



BAHIANA
ESCOLA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E SAÚDE HUMANA

MICHEL PORDEUS RIBEIRO

**ESTUDO EXPLORATÓRIO DO VERDADEIRO SENTIDO DE ELEVAÇÕES DE
TROPONINA DURANTE A SEPSE: SIGNIFICADO BANAL OU RELEVANTE?**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Salvador
2021

MICHEL PORDEUS RIBEIRO

**ESTUDO EXPLORATÓRIO DO VERDADEIRO SENTIDO DE ELEVAÇÕES DE
TROPONINA DURANTE A SEPSE: SIGNIFICADO BANAL OU RELEVANTE?**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação stricto sensu em Medicina e Saúde Humana da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito parcial para obtenção do título de mestre em Medicina e Saúde Humana.

Orientador: Prof. Dr. Luis Cláudio Lemos
Correia

**Salvador
2021**

MICHEL PORDEUS RIBEIRO

“ESTUDO EXPLORATÓRIO DO VERDADEIRO SENTIDO DE ELEVAÇÕES DE TROPONINA DURANTE A SEPSE: SIGNIFICADO BANAL OU RELEVANTE?”

Dissertação apresentada à Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, como requisito parcial para a obtenção do Título de Mestre em Medicina e Saúde Humana.

Salvador, de de 2021.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Rodrigo Morel Vieira de Melo
Doutor em Cardiologia
Universidade Federal da Bahia, UFBA

Prof. Dr. Aquiles Assunção Camelier
Doutor em Medicina (Pneumologia)
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, EBMSP

Prof.^a Dra. Juliana Caldas Ribeiro Bittencourt
Doutora em Cardiologia
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, EBMSP

Dedico esta dissertação as minhas razões de viver, a minha esposa e a minha pequena filha, Mariana.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pela minha vida, por ter me guiado pelo caminho do bem e do conhecimento científico.

À Paula Ribeiro, pela companhia nas aulas, nas noites de estudo com a sua ajuda imensurável na estatística e nas demais disciplinas, pela tolerância, pelo incentivo e por seu amor incondicional.

À Mariana por ter transformado minha vida e me mostrado o sentimento mágico de ser pai.

Ao Dr. Márcio de Oliveira pelo apoio nos fundamentos do projeto e por ter oportunizado o seu surgimento.

Ao Dr. Luis Cláudio por me mostrar que os princípios da estatística são apenas reflexos da natureza e o que devemos buscar é moldar-nos a perguntar corretamente.

Aos meus pais que, mesmo longe do dia a dia, lutaram durante toda a vida para que hoje eu estivesse aqui.

Ao Hospital São Rafael e toda a minha chefia por terem me proporcionado crescimento durante essa longa trajetória de trabalho.

RESUMO

Introdução: A elevação da troponina sepse é encontrado na literatura com prevalência variável e com significado clínico controverso quando grandes magnitudes de sua elevação ocorrem sem sintomas anginosos ou eletrocardiograma sugestivos de isquemia, sugerindo além de um mecanismo ateroscleróticos subjacentes, possuir um papel preditor na mortalidade e sua elevação, mais um marcador disfunção orgânica. **Objetivo:** explorar o uso no diagnóstico e no prognóstico da elevação da troponina, sua prevalência, seu comportamento durante a sepse e a capacidade discriminatória da sua elevação na diferenciação da síndrome coronariana aguda, assim como avaliar o valor prognóstico e seu valor incremental ao escore SOFA como marcador de disfunção orgânica. **Métodos:** trata-se de um estudo observacional composto por uma coorte de sepse (retrospectivo) e outra coorte de síndromes coronarianas agudas sem supradesnivelamento do segmento ST (prospectivo) utilizando dados coletados no período de 2013 a 2018 em pacientes internados em unidade de terapia intensiva com troponina coletada na admissão e nas primeiras 48 horas. A troponina I foi dita detectável quando superior a $> 0,012$ ng/dL e acima do percentil 99 quando $\geq 0,0340$ ng/dL (*VITROS, Johnson & Johnson*). Os pacientes com creatinina na admissão superior a 1,5 mg/dL foram excluídos. O valor do pico da troponina depois de 48 horas foi utilizado para diferenciação entre os grupos e para a análise do prognóstico e valor incremental da troponina ao SOFA. **Resultados:** um total de 105 pacientes com sepse (idade 67 ± 18 anos, 43% do sexo masculino, PAS 123 ± 31 mmHg, 18% admitidos com noradrenalina e SOFA 3,5 (IIQ 2 -4). Em média, a troponina foi solicitada $3,34 \pm 1,2$ vezes por pacientes com diagnóstico de sepse nas primeiras 48 horas. No grupo sepse, a mediana do pico da troponina I foi 0,180 ng/dL (IIQ 0,015 - 0,70), sendo detectável em 86% dos pacientes e superior ao percentil 99 em 68%. No grupo de síndrome coronariana aguda (SCA), um total de 388 pacientes foram incluídos (idade 63 ± 13 anos, 43% do sexo masculino, 88% em Killip I e 1% em Killip IV). No grupo SCA, o pico da troponina I apresentou mediana 0,180 ng/dL (IIQ 0,015 - 0,70), sendo detectável em 86% dos pacientes e superior ao percentil 99 em 68%. Não houve diferença estatística entre os grupos, quando comparamos o pico da troponina ($P = 0,1260$) para o limite de detecção e quando analisamos o percentil 99 do pico da troponina ($P = 0,605$). A área sobre a curva do pico de troponina mostrou um baixo poder discriminatório (AUC = 0,548 com 95%IC 0,49 - 0,61) com cutoff 1,2 ng/dL para uma sensibilidade 31,96% (95% IC 27,3 - 37) e para uma especificidade de 84% (IC 95% 75 - 90,3). O pico de troponina foi seis vezes superior nos pacientes que morreram (0,36 ng/dL IIQ 0,18 - 0,91) o que está associado à mortalidade na análise univariada ($P < 0,01$), mas perde o valor prognóstico quando adicionada ao modelo probabilístico juntamente com o SOFA e o lactato (OR = 0,96; 95% IC = 0,90 - 1,032 com $P = 0,298$). O modelo composto pelo SOFA + Lactato (AUC da curva ROC 0,82; 95% IC 0,73 - 0,88) não apresentou valor incremental ao adicionarmos o pico da troponina I ao modelo (AUC da curva ROC 0,81; 95% IC 0,73 - 0,89) com $P = 0,93$ e nem quando adicionamos o pico da troponina I acima do percentil 99 (ROC = 0,85; 95% IC = 0,76 - 0,910). **Conclusões:** A magnitude do pico da troponina nas primeiras 48 horas da admissão dos pacientes sépticos é fenômeno comum e tem baixo poder discriminatório em diferenciar pacientes cuja elevação possui um significado clínico relevante e apesar de um poder semelhante ao SOFA na análise inicial perde sua capacidade preditora quando ajustado para o SOFA e lactato e não foi capaz de incrementar o SOFA como um reflexo de disfunção orgânica. A utilização da troponina no curso da sepse é esperada e na ausência de sintomas sugestivos de isquemia, tem valor limitado na condução clínica e prognóstica, devendo ser evitada em cenários sem um fator aterosclerótico conhecido, até que estudos prospectivos sejam realizados.

Palavras-chave: Troponina. Sepse. Síndrome coronariana aguda. Prognóstico. SOFA.

ABSTRACT

Introduction: serum troponin is a specific marker of myocardial necrosis. However, it is not only a coronary disease that is responsible for the elevation of troponin, due to circulatory changes and the balance between an oxygen supply and demand in the myocardial tissue. In critical patients with hemodynamic instability, the assistance team may judge that the elevation of troponin has a role as a primary infarction, initiating invasive diagnoses and pharmacological measures for coronary events. **Objective:** to explore the use in the diagnosis and prognosis of troponin elevation, its prevalence, behavior during sepsis and the discriminatory capacity of troponin elevation in the differentiation of acute coronary syndrome, as well as to evaluate the prognostic value of troponin elevation and its incremental value to the SOFA score. **Methods:** this is an observational study, consisting of a cohort of sepsis (retrospective) and another cohort of acute coronary syndromes with no elevation in the ST segment (prospective) with data collection between 2013 and 2018, with patients hospitalized in a intensive care unit, with troponin collected at admission and in the first 48 hours and with detectable troponin I (> 0.012 ng / dL, VITROS, Johnson & Johnson) and with 99 percentile (≥ 0.0340 ng / dL, VITROS, Johnson & Johnson) . Patients with creatinine at admission ≥ 1.5 mg / dL were excluded. The troponin peak value after 48 hours was used for differentiation between groups and for an analysis of the prognosis and incremental troponin value for SOFA. **Results:** a total of 105 patients with sepsis (age 67 ± 18 years, 43% male, SBP 123 ± 31 mmHg, 18% admitted with noradrenaline and SOFA 3.5 (IIQ 2 -4)). Troponin was requested an average of 3.34 ± 1.2 times per patient diagnosed with sepsis in the first 48 hours. The median troponin intake in the sepsis group of 0.04 ng / dL (IIQ 0.013 - 0.117) being detectable in 60% of patients and higher than the 99 percent in 65% of patients and the peak of troponin I which had a median of 0.180 ng / dL (IIQ 0.015 - 0.70) being detectable in 86% and higher than the 99th percentile in 68% of patients. A total of 388 patients with acute coronary syndrome (ACS) (age 63 ± 13 years, 43% male, 88% in Killip I and 1% in Killip IV) were used in the comparison group with median troponin admission in the group ACS was 0.455 ng / dL (IIQ 0.00 - 0.205) and detectable in 60% of patients and higher than the 99th percentile in 65% of patients and the troponin I peak had a median of 0.180 ng / dL (IIQ 0.015 - 0.70) being detectable in 86% and higher than the 99th percentile in 68% of patients. There was no statistical difference between the groups when we compared the troponin peak ($P = 0.1260$) to the detection limit and when we analyzed the 99th percentile of the troponin peak ($P = 0.605$). The area on the troponin peak curve showed a low discriminatory power (AUC = 0.548 with 95% CI 0.49 - 0.61) with a cutoff of 1.2 ng / dL for a sensitivity of 31.96% (95% CI 27 , 3 -37) and for a specificity of 84% (95% CI 75 - 90.3). The troponin peak was 6 times higher in patients who died (0.36 ng / dL; IIQ 0.18 - 0.91) and is associated with mortality in univariate analysis ($P < 0.01$), but loses its prognostic value when added to the probabilistic model together with SOFA and lactate (OR = 0.96; 95% CI = 0.90 - 1.032 with $P = 0.298$). The SOFA + Lactate model (AUC of the ROC curve 0.82; 95% CI 0.73 - 0.88) did not show an incremental value when adding the troponin I peak to the model (AUC of the ROC curve 0.81; 95 % CI 0.73 - 0.89) with $P = 0.93$. **Conclusions:** troponin I elevation above detectable values and the 99th percentile is frequent in patients with sepsis and troponin rises in the first 48 hours with a similar behavior as in acute coronary syndromes without ST-segment elevation but with low discriminatory power. Troponin was higher in patients who died, but the magnitude of the troponin peak was not an independent prognostic marker and has no incremental value as a dysfunction. The request and monitoring of troponin, in the absence of anginal or equivalent symptoms and an electrocardiogram suggestive of ischemia, should be discouraged in the clinical management of critical patients with sepsis.

Keywords: Troponin. Sepsis. Acute coronary syndrome. Prognosis. Sofa.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Comparação de curva ROC entre cTnT e cTnT + SAPS III.....	19
Figura 2 – Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier - cTnI na admissão.....	26
Figura 3 – Seleção dos pacientes do grupo sepse.....	29
Figura 5 – Comparação do valor do pico da troponina entre os grupos sepse e síndrome coronariana aguda.....	40
Figura 6 – Comparação entre o percentil 99 do pico da troponina entre o grupo sepse e o grupo síndrome coronariana aguda.....	41
Figura 7 – Curva ROC pico de troponina entre o grupo sepse e o infarto	42
Figura 8 – Comparação entre modelos probabilísticos	44

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Fatores de depressão miocárdica	23
Tabela 2 – Características das amostras de sepse e síndromes coronarianas agudas	35
Tabela 3 – Status de gravidade dos grupos sepse e síndrome coronariana aguda (SOFA: sequential organ failure assesement; SIRS: síndrome da resposta inflamatória sistêmica; qSOFA: quick sequential organ failure assesement; CHARLSON: escala de comorbidades clínicas).....	37
Tabela 4 – Análise univariada	42
Tabela 5 – Regressão logística binomial	43
Tabela 6 – Comparação entre modelos.....	44
Tabela 7 - Comparação entre as curvas ROC	45

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AUC	Área sob a curva
AVCI	Acidente vascular cerebral isquêmico
BNP	Peptídeo natriurético cerebral
BRE	Bloqueio de ramo esquerdo
CHARLSON	Escore de morbidade clínica
CID-10	Código internacional de doenças versão 10
CMS	Cardiomiopatia relacionada à sepse
Cr	Creatinina
cTn	Troponina cardíaca
cTnI	Troponina I
cTnT	Troponina T
CURB-65	Escala para avaliação de pneumonia
DAC	Doença arterial coronariana
DAMP	Padrões moleculares endógenos-associados
DAoP	Doença arterial oclusiva periférica
DC	Débito cardíaco
DM	Diabetes mellitus
DVA	Droga vaso ativas
ECG	Eletrocardiograma
ECO TE	Ecocardiograma transesofágico
ECO	Ecocardiograma
FC	Frequência cardíaca
FEVE	Fração de ejeção ventricular esquerda
FR	Frequência respiratória
GRACE	Escore de risco na síndrome coronariana aguda
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HMGB1	Grupos de alta mobilidade box 1
hs-cTnT	Troponina T de alta sensibilidade
hs-cTnI	Troponina I de alta sensibilidade
IC	Intervalo de confiança
ICC	Insuficiência cardíaca congestiva
IL	Interleucina

