <https://doi.org/10.1378/chest.101.6.1644>. Acesso em: 30 mar. 2021
3. PLAEKE, P., *et al.* Clinical- and surgery-specific risk factors for post-operative sepsis: a systematic review and meta-analysis of over 30 million patients. *Surgery Today*, 50(5), p. 427–439, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00595-019-01827-4>. Acesso em 30 mar. 2021
4. HAN, K., *et al.* Emergency surgery score accurately predicts the risk of post-operative infection in emergency general surgery. *Surgical Infections*, 20(1), p. 4–9, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1089/sur.2018.101>. Acesso em 30 mar. 2021
5. SARTELLI, M., *et al.* Raising concerns about the Sepsis-3 definitions. *World Journal of Emergency Surgery*, 13(1), p. 1–9, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13017-018-0165-6>. Acesso em 30 mar 2021
6. HO, V. P., *et al.* Sepsis 2019: What surgeons need to know. *Surgical Infections*, 21(3), p.195–204, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1089/sur.2019.126>. Acesso em 30 mar. 2021
7. HILL, G. E., *et al.* Allogeneic blood transfusion increases the risk of postoperative bacterial infection: A meta-analysis. *Journal of Trauma*, 52(5), p. 908–914, 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/01.TA.0000022460.21283.53>. Acesso em 06 mai. 2022
8. ELLER, P., *et al.* Renal cysts and diabetes due to a heterozygous HNF-1 $\beta$  gene deletion. *Nephrology Dialysis Transplantation* v. 22, Issue 4, p. 1271–1272, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfl695>. Acesso em 06 mai. 2022
9. SINGER, A. J., *et al.* Diagnostic characteristics of a clinical screening tool in combination with measuring bedside lactate level in emergency department patients with suspected sepsis. *Academic Emergency Medicine*, 21(8), p. 853–857, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/acem.12444>. Acesso em 06 mai. 2022
10. ANGUS, D. C., *et al.* Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Medicine*, 29(7), p. 1303-1310, 2001. Disponível em: [https://journals.lww.com/ccmjournal/Abstract/2001/07000/Epidemiology\\_of\\_severe\\_sepsis\\_in\\_the\\_United.2.aspx](https://journals.lww.com/ccmjournal/Abstract/2001/07000/Epidemiology_of_severe_sepsis_in_the_United.2.aspx). Acesso em: 06 mai. 2022
11. ANGELE MK, *et al.* Testosterone receptor blockade after hemorrhage in males. Restoration of the depressed immune functions and improved survival following

subsequent sepsis. *Arch Surg.*; 132(11), p.1207-1214, 1997. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamasurgery/article-abstract/596988>. Acesso em: 06 mai. 2022

12. MOKART, D., *et al.* Predictive perioperative factors for developing severe sepsis after major surgery. *British Journal of Anaesthesia*, 95(6), p. 776–781, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/bja/aei257>. Acesso em: 06 mai. 2022

## 9. ANEXOS

### 9.1. Anexo A (PRISMA)

#### PRISMA-P (Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-Analysis Protocols) 2015 checklist: recommended items to address in a systematic review protocol\*

Section and topic	Item No	Checklist item
<b>ADMINISTRATIVE INFORMATION</b>		
Title:		
Identification	1a	Identify the report as a protocol of a systematic review
	1b	If the protocol is for an update of a previous systematic review, identify as such
Registration	2	If registered, provide the name of the registry (such as PROSPERO) and registration number
Authors:		
Contact	3a	Provide name, institutional affiliation, e-mail address of all protocol authors; provide physical mailing address of corresponding author
	3b	Describe contributions of protocol authors and identify the guarantor of the review
Contributions		
Amendments	4	If the protocol represents an amendment of a previously completed or published protocol, identify as such and list changes; otherwise, state plan for documenting important protocol amendments
Support:		
Sources	5a	Indicate sources of financial or other support for the review
Sponsor	5b	Provide name for the review funder and/or sponsor
Role of sponsor or funder	5c	Describe roles of funder(s), sponsor(s), and/or institution(s), if any, in developing the protocol
<b>INTRODUCTION</b>		
Rationale	6	Describe the rationale for the review in the context of what is already known
Objectives	7	Provide an explicit statement of the question(s) the review will address with reference to participants, interventions, comparators, and outcomes (PICO)
<b>METHODS</b>		
Eligibility criteria	8	Specify the study characteristics (such as PICO, study design, setting, time frame) and report characteristics (such as years considered, language, publication status) to be used as criteria for eligibility for the review
Information sources	9	Describe all intended information sources (such as electronic databases, contact with study authors, trial registers or other grey literature sources) with planned dates of coverage
Search strategy	10	Present draft of search strategy to be used for at least one electronic database, including planned limits, such that it could be repeated
Study records:		
Data management	11a	Describe the mechanism(s) that will be used to manage records and data throughout the review
Selection process	11b	State the process that will be used for selecting studies (such as two independent reviewers) through each phase of the review (that is, screening, eligibility and inclusion in meta-analysis)

