



BAHIANA
ESCOLA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

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

**PREVALÊNCIA DA SÍNDROME DA RESPOSTA INFLAMATÓRIA SISTÊMICA
EM PORTADORES DE INFECÇÃO ODONTOGÊNICA
NO HOSPITAL GERAL ROBERTO SANTOS**

ADRIANO SILVA PEREZ

SALVADOR

2013

Ficha Catalográfica elaborada pela

Biblioteca Central da EBMSP

P438 Perez, Adriano Silva

Prevalência da síndrome da resposta inflamatória sistêmica
em
portadores de infecção odontogênica no Hospital Geral
Roberto Santos./
Adriano Silva Perez. – Salvador. 2013.

56f. il.

Dissertação (Mestrado) apresentada á Escola Bahiana de
Medicina e
Saúde Pública. Programa de Programa de Pós - graduação em
Odontologia,
área de concentração Estomatologia.

Orientador: Prof. Dr. Antônio MárcioTeixeira Marchionni

Inclui bibliografia

1. Inflamação. 2.Síndrome de resposta inflamatória sistêmica.
3. Infecção.
I. Título.

CDU: 616.31

ADRIANO SILVA PEREZ

**PREVALÊNCIA DA SÍNDROME DA RESPOSTA INFLAMATÓRIA SISTÊMICA
EM PORTADORES DE INFECÇÃO ODONTOGÊNICA
NO HOSPITAL GERAL ROBERTO SANTOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Odontologia da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Odontologia, área de concentração Estomatologia.

**Orientador: Prof. Dr. Antônio Márcio
Teixeira Marchionni**

SALVADOR

2013

ADRIANO SILVA PEREZ

**PREVALÊNCIA DA SÍNDROME DA RESPOSTA INFLAMATÓRIA SISTÊMICA
EM PORTADORES DE INFECÇÃO ODONTOGÊNICA
NO HOSPITAL GERAL ROBERTO SANTOS**

Comissão Julgadora

Membros titulares

Prof. Dr. Fernando Bastos Pereira Júnior
Doutor em Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Faciais
Professor Adjunto da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

Prof. Dr. Sandro Bittencourt Sousa
Doutor em Periodontia
Professor Adjunto da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

Profa. Dra. Sandra de Cássia Santana Sardinha
Doutora em Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Faciais
Professora Adjunto da Universidade Federal da Bahia

**SALVADOR
2013**

“Seja lá o que você saiba fazer, ou sonhar que sabe, comece a fazê-lo. Existe poder e mágica na audácia”.

Johann Wolfgang von Goethe

Dedico esta dissertação de mestrado à meu pai (saúde eterna), inspiração de vida; e à minha mãe, por seu amor incondicional.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Deus, que sempre me dá paz e coragem em minha caminhada pela vida.

Agradeço aos meus pais, pela dedicação abdicada, pelos valores que me talharam como ser humano, e pela presença amiga em todos os meus passos.

À minha esposa, meu grande e eterno amor, por estar sempre ao meu lado, pelo carinho, compreensão e paciência.

Às minhas filhas, mais que amadas, com quem o meu cansaço e preocupações se dissipam, e que me enchem de alegria.

Ao Prof. Dr. Antônio Márcio Teixeira Marchionni, por ser um amigo, antes que orientador.

Aos professores do curso de mestrado, que pronta e diligentemente dividiram seus conhecimentos, enriquecendo minha formação.

Aos meus colegas de mestrado pelos momentos partilhados nesses anos de convivência.

Aos residentes, que muito contribuíram com a coleta dos dados.

À Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública e ao Hospital Geral Roberto Santos, que possibilitaram a realização deste projeto.

INSTITUIÇÕES ENVOLVIDAS

ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA (EBMSP)

HOSPITAL GERAL ROBERTO SANTOS (HGRS)

LISTA ABREVIATURAS E SIGLAS

ACCP: American College of Chest Physicians
ADM: Adrenomodulina
bpm: Batimentos por minuto
°C: Grau Celsius
CD: Cluster of differentiation (grupamento de diferenciação)
CEP: Comitê de Ética em Pesquisa
CONEP: Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
dL: Decilitro
DP: Desvio padrão
EBMSP: Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública
ELAM: Endothelium leucocyte adhesion molecule (molécula endotelial de adesão do leucócito)
FiO₂: Fração inspirada de oxigênio
h: Hora
HGRS: Hospital Geral Roberto Santos
IL: Interleucina
INR: International normalized ratio (índice internacional normalizado)
KTTTP: Tempo de tromboplastina parcial ativada
L: Litro
M: Mol
mg: Miligrama
MIP:
mL: Mililitro
mm³: Milímetros cúbicos
mmHg: Milímetros de mercúrio
mmol: Milimol
PA: Pressão arterial
PaCO₂: Pressão parcial de dióxido de carbono
PAM: Pressão arterial média
PaO₂: Pressão parcial de oxigênio
PAs: Pressão arterial sistólica
PCR: Proteína C reativa
PCT: Procalcitonina
pH: Potencial de hidrogênio
PIRO: P – predisposition (predisposição); I – infection (infecção); R – inflammatory response (resposta inflamatória); O – organ dysfunction (disfunção orgânica)
s: Segundo
SCCM: Society of Critical Care Medicine
SDMO: Síndrome da disfunção múltipla de órgãos
SRAC: Síndrome da resposta anti-inflamatória compensatória
SRIS: Síndrome da resposta inflamatória sistêmica
TNF: Tumor necrosis fator (fator de necrose tumoral)
UTI: Unidade de Terapia Intensiva

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO.....	10
1. INTRODUÇÃO.....	11
MANUSCRITO I.....	13
RESUMO.....	14
ABSTRACT.....	15
2. INTRODUÇÃO.....	16
3. REVISÃO DISCUTIDA DA LITERATURA.....	16
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	25
REFERÊNCIAS.....	27
MANUSCRITO II.....	31
RESUMO.....	32
ABSTRACT.....	33
5. INTRODUÇÃO.....	34
6. METODOLOGIA.....	36
6.1. Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa.....	36
6.2. Seleção de Pacientes e Coleta de Dados.....	36
6.3. Dados Coletados.....	39
6.4. Análise Estatística.....	39
7. RESULTADOS.....	39
8. DISCUSSÃO.....	44
9. CONCLUSÃO.....	47
REFERÊNCIAS.....	49
ANEXOS.....	52

APRESENTAÇÃO

Este trabalho consiste em uma dissertação de mestrado, com área de concentração em Estomatologia, apresentado ao programa de pós-graduação em odontologia da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. O trabalho está dividido em duas partes. A primeira é uma revisão da literatura sobre o tema proposto, sob a forma de Manuscrito I, intitulado: Síndrome da resposta inflamatória sistêmica - revisão da literatura. A segunda parte do trabalho consiste em um estudo epidemiológico, sob a forma de Manuscrito II, intitulado: Prevalência da síndrome da resposta inflamatória sistêmica em portadores de infecção odontogênica no Hospital Geral Roberto Santos. Trata-se de um estudo epidemiológico inédito no Estado da Bahia, do tipo prevalência, cujo objetivo é verificar a taxa de ocorrência da síndrome da resposta inflamatória sistêmica associada à infecção odontogênica, e sua relação com idade, gênero, raça, presença de comorbidades e uso de anti-inflamatórios e antibióticos, em indivíduos atendidos no Hospital Geral Roberto Santos.

1. INTRODUÇÃO

A resposta inflamatória constitui uma reação de defesa natural do organismo contra invasores e injúrias de etiologia diversa, que podem ser de natureza física, química ou biológica^{4R}. Esta reação de defesa compreende uma complexa e vasta rede de substâncias e células que interagem de forma sincrônica, orquestradas pelo sistema imunológico, com o objetivo de neutralizar e/ou eliminar o agente agressor, limitar e reparar os danos infligidos ao organismo, restaurando, até onde possível, a homeostase e a função^{2R}.

Esta resposta apresenta dois momentos distintos que atuam em equilíbrio e sincronia. Inicialmente, ocorre a produção e liberação de substâncias pró-inflamatórias. Paralelamente, substâncias anti-inflamatórias são sintetizadas e liberadas na mesma medida, em uma ação contrarregulatória^{17R}.

Entretanto, por circunstâncias ainda pouco compreendidas, a resposta pró-inflamatória pode se desregular tornando-se exagerada e desproporcional à injúria sofrida. Esta resposta anormal e amplificada, traduzida como uma hiper-reatividade do sistema imunológico, é conhecida como síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS)^{5R}.

A SRIS constitui o fundamento fisiopatológico de muitas condições e doenças, e pode ser de origem infecciosa, como bactérias, vírus e fungos, ou não infecciosa, como pancreatite, queimaduras, trauma (incluindo cirurgias), dentre outras. A SRIS de origem infecciosa é definida como sepse^{3R,2P}.

A presença da SRIS ou de sepse representa, por si só, estados patológicos preocupantes. Porém, ambas variam consideravelmente no grau de severidade, e diversos fatores podem interferir na sua progressão ou controle^{15R,7P}. Um fator capital no tratamento e evolução de ambas as condições, no entanto, é o reconhecimento precoce^{33R,17P}.