IRC	Insuficiência renal crônica
JNK	c-Jun N-terminal quinase
LODS	Logistic organ disfunction system
LPS	Lipopolisacarídeos
LVEDA	Área diastólica final do ventrículo esquerdo
LVEF	Fração de ejeção ventricular esquerda
MAPK	Proteína quinase ativada por mitogênio
PaCO ₂	Pressão parcial de gás carbônico (PaCO ₂)
PAMP	Padrões moleculares patógenos-associados
PCR	Parada cardiorrespiratória
PCR	Proteína C reativa
RESCA	Registro de síndrome de coronariana aguda do Hospital São Rafael
RM	Revascularização miocárdica
RNI	Razão normalizada internacional
RV	Ventrículo direito
SAPS	Simplified Acute Physiology Score
SAPS III	Simplified Acute Physiology Score III
SCA	Síndrome coronariana aguda
SD	Desvio padrão
SE	Erro padrão
SIRS	Síndrome da resposta inflamatória sistêmica
SOFA	Sequential organ failure assesement
TLR	Receptores toll-like
TNF	Fator de necrose tumoral
TnI	Troponina I
TnT	Troponina T
TP	Tempo de protrombina
TTPA	Tempo de tromboplastina parcial ativada
UTI	Unidade de terapia intensiva
VD	Volume diastólico final de ventrículo esquerdo
VSVE	Via de saída do ventrículo esquerdo
VTI	Velocidade integral tempo

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	OBJETIVOS	13
2.1	Objetivo geral	13
2.2	Objetivos específicos	13
3	REFERENCIAL TEÓRICO	14
3.1	A caracterização do problema: a confusão da troponina na sepse	14
3.1.2	Troponina e injúria miocárdica na sepse e seu valor prognóstico	14
3.2	Definindo Sepse	19
3.3	Mecanismos de elevação da troponina na sepse	21
3.4	Troponina e relação com a creatinina	24
4	MATERIAL E MÉTODOS	27
4.1	Desenho do estudo	27
4.2	Local do estudo	27
4.3	População-alvo	27
4.3.1	Grupo Sepse.....	27
4.3.2	Grupo síndrome coronariana aguda.....	27
4.4	População acessível	28
4.5	Seleção da amostra	28
4.5.1	Grupo Sepse.....	28
4.5.2	Grupo síndromes coronarianas agudas (SCA).....	29
4.6	Coleta de dados	30
4.7	O teste para medição da troponina I	30
5	ANÁLISE ESTATÍSTICA	32
5.1	A análise descritiva	32
5.2	A análise analítica	32
5.3	Cálculo do tamanho amostral	33
5.4	Aspectos éticos	33
6	RESULTADOS	35
6.1	Características clínicas do grupo sepse	35
6.2	Características clínicas do grupo síndrome coronariana aguda	38
6.3	A troponina no grupo sepse	39
6.4	O pico da troponina no grupo sepse e na síndromes coronarianas agudas	40
6.5	Troponina e mortalidade na sepse	42
7	DISCUSSÃO	46
	REFERÊNCIAS	50
	ANEXO	55

1 INTRODUÇÃO

A injúria miocárdica relacionada a sepse ou cardiomiopatia séptica teve várias definições e maneiras diversas de ser diagnosticada, sendo contextualizada utilizando essencialmente variáveis ecocardiográficas ou laboratoriais, principalmente os biomarcadores. A elevação da troponina cardíaca (cTn) na sepse não tem um papel totalmente compreendido, sendo um fenômeno com prevalência de 12-85%, uma frequência mediana de 43% e sua elevação associada a mortalidade e maior tempo de internamento. (1)

A elevação da troponina na sepse, em situações clínicas com quadro clínico não sugestivo de síndrome coronariana aguda, pode gerar uma interpretação, principalmente quando em grande magnitude, um substrato coronariano aterosclerótico seria responsável pela elevação do marcador de necrose miocárdica. Uma pesquisa entre intensivistas, publicada na Chest, em 2011, mostrou que em pacientes sem síndrome coronariana aguda a elevação da troponina leva à introdução de aspirina e até clopidogrel em até 78% das vezes. Metade dos intensivistas iniciam heparina de baixo molecular e estatinas em alta dose; quase 70% dos médicos iniciam betabloqueadores e solicitam consulta com especialista em mais 72% dos casos, agregando novos riscos para o paciente. (2)

A elevação da troponina durante a sepse pode representar mais uma disfunção orgânica, mas o seu papel no entendimento dos mecanismos fisiopatológicos da sepse e principalmente o da disfunção miocárdica relacionada à sepse no tratamento do paciente geram debates entre as equipes assistenciais essencialmente quando a magnitude da elevação da troponina é importante o suficiente para sugerir a existência de um evento primário coronariano na ausência de um eletrocardiograma sugestivo ou sintomas anginosos. Este trabalho explora a hipótese de que elevações substanciais de troponina sérica na sepse possuem um significado clínico relevante, descrevendo sua frequência e magnitude, testando o seu valor prognóstico e o seu papel como um marcador de disfunção orgânica, indicando pacientes que merecem maior atenção a complicações cardíacas durante a sepse. Um resultado positivo na capacidade discriminatória da magnitude da elevação da troponina, ajuda-nos a utilizar a troponina cardíaca (cTn) como um importante aliado diagnóstico entre as duas condições. Entretanto, uma baixa capacidade discriminatória da cTn tem um papel imprescindível para evitar o overdiagnosis, levando à escolha correta e coerente de exames que tragam benefício claro e com incremento na segurança assistencial do doente crítico séptico.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Explorar a hipótese de que as elevações substanciais de troponina sérica durante sepse representam fenômeno de significado clínico relevante que discrimina pacientes que merecem atenção especialmente voltada a complicações cardíacas.

2.2 Objetivos específicos

- Descrever a frequência e magnitude da elevação de troponina durante a sepse, tendo com referência valores apresentados em grupo-controle de síndromes coronarianas agudas.
 - *Implicação objetiva:* descrição de que sepse cursa com alterações de troponina discretas, quando comparadas a síndromes coronarianas agudas e indica que elevações substanciais são inusitadas e merecedoras de atenção. Por outro lado, a demonstração de que elevações de grande magnitude são comuns tende a banalizar o valor discriminatório dessa alteração, evitando solicitação de exames desnecessários sem impacto na condução clínica dos pacientes.

- Testar o valor prognóstico independente e incremental da troponina durante a sepse.
 - *Implicação objetiva:* a presença de valor prognóstico incremental aos marcadores de risco clássicos na sepse sugere que troponina traduz um processo fisiopatológico incremental às alterações sistêmicas da sepse, implicando complicação cardíaca.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 A caracterização do problema: a confusão da troponina na sepse

3.1.2 Troponina e injúria miocárdica na sepse e seu valor prognóstico

A disfunção miocárdica relacionada a sepse tem sua origem nos estudos das pressões de enchimento ventriculares nas décadas de 1970 e 1980, mesmo antes do surgimento dos marcadores de necrose miocárdica. Dois estudos importantes trouxeram grandes informações no passado: o primeiro, em 1976, abrangendo 50 pacientes, sugere que corações que mantêm um índice cardíaco normal podem ter uma resposta inadequada na evolução dos pacientes com sepse. (3) O segundo estudo, em 1989, de Parker et al, com 54 pacientes, observaram pacientes com choque sépticos (culturas positivas) sobreviventes que possuíam fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) reduzidas e maiores diâmetros diastólicos do que os pacientes não sobreviventes com reversibilidade do quadro em até duas semanas, sugerindo que aqueles que sobreviveram tinham capacidade maior de adaptar-se aos desafios volêmicos realizados na reposição volêmica. (4)

A incidência de valores elevados de troponina na sepse tem sido relatada em diversos trabalhos na literatura médica. Guest et al. descrevem uma incidência de 31% (5); Fernandes et al. relatam uma incidência de 60% (6); Arlati et al. de 58% (7); Elst et al. de cerca 50% (8); e Yamuna et al. de 62%. (9)

A elevação da troponina na sepse está relacionada à depressão miocárdica e associada a fator protetor com redução da mortalidade (10), mas também a um fator de risco com aumento da mortalidade de 43% nos pacientes com disfunção miocárdica e 24% de mortalidade para os pacientes com perfil normocinético. (11)

Em 1984, Parker et al, em um outro estudo importante com 20 pacientes com choque séptico, tinham em média FEVE (mensuradas por rádio nucleotídeo) $0,32 \pm 0,04$ e os 10 pacientes sobreviventes tinham FEVE menores, sugerindo, mais uma vez, um mecanismo adaptativo cardíaco. (10)

No fim da década 1990, o surgimento de marcadores mais específicos e do ecocardiograma para o diagnóstico de infarto agudo do miocárdio aperfeiçoou o diagnóstico de isquemia miocárdica, minimizando o uso de outros exames laboratoriais na investigação do infarto. (12)

Em 1999, Knobel et al. publicaram um artigo com o objetivo de testar o grau de concordância entre a cTnI e a mensuração de fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) pelo ecocardiograma. O estudo envolvia 10 pacientes, observando uma incidência de FEVE < 50% em 40% dos pacientes, entres os quais, todos tinham cTnI > 0,6 ng/mL, e quase 60% de todos os pacientes tinham cTnI \geq 0,6 ng/mL. O Kappa entre a troponina e o ecocardiograma foi de 0,61 com $p < 0,05$. (6)

Gorus et al., em 2000, publicou um artigo que citava os tipos de troponina I e T como marcadores de disfunção ventricular na sepse. Foram enrolados 46 pacientes com tratamento habitual para sepse com mensuração de marcadores cardíacos nas 24 horas iniciais e depois das 48 horas da admissão e com mensuração da função ventricular por ecocardiograma transesofágico (ECO TE). Valores detectáveis de troponina I e T foram encontrados em 50% e 36% dos pacientes, respectivamente, com alta correlação ($r = 0,847$ $p < 0,01$) entre os valores das troponinas e entre a cTnI e o APACHE II na admissão (correlação Spearman $< 0,01$). Por meio do ECO TE, 78% dos pacientes apresentavam-se com cTnI positiva e função ventricular deprimida. Nesse mesmo estudo, os sobreviventes tinham menos disfunção ventricular (32%) em comparação aos não sobreviventes (57%), apesar de não significativo.

Alan Wu, em 2001, publicou (13) um editorial sobre a reversibilidade da miocardiodepressão reafirmando os trabalhos de Parker et al. (10) e Ellrod et al. (14). Entretanto, Ammann em 2001, conseguiu demonstrar obstrução coronária com infarto apical em 9% dos pacientes elegíveis para biopsia *post-mortem*, gerando alguma controvérsia a respeito da reversibilidade da cardiomiopatia séptica. (15)

Vieillard-Baron, em 2011, descreveu as principais características da cardiomiopatia séptica, com incidência de 18% nas primeiras seis horas de ressuscitação, 40% nas primeiras 24 horas e até 60% depois de dois a três dias do início da sepse. A primeira característica refere-se a uma condição reversível baseada nos relatos de Jardin et al. (16) e Bouhemad et al. (17). A segunda, sustenta que a depressão da função ventricular está associada a baixas pressões de enchimento,

devido ao surgimento de disfunção ventricular direita (até 30% dos pacientes) e ao aumento da complacência ventricular. (18)

O papel prognóstico da troponina na sepse também é um motivo de controvérsia na literatura. Em 1995, Guest et al. (5) em um estudo com mais de 200 participantes verificou que 15% dos pacientes tinham elevação de cTnI e destes, 37%, foram diagnosticados com infarto agudo de miocárdio. Os pacientes com cTnI elevada tiveram maior mortalidade, hipotensão, uso de ventilação mecânica e tempo de internamento.

King et al. publicaram, em 2005, um trabalho sobre o papel da cTnI como preditor de mortalidade em pacientes não cirúrgicos internados em UTI (19). Foram analisados 128 pacientes com coleta de troponina depois de seis horas de admissão. Pacientes que morreram tinham cTnI mais elevada ($P < 0,01$), eram mais velhos ($P < 0,01$), possuíam maior APACHE II ($P = 0,001$) e tinham maior tempo de ventilação mecânica ($P < 0,01$). A análise multivariada incluiu a cTnI, o APACHE II e mostrou que a troponina I não foi fator independente de mortalidade diferentemente do APACHE II (OR 2,92, 95% CI 0,87 – 9,2 $p = 0,085$).

Turley al. em uma carta depois da publicação do trabalho de King al. (19) publicaram, na mesma revista, dados que ratificavam o poder preditor de mortalidade da troponina encontrado na análise univariada do estudo de King al., mostrando uma maior mortalidade nos pacientes que elevaram troponina ($p < 0,001$). (20).

Em uma metanálise do ano 2006, Lim King al. publicaram um resultado da análise de 20 estudos em que a mortalidade foi testada. A análise univariada mostrou que a troponina está associada ao desfecho morte (37,1% x 13,6% – OR 3,88; 95% CI 3,28 – 4,6 $P < 0,001$). Apenas seis estudos realizaram a análise multivariada e, ajustando para fatores confundidores, confirmaram o valor preditivo prognóstico da cTn (OR 2,53; 95% CI 1,89 – 3,38; $P < 0,001$) sem heterogeneidade [$I^2 = 0$ e $p = 0,62$]. (21)

Em 2011, Rosjo et al. (22) publicaram o FINNSEPSIS study, que utilizou, tanto a cTnT (ensaio de quarta geração) quanto a cTnT de alta sensibilidade (hs-cTnT) na admissão e depois de 72 horas com o objetivo de encontrar um melhor valor prognóstico na hs-cTnT. A cTnT foi detectável em 60% dos pacientes na admissão e em 57% depois de 72 horas da admissão, enquanto a hs-cTnT foi detectável em todos os 207 pacientes, na admissão e depois de 72 horas.