Data collection process	11c	Describe planned method of extracting data from reports (such as piloting forms, done independently, in duplicate), any processes for obtaining and confirming data from investigators
Data items	12	List and define all variables for which data will be sought (such as PICO items, funding sources), any pre-planned data assumptions and simplifications
Outcomes and prioritization	13	List and define all outcomes for which data will be sought, including prioritization of main and additional outcomes, with rationale
Risk of bias in individual studies	14	Describe anticipated methods for assessing risk of bias of individual studies, including whether this will be done at the outcome or study level, or both; state how this information will be used in data synthesis
Data synthesis	15a	Describe criteria under which study data will be quantitatively synthesised
	15b	If data are appropriate for quantitative synthesis, describe planned summary measures, methods of handling data and methods of combining data from studies, including any planned exploration of consistency (such as $I^2$ , Kendall's $\tau$ )
	15c	Describe any proposed additional analyses (such as sensitivity or subgroup analyses, meta-regression)
	15d	If quantitative synthesis is not appropriate, describe the type of summary planned
Meta-bias(es)	16	Specify any planned assessment of meta-bias(es) (such as publication bias across studies, selective reporting within studies)
Confidence in cumulative evidence	17	Describe how the strength of the body of evidence will be assessed (such as GRADE)

**\* It is strongly recommended that this checklist be read in conjunction with the PRISMA-P Explanation and Elaboration (cite when available) for important clarification on the items. Amendments to a review protocol should be tracked and dated. The copyright for PRISMA-P (including checklist) is held by the PRISMA-P Group and is distributed under a Creative Commons Attribution Licence 4.0.**

*From: Shamseer L, Moher D, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, Shekelle P, Stewart L, PRISMA-P Group. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. BMJ. 2015 Jan 2;349(jan02 1):g7647.*



## 9.2. Anexo B (STROBE)

STROBE Statement—checklist of items that should be included in reports of observational studies

	Item No	Recommendation
<b>Title and abstract</b>	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract
		(b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found
<b>Introduction</b>		
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses
<b>Methods</b>		
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection
Participants	6	(a) <i>Cohort study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up
		<i>Case-control study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of case ascertainment and control selection. Give the rationale for the choice of cases and controls
		<i>Cross-sectional study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants
		(b) <i>Cohort study</i> —For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed
		<i>Case-control study</i> —For matched studies, give matching criteria and the number of controls per case

Variables		7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable
Data sources/ measurement		8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group
Bias		9	Describe any efforts to address potential sources of bias
Study size		10	Explain how the study size was arrived at
Quantitative variables		11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why
Statistical methods		12	<p>(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding</p> <hr/> <p>(b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions</p> <hr/> <p>(c) Explain how missing data were addressed</p> <hr/> <p>(d) <i>Cohort study</i>—If applicable, explain how loss to follow-up was addressed</p> <p><i>Case-control study</i>—If applicable, explain how matching of cases and controls was addressed</p> <p><i>Cross-sectional study</i>—If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy</p> <hr/> <p>(e) Describe any sensitivity analyses</p>

Continued on next page

<b>Results</b>		
Participants	13*	<p>(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed</p> <hr/> <p>(b) Give reasons for non-participation at each stage</p> <hr/> <p>(c) Consider use of a flow diagram</p>
Descriptive data	14*	<p>(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders</p> <hr/> <p>(b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest</p> <hr/> <p>(c) <i>Cohort study</i>—Summarise follow-up time (eg, average and total amount)</p>
Outcome data	15*	<p><i>Cohort study</i>—Report numbers of outcome events or summary measures over time</p> <hr/> <p><i>Case-control study</i>—Report numbers in each exposure category, or summary measures of exposure</p> <hr/> <p><i>Cross-sectional study</i>—Report numbers of outcome events or summary measures</p>
Main results	16	<p>(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included</p> <hr/> <p>(b) Report category boundaries when continuous variables were categorized</p> <hr/> <p>(c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period</p>
Other analyses	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses
<b>Discussion</b>		
Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives

Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results
<b>Other information</b>		
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based

\*Give information separately for cases and controls in case-control studies and, if applicable, for exposed and unexposed groups in cohort and cross-sectional studies.

**Note:** An Explanation and Elaboration article discusses each checklist item and gives methodological background and published examples of transparent reporting. The STROBE checklist is best used in conjunction with this article (freely available on the Web sites of PLoS Medicine at <http://www.plosmedicine.org/>, Annals of Internal Medicine at <http://www.annals.org/>, and Epidemiology at <http://www.epidem.com/>). Information on the STROBE Initiative is available at [www.strobe-statement.org](http://www.strobe-statement.org).