As infecções com origem nos tecidos dentários e anexos incitam uma resposta inflamatória, geralmente de natureza localizada e autolimitada^{11P}. Entretanto, as infecções odontogênicas podem exibir caráter mais agressivo, difundindo-se pela região cervicofacial, e mais além por meio da corrente circulatória, quando se disseminam por todo o organismo, provocando uma

resposta inflamatória sistêmica intensa. Tais processos infecciosos, não raro, tornam-se descontrolados e comprometem todo o organismo, com risco à vida^{13P}.

Os trabalhos na literatura mundial direcionados à investigação das relações entre a SRIS e as infecções odontogênicas são escassos^{1P}. Existe uma enorme lacuna criada pela falta de informações sobre sua prevalência e características clínicas. Urge a necessidade de estudos sobre este tema, imprescindíveis na criação de melhores protocolos de atendimento, tratamentos mais eficientes, bem como para o direcionamento adequado de ações de saúde de grande alcance.

No Brasil, tais estudos são ainda mais raros, apesar de absolutamente necessários, pois são capazes de determinar o perfil da condição dentro de uma região específica, fornecer dados particulares ao grupo populacional estudado e, desta forma, podem contribuir para a adoção de políticas de saúde pública direcionadas e a organização de protocolos que melhorem o atendimento da população. Diante disso, esta dissertação se justifica pela relevância do tema.

O objetivo do manuscrito I foi fazer uma revisão da literatura sobre a síndrome da resposta inflamatória sistêmica. O manuscrito II teve por objetivo determinar, por meio de um estudo de prevalência, a taxa de ocorrência da síndrome da resposta inflamatória sistêmica associada à infecção odontogênica em indivíduos atendidos no Hospital Geral Roberto Santos, uma das instituições de referência da rede pública de saúde no Estado da Bahia para receber pacientes com condições infecciosas ou inflamatórias sistêmicas graves. Ainda, pretende investigar sua relação com idade, gênero, raça, presença de comorbidades e uso de anti-inflamatórios e antibióticos.

R: referente a citações das referências do manuscrito 1

P: referente a citações das referências do manuscrito 2

MANUSCRITO I

**SÍNDROME DA RESPOSTA INFLAMATÓRIA SISTÊMICA:
REVISÃO DA LITERATURA**

RESUMO

A resposta inflamatória é uma reação de defesa natural do organismo frente a agressões externas, constituindo ferramenta essencial à sobrevivência. Ela é a responsável pela proteção e reestruturação dos diversos tecidos e órgãos que sofrem injúria e, em última instância, pela manutenção da homeostase. Agentes químicos, físicos ou biológicos podem desencadear a reação inflamatória, cuja função visa a neutralização e/ou eliminação destes, limitando seu efeito lesivo e possibilitando a recuperação estrutural e funcional do tecido ou órgão afetado. Entretanto, por razões ainda desconhecidas, o organismo pode desenvolver uma resposta inflamatória desproporcional à injúria sofrida, onde algumas das ações inerentes ao processo são amplificadas muitas vezes. Esta reação é uma condição clínica conhecida como síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS). Embora tenham sido definidos parâmetros para seu diagnóstico, este nem sempre é óbvio ou fácil, sendo muitas vezes despercebida em seus estágios iniciais, o que permite sua progressão para condições bem mais complexas, de maiores morbidade e mortalidade. Desta forma, o diagnóstico precoce da SRIS é de fundamental importância, a fim de permitir um maior controle e reduzir riscos à saúde dos pacientes. O objetivo deste trabalho é fazer uma revisão da literatura a respeito da SRIS, abordando as características gerais de sua fisiopatologia, sua relação com infecção, e os métodos para seu diagnóstico.

Palavras-chave: inflamação; síndrome de resposta inflamatória sistêmica; infecção; sepse.

ABSTRACT

The inflammatory response is a natural body defense reaction to injury, representing a fundamental survival tool. It's responsible for protecting and healing injured tissues and organs, and the maintenance of homeostasis in last instance. Chemical, physical or biological agents may trigger the inflammatory reaction that works towards neutralizing and/or eliminating these same agents, restraining their hazardous effects and making it possible the functional and structural repair of the injured tissue or organ. However, due to still unclear reasons, the body may develop a disproportional inflammatory response to injury amplifying some of its inherent actions in many times. This reaction is a known clinical condition named systemic inflammatory response syndrome (SIRS). Although diagnostic parameters have defined, its diagnosis not always becomes obvious and may be easily overlooked in its initial stages, which leads to progress into much more aggressive and complex conditions, each of one of difficult control and enhanced morbidity. Hence, it's imperative to correctly diagnose SIRS promptly in order to provide better control and reduce further risks to patients' health. This work objects an updated review on SIRS, focusing its general features, association with infection and diagnostic tools.

Keywords: inflammation; systemic inflammatory response syndrome; infection; sepsis

2. INTRODUÇÃO

A resposta inflamatória é uma reação de defesa natural do organismo, constituindo-se em ferramenta essencial à sobrevivência, agindo na manutenção e restauração da integridade física e funcional dos diversos órgãos e tecidos que sofreram injúria por agentes agressores, sejam eles físicos, químicos ou biológicos (patogênicos ou não)¹. Geralmente, a resposta limita-se ao local da injúria, com menor envolvimento sistêmico. O agente agressor pode, porém, disseminar-se pela corrente circulatória, ou mesmo a injúria ser inicialmente grave e extensa, gerando uma resposta inflamatória sistêmica que tende a ser tanto mais intensa quanto maior for a extensão do dano ou quanto mais lesivo for o agente agressor^{2,3}. Entretanto, o organismo pode desenvolver uma reação sistêmica exacerbada, capaz de comprometer a função de diversos órgãos ou causar lesões destrutivas, muitas vezes impossíveis de regenerar, e letais⁴. Esta resposta é denominada de síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS). Suas causas e os estágios de seu desenvolvimento ainda não foram completamente esclarecidas, embora seja bem conhecido o impacto desastroso que pode exercer sobre a homeostase, com risco à vida do paciente. Por estar intimamente relacionada a quadros clínicos de alta gravidade e risco à vida, a perfeita compreensão de suas características e seu diagnóstico precoce se revestem de grande importância. O objetivo deste trabalho é fazer uma revisão da literatura a respeito da SRIS, abordando as características gerais de sua fisiopatologia, sua relação com infecção, e os métodos para seu diagnóstico.

3. REVISÃO DISCUTIDA DA LITERATURA

A SRIS caracteriza-se por um estado de hiper-reatividade do organismo onde as respostas fisiológicas do processo inflamatório encontram-se ampliadas muitas vezes⁵. Segundo Matsuda e Hattori⁴, a SRIS é essencialmente um fenômeno normal em resposta à invasão do organismo que, ocasionalmente, se expressa de forma hiper-reativa, e pode comprometer a função de sistemas orgânicos distintos levando à uma disfunção múltipla. Robertson e Coopersmith⁶ endossam essa opinião e relataram que a SRIS constitui uma resposta natural do organismo, altamente complexa, inespecífica, e que ocorre em indivíduos de qualquer idade, portadores de diferentes comorbidades e estados de doença.

Em contrapartida, Okazaki e Matsukawa⁵ afirmaram que a SRIS é patológica, auto-destrutiva sendo, às vezes, mais fatal que o fator desencadeante. Contrariamente, Lobo e Lobo⁷

relataram que estudos científicos sustentam a ideia de que a SRIS tende a não oferecer maiores complicações para seu controle, principalmente quando decorrem de causas não infecciosas.

A origem da SRIS é bastante diversa, podendo ser de natureza infecciosa ou não. Dentre as causas não infecciosas, as mais comuns são pancreatite, trauma, cirurgia, queimaduras, e disfunção respiratória^{1,8}. As causas infecciosas tem como principal agente causal as bactérias, embora também se observe vários casos onde vírus, fungos, ou parasitos são os agentes responsáveis³.

De modo geral, a inflamação é uma sequência bem regulada de eventos, onde se observa uma fase pró-inflamatória, que é compensada por outra anti-inflamatória posterior⁹. A SIRS corresponde a uma alteração descontrolada e intensa nas fases desta resposta orgânica natural.

Em 1996, Roger Bone e colegas propuseram que uma injúria severa produz uma resposta mediada por componentes pró e anti-inflamatórios, descrita em 3 estágios. No primeiro, após uma injúria sofrida, ocorre a produção local de citocinas com o objetivo de incitar uma resposta inflamatória, desta forma promovendo reparação da ferida e o recrutamento do sistema retículo-endotelial. No segundo estágio, pequenas quantidades de citocinas locais são liberadas dentro da corrente circulatória para tornar a resposta local mais eficiente. Isto leva à estimulação do fator de crescimento e o recrutamento de macrófagos e plaquetas. Esta fase de resposta aguda é tipicamente bem controlada por um decréscimo dos mediadores pró-inflamatórios e pela liberação de antagonistas endógenos, com o objetivo de estabelecer a homeostase. No terceiro e último estágio, caso a homeostasia não seja restaurada, uma reação sistêmica significativa acontece. A liberação de citocina leva à destruição dos tecidos, ao invés da protegê-los. Uma consequência disto é a ativação de numerosas cascatas humorais e a ativação do sistema retículo-endotelial, e a subsequente perda da integridade circulatória. Este processo leva à disfunção orgânica^{2,10}.