A cTnT teve uma mediana de 0,02 µg/L nos dois momentos e 86 pacientes (42%) tinham valores de troponina acima do percentil 99 ($> 0,03$ µg/L). Não houve diferença entre sobreviventes e não sobreviventes quando utilizamos a cTnT (0,04 x 0,02 µg/L com $p = 0,14$) na admissão e depois de 72 horas (0,03 x 0,01 com $P = 0,11$). Entretanto, houve diferença entre os grupos quando utilizamos a hs-cTnT na admissão (0,054 x 0,035 µg/L com $p = 0,047$), não havendo depois de 72 horas da admissão com a hs-cTnT. Na regressão logística univariada, a hs-cTnT, na admissão e depois de 72 horas, foi associada à mortalidade na admissão (OR 1,29 [95% CI 1,03 – 1,60]) e depois de 72 horas (OR 1,28 [95% CI 1,04 – 1,58]) com área sob a curva (AUC) comparável (0,588 x 0,59). A cTnT, tanto na admissão quanto depois de 72 horas, não foi associada à mortalidade nem admissão (OR 1,12 [95% CI 0,98 – 1,27]) e tampouco depois de 72h da admissão (OR 1,12 [95% CI 0,89 – 1,28]). O modelo foi ajustado para idade, presença de DAC prévia, disfunção renal, pico de lactato, SAPS II e SOFA, e não houve associação da hs-cTnT com a mortalidade ($P = 0,28$). Em uma última análise, não houve valor incremental ao SAPS II quando foram utilizados os dois ensaios de troponina (AUC SAPS II 0,678; AUC SAPS II + cTnT 0,683; AUC SAPS II + hs-cTnT 0,684 – ambas com $P = 0,45$).

Bessièrre et al. publicaram em 2013, uma metanálise sobre o valor prognóstico da troponina na sepse (23) partindo da análise de 11 estudos. O grupo observou uma prevalência de 61% de níveis elevados de troponina com associação ao maior risco de morte por todas as causas em oito estudos (RR 1,91; 95% CI 1,63 – 2,24) na análise univariada. A análise multivariada foi realizada em quatro estudos, englobando 791 pacientes, incluindo escores prognósticos validados como o SOFA, APACHE II e MODS, observando uma elevação da mortalidade (OR 1,92; 95% CI 1,35 – 2,74) com uma área sob a curva AUC = 0,68, sensibilidade 77% e especificidade 47%. Houve críticas do próprio autor aos resultados encontrados: a primeira, pela presença de heterogeneidade não explicada nas troponinas na inclusão dos pacientes que não conseguiram ser eliminadas; a segunda, em função da baixa qualidade da evidência dos estudos incluídos na metanálise com maioria de estudos retrospectivos e ausência de cegamento; a terceira, em relação à generalização dos resultados da metanálise que deve ser questionada para outros cenários clínicos. No quarto ponto de observação, ele apontou não haver dados completos da uma parte dos estudos sobre a coleta e o design dos métodos dos ensaios da troponina em alguns estudos.

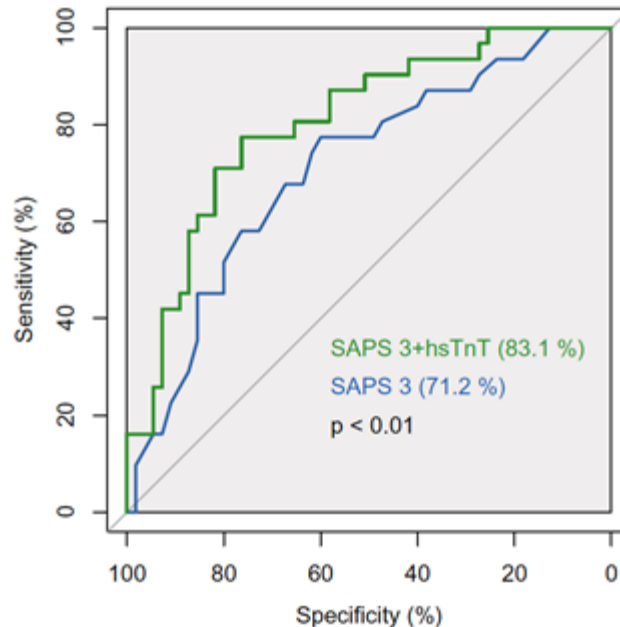
Vallabhajosyula et al., em 2017, (24) publicaram um trabalho retrospectivo com 90% dos pacientes com cTnI $\geq 0,01$ ng/mL, relacionando com idade e comorbidades e valores mais elevados de troponina (cTnI $\geq 0,3$ ng/mL). A cTnI de admissão esteve associada à mortalidade intra-hospitalar e depois de um ano da alta, mesmo depois do ajuste. Também em 2017, Docherty et al. publicaram uma coorte observacional no Reino Unido que envolveu 3.073 pacientes, sendo que 1.349 deles (44%) tinham dosagem de cTnI nas primeiras 24 horas. Desses pacientes, 59% foram oriundos de patologias clínicas, com mediana cTnI entre os pacientes com cTnI positiva ($\geq 0,04$ $\mu\text{g/L}$), de $0,23$ $\mu\text{g/L}$. A mortalidade hospitalar foi maior no grupo com cTnI positiva (37,3% x 14,6% com $P < 0,001$) com OR para cTnI 1,16 com IC 95% 1,13 – 1,20 e $p < 0,001$ na análise univariada. Ao ajustar para o APACHE II, a magnitude da predição é reduzida para OR 1,05, IC 95% 1,01 – 1,09, $P = 0,003$. Entretanto, na análise multivariada, a cTnI não incrementou o poder discriminativo do APACHE II (c-index APACHE II 0,835 x c-index APACHE II + cTnI 0,837 com $p = 0,330$). (25)

Um trabalho francês de 2016, envolvendo 1.400 pacientes com sepse severa, encontrou diagnóstico de infarto agudo de miocárdio (elevação de troponina I em até 24 horas de admissão e um dos seguintes critérios: sintomas de isquemia, alterações isquêmicas no eletrocardiograma e áreas isquêmicas novas ao ecocardiograma) em 78 pacientes (média de idade de 62 anos, SAPS II 57 [42 – 72]). A mediana da troponina de admissão e o pico de troponina foram, respectivamente, $1,72$ [0,20 – 3,98] $\mu\text{g/L}$ e $8,64$ [2,59 – 25,8] $\mu\text{g/L}$. A angiografia foi realizada e 32 pacientes (41%) tinham doença aterosclerótica (12 com obstrução de um vaso, oito com doença em dois vasos e 12 com doença coronária em três vasos ou descendente anterior acometida) e 46 pacientes não tinham doença coronária ou era não obstrutiva. (26)

Em uma coorte retrospectiva (2010-2017) envolvendo 4.185 admissões na UTI não cardíaca, apenas 856 pacientes (20,5%) tinham cTnT solicitada, restando 3.329 deles sem troponina solicitada como grupo-controle, uma taxa de alocação entre os grupos de 3,89. Andersson et al. testaram o valor incremental da cTn ao SAPS III. A média de idade no grupo cTnT foi $66,6 \pm 14,7$ anos. As admissões foram divididas em dois principais grupos: parada cardiorrespiratória (PCR) de causa cardíaca e PCR de causa não cardíaca (sepse, ICC, insuficiência respiratória aguda), utilizando o código internacional de doenças em versão 10 (CID 10). Ao analisarmos todas as causas de admissão, a cTnT isolada tem uma AUC 65,3, o SAPS III 78,3 e modelo cTnT + SAPS III uma AUC de 79,3 com $P = 0,15$ entre os modelos. Quando observamos no grupo PCR de causas não cardíacas, subgrupo sepse, a cTnT isolada tem uma AUC 79,3, o

SAPS III 71,2 e a cTnT + SAPS III uma AUC de 83,1 com $P < 0,01$. (27), conforme visto na Figura 1.

Figura 1 – Comparação de curva ROC entre cTnT e cTnT + SAPS III



Fonte: Andersson P; Frigyesi A (2019). (27)

3.2 Definindo Sepses

A sepsis foi definida conforme os parâmetros da década de 1990, (28) já que todos os pacientes foram atendidos e alocados ainda com essas definições, diferentemente das novas definições de sepsis vigentes na atualidade, publicadas em 2016. (29) Dessa forma, a sepsis foi conceituada como a presença de síndrome da resposta inflamatória (SIRS) e de infecção suspeita ou documentada.

A SIRS foi definida no consenso de 1992 (28) com a presença de dois ou mais critérios a seguir: temperatura axilar igual ou superior a 38°C; frequência cardíaca (FC) maior que 90 batimentos por minuto (bpm); taquipneia manifestada por uma frequência respiratória (FR) maior que 20 incursões por minuto (ipm) ou hiperventilação caracterizada por uma pressão parcial de gás carbônico (PaCO₂) menor que 32 mmHg; alteração na contagem de leucócitos superiores a 12.000 por mm³ ou inferiores a 4000 por mm³ ou presença de formas imaturas (bastões)

superiores a 10%. O conceito de sepse, em 1992, engloba a presença de resposta sistêmica causada por uma infecção confirmada ou presumida. Não utilizamos o critério de sepse grave neste trabalho, já que este termo não reflete adequadamente o surgimento da disfunção orgânica como hoje a conhecemos (SEPSE 3.0). (29) Em 2001, foi lançada uma nova definição, ressaltando a importância da sua disfunção orgânica e aproximando-a da prática clínica. (30)

Depois de cerca de duas décadas sem mudanças em sua definição, novos conceitos foram publicados em 2016 e a sepse pôde ser definida como uma resposta imunológica desregulada levando a disfunção orgânica e uma condição ameaçadora à vida, abrangendo o conceito amplo de disfunção orgânica marcada por um escore chamado Sequential organ failure assessment (SOFA). (29) A disfunção orgânica é caracterizada por um aumento agudo no total do SOFA escore ≥ 2 pontos em consequência de uma infecção. Já o choque séptico foi definido como um paciente com sepse com hipotensão persistente que requer vasopressor para manutenção de uma pressão arterial média ≥ 65 mmHg e presença de lactato ≥ 18 mg/dL a despeito de adequada ressuscitação volêmica. (29)

Nos artigos complementares da 3ª definição de sepse, foi mostrado como Seymour et al. chegaram às conclusões que subsidiaram as mudanças nas definições de sepse em 2016. Neste artigo, vimos que foram inseridos adultos com idade superior a 18 anos, nos anos entre 2010 a 2012, oriundos de hospitais acadêmicos e comunitários da Pensilvânia, incluindo pacientes clínicos e cirúrgicos na emergência, enfermagem e na terapia intensiva. A definição de suspeita de infecção foi dada por meio da solicitação de culturas e do uso de antibiótico. Foram coletados dados para cálculo do SIRS, do SOFA e do LODS modificado. Entre os 66.522 pacientes de terapia intensiva, 30% deles não tinham critérios para SIRS, 41% não pontuavam no SOFA e 45% não tinham pontuação no LODS modificado. A AUC do SOFA foi de 0,74 (IC 95%, 0,73 – 0,76); do LODS, de 0,75 (IC 95%, 0,73 – 0,76) e do SIRS, de 0,64 (IC 95%, 0,62 – 0,66).(31)

A mortalidade da sepse é influenciada por diversos fatores, entre eles, condições de trabalho e perfil epidemiológico da população. Um estudo brasileiro, conhecido como SPREAD, fez um corte transversal em único dia, com quase 1.700 leitos de UTI por todo o país, seguindo os pacientes por 60 dias e totalizando cerca de 2.600, encontrou uma incidência de sepse no Brasil de 36,3 a cada 1.000 pacientes/dia e mortalidade de 56% dos pacientes com sepse, estando relacionada à baixa disponibilização de recursos (OR 1,67, 95% CI 1,02 – 2,75 P = 0.045) e à adequação ao tratamento da sepse (OR 0,56, 95% CI 0,37 – 0,84 P = 0,006), fatores

independentes de mortalidade. (32). Outro estudo, do grupo australiano de Bellomo, mostrou que a mortalidade de sepse vem reduzindo desde os anos 2000 até 2013, envolvendo mais de cem mil pacientes com mortalidade próxima a 25% entre os pacientes com diagnóstico de sepse baseado nos critérios de SIRS. (33)

Utilizamos os critérios para a definição de choque séptico conforme o consenso de 1992, já que os dados e o internamento dos pacientes ocorreram de 2014 a 2016, fato que refletiu o internamento e a solicitação do protocolo institucional de sepse.

3.3 Mecanismos de elevação da troponina na sepse

Durante a sepse, uma performance inadequada do miocárdio caracterizada por depressão da função sistólica e dilatação diastólica é frequente, encontrada precocemente nos pacientes graves com sepse. (10)(34).

Em um estudo no fim da década de 1980, Dhainaut et al. publicaram na *Circulation*, um artigo investigativo sobre o fluxo coronariano e o metabolismo miocárdico durante a sepse, em pacientes sem doença arterial coronariana, com 40 pacientes no grupo sepse e 13 no grupo-controle. O padrão hemodinâmico do choque séptico era de um choque com baixo volume sistólico e elevado índice cardíaco. O fluxo coronariano foi mais elevado nos pacientes com sepse (187 ± 47 x 130 ± 21 mL/min com $P < 0,01$), marcado com intensa vasodilatação principalmente nos não sobreviventes. O metabolismo do paciente séptico mostra a utilização de fontes de energia endógena e com aumento do lactato nos pacientes com sepse. (35)

Cunha et al., um ano antes de Dhainaut, publicaram um estudo com cateteres de termodiluição coronariana em que foi observado um fluxo coronariano normal (com FC < 100 bpm) ou até elevado (quando FC > 100 bpm), mobilização de lactato e aumento da disponibilidade miocárdica do oxigênio. Eles argumentam contra a ideia de isquemia global como causa da disfunção miocárdica. (36)

Durante a sepse, ocorre uma microcirculação disfuncionante com anormalidades de distribuição e lentificação de fluxo. Essa é uma premissa na fisiopatologia da sepse, acometendo vários órgãos, entre eles o coração. (37) Sakr et al. publicaram um trabalho em 2004 mostrando a redução do fluxo na microcirculação sublingual nos pacientes que não sobreviveram no

choque séptico quando há disfunção orgânica múltipla (57,4% x 79,3% P = 0,02) com AUC 0,773. (38)

Vasqués-Nóvoa et al., em um estudo com ressonância nuclear magnética, mostraram que o edema miocárdico tem um relevante potencial e não explorado papel na miocardiopatia da sepse, liberação de troponina, estabelecendo um link entre inflamação miocárdica e disfunção cardíaca. (39)

Durante a sepse, vários padrões moleculares patógenos-associados (PAMPs), como os lipopolisacarídeos (LPS) e os padrões moleculares endógenos-associados (DAMPs), incluindo os grupos de alta mobilidade box 1(HMGB1) e histonas extracelulares, interagem com os receptores Toll-like (TLRs) em vários grupos de células principalmente naquelas do sistema imunológico. Todos os TLRs, exceto o TLR3, enviam sinais por meio da via dependente do fator de diferenciação mieloide 88 (MyD88) e ativam c-Jun N-terminal quinase (JNK), as quinases reguladas por sinal extracelular (ERK1 / 2), proteína quinase ativada por mitogênio p38 (MAPK) e as vias do fator nuclear do fator de transcrição (NF) –kB. Depois desse processo, múltiplas citocinas inflamatórias são produzidas, incluindo interleucina 1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6) e fator de necrose tumoral alfa (TNF – α). (40)

Muitas substâncias são consideradas miocardio depressores, conforme pode ser visto na Tabela 1. A exposição prolongada do músculo ventricular de ratos a TNF – α , IL1 e IL6 foi responsável por inibição de contratilidade muscular por redução do influxo de cálcio e inibição parcial da troca sódio/cálcio no miócito. (41)

Tabela 1 – Fatores de depressão miocárdica

Classificação	Fator depressor miocárdico
Citocinas	IL-1
	IL-6
	TNF- α
Complemento	C5a
PAMPs	LPS
DAMPs	HMGB1
	Histonas extracelulares
Matrix de metaloproteinases	Matrix metaloproteinase-9

(IL1 – interleucina 1; IL-6 – interleucina 6; TNF- α – fator de necrose tumoral alfa; C5a – anafilatoxina ativada 5 do complemento; LPS – lipopolissacarídeos; grupo de alta mobilidade Box 1).

Fonte: Lv X, Wang H (2016). (40)

Em um estudo experimental, Vincent et al. iniciaram um tratamento com o anticorpo monoclonal anti-TNF (2mg/kg), administrado em pacientes com sepse nas primeiras 24 horas depois da ressuscitação volêmica e do uso de vasopressores. Houve redução de frequência cardíaca e aumento do índice de trabalho do ventrículo esquerdo com melhora apenas transitória, mas mostrando que o TNF tem um papel na patogênese da miocardiopatia séptica.(42)

Um grupo de colaboradores, liderados por Landesberg, em 2015, publicou um artigo, com 105 pacientes com sepse ou choque séptico, relacionando citocinas inflamatórias (IL – 1 β , IL – 6; IL – 8; IL – 10, IL – 18, TNF- α , entre outros) e atividade in vivo no desenvolvimento de miocardiopatia séptica, juntamente com medidas ecocardiográficas e uso de biomarcadores como a troponina e o pro-BNP. Cerca de 42% dos pacientes morreram. Todas as citocinas, exceto a IL – 1 β , tiveram correlação com o APACHE II e o SOFA, sendo preditores de mortalidade principalmente a IL-10 e a IL-18 que foram preditores independentes de mortalidade (OR = 3,1 e 28,3, ambos com $p < 0,05$). Entretanto, não houve correlação nenhuma entre citocina e disfunção sistólica ou diastólica, havendo, porém, entre o pro-BNP e a disfunção sistólica e entre a troponina e a onda e'. (43)

A liberação da troponina na sepse ainda não está totalmente compreendida. Ela tem sido encontrada não apenas nas condições em que há obstrução do fluxo coronariano. Conforme citado anteriormente, durante a sepse e o choque não há redução do fluxo das artérias

coronárias. (36) Um estudo de autópsia em pacientes com sepse não revelou necrose irreversível dos miócitos, ou seja, necrose com banda de contração, em metade dos pacientes com cTn elevada no momento pré-morte. (44)

Uma hipótese bastante frequente refere-se à isquemia miocárdica global. A liberação da troponina parece estar associada a um desbalanço entre a demanda (VO_2) e a oferta de oxigênio (DO_2). O aumento da demanda miocárdica está relacionado com a febre e a taquicardia. A redução da oferta de oxigênio parece estar ligada a insuficiência respiratória, hipotensão, disfunção da microcirculação e até a anemia. (45) Entretanto, como citado anteriormente, não há redução do fluxo coronariano na sepse ou no choque séptico. (36)

A troponina circulante na sepse parece estar relacionada com vários fatores endoteliais e inflamatórios, como microcirculação miocárdica anormal, disfunção endotelial, anormalidade em receptores Beta, fatores locais ou sistêmicos bacterianos, produção de óxido nítrico, elevação de $TNF-\alpha$, $IL-1\beta$ e $IL-6$. (23)

O uso de catecolaminas parece ser outro importante fator na liberação da troponina, estando associado a uma toxicidade ao uso da catecolamina dose dependente com uma correlação positiva significativa ($P = 0,04$). (46)

A elevação de troponina pode ocorrer não apenas por infarto agudo do miocárdio relacionado a aterosclerose coronariana. Várias patologias estão associadas ao aumento dos níveis séricos e à redução no clearance da troponina detectável no sangue. Entre as principais etiologias, o foco maior desta descrição, a sepse é um dos principais responsáveis pelo aumento da cTnT ou cTnI em condições clínicas não relacionadas a doença arterial coronariana. (47)

3.4 Troponina e relação com a creatinina

O mecanismo da elevação da troponina na sepse ainda padece de maiores esclarecimentos na literatura. Entre as associações mais pesquisadas encontra-se a doença microvascular aterosclerótica difusa com presença de microinfartos e hipertrofia ventricular esquerda com evidência de forte associação entre doença aterosclerótica multivascular em pacientes portadores de insuficiência renal crônica, assintomáticos, que foram submetidos a cateterismo cardíaco. (48)

Fridén et al., em 2017, escreveram um artigo no qual mostraram que, em pacientes com disfunção renal, ocorre um pequeno clearance de troponina pelos rins quando os níveis de troponina cardíaca são baixos, mas há um clearance extra-renal da troponina, caso uma grande elevação, como em um infarto, explicando a razão de os seus níveis tenderem a ser mais elevados em pacientes com disfunção renal. (49) Outros mecanismos para elevação da troponina nos pacientes com insuficiência renal incluem elevação de pressões de enchimento ventricular, anemia, hipotensão e efeitos tóxicos sobre o miocárdio do estado urêmico. (50)

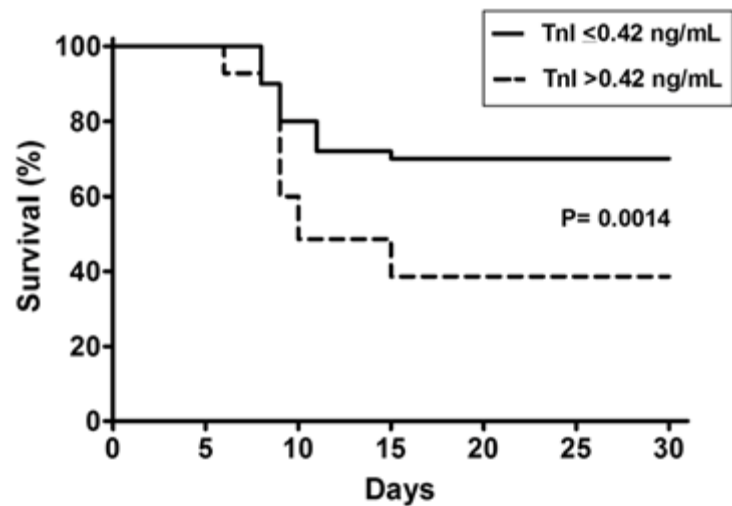
Twerenbold et al., em 2015, publicaram um artigo comparando diversos ensaios de troponina, incluindo troponina ultrasensível em pacientes com insuficiência renal crônica (creatinina – mediana 1,37 mg/dL – Q1 1,08 mg/dL e Q3 1,57 mg/dl) e pacientes sem disfunção renal (creatinina – mediana 0,86 mg/dL – Q1 0,63 mg/dL e Q3 1,02 mg/dL) mostrando que pacientes com disfunção renal necessitam de um *cutoff* de troponina mais elevado para aumentar o seu valor de acurácia para diagnosticar infarto agudo de miocárdio com redução de área sob curva significativa quando a insuficiência renal está presente. (51) Dessa forma, a análise seriada com aumento relativo de cerca de 20% da troponina, acompanhado de contexto clínico sugestivo de síndrome coronariana, corrobora o diagnóstico de infarto agudo do miocárdio, (52) não havendo diferença entre os tipos de troponina, podendo ser utilizadas, tanto a troponina T quanto a troponina I. (48)

Huang et al., em 2016, publicaram um estudo com 670 pacientes dialíticos com dor torácica ou equivalente anginoso (dispneia) e mostrou que a área sob a curva (AUC – ROC) da troponina foi de apenas 0,68, subindo para 0,90 quando há avaliação basal e seriada em três horas da admissão, com melhor ponto de corte para a variação relativa da troponina de 24%, sendo acompanhado de aumento da sensibilidade para 89% e especificidade para 76% (53).

Thiengo et al., em 2018, escreveram um artigo na BMC Nephrology com o objetivo de relacionar a cTnI > 0,42 ng/mL como um preditor de hemodiálise em pacientes internados com sepse na UTI. Foram incluídos todos os pacientes com sepse cujo início tenha ocorrido há 24 horas, faixa etária acima de 18 anos, FEVE normal e sem relato de DAC ou IRC. A cTnI foi solicitada no primeiro dia e os pacientes foram seguidos por 30 dias ou até a morte. Foram incluídos 120 pacientes, com média de idade 74 ± 13 anos, e a média da cTnI foi $0,64 \pm 0,5$ mg/mL com creatinina de admissão $1,52 \pm 0,4$ mg/dL. Cerca de 58,3% dos pacientes tinham cTnI > 0,42 mg/mL e tiveram elevação de creatinina superior de 25% com $P < 0,001$. A

troponina I > 0,42 mg/mL também se mostrou um fator independente de risco de diálise (HZ 3,41; IC 95% 1,65 – 7,02, P = 0,001) na regressão de Cox e uma sobrevida menor no grupo com cTnI elevada (38,6% x 70% (P = 0,0014), conforme visto na Figura 2. (54)

Figura 2 – Curva de sobrevida de Kaplan-Meier - cTnI na admissão



Fonte: Thygesen K, et al. (2018) (45)

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo observacional, composto por uma coorte de sepse e outra de síndromes coronarianas agudas. A coleta de dados foi realizada de forma retrospectiva no grupo sepse e de maneira prospectiva no grupo síndrome coronariana aguda.

4.2 Local do estudo

O estudo ocorreu no Hospital São Rafael com pacientes que se internaram na unidade de terapia intensiva geral com diagnóstico de sepse, no período de 2015-2016.

O grupo referência utilizado na coorte prospectiva constou de pacientes que se internaram com síndrome coronariana aguda, no período de 2015 a 2018 sem supradesnivelamento do segmento ST, na unidade coronariana do mesmo hospital sem suspeita ou diagnóstico de sepse.

4.3 População-alvo

4.3.1 Grupo Sepse

A sepse foi definida conforme 3.2 Definindo Sepse, sendo incluídos os pacientes com sepse diagnosticada ou confirmada que foram internados em unidade de terapia intensiva adulta e que não possuíam sintomas sugestivos de síndrome coronariana aguda ou eletrocardiograma (ECG) sugestivo de isquemia miocárdica.

A troponina é solicitada rotineiramente no momento da inclusão do paciente no protocolo assistencial institucional da sepse do Hospital São Rafael, sendo selecionados todos os pacientes que foram incluídos no protocolo sepse e que tiveram a troponina solicitada.

4.3.2 Grupo síndrome coronariana aguda

O grupo referência de síndrome coronariana aguda foi selecionado a partir do registro de síndrome coronariana aguda (RESCA) do Hospital São Rafael. Os dados foram coletados no

período de 2015 a 2018. Os pacientes tiveram o diagnóstico de infarto agudo tipo I sem supra desnívelamento do segmento ST considerando as definições preconizadas nas quartas diretrizes de infarto agudo do miocárdio. (48)

4.4 População acessível

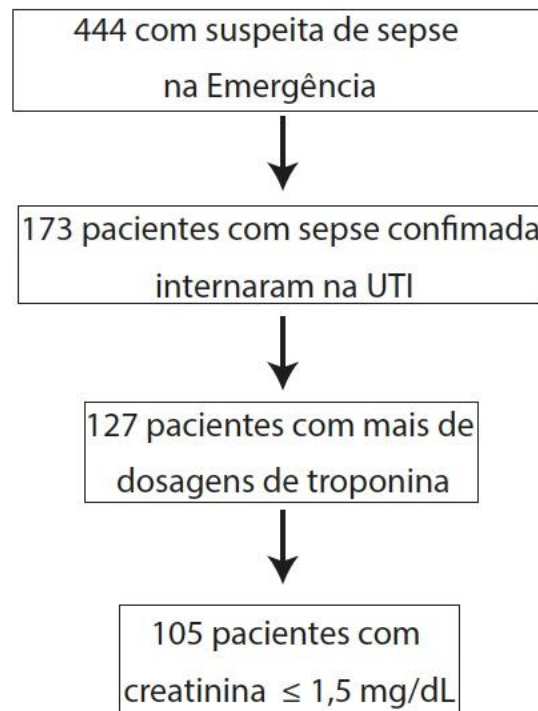
Todos os pacientes que deram entrada no Hospital São Rafael e tiveram o protocolo sepse iniciado foram analisados por meio do registro eletrônico.

4.5 Seleção da amostra

O estudo foi composto de um total de 493 pacientes participantes, sendo 105 no grupo sepse e, no grupo referência, de síndrome coronariana aguda, 388 pacientes.

4.5.1 Grupo Sepse

O grupo sepse teve a inclusão de todos os pacientes que se internaram na unidade de terapia intensiva geral, maiores de 18 anos, não gestantes, com creatinina de admissão inferior a 1,5 mg/dL e que tiveram mais de uma troponina solicitada nas primeiras 48 horas de evolução dentro da UTI, conforme apresentado na Figura 3 e que não possuíam evidência de sintomas sugestivos de síndrome coronariana aguda ou eletrocardiograma sugestivo.

Figura 3 – Seleção dos pacientes do grupo sepse

Foram revisados 444 prontuários, todos eles de pacientes que deram entrada na emergência com suspeita ou diagnóstico de sepse e solicitada a troponina (cTnI) de admissão de acordo com o protocolo de sepse institucional do local do estudo.