Em síntese, a SRIS é uma consequência da ativação do sistema imunológico, caracterizada pela presença de citocinas pró-inflamatórias e outros mediadores vasoativos na circulação, e a ativação concorrente de células do sistema imune no sangue, como neutrófilos e monócitos¹¹. Estes mediadores afetam uns aos outros e amplificam a resposta inflamatória, resultando numa reação desproporcional que conduz à SRIS⁵, e causam o colapso circulatório e

destruição endotelial generalizada, com aumento disseminado da permeabilidade vascular, causando trombose microvascular¹¹.

A SRIS, quando associada a um agente infeccioso, recebe a denominação de sepse¹². Este é um termo que serve especificamente para diferenciar uma doença de origem microbiana de uma síndrome clínica idêntica que pode surgir em diversas condições não microbianas, mas que apresentam essencialmente a mesma fisiopatologia¹³.

Entretanto, Carvalho e Trotta¹⁴ ressaltaram que o termo sepse deve ser aplicado somente quando a resposta sistêmica é clinicamente relevante, podendo manifestar-se por uma variedade de situações, de complexidade crescente, como sepse grave, choque séptico e síndrome da disfunção múltipla de órgãos. As observações de Lowry¹⁵ parecem corroborar esta posição, quando afirma que existe pouca evidência de uma resposta sistêmica em indivíduos que sofrem uma injúria menor ou discreta.

Extensas pesquisas nas ciências básicas tem investigado amplamente os elementos fisiopatológicos responsáveis pela SRIS. Embora estes mecanismos complexos não sejam completamente conhecidos, novas descobertas são realizadas a cada dia⁴.

Mais recentemente, à medida que tem se aprofundado o conhecimento sobre o papel do sistema imune na SRIS e, particularmente, na sepse, tem se tornado mais claro que estes processos representam, em verdade, mais uma resposta do organismo do que qualquer característica específica do microrganismo invasor em si³. Segundo Bozza *et al.*¹⁶, o conceito atual de sepse é que esta constitui uma consequência da resposta imune inata comprometida frente a uma infecção microbiana.

Há um aspecto fundamental no processo da SRIS que interfere diretamente na autorregulação do processo inflamatório e, assim, participa de forma ativa na sua fisiopatologia. É a chamada de síndrome da resposta anti-inflamatória compensatória (SRAC)¹⁷, que é imediatamente ativada paralelamente à inflamação, agindo como retroalimentação negativa^{5,11}.

O processo inflamatório compreende duas fases onde há a liberação de substâncias pró e anti-inflamatórias, respectivamente. As substâncias anti-inflamatórias atuam na localização e

prevenção da inflamação exacerbada. A perda deste controle entre ambas, que se dá em nível local, leva à inflamação sistêmica, com consequências potencialmente deletérias¹⁸.

O desequilíbrio entre estas duas respostas imunes parecem ser o responsável pela disfunção orgânica e a suscetibilidade à infecção aumentada e, portanto, pela evolução do paciente com inflamação sistêmica e sepse^{19,20}. Em acréscimo, a ativação da cascata inflamatória muitas vezes é autossustentável, e o bloqueio ou remoção do agente causal pode não evitar a evolução da resposta inflamatória⁸.

Os principais elementos envolvidos em ambos os processos são citocinas, principalmente as interleucinas (IL1, IL2, IL4, IL6, IL8, IL10, entre outras); ácido aracdônico; fator de necrose tumoral (TNF); fator de ativação de plaquetas; endorfinas; óxido nítrico; oxigênio reagente; fator tissular; fator inibidor da imigração de macrófagos; quimiocinas; metabólitos, proteínas da fase de contato e do sistema de coagulação, fatores do sistema complemento, proteínas de fase aguda, hormônios, dentre muitos outros^{19,21}. Fazem parte deste processo 3 tipos de leucócitos: os neutrófilos, os monócitos-macrófagos, e os linfócitos².

Estas substâncias levam a uma variedade de respostas, que incluem vasodilatação, maior expressão de moléculas de adesão, aumento da permeabilidade capilar, aumento da formação de coágulos, e fibrinólise diminuída. Ainda, leucócitos geram radicais livres que causam isquemia tecidual induzida²¹. Estas ações demonstram a íntima relação entre o processo inflamatório e o sistema vascular e as vias da coagulação. As respostas exageradas observadas na SRIS podem produzir profundos efeitos sobre o sistema cardiovascular, com o colapso circulatório, que leva à disfunção múltipla de órgãos⁹. Por fim, tais processos tem papel fundamental na evolução da doença.

Durante o curso descontrolado da inflamação observado na SRIS, ocorre edema endotelial secundário à resposta inflamatória na microcirculação, que aumenta a resistência hidráulica, comprometendo o fluxo sanguíneo na microcirculação e levando à diminuição da extração de oxigênio, causando hipóxia tecidual e metabolismo anaeróbico. Se perpetuados, estes eventos conduzem à destruição tecidual e disfunção de órgãos⁸. Também a produção de óxido nítrico, que se encontra aumentada em casos de SRIS e sepse, participa ativamente nesse processo comprometendo as propriedades autorregulatórias das células endoteliais. A disfunção microcirculatória resultante se caracteriza por alterações heterogêneas do fluxo sanguíneo

microvascular, com vasos apresentando perfusão normal, hiperperfusão, hipoperfusão ou ausência total de fluxo sanguíneo²².

Além disso, há casos em que a SRIS torna-se mais agressiva, como em traumas maiores e de grande intensidade²³ ou, de forma análoga, a sepse progride para quadros mais graves e intensos. Após um primeiro insulto, o organismo responde com uma inflamação sistêmica (SRIS de pequena severidade), a qual geralmente é capaz de controlar por meio de uma resposta anti-inflamatória endógena. Entretanto, a ocorrência de novo insulto, comumente um insulto menor (hipóxia ou infecção secundária), leva o sistema imune a responder de forma descontrolada e intensa. Essa resposta sequenciada é denominada *two-hit theory* (teoria dos dois impactos)^{4,15,19}.

Outros fatores parecem estar associados ao desenvolvimento da SRIS. Grandes diferenças na resposta inflamatória entre indivíduos diante de estímulos similares foram observadas. A resposta inflamatória varia seu curso e desfecho na dependência de características individuais, tais como idade, características genéticas, comorbidades preexistentes, bem como características do organismo infectante, incluindo a virulência, origem e inóculo³. Geoffrey *et al.*²⁴ afirmaram que a SRIS é uma condição que pode ter seu diagnóstico mascarado pela condição clínica presente. Kleinpell *et al.*²¹ citaram idade avançada, resposta do sistema imune comprometida, doenças crônicas, uso de antibióticos de largo espectro, procedimentos cirúrgicos e outros invasivos como fatores de risco na progressão e desenvolvimento da SRIS/sepse.

Muitos recursos tem sido aplicados em pesquisas direcionadas à SRIS e a sepse nas últimas 2 décadas, e os números relacionados a estas condições são suficientemente impressionantes para justificar tais investimentos. Seu impacto econômico é enorme, representando um gasto de cerca de 17 bilhões de dólares por ano, somente nos Estados Unidos, e custos de tratamento chegando a 50 mil dólares por paciente^{20,25}.

Seu custo social é igualmente preocupante. Novotny²⁶, em 2010, relatou que a SRIS e a sepse ainda são a maior causa de morbidade e mortalidade em hospitais, e Mastronardi²⁷ apontou a SRIS como a décima causa de morte nas UTIs. Bozza *et al.*¹⁶, relataram que, a despeito de novas terapias de suporte e antibióticos mais potentes, a taxa de mortalidade alcança valores

tão altos quanto 30% a 70%, enquanto Moss²⁵ ressaltou a redução da qualidade de vida dos sobreviventes à doença aguda.

Não obstante o desenvolvimento tecnológico e científico, cerca de 700.000 pessoas são acometidas a cada ano nos Estados Unidos, com 210.000 óbitos^{16,21}. A incidência de mortes por SRIS nos Estados Unidos cresce 1,5% ao ano⁹, e não se tem observado melhoras apreciáveis nas respostas aos tratamentos¹. De forma desanimadora, a expectativa projetada é de mais de 1.100.000 casos no ano 2020²⁸.

Os conceitos de SRIS e sepse, assim como suas características e parâmetros para seu diagnóstico, foram propostos em uma conferência de consenso realizada pela *American College of Chest Physicians* e *Society of Critical Care Medicine* (ACCP/SCCM) em 1991², sendo publicados no ano seguinte³. Juntamente, foram estabelecidos os parâmetros e características gerais das expressões evolutivas mais graves da SRIS/sepse, *i.e.*, sepse grave, choque séptico, e síndrome da disfunção múltipla de órgãos (SDMO)⁶.

Tais parâmetros passam a representar um auxílio valioso no diagnóstico da SRIS, considerando sua etiologia e manifestação diversa. Assim, o diagnóstico de SRIS é então estabelecido na presença de dois ou mais dos quatro parâmetros adotados, que são os seguintes: temperatura menor que 36°C ou maior que 38°C; frequência cardíaca maior que 90 batimentos por minuto; frequência respiratória maior que 20 inspirações por minuto ou pressão parcial de dióxido de carbono (PaCO₂) menor que 32 mmHg; e contagem de leucócitos menor que 4.000 por mm³ ou maior que 12.000 por mm³, ou mais de 10% de formas imaturas⁴.