A análise do prontuário consistia em dois filtros iniciais para elegibilidade do paciente, a necessidade de internamento em unidade de terapia intensiva e a solicitação de mais de uma troponina. Dos 444 prontuários revisados, apenas 173 tinham pacientes que foram internados em unidade de terapia intensiva e, deles, 127 pacientes tinham mais de uma cTnI solicitada, totalizando 105 pacientes que possuíam creatinina $\leq 1,5$ mg/dL.

4.5.2 Grupo síndromes coronarianas agudas (SCA)

Para o grupo SCA, foram incluídos no estudo todos os pacientes que foram internados na unidade coronariana, maiores de 18 anos, não gestantes, com creatinina de admissão inferior a 1,5 mg/dL.

Foram selecionados 406 pacientes do grupo infarto, 18 deles tinham creatinina superior ao ponto de corte, sendo, portanto, excluídos da análise, restando 388 pacientes incluídos no estudo.

4.6 Coleta de dados

Os pacientes do grupo sepse eram incluídos na planilha de coleta de dados e sendo registradas as suas informações individuais com variáveis epidemiológicas (idade, sexo, tempo de internamento, uso de drogas vasoativas, ventilação na admissão e óbito), patologias prévias (pesquisa de hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, doença arterial coronariana prévia com ou sem revascularização miocárdica, presença de insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência renal crônica, doença arterial oclusiva periférica e acidente vascular encefálico prévio), dados clínicos presentes na admissão (pressão arterial sistólica e média, frequência cardíaca e respiratória, temperatura axilar, Glasgow), exames laboratoriais de admissão (hemograma, ureia, creatinina, potássio, sódio, RNI, tempo protrombina e tempo de tromboplastina parcial ativada, pro-BNP, proteína C reativa e lactato), além da troponina e creatinina nas primeiras 48 horas, exames complementares (eletrocardiograma e ecocardiograma) e cálculo de escore prognóstico (SOFA, SIRS, CURB-65, GRACE e CHARLSON).

Os pacientes incluídos no grupo referência SCA foram incluídos na planilha de coleta de dados e registradas as informações individuais dos pacientes, semelhantes às variáveis pesquisadas no grupo sepse, excetuando o lactato e os escores prognósticos relacionados à sepse.

4.7 O teste para medição da troponina I (55)

A troponina utilizada foi a Troponina I cardíaca com medição quantitativa no soro e no plasma humano (com heparina e EDTA), utilizando os Sistemas de Imunodiagnóstico VITROS ECi/ECiO/3600 e os Sistemas Integrados VITROS 5600/XT 7600 para ajudar na avaliação de lesões do miocárdio e na estratificação de risco cardiovascular.

O limite de detecção para o teste da Troponina I ES VITROS utilizando pools de soro humano é de 0,012 ng/mL com proporções de falsos positivos inferiores a 5% e falsos negativos inferiores a 1%. O limite superior de referência (URL) do Percentil 99 é de 0,034 ng/mL ($\mu\text{g/L}$).

Esse valor tem por base 21 estimativas do URL utilizando > 10.000 amostras de plasma com EDTA, heparina e soro de doadores individuais e inclui a variação de matérias-primas, analisador, operador, processos de fabricação e validade de reagentes.

O *cutoff* para o diagnóstico de infarto agudo do miocárdio do teste Troponina I ES VITROS é de 0,120 ng/mL. A curva receptor-operador (ROC) e área sob a curva (AUC) do teste foi de 0,964 com sensibilidade do teste foi 95% (95% IC 87- 99%) e, a especificidade, de 93% (95% IC 90 – 95%).

5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

5.1 A análise descritiva

O grupo sepse foi avaliado com o objetivo principal de conhecer a prevalência da troponina na sepse na população-alvo e sua relevância clínica, descrevendo todas as variáveis categóricas ou contínuas, ou ordinais com suas respectivas variáveis de dispersão.

5.2 A análise analítica

- Capacidade discriminatória da troponina
 - Hipóteses estatísticas
 - Hipótese nula ($H_0 = H_1$)
 - Não há diferença significativa entre a mediana do pico da troponina do grupo sepse e do grupo SCA;
 - Não há diferença significativa entre a área abaixo da curva ROC da troponina para discriminar o grupo sepse e o grupo infarto.
 - Hipótese alternativa ($H_0 \neq H_1$)
 - Existe diferença significativa entre a mediana do pico da troponina do grupo sepse e do grupo SCA;
 - Existe diferença significativa entre a área abaixo da curva ROC da troponina para discriminar o grupo sepse e o grupo infarto.
- Valor preditivo da troponina e valor incremental ao escore SOFA
 - Hipóteses estatísticas
 - Hipótese nula ($H_0 = H_1$)

- A troponina não tem valor prognóstico na mortalidade de pacientes com sepse;
- Não há diferença significativa entre as áreas abaixo da curva ROC dos modelos prognósticos da troponina e do SOFA.
- Hipótese alternativa ($H_0 \neq H_1$)
 - A troponina tem valor prognóstico na mortalidade de pacientes com sepse;
 - Não há diferença significativa entre as áreas abaixo da curva ROC dos modelos prognósticos da troponina e do SOFA.

As variáveis com distribuição normal e contínuas são descritas utilizando média e desvio padrão e para aquelas com distribuição não normal foi utilizado a mediana e o intervalo interquartil. As variáveis categóricas são expressas em percentuais com intervalo de confiança.

Foi utilizado o teste qui-quadrado ou Fisher, quando indicado, para variáveis categóricas e, para variáveis contínuas, o teste-t para amostras independentes, quando se tratar de distribuição normal, e o teste Mann-Whitney quando for distribuição não normal.

5.3 Cálculo do tamanho amostral

Considerando a média da troponina no grupo SCA $0,72 \pm 1,1$ ng/dL (dados não publicados de todo o Registro RESCA – Grupo SCA sem supradesnivelamento de ST) com o objetivo de detectar uma diferença de 50% entre os grupos, serão necessários 102 pacientes do grupo sepse e 368 pacientes no grupo SCA, obedecendo a uma taxa de alocação de 3,6 pacientes do grupo SCA para cada paciente com sepse.

5.4 Aspectos éticos

O trabalho foi submetido à aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) do Hospital São Rafael, como parte da pesquisa sobre marcadores prognósticos na sepse no mesmo hospital, em conjunto com Dr Maurício Brito Teixeira, com número de parecer do CEP 2.2000.054 e Certificado de Apresentação de Apreciação Ética (CAEE): 71553417.2.0000.0048 (Anexo A), tendo sido dispensado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e, depois,

solicitação do pesquisador tendo como justificativa o uso de dados retrospectivos sem necessidade de contato com os pacientes e termo de confidencialidade dos pesquisadores.

6 RESULTADOS

6.1 Características clínicas do grupo sepse

A Tabela 2 descreve as principais características clínicas e epidemiológicas da população do estudo.

Tabela 2 – Características das amostras de sepse e síndromes coronarianas agudas

Variável	Grupo sepse	Grupo referência
	n = 105	- SCA n = 388
Idade (anos ± SD)	67 ± 18	63 ± 13
< 30 anos	7%	1%
31 – 59 anos	19%	38%
≥ 60 anos	74%	61%
Sexo masculino(%)	43%	43%
Patologias prévias		
Hipertensão arterial sistêmica (%)	67%	76%
Diabetes mellitus (%)	36%	34%
Doença arterial coronariana prévia (%)	16%	39%
Revascularização miocárdica prévia (%)	5%	11%
Insuficiência cardíaca congestiva (%)	10%	2%
Insuficiência renal crônica dialítica (%)	3%	3%
Acidente vascular encefálico prévio (%)	14%	8%
Sítio de infecção		
Pneumonia (%)	65%	-
Infecção urinária (%)	18%	-
Intra-abdominal (%)	10%	-
Outros (%)	7%	-

A amostra de sepse foi constituída de 105 pacientes com idade (67 ± 18 anos), sendo 57% do sexo feminino. O mais frequente sítio de infecção foi o pulmonar (65%), seguido do urinário

(18%) e do intra-abdominal (10%). Hipertensão e diabetes foram as comorbidades mais frequentes, sendo que 16% dos pacientes tinham história prévia de doença coronariana.

Na amostra predominaram pacientes graves com mediana do escore SOFA de 3,5 (IIQ 2 - 4), sendo 76% deles com esse escore maior ou igual a 2, lactato da admissão alterado em 38% e letalidade hospitalar de 31%. Os demais parâmetros de gravidade estão descritos na Tabela 3.

Tabela 3 – Status de gravidade dos grupos sepse e síndrome coronariana aguda (SOFA: sequential organ failure assesement; SIRS: síndrome da resposta inflamatória sistêmica; qSOFA: quick sequential organ failure assesement; CHARLSON: escala de comorbidades clínicas)

Variável	Grupo sepse n = 105	Grupo referência - SCA n = 388
Dados vitais		
Glasgow	14 (IIQ 13-15)	-
Pressão arterial sistólica (mmHg)	125 (IIQ 95 – 145)	153 (IIQ 137-176)
Pressão arterial média (mmHg)	88 (IIQ 70 – 98)	110 (IIQ 98-125)
Frequência cardíaca (bpm)	98 (IIQ 88 – 120)	78 (IIQ 68-90)
Temperatura (Celsius)	36,5 ±1,3	36 ±1,2
Frequência respiratória (ipm)	23,2 ± 5,5	-
Exames laboratoriais		
Hemoglobina (g/dL)	11,4 (IIQ 9,7 – 13)	13,8 (IIQ 12,6-15)
Leucograma	11400 (IIQ 6400 – 16000)	7200 (IIQ 5900-8800)
Plaquetas (10 ³)	254 ± 121	224 ± 120
Lactato	19 (IIQ 12-25)	-
Ureia (mg/dL)	38 (IIQ 32 – 58)	-
Creatinina (mg/dL)	0,8 (IIQ 0,5 – 1,1)	0,9 (IIQ 0,7 – 1,1)
Pico de creatinina (mg/dL)	0,9(IIQ 0,7 – 1,4)	1,0 (IIQ 0,8 – 1,2)
Bilirrubinas (mg/dL)	0,5 (IIQ 0,4 – 1,0)	-
Sódio (mEq/L)	137 (IIQ 130 – 147)	-
Potássio (mEq/L)	3,9 ±1,1	-
Proteína C reativa	84 (IIQ 29 – 382)	-
Exames cardiológicos		
Eletrcardiografia com isquemia (%)	5%	25%

Tabela 3 – Status de gravidade dos grupos sepse e síndrome coronariana aguda (SOFA: sequential organ failure assesement; SIRS: síndrome da resposta inflamatória sistêmica; qSOFA: quick sequential organ failure assesement; CHARLSON: escala de comorbidades clínicas) (Continuação)

Variável	Grupo sepse n = 105	Grupo referência - SCA n = 388
Fração de ejeção ventricular (%)	53 ±8,3	-
Escores prognósticos		
SOFA	3,5 (IIQ 2 -4)	-
SOFA ≥ 2	76%	-
SIRS	100%	-
CHARLSON ≥ 2	82%	-
GRACE (pontos)	147 ± 27	110 ± 32
KILLIP		
I		88%
II		5%
III		6%
IV		1%
Tempo de internamento (dias)	13 (IIQ 7 – 20)	6 (IIQ 5 – 11)
Uso de drogas vasoativas (%)	18%	5%
Uso de ventilação mecânica (%)	16%	0%
Óbito hospitalar (%)	31%	1,5%

Quanto a alterações cardíacas, uma minoria de 5% apresentou alterações eletrocardiográficas sugestivas de isquemia miocárdica, todos sem supra desnivelamento de segmento ST, em sua maioria inversão de onda T, estando a média de fração de ejeção do ventrículo esquerdo dentro dos limites da normalidade (53% ±8,3).

6.2 Características clínicas do grupo síndrome coronariana aguda

A população dos 388 pacientes do grupo referência de síndrome coronariana aguda é constituído, em sua maioria, de pacientes do sexo feminino (61%) e acima de 60 anos de idade, sendo grande parte deles hipertensos, diabéticos e tinham KILLIP I (88%) com demais parâmetros de gravidade, descritos na Tabela 2 e 3. Cerca de 40% já tinham história prévia de

DAC, 11%, história de revascularização miocárdica e um total de 25% dos pacientes tinham alteração eletrocardiográfica sugestiva de isquemia miocárdica.

Na admissão na UTI, cerca de 5% dos pacientes estavam usando droga vasoativas como a noradrenalina e nenhum deles se encontrava em ventilação mecânica. O tempo médio de internamento foi 50% menor do que os do grupo sepse e uma mortalidade intra-hospitalar de apenas 1,5%.

6.3 A troponina no grupo sepse

A troponina no grupo sepse foi solicitada em média $3,34 \pm 1,2$ vezes por paciente nas primeiras 48 horas depois da admissão na UTI, com mediana da troponina de admissão de 0,04 ng/dL (IIQ 0,013 – 0,117), detectável em mais de 60% dos pacientes e, superior ao percentil 99, em 65% dos pacientes no grupo sepse.

O pico da troponina, no grupo sepse, apresentou mediana de 0,180 ng/dL (IIQ 0,015 – 0,70), detectável em 86% e, superior ao percentil 99, em 68% dos pacientes.

O pico da troponina foi avaliado em cenários que interferem na fisiopatologia da liberação sérica da troponina no grupo sepse. O primeiro cenário foi o comportamento do pico da troponina entre os pacientes que se internaram na UTI já em uso de noradrenalina, no qual os pacientes que usavam noradrenalina (n = 19) tinham mais do que o dobro da mediana da troponina com 0,260 ng/dL (IIQ 0,18 – 0,642) em comparação com aqueles que se internaram sem uso de noradrenalina (n = 86) 0,120 ng/dL (IIQ 0,014 – 0,720) com P = 0,177.

O segundo cenário foi a análise do comportamento da troponina entre os pacientes com doença arterial coronariana prévia (DAC prévia). Os pacientes com DAC prévia (n = 18) tinham um pico de troponina muito superior (mediana 0,640 ng/dL – IIQ 0,340 – 10) àqueles com sepse que não tinham história clínica de DAC prévia (n = 87) com mediana 0,09 ng/dL (IIQ 0,013 – 0,550) com P < 0,001.

O terceiro cenário foi a análise do comportamento da troponina entre os pacientes do grupo sepse com elevação da creatinina superior a 1,5 mg/dL no momento da coleta do pico da troponina depois de 48 horas da admissão na UTI. Os pacientes com pico de creatinina < 1,5

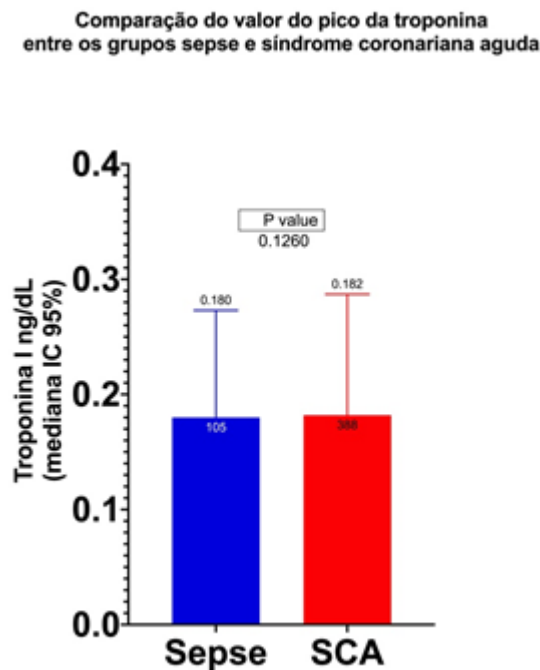
mg/dL (n = 79) tinham uma mediana do pico de troponina de 0,110 ng/dL (IIQ 0,012 – 0,540), enquanto aqueles com pico de creatina $\geq 1,5$ mg/dL (n = 26) tinham uma mediana de 0,350 ng/dL (IIQ 0,113 – 4,62) com P = 0,007.

O último cenário avaliado foi entre os pacientes do grupo sepse que apresentavam, na admissão na UTI, um SOFA com ponto de corte 2. Entre os pacientes com SOFA ≥ 2 (n = 80), a mediana do pico da troponina foi de 0,185 ng/dL (IIQ 0,02 – 0,68) e entre os pacientes com SOFA < 2 , foi de 0,150 ng/dL (IIQ 0,00 – 0,720) com P = 0,55.

6.4 O pico da troponina no grupo sepse e na síndromes coronarianas agudas

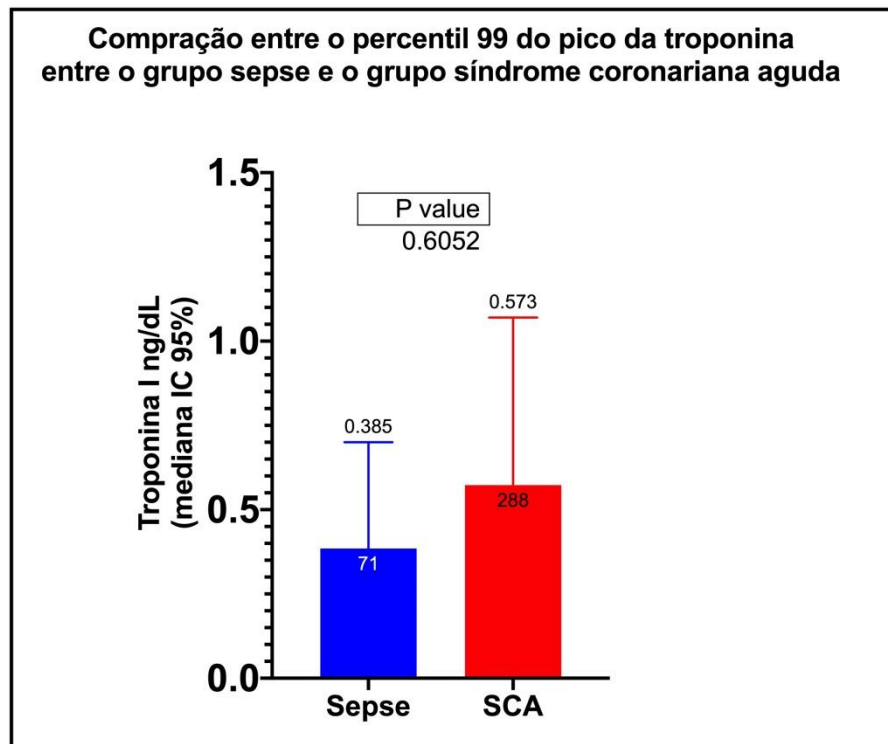
A mediana do pico da troponina I no grupo sepse foi de 0,180 ng/dL (IIQ 0,015 – 0,70), semelhante à mediana do grupo com síndromes coronarianas agudas de 0,182 ng/dL, (IIQ 0,03 – 1,98), (P = 0,1260).

Figura 4 – Comparação do valor do pico da troponina entre os grupos sepse e síndrome coronariana aguda



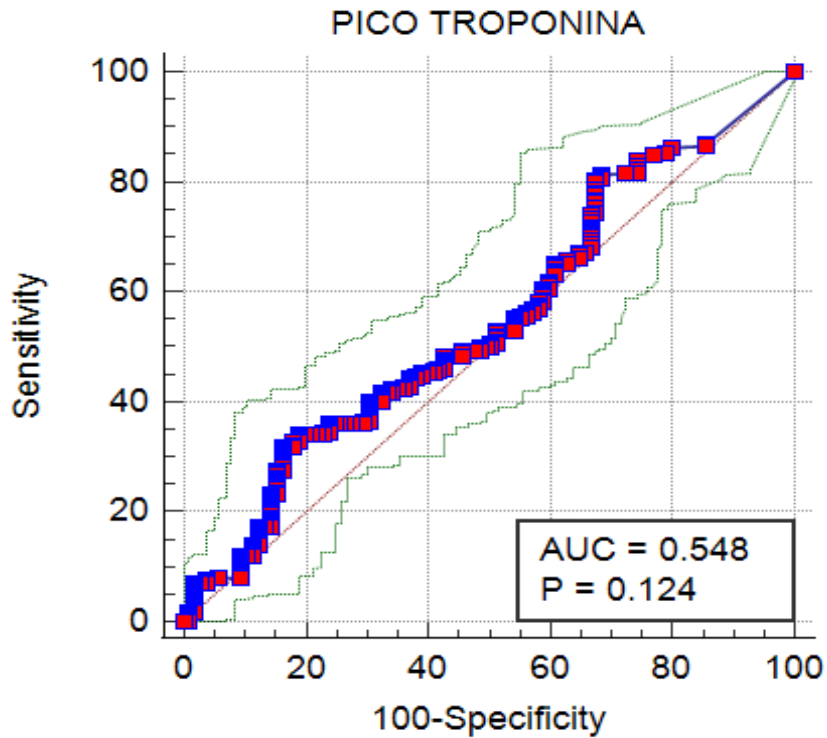
O pico de troponina I acima do percentil 99 foi observado em 68% no grupo sepse e 74% no grupo SCA. Não houve diferença significativa entre os grupos com uma mediana de 0,385 ng/dL (IIQ 0,175 – 1,2) no grupo sepse e no grupo SCA, uma mediana de 0,573 ng/dL (IIQ 0,111 – 3,64) e $P = 0,60$.

Figura 5 – Comparação entre o percentil 99 do pico da troponina entre o grupo sepse e o grupo síndrome coronariana aguda



A capacidade discriminatória do pico da troponina entre os grupos foi de 0,548 (95% IC = 0,49 – 0,61). Considerando o ponto de corte de melhor acurácia (1,2 ng/dL), a sensibilidade da troponina foi de 31,96% (IC 95% 27,3 – 37) e a especificidade de 84% (IC 95% 75 – 90,3), conforme visto na Figura 7.

Figura 6 – Curva ROC pico de troponina entre o grupo sepse e o infarto



6.5 Troponina e mortalidade na sepse

As variáveis incluídas na análise univariada foram todas as variáveis que compõem o escore SOFA. A mediana do valor de pico de troponina I foi significativamente maior nos pacientes que foram a óbito em comparação aos sobreviventes de sepse, 0,06 ng/dL (IIQ 0,012 – 0,65) e 0,36 ng/dL (IIQ 0,18 – 0,91) com $P < 0,01$.

Tabela 4 – Análise univariada

Variável	Sobreviveu	Óbito	
Idade	66±20	71± 14	0,35
Tempo de internamento (dias)	14 (IIQ 9 – 23)	10 (IIQ 4 – 20)	0,07
Glasgow	14 (IIQ 13 – 15)	14 (IIQ 8 – 15)	0,07
PAS (mmHg)	91± 18	84±24	0,25
Uso de droga vasoativa (%)	13	27	0,25
Bilirrubinas (mg/dL)	0,5 (IIQ 0,5 – 0,8)	0,6 (IIQ 0,3 – 1,5)	0,50
Creatinina (mg/dL)	0,88 (IIQ 0,7 – 1,1)	0,87 (IIQ 0,5 – 1,3)	0,85

Tabela 4 – Análise univariada (Continuação)

Variável	Sobreviveu	Óbito	P
Plaquetas (mil/mm³)	238 (IIQ 188 – 334)	196 (IIQ 138 – 324)	0,19
Relação PaO₂/FiO₂	366 (IIQ 300 – 459)	377 (IIQ 220 – 467)	0,66
Lactato (mg/dL)	15,7 (IIQ 11 – 18,5)	25 (IIQ 21 – 31)	0,00
Pico da troponina (ng/dL)	0,06 (IIQ 0,12 – 0,65)	0,36 (IIQ 0,18 – 0,91)	0,01
Escores			
SOFA	3 (IIQ 1 – 4)	4 (IIQ 3 – 6)	0,00

Entre as variáveis testadas, o lactato e escore SOFA mostraram associação significativa com mortalidade no grupo sepse, mas apresentavam fraca correlação ($r = 0,23$ $P < 0,05$) e diagnóstico negativo para colinearidade (Tolerância = 0,96).

As variáveis incluídas na análise multivariada foram o lactato, o SOFA e o pico da troponina I. O pico de troponina I perde o seu papel preditor para a mortalidade (OR = 0,96 95% IC = 0,90 – 1,032 e $P = 0,298$).

Tabela 5 – Regressão logística binomial

Modelo	B	Erro padrão	Wald	Sig	Exp B
SOFA	0,214	0,96	4,9	0,02	1,24
Lactato	0,150	0,33	19,0	< 0,01	1,16
Pico da cTnI	- 0,36	0,34	1,08	0,29	0,96

O modelo preditor contendo apenas o SOFA (área abaixo da curva ROC = 0,71; 95% IC = 0,61 – 081) sofre incremento prognóstico quando adicionamos o lactato ao modelo, com área abaixo da curva ROC = 0,82; 95% IC = 0,73 – 088) com $P = 0,02$.

A adição do pico da troponina I modelo preditor SOFA + Lactato não apresentou incremento prognóstico (área abaixo da curva ROC = 0,82 ; 95% IC = 0,73 – 0,88) quando comparado ao modelo SOFA + Lactato (área abaixo da curva ROC = 0,819; 95% IC = 0,73 – 0,88) com P = 0,93.

A adição do pico da troponina I acima do percentil 99 ao modelo preditor SOFA + Lactato não apresenta valor incremental prognóstico (área abaixo da curva ROC = 0,85; 95% IC = 0,76 – 0,910) quando comparado ao modelo SOFA + Lactato (área abaixo da curva ROC = 0,819; 95% IC = 0,73 – 0,88) com P = 0,20.

Na análise da área sob a curva (AUC), quando agrupamos os modelos, temos:

Figura 7 – Comparação entre modelos probabilísticos

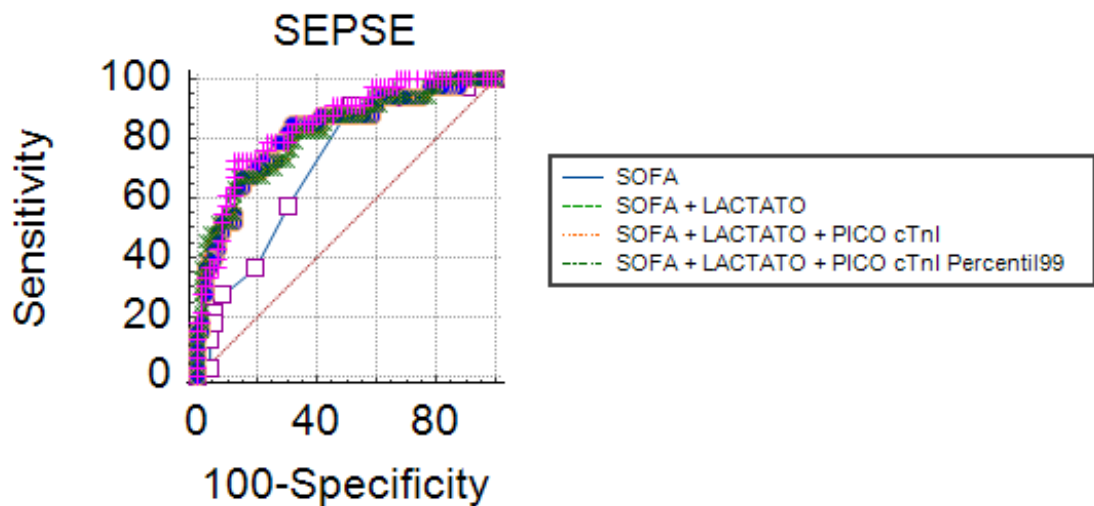


Tabela 6 – Comparação entre modelos

Modelo	Área sob a curva (AUC)	Erro padrão	IC 95 % Lower	IC 95% Upper
SOFA	0,71	0,052	0,61	0,81
SOFA + Lactato	0,82	0,046	0,73	0,88
SOFA + Lactato + Pico de cTnI	0,82	0,046	0,73	0,89
SOFA + Lactato + Pico cTnI \geq p99	0,85	0,040	0,77	0,92

A utilização dos quatro modelos é resumida na tabela a seguir:

Tabela 7 - Comparação entre as curvas ROC

Modelo	Modelo	Diferença (AUC)	Erro padrão	IC 95 % Lower	IC 95% Upper	P
SOFA	SOFA Lactato	0,11	0,05	0,014	0,197	0,02
SOFA Lactato	SOFA Lactato Pico cTnI	< 0,001	0,01	- 0,02	0,02	0,93
SOFA Lactato	SOFA Lactato Pico cTnI p99	0,028	0,02	-0,01	0,07	0,20

7 DISCUSSÃO

A elevação da troponina I na sepse é um fenômeno comum e a magnitude de elevação da troponina I na sepse, apesar de menor, tem um comportamento semelhante ao de uma população com síndrome coronariana (SCA) sem supradesnivelamento do segmento ST, sua elevação após 48 horas possui um baixo poder discriminatório para diferenciar o comportamento de elevação entre a sepse e SCA e não foi associada a mortalidade quando acrescido ao modelo com SOFA e lactato, não possuindo valor incremental ao SOFA como um marcador de disfunção orgânica na sepse.