Entretanto, apesar destes esforços, continuaram as controvérsias quanto ao diagnóstico precoce de um quadro inflamatório ou infeccioso, persistindo a dificuldade na categorização e padronização diagnósticas. Isto se deve ao fato de que os parâmetros utilizados são pouco específicos e muito sensíveis, e frequentemente são observados em uma diversidade de condições clínicas e doenças, incluindo indivíduos que não apresentam nenhum componente inflamatório ou infeccioso²⁹. Além do mais, os sinais e sintomas da SRIS e sepse são inúmeros e podem variar consideravelmente entre os pacientes e mesmo em cada paciente no tempo, expressando-se com diferentes graus de severidade, desde uma febre baixa de curta duração até um choque séptico fulminante^{3,14}.

Em 2001, esses conceitos foram reafirmados por um comitê de especialistas e aprovados pela ACCP e SCCM, e endossados pela *European Society of Intensive Care Medicine*, *American Thoracic Society* e *Surgical Infection Society*³⁰. Desta vez, porém, uma lista de sinais e sintomas foi acrescida aos parâmetros inicialmente adotados para diagnóstico da SRIS/sepse, especificamente com o propósito de determinar o diagnóstico de sepse com maior precisão, ainda em seus estágios iniciais (tabela 1), considerando a experiência clínica acumulada em unidades de terapia intensiva (UTI)¹⁴. Esta lista ampliada permite uma melhor definição da condição clínica avaliada e, portanto, um diagnóstico mais preciso.

Tabela 1. Critérios diagnósticos para sepse.

Infecção,
Documentada ou suspeitada, e algumas das seguintes.

Parâmetros gerais

- Febre (temperatura central > 38,3° C)
- Hipotermia (temperatura central < 36°C)
- Frequência cardíaca > 90 bpm ou 2 DP acima do valor normal para a idade
- Taquipnéia: > 30 ipm
- Alteração do estado mental
- Edema significativo ou balanço fluídico positivo (> 20 mL/kg em 24 h)
- Hiperglicemia (glicose sérica > 120 mg/dL ou 7,7 mM/L) na ausência de diabetes

Parâmetros inflamatórias

- Leucocitose (leucócitos totais > 12.000/mm³)
- Leucopenia (leucócitos totais < 4.000/mm³)
- Contagem de leucócitos normal com formas imaturas > 10%
- Proteína C reativa sérica > 2 DP acima do valor normal
- Procalcitonina sérica > 2 DP acima do valor normal

Parâmetros hemodinâmicos

- Hipotensão arterial (PAS < 90mmHg; PAM < 70 mmHg; ou uma redução da PAS > 40mmHg em adultos ou 2 DP abaixo do valor normal para a idade)
- SvO₂ (saturação de oxigênio venoso) < 70%
- Índice cardíaco > 3,5 L min⁻¹ m⁻²

Parâmetros de disfunções de órgãos

- Hipoxemia arterial (PaO₂/FiO₂ < 300)
- Oligúria aguda (diurese < 0,5 ml kg⁻¹ h⁻¹ ou 45 mM/L por pelo menos 2 h)
- Aumento da creatinina ≥ 0,5 mg/dL
- Anormalidades na coagulação (razão normalizada internacional > 1,5 ou tempo de tromboplastina parcial ativada > 60 s)
- Íleo (ausência de ruídos intestinais)
- Trombocitopenia (contagem de plaquetas < 100.000/mm³)
- Hiperbilirrubinemia (bilirrubina sérica total > 4 mg/dL ou 70 mmol/L)

Parâmetros de perfusão tecidual

- Hiperlactatemia (> 3 mmol/L)
- Enchimento capilar reduzido ou moteamento

Também foi proposto um novo sistema de avaliação onde os pacientes com sepse podem ser estratificados, com o intuito de classificá-los em subgrupos mais homogêneos, viabilizando intervenções melhor direcionadas com a previsão de avanços terapêuticos concretos³.

O sistema criado, denominado PIRO (do inglês, P – “**p**redisposition” - predisposição; I – “**i**nfection” - infecção; R – “**i**nflammatory response” - resposta inflamatória; O – “**o**rgan dysfunction” - disfunção orgânica), classifica os pacientes quanto aos fatores predisponentes, agente agressor (infectante), resposta ao insulto e grau de disfunção orgânica consequente, tornando a estratificação mais direcionada para a resposta inflamatória desencadeada pelo hospedeiro e disfunções orgânicas secundárias³⁰.

Esta nova abordagem utiliza um conceito de estratificação da doença, segundo suas características, como uma variante do sistema TNM utilizado em oncologia. Sua utilidade repousa em sua capacidade potencial de discriminar a origem da morbidade, revelando se esta advém da infecção ou da resposta do organismo. É importante ressaltar, porém, que o sistema PIRO é rudimentar, necessitando de refinamento e testes extensos para que possa ser utilizado de forma rotineira na prática clínica²⁹.

Em 2002 foi realizada uma conferência para adequar os parâmetros adotados para o diagnóstico da SRIS/sepse aos pacientes pediátricos, visto que tanto os valores avaliados como as respostas clínicas diferem consideravelmente dos adultos³¹. Foram estabelecidos 6 grupos para contemplar as variações fisiológicas próprias da idade e poder correlacionar sinais vitais e dados de laboratório³².

Entretanto, Henkin *et al.*³³ lembram que os critérios de diagnóstico da SRIS permitem que, com mínimos recursos, seja identificado o paciente com manifestação sistêmica em decorrência da doença crítica, bem como a estratificação da gravidade. Adicionalmente, NeSmith *et al.*³⁴ relataram que os parâmetros de diagnóstico da SRIS, além de serem altamente válidos na previsão de complicações letais, são muito úteis nos atendimentos de emergência e urgência, pois apresentam valores positivos em até 60% dos pacientes vítimas de injúrias severas nas primeiras 24 horas após sua ocorrência. Alberti *et al.*³⁵ ressaltaram a grande importância dos parâmetros de diagnóstico de SRIS e sepse de baixa severidade, dentre os diferentes estágios de resposta sistêmica, para ajudar a identificar indivíduos que tenham risco de progressão a estágios mais severos, a fim de instituir intervenção terapêutica precoce.

Apesar dos esforços em estabelecer parâmetros mais amplos para o diagnóstico da SRIS/sepse, persistiram as dificuldades para determinar seu diagnóstico precoce, e monitorar o tratamento e a evolução da doença, denotando a insuficiência destes parâmetros para a realidade da prática clínica. Isso parece ser lamentavelmente demonstrado pelas altas taxas de mortalidade persistentes e crescente incidência da doença. Assim, extensivos estudos foram conduzidos nas últimas duas décadas na tentativa de se identificar algum método confiável capaz de realizar o diagnóstico precoce da SRIS/sepse³⁶. A resposta a essa necessidade apontou para os biomarcadores.

Segundo Ventetulo e Levy³⁷, biomarcador é uma característica que é objetivamente mensurada e avaliada como indicador de processos biológicos normais, processos patogênicos, ou respostas farmacológicas a uma intervenção terapêutica.

Estes mesmos autores afirmaram que os biomarcadores representam um recurso atraente no cuidado aos pacientes, pois não são invasivos, são facilmente disponíveis, apresentam resultados rapidamente, e podem ser monitorados no curso da doença. Hoeboer *et al.*³⁸ afirmaram que os biomarcadores podem contribuir para decisões terapêuticas importantes em pacientes críticos, onde o uso indevido de medicações pode levar a uma piora significativa da infecção por seleção bacteriana secundária à indução de resistência.

Schuetz *et al.*³⁹ afirmaram que o uso de biomarcadores provém uma abordagem nova e complementar no diagnóstico da SRIS/sepse, e na avaliação da resposta ao tratamento e evolução dos pacientes. Entretanto, estes autores alertaram que é mandatória uma avaliação crítica das vantagens e limitações dos biomarcadores em diferentes situações clínicas. Ressaltam que a interpretação dos níveis de um biomarcador deve sempre compreender o estado clínico e as características dos exames, particularmente a definição de valores de corte e exames de sensibilidade funcional. Afirmam ainda que, na maioria dos casos, não existe um padrão-ouro e, assim, os médicos devem permanecer céticos quanto aos dados de estudos observacionais sobre biomarcadores diagnósticos.

Os biomarcadores da SRIS compreendem exatamente as substâncias envolvidas no processo da doença. Vários deles foram estudados, mas somente alguns demonstraram resultados que permitam seu uso na prática clínica, como auxiliar na monitoração da doença e, indiretamente, como guia no tratamento⁶. Dentre estes podem ser citados a IL-6,

procalcitonina (PCT), proteína C reativa (PCR), adrenomodulina (ADM), ELAM-1 solúvel, CD14 solúvel, MIP-1 α , lecitina de ligação da manose, e fosfolipase A₂ externa⁶. Também alguns marcadores celulares foram relatados, como o CD11b e o CD18, pois apresentam a vantagem de necessitarem pequenas quantidades de sangue para serem quantificados, usando o método de citometria de fluxo de sangue total, quando comparados aos marcadores solúveis¹¹.

Robertson e Coopersmith⁶ citaram o uso terapêutico de mediadores da inflamação como terapêutica auxiliar na abordagem da SRIS/sepsis. Esses autores afirmaram que alguns desses mediadores podem ser candidatos para intervenção terapêutica, desde que direcionados adequadamente ao tipo correto de paciente e no estágio apropriado da doença. Dois destes marcadores recebem particular atenção: os receptores de quimiocinas e o fator inibidor de migração dos macrófagos. Foram desenvolvidas substâncias que agem especificamente sobre esses marcadores. Quanto aos receptores de quimiocinas, particularmente, foram desenvolvidas peptídeos para o controle.