A troponina cardíaca de admissão no grupo sepse foi detectável ao método em 60% dos pacientes, semelhante a literatura que mostra uma incidência de troponina detectável na sepse com frequências que variam de 31% a 60% (5)(6)(7)(44) e inferior a outros que chegam próximo a 80% , mostrando que a detecção da troponina é um evento comum na fase inicial da sepse.

O presente estudo traz a ideia da magnitude da elevação da troponina, por melhor representar a variação do marcador nas primeiras 48 horas de evolução, fato incomum na maioria dos estudos do tema na literatura. A mediana do pico de troponina I no grupo sepse foi de 0,180 ng/dL (II 0,015 – 0,70), acima de 0,012 ng/dL na grande maioria dos pacientes e semelhante ao grupo de síndrome coronariana aguda (0,182 ng/dL, mostrando o quanto a elevação da troponina na fase inicial da sepse é fenômeno frequente. Entretanto, quando utilizamos o percentil 99º do pico da troponina, o grupo SCA tem uma mediana cerca de 30% maior que o grupo sepse 0,573 ng/dL (IIQ 0,111 – 3,64) x 0,385 ng/dL (IIQ 0,175 – 1,2), respectivamente, fato esperado pelo grau de lesão miocárdica no grupo SCA, apesar de não haver diferença entre os grupos. A capacidade discriminatória do pico de troponina I para diferenciar o comportamento do pico da troponina entre os dois grupos foi baixa, com área sob a curva próximo de 50% (AUC) = 0,548 (95% IC = 0,49 – 0,61), e ponto de corte do pico de troponina I de 1,2 ng/dL, o ponto com melhor sensibilidade 32 % e especificidade 84%.

A mortalidade da sepse na nossa população chegou a 31%, sendo inferior a estudos brasileiros, principalmente o estudo de Flávia Machado, o SPREAD (32), que chegou a uma mortalidade superior a 50%, mas com valores superiores ao centro australianos que conseguiram uma redução acima de 10% de mortalidade em 10 anos de acompanhamento dos pacientes com

sepse, chegando a uma mortalidade em torno de 25% (56), demonstrado que o nosso centro de tratamento hospitalar consegue bons resultados na época das admissões dos pacientes.

O papel preditor do pico da troponina I (cTnI) foi testada neste estudo, com mediana do pico cTnI 6 vezes superior entre os pacientes que morreram durante o internamento 0,36 ng/dL (IIQ 0,18 – 0,91) x 0,06 ng/dL (IIQ 0,012 – 0,65) com $P < 0,01$. Juntamente com o pico da troponina I, o SOFA da admissão ($P = 0,00$) na UTI e lactato de admissão ($P = 0,00$) foram também associados a mortalidade na análise univariada. O pico da troponina I perde a capacidade preditora quando, ajustando para o SOFA e lactato, com $OR = 0,96$; $95\% \text{ IC} = 0,90 - 1,032$ e $P = 0,298$, realizada a regressão logística binomial. Apesar de perder o poder preditivo do pico da troponina I na análise multivariada, construímos o modelo probabilístico com as três variáveis associadas a mortalidade na univariada.

O SOFA ($AUC = 0,71$; $95\% \text{ IC} = 0,61 - 0,80$) na população do estudo teve um desempenho semelhante ao SOFA encontrado no 3 consenso de sepse, SOFA ($AUC = 0,74$; $95\% \text{ IC} = 0,73 - 0,76$) (29). O modelo composto apenas pelo pico cTnI ($AUC = 0,71$; $95\% \text{ IC} = 0,61 - 0,80$) teve um desempenho um pouco superior quando comparado à metanálise de Bessièrre que encontrou ($AUC = 0,68$; $95\% \text{ IC} = 0,63 - 0,71$) (23) e inferior ao trabalho de Andersson et al, que apesar de utilizar a troponina I de alta sensibilidade, mostrou um desempenho melhor ($AUC = 0,79$) (27). O modelo composto pelo escore SOFA + lactato + pico da troponina I apresentou área sob a curva ($AUC = 0,81$; $95\% \text{ IC} = 0,73 - 0,89$), não tendo valor incremental significativo ao modelo composto pelo escore SOFA + lactato, com $AUC = 0,82$; $95\% \text{ IC} = 0,73 - 0,88$, com $P = 0,93$.

A maioria dos trabalhos com troponina na sepse, além de utilizar a troponina de admissão, relaciona a mortalidade com trabalhos com análise univariada e em sua maioria utiliza a troponina de admissão. King et al, em 2005, mostram associação da troponina após 6 horas da admissão e mortalidade, perdendo o valor preditivo na multivariada, restando apenas o APACHE II como preditor (17). Rosjo et al, publicaram o estudo FINNSEPSIS (5), que mostrou um comportamento semelhante, utilizando a troponina de alta sensibilidade, sem papel prognóstico após ajuste de variáveis e sem valor incremental da troponina ao SAPS II, fato semelhante ao pico da troponina e ao SOFA no presente estudo.

Alta prevalência da troponina no presente estudo reforça que a ideia de que a elevação da troponina na fase inicial da sepse é um fato comum durante o curso da sepse no paciente crítico. O pico da troponina I, coletado até 48 horas da admissão na UTI, utilizando o grupo de síndrome coronariana aguda como grupo de comparação, traz uma inovação na resolução da interpretação durante a assistência dos pacientes com sepse, mostrando que a magnitude da elevação do pico troponina I se eleva tanto na sepse quanto no grupo de pacientes com síndrome coronariana aguda, com diferença entre as medianas dos dois grupos próximo de 30%, apesar de não haver diferença estatística e possuir baixo discriminatório. O pico da troponina está associado a mortalidade na nossa população em sua primeira análise, mas ajustando para o SOFA e lactato, o pico da troponina é incapaz de discriminar a mortalidade dos pacientes com sepse, reafirmando estudos, que na análise multifatorial a troponina I não é um fator independente de mortalidade e foi incapaz de incrementar o SOFA como um marcador de disfunção orgânica.

A utilização de exames que contribuem pouco ou até atrapalham na condução clínica dos paciente, vai de encontro a recomendações internacionais, conhecidas como o Choosing Wisely, apoiada pelo Colégio Americano de Cardiologia, que orienta médicos e pacientes, para evitar testes cardiológicos de estresse ou de imagem para pacientes de baixo risco ou assintomáticos (18). Utilizando os conceitos do Choosing Wisely, a solicitação de troponina em pacientes sépticos e sem sintomas de isquemia miocárdica deve ser desencorajada no curso dos pacientes com sepse.

Algumas limitações foram encontradas como interpretação de dados e coleta de exames. Uma das primeiras limitações refere-se a não ter excluído infarto agudo em todos os pacientes do grupo sepse e não ter utilizados métodos invasivos, sendo excluídos apenas pela ausência de sintomas anginosos ou equivalente e eletrocardiograma não sugestivo. Uma segunda limitação resulta da dificuldade de encontrar a descrição dos exames cardiológicos e solicitação de outros biomarcadores como o Pro-BNP pela equipe da UTI e de determinar o estado hemodinâmico e exata temporalidade entre outros exames, como a creatinina, na coleta das troponinas ao longo das 48 horas da admissão. Uma limitação adicional é por tratar-se de um estudo unicêntrico e observacional.

A magnitude do pico da troponina nas primeiras 48 horas da admissão dos pacientes sépticos é fenômeno comum e tem baixo poder discriminatório em diferenciar pacientes cuja elevação possui um significado clínico relevante e apesar de um poder semelhante ao SOFA na análise

inicial perde sua capacidade preditora quando ajustado para o SOFA e lactato e não foi capaz de incrementar o SOFA como um reflexo de disfunção orgânica. A utilização da troponina no curso da sepse é esperada e na ausência de sintomas sugestivos de isquemia, tem valor limitado na condução clínica e prognóstica, devendo ser evitada em cenários sem um fator aterosclerótico conhecido, até que estudos prospectivos sejam realizados.

REFERÊNCIAS

1. Lim W, Whitlock R, Khera V, Devereaux PJ, Tkaczyk A, Heels-Ansdell D, et al. Etiology of troponin elevation in critically ill patients. *J Crit Care* [Internet]. 2010;25(2):322–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2009.07.002>
2. Gundre P, Kleyn M, Kulbak G, Kupfer Y, Tessler S. Elevated Troponin Cs in Intensive Care Units - A Nationwide Survey of Critical Care Physicians. *Chest* [Internet]. 2011;140(4):1013A. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.1118825>
3. Weisel RD, Vito L, Dennis RC, Valeri CR, Hechtman HB. Myocardial depression during sepsis. *Am J Surg*. 1977;133(4):512–21.
4. Parker MM, Suffredini AF, Natanson C, Ognibene FP, Shelhamer JH, Parrillo JE. Responses of left ventricular function in survivors and nonsurvivors of septic shock. *J Crit Care*. 1989;4(1):19–25.
5. Guest T. Myocardial Injury in Critically Ill Patients A Frequently Unrecognized Complication. *JAMA*. 1995;273(24):1945–9.
6. Fernandes CJ, Akamine N, Knobel E. Cardiac troponin: A new serum marker of myocardial injury in sepsis. *Intensive Care Med*. 1999;25(10):1165–8.
7. Brenna S, Prencipe L, Marocchi A. Myocardial necrosis in ICU patients with acute non-cardiac disease: a prospective study. *Intensive Care Med*. 2000;26:31–7.
8. Ver Elst KM, Spapen HD, Nguyen DN, Garbar C, Huyghens LP, Gorus FK. Cardiac troponins I and T are biological markers of left ventricular dysfunction in septic shock. *Clin Chem*. 2000;46(5):650–7.
9. Thiru Y, Pathan N, Bignall S, Habibi P, Levin M. A myocardial cytotoxic process is involved in the cardiac dysfunction of meningococcal septic shock. *Crit Care Med*. 2000;28(8):2979–83.
10. Parker MM, Shelhamer JH, Bacharach SL, Green M V., Natanson C, Frederick TM, et al. Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. *Ann Intern Med*. 1984;100(4):483–90.
11. Vieillard-Baron A, Schmitt J-M, Beauchet A, Augarde R, Prin S, Page B, et al. Early Preload Adaptation in Septic Shock? A Transesophageal Echocardiographic Study [Internet]. Vol. 94, *Anesthesiology*. 2001. Available from: www.anesthesiology.org.
12. Brown CS. Cardiac troponin - see ya later C! *CHEST J*. 1997;2(4).
13. Wu AHB. Increased troponin in patients with sepsis and septic shock: Myocardial necrosis or reversible myocardial depression? *Intensive Care Med*. 2001;27(6):959–61.
14. Ellrodt AG, Riedinger MS, Kimchi A, Berman DS, Maddahi J, Swan HJC, et al. Left ventricular performance in septic shock: Reversible segmental and global abnormalities.

- Am Heart J. 1985;110(2):402–9.
15. Ammann P, Fehr T, Minder E, Günter C, Bertel O. Elevation of troponin I in sepsis and septic shock. *Intensive Care Med.* 2001;27(6):965–9.
 16. Jardin F, Fourme T, Page B, Loubières Y, Vieillard-Baron A, Beauchet A, et al. Persistent preload defect in severe sepsis despite fluid loading: A longitudinal echocardiographic study in patients with septic shock. *Chest.* 1999;116(5):1354–9.
 17. Bouhemad B, Nicolas-Robin A, Arbelot C, Arthaud M, Féger F, Rouby JJ. Acute left ventricular dilatation and shock-induced myocardial dysfunction. *Crit Care Med.* 2009;37(2):441–7.
 18. Vieillard-Baron A. Septic cardiomyopathy. *Ann Intensive Care* [Internet]. 2011;1(1):1–7. Available from: <http://www.annalsofintensivecare.com/content/1/1/6>
 19. King DA, Codish S, Novack V, Barski L, Almog Y. The role of cardiac troponin I as a prognosticator in critically ill medical patients: a prospective observational cohort study. *Crit Care.* 2005;9(4):390–5.
 20. Turley AJ, Gedney JA. Role of cardiac troponin as a prognosticator in critically ill patients. *Crit Care* [Internet]. 2005;9(6):E30. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16356217
 21. Lim W, Qushmaq I, Devereaux PJ, Heels-Ansdell D, Lauzier F, Ismaila AS, et al. Elevated cardiac troponin measurements in critically ill patients. *Arch Intern Med.* 2006;166(22):2446–54.
 22. Røsjø H, Varpula M, Hagve TA, Karlsson S, Ruokonen E, Pettilä V, et al. Circulating high sensitivity troponin T in severe sepsis and septic shock: Distribution, associated factors, and relation to outcome. *Intensive Care Med.* 2011;37(1):77–85.
 23. Bessièrè F, Khenifer S, Dubourg J, Durieu I, Lega JC. Prognostic value of troponins in sepsis: a meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2013;39(7):1181–9.
 24. Vallabhajosyula S, Sakhuja A, Geske JB, Kumar M, Poterucha JT, Kashyap R, et al. Role of admission troponin-T and serial troponin-T testing in predicting outcomes in severe sepsis and septic shock. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(9):1–10.
 25. Docherty AB, Sim M, Oliveira J, Adlam M, Ostermann M, Walsh TS, et al. Early troponin I in critical illness and its association with hospital mortality: A cohort study. *Crit Care.* 2017;21(1):4–13.
 26. Allou N, Brulliard C, Valance D, Esteve JB, Martinet O, Corradi L, et al. Obstructive coronary artery disease in patients hospitalized for severe sepsis or septic shock with concomitant acute myocardial infarction. *J Crit Care* [Internet]. 2016;32:159–64. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2015.12.014>