Na última década, o polimorfismo genético tem chamado a atenção como importante fator na expressão da resposta inflamatória. Briceño², afirmou que os polimorfismos nos genes podem determinar as concentrações produzidas de citocinas, tanto pró como anti-inflamatórias, e influir na reação do indivíduo para uma resposta hiper ou hipoinflamatória.

Tumangger e Jamil²⁰ relataram que todos os genes codificadores de proteínas envolvidos na transdução do processo inflamatório são genes candidatos na determinação da informação genética humana responsável por diferenças interindividuais na resposta inflamatória sistêmica. Estes autores também afirmaram que este grupo de genes compreende citocinas e numerosos outros fatores moleculares envolvidos no processo inflamatório.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A SRIS constitui uma resposta complexa, desregulada e exacerbada do sistema imune inato a uma injúria de origem diversa, cuja fisiopatologia ainda persiste desconhecida em muitos aspectos. Sua íntima relação com quadros infecciosos graves, no entanto, é bastante conhecida.

Importante, a SRIS/sepsé continua a ser um grave problema de saúde pública mundial, com incidência crescente, e consumindo enormes recursos humanos e econômicos a cada ano.

O diagnóstico da SRIS ainda constitui um grande desafio na prática clínica, não havendo nenhum método definitivo para sua determinação, ou seu tratamento. O juízo profissional permanecem a melhor forma de abordagem, e os parâmetros adotados há duas décadas continuam sendo úteis na abordagem inicial da condição, bem como na triagem inicial de pacientes com suspeita de SRIS.

O futuro aponta para novas abordagens terapêuticas, com o diagnóstico e monitoração prognóstica da SRIS/sepsé por meio de biomarcadores, ou mesmo o controle pela terapia gênica, com o uso de drogas de alta seletividade capazes de modular ou controlar substâncias envolvidas diretamente na resposta inflamatória.

REFERÊNCIAS

- 1) Becker KL, Snider R, Nylén ES. Procalcitonin in sepsis and systemic inflammation: a harmful biomarker and a therapeutic target. *Br J Pharmacol*. 2010 Jan; 159(2):253–264.
- 2) Briceño I. Sepsis: definiciones y aspectos fisiopatológicos. *Medicrit*. 2005; 2(8):164-178.
- 3) Vincent J-L, Martinez EOC, Silva E. Evolving concepts in sepsis definitions. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2011 Mar; 23(1):29-39. *Crit Care Clin*. 2009 Oct; 25(4):665-75,vii.
- 4) Matsuda N, Hattori Y. Systemic inflammatory response syndrome (SIRS): molecular pathophysiology and gene therapy. *J Pharmacol Sci*. 2006 Jul; 101(3):189-98.
- 5) Okazaki Y, Matsukawa A. Pathophysiology of sepsis and recent patents on the diagnosis, treatment and prophylaxis for sepsis. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*. 2009 Jan; 3(1):26-32.
- 6) Robertson CM, Coopersmith CM. The systemic inflammatory response syndrome. *Microbes Infect*. 2006 Apr; 8(5):1382-9
- 7) Lobo SM, Lobo FRM. Markers and Mediators of inflammatory response in infection and sepsis. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2007 abr-jun; 19(2):210-215.
- 8) Cicarelli DD, Vieira JE, Benseñor FEM. Lactato como prognóstico de mortalidade e falência orgânica em pacientes com síndrome da resposta inflamatória sistêmica. *Rev Bras Anesthesiol*. 2007 nov-dez; 57(6):630-638.
- 9) Watterson C, Lanevski A, Horner J, Loudon C A. Comparative analysis of acute-phase proteins as inflammatory biomarkers in preclinical toxicology studies: implications for preclinical to clinical translation. *Toxicol Pathol*. 2009 Jan; 37(1):28-33.
- 10) Burdette ST, Parilo MA, Kaplan LJ. Systemic inflammatory response syndrome. Disponível em: <http://emedicine.medscape.com/article/168943-overview>.

- 11) Takala A, Repo H Markers for the clinical diagnosis of sepsis. Disponível em: http://www.cli-online.com/fileadmin/pdf/pdf_general/markers-for-the-clinical-diagnosis-of-sepsis.pdf.
- 12) Barbosa AP, Pinheiro C, Rigato O, Lobo S, Friedman G. Critérios para diagnóstico e monitorização da resposta inflamatória. Rev Bras Ter Intensiva. 2004, abr-jun; 16(2):105-8.
- 13) Lever A, Mackenzie I. Sepsis: definition, epidemiology, and diagnosis. BMJ. 2007 October 27; 335(7625): 879–883.
- 14) Carvalho PRA, Trotta EA. Avanços no diagnóstico e tratamento da sepse. J Pediatr. 2003; 79 (Supl.2):S195-S204.
- 15) Lowry SF. The stressed host response to infection: the disruptive signals and rhythms of systemic inflammation. Surg Clin North Am. 2009 Apr; 89(2):311-26, vii.
- 16) Bozza FA, Bozza PT, Faria Neto HCC. Beyond sepsis pathophysiology with cytokines: what is their value as biomarkers for disease severity? Mem Inst Oswaldo Cruz. 2005 Mar; 100 Suppl 1:217-21.
- 17) Adib-Conquy M, Cavaillon J-M. Compensatory anti-inflammatory response syndrome. Thromb Haemost. 2009 Jan; 101(1):36-47.
- 18) Jaffer U, Wade RG, Gourlay T. Cytokines in the systemic inflammatory response syndrome: a review. HSR Proc Intensive Care Cardiovasc Anesth. 2010; 2(3): 161–175.
- 19) Keel M, Trentz O. Pathophysiology of polytrauma. Injury. 2005 Jun; 36(6):691-709.
- 20) Tumangger H, Jamil, KF. Contribution of genes polymorphism to susceptibility and outcome of sepsis.
Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1110863010000030>

- 21) Kleinpell RM, Graves BT, Ackerman MH. Incidence, pathogenesis, and management of sepsis. An overview. AACN Adv Crit Care. 2006 Oct-Dec; 17(4):385-93.
- 22) Figueiredo LFP, Silva E, Corrêa TD. Avaliação hemodinâmica macro e micro-circulatória no choque séptico. Rev Med. 2008, abr.-jun.; 87(2):84-91.
- 23) Brøchner AC, Toft P. Pathophysiology of the systemic inflammatory response after major accidental trauma. Scand J Trauma Resusc Emerg Med. 2009 Sep 15; 17:43.
- 24) Geoffrey BJ, Brunn GJ, Platt JL. Cutting edge: an endogenous pathway to systemic inflammatory response syndrome (SIRS)-like reactions through toll-like receptor 4. J Immunol 2004; 172:20-24.
- 25) Moss M. Epidemiology of Sepsis: Race, Sex, and Chronic Alcohol Abuse. Clin Infect Dis. 2005 Nov 15; 41 Suppl 7:S490-7.
- 26) Novotny AR. Biomarkers in SIRS and sepsis: quo vadis? J Emerg Trauma Shock. 2010 Jan-Mar; 3(1): 36–38.
- 27) Mastronardi CA, Licinio J, Wong M-L. Candidate biomarkers for systemic inflammatory response syndrome and inflammation: a pathway for novel translational therapeutics. Neuroimmunomodulation. 2010; 17(6):359-68.
- 28) Namas R, Zamora R, Namas R, An G, Doyle J, Dick TE et al. Sepsis: something old, something new, and a systems view. J Crit Care. 2012 Jun; 27(3):314.e1-11.
- 29) Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Crit Care Med. 2003 Apr; 31(4):1250-6.
- 30) Matos GFJ, Victorino JÁ. Critérios para o diagnóstico de sepse, sepse grave e choque séptico. Rev Bras Ter Intensiva. 2004 abr-jun; 16(2):102-104.

- 31) Pavare J, Grope I, Gardovska D. Prevalence of systemic inflammatory response syndrome (SIRS) in hospitalized children: a point prevalence study. *BMC Pediatr.* 2009 Apr 3; 9:25.
- 32) Goldstein B, Giroir B, Randolph A. Internacional pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med.* 2005 Jan; 6(1):2-8.
- 33) Henkin CS, Coelho JC, Paganella MC, Siqueira RM, Dias FS. Sepsis: uma visão atual. *Scientia Medica.* 2009 jul-set; 19(3):135-145.
- 34) NeSmith EG, Weinrich SP, Andrews JO, Medeiros RS, Hawkins ML, Weinrich M. Systemic inflammatory response syndrome score and race as predictors of length of stay in the intensive care unit. *Am J Crit Care.* 2009 Jul; 18(4):339-46.
- 35) Alberti C, Brun-Buisson C, Chevret S, Antonelli M, Goodman SV, Martin C et al. Systemic inflammatory response and progression to severe sepsis in critically ill infected patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005 Mar 1; 171(5):461-8.
- 36) Kibe S, Adams K, Barlow G. Diagnostic and prognostic biomarkers of sepsis in critical care. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66 Suppl 2: ii33-ii40.
- 37) Ventetuolo CE, Levy,MM. Biomarkers: diagnosis and risk assessment in sepsis. *Clin Chest Med.* 2008 Dec; 29(4):591-603, vii.
- 38) Hoeboer SH, Alberts E, Hul I, Tacx AN, Debets-Ossenkopp YJ, Groeneveld ABJ. Old and new biomarkers for predicting high and low risk microbial infection in critically ill patients with new onset fever: a case for procalcitonin. *J Infect.* 2012 May; 64(5):484-93.
- 39) Schuetz P, Christ-Crain M, Müller B. Procalcitonin and other biomarkers for the assessment of disease severity and guidance of treatment in bacterial infections. *Adv Sepsis.* 2008; 6(3):82–9.

MANUSCRITO II

**PREVALÊNCIA DA SÍNDROME DA RESPOSTA INFLAMATÓRIA SISTÊMICA
EM PACIENTES PORTADORES DE INFECÇÃO ODONTOGÊNICA
NO HOSPITAL GERAL ROBERTO SANTOS**

RESUMO

As infecções odontogênicas são causa comum de infecções disseminadas pela região cervicofacial, uma condição clínica de grande risco à vida, e de incidência crescente. Adicionalmente, podem deflagrar a síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS), uma resposta intensa e descontrolada que, quando de origem infecciosa, caracteriza a sepse, aumentando sobretudo a morbimortalidade. O objetivo deste estudo é determinar a prevalência da SRIS em portadores de infecção odontogênica (sepse odontogênica) no Hospital Geral Roberto Santos (HGRS) e sua relação com idade, gênero, raça, presença de comorbidades e uso prévio de anti-inflamatórios e antibióticos. O estudo compreendeu o período de janeiro de 2012 a abril de 2013. Para este fim, foram utilizados os clássicos parâmetros de diagnóstico da SRIS: temperatura $< 36^{\circ}\text{C}$ ou $> 38^{\circ}\text{C}$; frequência cardíaca > 90 batimentos por minuto; frequência respiratória > 20 inspirações por minuto ou pressão parcial de dióxido de carbono (PaCO_2) < 32 mmHg; e contagem de leucócitos < 4.000 por mm^3 ou > 12.000 por mm^3 , ou formas imaturas $> 10\%$. Os resultados mostraram uma alta prevalência (64,3%), com uma ocorrência discretamente maior no gênero feminino. A origem mais comum da infecção foram os dentes posteriores (96,4%), e a leucocitose o parâmetro mais presente (67,9%). Este estudo revela uma ocorrência expressiva de SRIS em pacientes com infecção odontogênica atendidos no HGRS, e sugere que o uso dos parâmetros da SRIS na avaliação de pacientes com infecção odontogênica pode trazer benefícios, discriminando aqueles com maior propensão a desenvolver quadros graves.

Palavras chave: inflamação; síndrome de resposta inflamatória sistêmica; infecção; sepse; odontologia.

ABSTRACT

Odontogenic infections are the most common cause of cervicofacial infection, a life-threatening clinical condition of increasing incidence worldwide. Moreover, they can incite the development of systemic inflammatory response syndrome (SIRS), an intense and uncontrolled inflammatory response, which characterizes sepsis (whenever of infectious cause), raising the morbimortality rates. The study aims determining the prevalence of SIRS in patients with odontogenic infection (odontogenic sepsis) at Hospital Geral Roberto Santos, and its relation with age, gender, comorbidities and the use anti-inflammatory and antibiotics. The study was held from January, 2012 to April, 2013. It's been used the classical parameters for diagnosis of SIRS: Temperature $< 36^{\circ} \text{C}$ or $> 38^{\circ} \text{C}$; cardiac rate > 90 beats per minute; respiratory rate > 20 respirations per minute or $\text{PaCO}_2 < 32 \text{ mmHg}$; and white blood cells count $< 4,000/\mu\text{l}$ or $> 12,000/\mu\text{l}$, or $10\% >$ immature forms. The results showed a discrete higher occurrence among males. The common source of infection was, by far, the posterior teeth and most frequent parameter was leukocytosis (white cell count $> 12,000/\mu\text{l}$). This study suggests that the use of SIRS parameters is beneficial to discriminate patients with odontogenic infection with more chances to develop into a more severe condition.

Key words: SIRS, sepsis, infection, odontogenic.

5. INTRODUÇÃO

A síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS) é um processo fisiopatológico progressivo que pode ser causado por uma variedade de eventos clínicos, incluindo infecção local ou generalizada, ou processos não infecciosos como trauma, queimaduras ou pancreatite¹. A SRIS de origem infecciosa é especificamente definida como sepse².

Em 1991, numa conferência de consenso realizada pela *American College of Chest Physicians* e *Society of Critical Care Medicine* (ACCP/SCCM), foram definidas as características da SRIS e de sepse, como também os parâmetros para diagnóstico da SRIS, independente de sua origem. Estes parâmetros são os seguintes: temperatura corporal menor que 36° C ou maior que 38° C; frequência cardíaca maior que 90 batimentos por minuto; frequência respiratória maior que 20 incursões respiratórias (respirações) por minuto, ou hiperventilação com pressão parcial de dióxido de carbono (PaCO₂) maior que 32 mmHg; e contagem de leucócitos menor que 4.000/mm³ ou maior que 12.000/mm³, ou mais de 10% de neutrófilos imaturos².

A sepse constitui um problema de saúde mundial. A taxa de mortalidade anual devido à SRIS/sepse é substancial, com cerca de 210.000 óbitos a cada ano, somente nos Estados Unidos, sendo maior que as de câncer de pulmão e de mama juntas³. Ademais, sua incidência é crescente e as respostas às terapias não melhoraram de forma apreciável⁴. Namas *et al.*⁵ relataram que a sepse é a décima maior causa de morte nos Estados Unidos, e sua incidência é de cerca de 1,5%, com projeção de 1.100.000 casos no ano 2020.

A severidade da sepse pode variar bastante, podendo se expressar desde uma resposta inflamatória controlada até uma infecção sistêmica fulminante⁶. Além disso, o seu desenvolvimento depende de características individuais, como idade, características genéticas, comorbidades preexistentes, bem como das características do organismo infectante, incluindo virulência, origem e inóculo². Kleinpell *et al.*⁶ e Lowry⁷, ressaltaram a importância de outros fatores interferentes, como resposta do sistema imunológico comprometida, uso de antibióticos de largo espectro e procedimentos invasivos.

A infecção odontogênica pode desencadear a SRIS e, portanto, sepse, o que a torna um problema de saúde que exige uma abordagem pronta e cuidadosa. De acordo com Sánchez *et al.*⁸, as infecções odontogênicas são a principal causa de consulta na prática odontológica e

uma das principais causas de consulta na atenção primária, envolvendo indivíduos de todas as idades. Thomas *et al.*⁹ e Uluibau *et al.*¹⁰ endossaram tal relato, e afirmaram que o número de admissões hospitalares para drenagem cirúrgica de abscesso de origem dentária aumentou dramaticamente desde a o início deste século.

Geralmente, as infecções odontogênicas se apresentam como processos bem definidos e limitados aos tecidos adjacentes. Entretanto, em alguns casos, podem se tornar complexas e disseminadas¹¹ requerendo, inclusive, internação hospitalar¹².

Em um estudo conduzido por Suehara *et al.*¹³, a infecção odontogênica foi a principal causa de infecções cervicais profundas, uma condição grave que, se não tratada pronta e adequadamente, pode levar à morte. Esse achado é corroborado por Byers *et al.*¹⁴, que afirmaram que a maioria das infecções cervicofaciais agudas são de origem dentária. Em acréscimo, estes mesmos autores sustentaram que há evidências de que tanto a incidência quanto a severidade das infecções odontogênicas estão aumentando.

A sepse nem sempre é de fácil diagnóstico. Na prática clínica diária, um dos maiores desafios é o seu reconhecimento precoce. Isto porque, em seus estágios iniciais, ela pode ser facilmente confundida com uma infecção de menor intensidade ou outra condição de causa terapêutica ou cirúrgica¹⁵.

O reconhecimento precoce do quadro de SRIS/sepse é de absoluta importância. A ocorrência de SRIS representa maior risco de morbimortalidade, independentemente do fator desencadeante. Diversos trabalhos demonstraram que a SRIS é mais intensa quanto maior o número de critérios e persistência do quadro¹⁶. Apesar de sua importância, seu reconhecimento muitas vezes ainda não ocorre em tempo hábil, deixando margem para o agravamento da condição e sua evolução e a ocorrência de disfunção de múltiplos órgãos e sistemas¹⁷.

A determinação da presença de infecção é fundamental, pois pacientes com sintomas sistêmicos de inflamação apresentam prognóstico ainda pior se a origem do processo for de natureza infecciosa¹⁶. Muitas das infecções odontogênicas de expressão mais grave são causadas por germes anaeróbios, produtores de lipopolissacarídeos, substâncias conhecidas por seu poder indutor da resposta inflamatória¹⁸.

Os parâmetros de diagnóstico da SRIS podem ser um recurso valioso para diagnosticar casos incipientes de sepse. Embora não sejam específicos eles continuam sendo, até o momento, o mais simples e aplicável conjunto de medidas para diagnóstico da SRIS, à beira do leito, de que se dispõe¹⁶.