27. Andersson P, Frigyesi A. High-sensitivity troponin T is an important independent predictor in addition to the Simplified Acute Physiology Score for short-term ICU mortality, particularly in patients with sepsis. *J Crit Care* [Internet]. 2019;53:218–22. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2019.06.018>
28. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest*. 1992;101(6):1644–55.
29. Singer M, Deutschman CS, Seymour C, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA - J Am Med Assoc*. 2016;315(8):801–10.
30. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Opal SM, Vincent J, Co-chair GR, et al. 2001 SCCM / ESICM / ACCP / ATS / SIS International Sepsis Definitions Conference. 2003;530–8.
31. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis. *Jama* [Internet]. 2016;315(8):762. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2016.0288>
32. Machado FR, Cavalcanti AB, Bozza FA, Ferreira EM, Angotti Carrara FS, Sousa JL, et al. The epidemiology of sepsis in Brazilian intensive care units (the Sepsis PREvalence Assessment Database, SPREAD): An observational study. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(11):1180–9.
33. Kaukonen K-M, Bailey M, Pilcher D, Cooper DJ, Bellomo R. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *N Engl J Med* [Internet]. 2015;372(17):1629–38. Available from: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1415236> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25776936>
34. Grocott-Mason RM, Shah AM. Cardiac dysfunction in sepsis: New theories and clinical implications. *Intensive Care Med*. 1998;24(4):286–95.
35. Dhainaut JF, Huyghebaert MF, Monsallier JF, Lefevre G, Dall’Ava-Santucci J, Brunet F, et al. Coronary hemodynamics and myocardial metabolism of lactate, free fatty acids, glucose, and ketones in patients with septic shock. *Circulation*. 1987;75(3):533–41.
36. Cunnion RE, Schaer GL, Parker MM, Natanson C, Parrillo JE. The coronary circulation in human septic shock. *Circulation*. 1986;73(4):637–44.
37. Hinshaw LB. Sepsis/septic shock: Participation of the microcirculation: An abbreviated review. *Crit Care Med* [Internet]. 1996;24(6). Available from: https://journals.lww.com/ccmjournal/Fulltext/1996/06000/Sepsis_septic_shock__Participation_of_the.31.aspx
38. Sakr Y, Dubois MJ, De Backer D, Creteur J, Vincent JL. Persistent-microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock. *Crit Care Med*. 2004;32(9):1825–31.

39. Vasques-Nóvoa F, Laundos TL, Madureira A, Bettencourt N, Nunes JPL, Carneiro F et al. Myocardial Edema: An Overlooked Mechanism of Septic Cardiomyopathy? *Shock*. 2019;(321).
40. Lv X, Wang H. Pathophysiology of sepsis-induced myocardial dysfunction. *Mil Med Res* [Internet]. 2016;3(1):1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s40779-016-0099-9>
41. Hobai IA, Morse JC, Siwik DA CW. LPS and cytokines inhibit rat cardiomyocyte contractility in vitro. *Bone* [Internet]. 2008;23(1):1–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3624763/pdf/nihms412728.pdf>
42. Vincent JL, Bakker J, Marecaux G, Schandene L, Kahn RJ, Dupont E. Administration of anti-TNF antibody improves left ventricular function in septic shock patients; Results of a pilot study. *Chest*. 1992;101(3):810–5.
43. Landesberg G, Levin PD, Gilon D, Goodman S, Georgieva M, Weissman C, et al. Myocardial Dysfunction in Severe Sepsis and Septic Shock: No Correlation With Inflammatory Cytokines in Real-life Clinical Setting. *Chest* [Internet]. 2015;148(1):93–102. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25591166>
44. Ver Elst KM, Spapen HD, Nguyen DN, Garbar C, Huyghens LP, Gorus FK. Cardiac Troponins I and T Are Biological Markers of Left Ventricular Dysfunction in Septic Shock. *Clin Chem*. 2000;46(5):650–7.
45. Agewall S, Giannitsis E, Jernberg T, Katus H. Troponin elevation in coronary vs. non-coronary disease. *Eur Heart J*. 2011;32(4):404–11.
46. Turner A, Tsamitros M, Bellomo R. Myocardial cell injury in septic shock. *Crit Care Med*. 1999 Oct 1;27:1775–80.
47. Agewall S, Giannitsis E, Jernberg T, Katus H. Troponin elevation in coronary vs. non-coronary disease. *Eur Heart J*. 2011;32(4):404–11.
48. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). Vol. 138, *Circulation*. 2018. 618–651 p.
49. Fridén V, Starnberg K, Muslimovic A, Ricksten SE, Bjurman C, Forsgard N, et al. Clearance of cardiac troponin T with and without kidney function. *Clin Biochem* [Internet]. 2017;50(9):468–74. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2017.02.007>
50. Januzzi JL, Filippatos G, Nieminen M, Gheorghiade M. Troponin elevation in patients with heart failure: On behalf of the third Universal Definition of Myocardial Infarction Global Task Force: Heart Failure Section. *Eur Heart J*. 2012;33(18):2265–71.
51. Twerenbold R, Wildi K, Jaeger C, Gimenez MR, Reiter M, Reichlin T, et al. Optimal cutoff levels of more sensitive cardiac troponin assays for the early diagnosis of

- myocardial infarction in patients with renal dysfunction. *Circulation*. 2015;131(23):2041–50.
52. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent st-segment elevation: Task force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of . *Eur Heart J*. 2016;37(3):267–315.
 53. Huang HL, Zhu S, Wang WQ, Nie X, Shi YY, He Y, et al. Diagnosis of acute myocardial infarction in hemodialysis patients with high-sensitivity cardiac troponin T assay. *Arch Pathol Lab Med*. 2016;140(1):75–80.
 54. De Almeida Thiengo D, Strogoff-De-Matos JP, Lugon JR, Graciano ML. Troponin i at admission in the intensive care unit predicts the need of dialysis in septic patients. *BMC Nephrol*. 2018;19(1):1–7.
 55. Ortho Clinical Diagnostics. Reference Documents: VITROS ECi/ECiQ Immunodiagnostic System - Quick Solutions Packet. Ortho Clin Diagnostics. 2009;1130-a.
 56. Kaukonen K-M, Bailey M, Pilcher D, Cooper DJ, Bellomo R. Systemic Inflammatory Response Syndrome Criteria in Defining Severe Sepsis. *N Engl J Med*. 2015;372(17):1629–38.
 57. American College of Cardiology. Five Things Physicians and Patients Should Question. *J Am Coll Cardiol*. 2014;

ANEXO

Anexo A – Parecer Consubstanciado do CEP

HOSPITAL SÃO
RAFAEL/MONTE TABOR-BA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Marcadores prognósticos na SEPSE

Pesquisador: MAURICIO BRITO TEIXEIRA

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 71553417.2.0000.0048

Instituição Proponente: Hospital São Rafael/Monte Tabor-BA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.200.054

Apresentação do Projeto:

Sepse corresponde a uma condição em que os produtos da infecção, associados a uma desregulação do sistema imune do hospedeiro, ocasionam a liberação de mediadores que provocam uma resposta deletéria ao organismo, podendo levar a choque, falência de órgãos e a morte. Na conferência para revisão dos termos sobre Sepse, em 2015, os especialistas procuraram atualizar as definições pré-existentes levando em consideração a diferenciação entre sepse e uma infecção não complicada. Assim, Sepse passou a não consistir apenas em uma resposta inflamatória sistêmica do hospedeiro a uma infecção, mas sim, uma resposta inflamatória não resolutiva com disfunção orgânica, potencialmente fatal. A falta de um parâmetro “padrão ouro” para o diagnóstico de sepse foi reconhecida, junto com a necessidade de fornecer critérios simples, de baixo custo, que incluíssem a infecção, resposta imunológica e disfunção orgânica. A disfunção orgânica e sua gravidade pode ser avaliada por vários sistemas de pontuação que relacionam aspectos clínicos, laboratoriais e intervenções terapêuticas. O escore predominante em unidade de terapia intensiva para o cuidado de pacientes sépticos é o SOFA (Sequential Organ Function Assessment), esse porém, não possui caráter diagnóstico. Um novo modelo clínico, qSOFA (quick Sequential Organ Function Assessment), com critérios simples para a identificação rápida de pacientes com suspeita de sepse à beira de leito foi desenvolvido, com valor preditivo para a mortalidade hospitalar maior

Endereço: Av. São Rafael 2152, 6º andar

Bairro: São Marcos

CEP: 41.256-900

UF: BA

Município: SALVADOR

Telefone: (71)3281-6484

Fax: (71)3281-6855

E-mail: cep@hsr.com.br

HOSPITAL SÃO RAFAEL/MONTE TABOR-BA



Continuação do Parecer: 2.200.054

que SOFA e SIRS, fora da UTI, porém mais útil como preditor de mortalidade apenas em relação a SIRS e não à Sepse. Com a atualização recente dos critérios diagnósticos e a reduzida quantidade de estudos comparativos entre os parâmetros SIRS e qSOFA, é relevante a análise comparativa para demonstrar se realmente há uma maior especificidade no diagnóstico de sepse pelo qSOFA, assim como, análise do prognóstico do paciente a partir de cada um dos critérios.

A partir dessa justificativa os autores propõe, como hipótese de pesquisa, A combinação de biomarcadores como PCR, lactato e Base Excess com características clínicas do qSOFA para definir um bom marcador prognóstico em pacientes no momento do diagnóstico da sepse. Para isso será desenvolvido um estudo epidemiológico de corte transversal, retrospectivo onde serão avaliados prontuários de aproximadamente 8000 pacientes assistidos entre os anos de 2008 e 2016 no Hospital São Rafael (Salvador, BA), usando como critério de inclusão os casos em que houve "alerta sepse", ou seja pacientes com suspeita de sepse que, por critérios institucionais, foram acompanhados em um protocolo de investigação e assistência específica para essa condição. Serão avaliados dados sócio-demográficos, epidemiológicos, laboratoriais, dados relativos ao tratamento instituído, tempo de internamento hospitalar e na UTI, mortalidade, troponina I, PCR quantitativo, hemocultura, hemograma completo, ureia, creatinina, sódio, potássio, sumário de urina, TTPA, tempo de protrombina, gasometria arterial (incluindo lactato e Base Excess), oximetria de pulso e procalcitonina, uso de antibiótico, uso de droga vasoativa entre outros. Segundo os autores serão excluídos da pesquisa os pacientes com prontuários incompletos ou crianças

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar marcadores de prognóstico da sepse; o perfil epidemiológico da SEPSE em um hospital de Salvador; Avaliar lactato e Base Excess como preditores de mortalidade em pacientes sépticos; Comparar o SIRS e o qSOFA como critério prognóstico na sepse; Comparar o prognóstico da sepse nos idosos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os autores não descrevem risco, exceto a possibilidade do extravio de dados de prontuário. Não relatam benefício direto aos pacientes envolvidos na pesquisa, mas apontam a possibilidade de fortalecer o uso de novos marcadores prognósticos na Sepse

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa de desenho claro e coerente com os objetivos que deseja atingir, Trata-se de tema relevante e provavelmente a casuística é expressiva. Não há riscos para os pacientes envolvidos, já

Endereço: Av. São Rafael 2152, 6º andar
Bairro: São Marcos **CEP:** 41.256-900
UF: BA **Município:** SALVADOR
Telefone: (71)3281-6484 **Fax:** (71)3281-6855 **E-mail:** cep@hsr.com.br

HOSPITAL SÃO
RAFAEL/MONTE TABOR-BA



Continuação do Parecer: 2.200.054

que a pesquisa prevê análise de dados de prontuário retrospectivamente.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os autores solicitam dispensa do TCLE e justificam a análise de dados retrospectivamente em prontuários, sem necessidade de contato com os pacientes. Além disso há o termo de confidencialidade devidamente assinado pelos pesquisadores, bem como autorização da instituição para a realização do estudo. O cronograma está atualizado.

Recomendações:

Não Há

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não Há

Considerações Finais a critério do CEP:

O CEP aprova o Parecer do Relator.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_899018.pdf	20/07/2017 05:32:00		Aceito
Outros	Fichadecadastramento.pdf	20/07/2017 05:08:21	MAURICIO BRITO TEIXEIRA	Aceito
Outros	Termodecompromissoparautilizaçãodedados.pdf	20/07/2017 05:05:47	MAURICIO BRITO TEIXEIRA	Aceito
Outros	CVDrJoao.pdf	20/07/2017 05:03:53	MAURICIO BRITO TEIXEIRA	Aceito
Outros	CVMauricio.pdf	20/07/2017 05:03:08	MAURICIO BRITO TEIXEIRA	Aceito
Outros	CVDrPaulo.pdf	20/07/2017 05:02:32	MAURICIO BRITO TEIXEIRA	Aceito
Outros	CVRogério.pdf	20/07/2017 04:58:15	MAURICIO BRITO TEIXEIRA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracaodopesquisadorparticipante.pdf	20/07/2017 04:45:25	MAURICIO BRITO TEIXEIRA	Aceito
Outros	Revisaoaspectoseticos.pdf	20/07/2017 04:44:47	MAURICIO BRITO TEIXEIRA	Aceito

Endereço: Av. São Rafael 2152, 6º andar
Bairro: São Marcos **CEP:** 41.256-900
UF: BA **Município:** SALVADOR
Telefone: (71)3281-6484 **Fax:** (71)3281-6855 **E-mail:** cep@hsr.com.br

HOSPITAL SÃO
RAFAEL/MONTE TABOR-BA



Continuação do Parecer: 2.200.054

Declaração do Patrocinador	Termodecoberturadecustos.pdf	20/07/2017 04:40:38	MAURICIO BRITO TEIXEIRA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetodePesquisaHSR.docx	20/07/2017 04:37:51	MAURICIO BRITO TEIXEIRA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	JustificativadispenstaTCLE.pdf	20/07/2017 04:33:32	MAURICIO BRITO TEIXEIRA	Aceito
Folha de Rosto	Folhaderosto.pdf	20/07/2017 04:33:02	MAURICIO BRITO TEIXEIRA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SALVADOR, 03 de Agosto de 2017

Assinado por:
Regina Maria Pereira Oliveira
(Coordenador)

Endereço: Av. São Rafael 2152, 6º andar
Bairro: São Marcos **CEP:** 41.256-900
UF: BA **Município:** SALVADOR
Telefone: (71)3281-6484 **Fax:** (71)3281-6855 **E-mail:** cep@hsr.com.br