A despeito de muitos estudos terem sido conduzidos na avaliação da sepse, a literatura é escassa de trabalhos que correlacione a sepse com infecção de origem dentária. No Brasil, e particularmente na Bahia, são escassas as informações quanto a ocorrência da sepse odontogênica, suas características clínicas e fatores associados. A importância desse conhecimento é fundamental para nortear ações de saúde de grande alcance e, principalmente, para corroborar a inclusão dos parâmetros de diagnóstico da SRIS na rotina clínica dos hospitais que provêm atendimento a indivíduos portadores de infecção odontogênica.

Considerando a insuficiência de estudos sob o tema e sua relevância, o objetivo deste trabalho é verificar a prevalência da síndrome da resposta inflamatória sistêmica em portadores de infecção odontogênica e sua relação com idade, gênero, raça, presença de comorbidades e uso prévio de anti-inflamatórios e antibióticos, em indivíduos atendidos no Hospital Geral Roberto Santos, em Salvador, Bahia, Brasil.

6. METODOLOGIA

6.1. Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa

Todos os exames realizados nos indivíduos participantes deste estudo estão de acordo com as normas relativas à ética em pesquisa envolvendo seres humanos. Carta de anuência do Hospital Geral Roberto Santos (HGRS) e aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP), com protocolo de aprovação de número 233.811, em anexo.

6.2. Seleção de Pacientes e Coleta de Dados

Para realização da pesquisa, foram selecionados indivíduos portadores de infecção odontogênica que procuraram assistência de saúde no Hospital Geral Roberto Santos (HGRS), um hospital de atenção terciária da rede de assistência pública de saúde em Salvador, Bahia,

Brasil. A amostragem foi realizada no período de janeiro de 2012 a abril de 2013. A infecção odontogênica foi definida como um processo infeccioso clínico e radiograficamente identificado, com sua origem envolvendo dente ou tecido periodontal. Foram considerados no estudo quadros infecciosos de origem pulpar ou periodontal, como abscessos dentoalveolares e/ou gengivais. Para cada indivíduo foi gerado um prontuário padrão do HGRS, juntamente com uma ficha específica de dados sobre sepse, nas quais foram registradas informações sociodemográficas (gênero, idade, raça), história da doença atual e comorbidades presentes, bem como informações referentes ao uso de medicações anti-inflamatórias e/ou antimicrobianas previamente ao exame físico e a anamnese (anexo 1).

Cada indivíduo foi avaliado para a pesquisa de SRIS segundo os conceitos clássicos estabelecidos pelo *American College of Chest Physicians* (ACCP) e a *Society of Critical Care Medicine* (SCCM) em 1991. Destarte, foram aferidas a temperatura, a frequência cardíaca e a frequência respiratória, e realizada coleta de sangue periférico (venoso) para realização de leucometria (contagem de leucócitos). Os valores obtidos desses exames foram registrados em ficha anexa integrante do prontuário padrão do HGRS de cada paciente (anexo 1). Nesta ficha anexa, constavam os parâmetros para diagnóstico da SRIS.

Os parâmetros utilizados para classificação da SRIS consistem em temperatura corporal menor que 36°C ou maior que 38°C; frequência cardíaca maior que 90 batimentos por minuto; frequência respiratória maior que 20 inspirações por minuto ou pressão parcial de dióxido de carbono (PaCO_2) menor que 32 mmHg; e contagem de leucócitos menor que 4.000 por mm^3 ou maior que 12.000 por mm^3 , ou mais de 10% de formas imaturas. O diagnóstico de SRIS foi confirmado quando dois ou mais dos parâmetros citados estiveram presentes.

Os pacientes foram avaliados pelos alunos do Curso de Especialização e Programa de Residência em Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Faciais imediatamente após sua admissão no HGRS, independente de seu quadro clínico, os quais exibiram diferentes graus de infecção, com tempos de evolução também distintos.

O exame físico, conforme protocolo de atendimento do HGRS, compreendeu a avaliação física geral do paciente, bem como das regiões cervicofacial e bucal, por meio de inspeção, palpação e percussão, para investigação e avaliação de áreas de edema, eritema, flutuação, dor, pus e outras secreções, e quaisquer outros sinais presentes. A avaliação imaginológica

constou de radiografias da face nas seguintes incidências: pósterio-anterior da face e mandíbula, perfil de face, lateral oblíqua de mandíbula, e Waters. Estes exames tiveram como propósito identificar a fonte causadora da infecção e determinar sua extensão. Os indivíduos que apresentaram envolvimento de espaços anatômicos com possível comprometimento das vias aéreas e, portanto, maior morbidade, foram submetidos a tomografia computadorizada, ou ultrassonografia ou exame de ressonância nuclear magnética, sendo ditadas pelas características particulares de cada caso.

A temperatura corporal foi aferida na região axilar por meio de termômetro de coluna de mercúrio. A coluna de mercúrio era ajustada à marca de 35°C antes de ser feita a medição, e o termômetro era mantido sob a axila do paciente por 5 minutos, após esta ter sido secada. Todos os termômetros utilizados são do mesmo fabricante (termômetro clínico prismático, marca Premium, fabricado por Shanghai Hua Chen Medical Instruments Co. Ltd.). A frequência cardíaca foi obtida por meio da aferição da pulsação (número de pulsações) da artéria radial dos indivíduos, durante o período de 1 minuto. A frequência respiratória foi obtida pela visualização e contagem das incursões respiratórias dos indivíduos no período de 1 minuto, considerando-se como incursão completa a expansão e retração da caixa torácica. Os pacientes não foram alertados quanto a avaliação da sua frequência respiratória, no momento em que esta estava sendo realizada, a fim de evitar alterações no padrão e frequência respiratórios induzidos por reações emocionais dos mesmos. A leucometria (contagem de leucócitos) foi realizada imediatamente após a coleta do sangue periférico do paciente, por meio de contagem eletrônica com aparelho automático do laboratório de análises clínicas do próprio HGRS. A coleta de sangue foi feita logo após o exame físico do paciente, antes de se instituir qualquer tratamento, medicamentoso ou não.

A temperatura corporal, e as frequências cardíaca e respiratória dos indivíduos foram aferidas por alunos do Curso de Especialização e Programa de Residência em Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Faciais da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública e Hospital Geral Roberto Santos. Igualmente, a coleta de sangue dos indivíduos para realização da leucometria foi procedida pelos mesmos alunos acima citados. Todos foram treinados quanto à forma de realizar os exames citados (calibração), bem como na aferição e registro dos dados com o propósito de se obter uniformidade (padronização da técnica). O processamento do sangue coletado foi realizado pelos técnicos do laboratório de análises clínicas do HGRS.

Os exames acima citados foram realizados em todos os indivíduos, os quais receberam toda a assistência necessária à sua condição, independentemente de sua participação no estudo.

6.3. Dados Coletados

Os dados coletados estão dispostos no anexo 2.

6.4. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foi realizada a análise descritiva das variáveis qualitativas (frequência absoluta e relativa) e variáveis quantitativas (média, desvio padrão e mediana). Foram utilizados testes não paramétricos na avaliação dos dados.

Para associar as variáveis com a ocorrência da SRIS foi usado o teste exato de Fisher. Para associar as variáveis com o número de parâmetros foi usado o teste de Mann-Whitney (comparação de dois grupos), e o teste exato de Kruskal-Wallis (comparação de três grupos). O nível de significância adotado no trabalho é de 5%.

7. RESULTADOS

A amostra do estudo constou de 28 pacientes. A presença da SRIS foi registrada em 18 pacientes (64,3%) (gráfico 1).

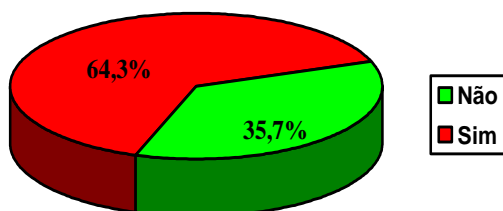


Gráfico 1. Distribuição dos pacientes quanto à ocorrência da SRIS.

Do total de pacientes atendidos, 7 (25%) necessitaram internação hospitalar, e destes, 2 (7,1%) também necessitaram tratamento na Unidade de Terapia Intensiva (UTI), devido à gravidade da infecção apresentada (tabela 1). Dois dos pacientes que necessitaram internação não apresentaram SRIS.

Tabela 1. Distribuição da amostra de acordo com as variáveis.

Variável	n=28	%
Gênero		
Masculino	16	57,1
Feminino	12	42,9
Raça		
Leucodérmico	2	7,1
Feodérmico	17	60,7
Meladérmico	9	32,1
Uso prévio de AINE	1	3,6
Uso prévio de antibiótico	11	39,3
Comorbidade	3	10,7
Internação hospitalar	7	25,0
Internação em UTI	2	7,1
Dente envolvido		
Anterior	1	3,6
Posterior	27	96,4

Na tabela 2 está registrado o tempo médio de internação em enfermaria, que foi 7,6 dias, sendo 3,5 dias para internação em UTI. Quanto à média de idade dos pacientes, esta foi de 32,2 anos (tabela 2).

A média de parâmetros presentes foi 1,7 (2, a mediana), sendo 11 (61,1%) o número de pacientes com esta quantidade de parâmetros presentes, o mínimo para diagnóstico de SRIS, e 7 (38,9%) com 3 parâmetros presentes.

Tabela 2. Idade, tempo de internação e parâmetros da SRIS presentes.

Variável	Média	Desvio Padrão	Mediana
Idade	32,2	11,3	30,0
Número dias internado	7,6	4,9	6,0
Número de dias em UTI	3,5	0,7	3,5
Número de parâmetros da SRIS presentes	1,7	1,1	2,0

Dente os parâmetros de SRIS, os mais frequentes foram a contagem de leucócitos (67,9%) e a frequência cardíaca (39,3%). A temperatura e a frequência respiratória apresentaram a mesma ocorrência, e pouco diferiram da frequência cardíaca (diferença de 7,2%) (gráfico 2).

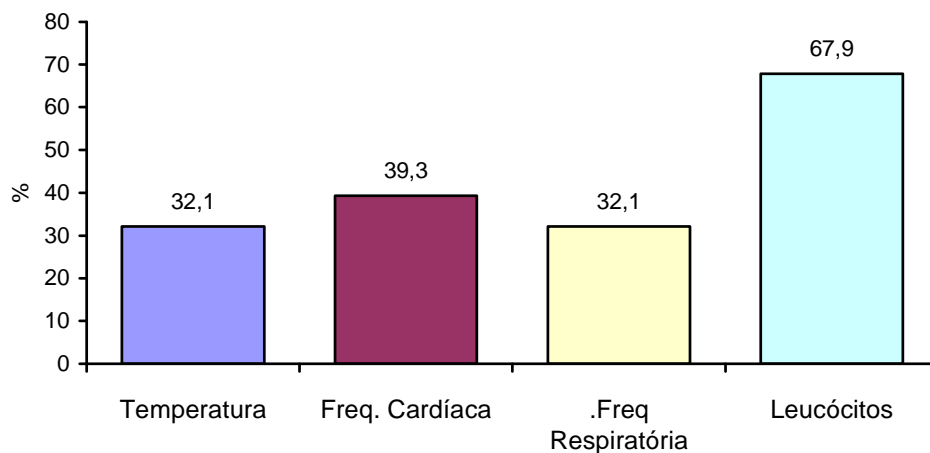


Gráfico 2. Frequência dos parâmetros diagnósticos da SRIS.

Na avaliação da associação de ocorrência da SRIS em relação às variáveis (tabela 3), não foi possível observar significância estatística em nenhum dos fatores avaliados (gênero, raça, uso prévio de antibióticos ou AINE, presença de comorbidades, internação hospitalar e em UTI, e dente envolvido no processo infeccioso).

Tabela 3. Associação entre a ocorrência de SRIS e as variáveis.

Variável	SRIS		
	n	%	p-valor
Gênero			1,000
Masculino	10	62,5	
Feminino	8	66,7	
Raça			0,717
Leucodérmico	2	100,0	
Feodérmico	11	64,7	
Melanodérmico	5	55,6	
Uso prévio de AINE			0,357
Não	18	66,7	
Sim	-	-	
Uso prévio de antibiótico			0,444
Não	12	70,6	
Sim	6	54,5	
Comorbidades			1,000
Não	16	64,0	
Sim	2	66,7	
Internação hospitalar			1,000
Não	13	61,9	
Sim	5	71,4	
Internação em UTI			0,524
Não	16	61,5	
Sim	2	100,0	
Dente envolvido			1,000
Anterior	1	50,0	
Posterior	17	65,4	

*Utilizado o teste exato de Fisher ($p < 0,05$).

Quanto à quantidade de parâmetros diagnósticos de SRIS em relação às variáveis, os pacientes leucodérmicos apresentaram a maior média de parâmetros presentes (tabela 4). Também os pacientes que necessitaram de internação hospitalar e cuidados em UTI apresentaram maior número de parâmetros. Porém, não foi identificada significância estatística entre as variáveis e a quantidade de parâmetros presentes.

Tabela 4. Número de parâmetros positivos para SRIS em relação às variáveis.

Variável	Número de Parâmetros			p-valor
	Média	Desvio Padrão	Mediana	
Gênero				0,913
Masculino	1,7	1,0	2,0	
Feminino	1,8	1,1	2,0	
Raça				0,540
Leucodérmico	2,5	0,7	2,5	
Feodérmico	1,7	1,1	2,0	
Melanodérmico	1,6	1,1	2,0	
Uso prévio de antibiótico				0,154
Não	1,9	1,0	2,0	
Sim	1,4	1,0	2,0	
Comorbidades				1,000
Não	1,7	1,0	2,0	
Sim	1,7	1,5	2,0	
Internação hospitalar				0,252
Não	1,6	1,1	2,0	
Sim	2,1	0,9	2,0	
Internação em UTI				0,378
Não	1,7	1,1	2,0	
Sim	2,5	0,7	2,5	
Dente envolvido				1,000
Anterior	1,5	2,1	1,5	
Posterior	1,7	1,0	2,0	
Presença de SRIS				<0,001
Não	0,5	0,5	0,5	
Sim	2,4	0,5	2,0	

*Utilizados o teste de Mann-Whitney (comparação entre 2 grupos), e teste exato de Kruskal-Wallis (comparação entre 3 grupos) ($p < 0,05$).

8. DISCUSSÃO

A infecção odontogênica é uma condição de alta prevalência em todo o mundo. Algumas vezes, a infecção alcança a corrente circulatória e desencadeia uma resposta inflamatória sistêmica exagerada, a SRIS, configurando-se em sepse; condição de alta morbimortalidade. Não obstante sua gravidade, são raros os estudos sobre a sepse de origem dentária e periodontal.

Esse trabalho avaliou a prevalência da síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS) decorrente de infecção dentária (sepse odontogênica) e periodontal em pacientes atendidos no Hospital Geral Roberto Santos, em Salvador, Bahia, Brasil. Também avaliou sua relação com idade, gênero, raça, presença de comorbidades, uso de antimicrobianos e anti-inflamatórios, e tempo e estada no hospital (internação).

A prevalência da SRIS em pacientes portadores de infecção odontogênica atendidos no HGRS foi de 64,3%, um número expressivo, semelhante ao encontrado em estudo realizado por Handley *et al.*¹, também em unidade hospitalar.

Entre os pacientes que necessitaram internação hospitalar, 3 (42,8%) apresentaram 3 critérios da SRIS, enquanto 2 (57,2%) apresentaram apenas 2; apenas 2 não apresentaram SRIS. Dos 2 pacientes que necessitaram cuidados em UTI, ambos apresentavam SRIS, e dos pacientes negativos para a presença da síndrome, apenas 2 (7,14% do total de pacientes) necessitaram internação, mas sem necessidade de cuidados em UTI. Resultados semelhantes foram encontrados por Comstedt *et al.*¹⁹, que também acharam um risco 5,5 maior de choque séptico e uma taxa de mortalidade 6,9 vezes maior entre pacientes com SRIS em relação àqueles que não tinham SRIS. Esses resultados sugerem a influência da SRIS na gravidade dos quadros clínicos e suportam a ideia de que os critérios de diagnóstico da SRIS podem ser utilizados para identificar pacientes com infecção odontogênica cuja gravidade demanda assistência em nível hospitalar.

Ainda, NeSmith *et al.*²⁰ encontraram uma relação direta entre o tempo de internação hospitalar e a quantidade de parâmetros diagnósticos de SRIS presentes, sendo mais longo quanto maior o número de parâmetros presentes.

Entretanto, o presente estudo não encontrou uma relação estatisticamente significativa entre ocorrência de SRIS e tempo de internação hospitalar, porém a amostra é demasiado pequena para depreender alguma interpretação nesse sentido.

Quanto à ocorrência da SRIS/sepsse entre os gêneros, foi observada uma maior predileção pelo gênero masculino. Outros estudos apontam resultados semelhantes quanto à infecção odontogênica, porém sem relacionar à SRIS^{8,10}. Porém, segundo Lowry⁷, não há estudos consistentes que sustentem uma maior predisposição ao desenvolvimento de SRIS/sepsse em qualquer dos gêneros.

A distribuição entre as raças demonstrou uma ocorrência maior de SRIS/sepsse entre leucodérmicos, diferindo de outro estudo, que apontam maior prevalência entre melanodérmicos e feodérmicos²¹.

Moss²¹ acredita que a maior prevalência em afrodescendentes dos estudos avaliados por ele pode ser explicada pela maior ocorrência de comorbidades específicas mais prevalentes nestas raças, em particular, o que seria um fator predisponente. De fato, dos 3 pacientes com SRIS que apresentavam comorbidades no presente estudo, um era melanodérmico e os outros dois feodérmicos, concordando com esta afirmação.

Os resultados deste estudo sugerem não haver influência do uso de antimicrobianos ou AINE no desenvolvimento da SRIS, mas a amostra não é suficiente para sustentar esta afirmação. Onze pacientes estavam em uso de antibióticos no momento da avaliação, sendo que 1 havia feito uso também de AINE. Destes, 6 (54,5%) apresentaram critérios positivos para SRIS, e 3 (27,3%) necessitaram internação hospitalar. Também não foi encontrada relação significativamente estatística entre as demais variáveis avaliadas e a ocorrência de SRIS (tabela 3).

Em relação à origem do processo infeccioso, os dentes posteriores constituíram a principal causa, respondendo por 94,4% nos pacientes com SRIS, e 96,4% de todos os pacientes. Este achado está em consonância com o estudos de Sette-Dias *et al.*¹¹. Isto denota a importância dos dentes inferiores como origem das infecções odontogênicas, porém não explica o mecanismo associado.

O presente trabalho não encontrou significância estatística entre a ocorrência de SRIS e as variáveis avaliadas (idade, gênero, raça, presença de comorbidades e uso de anti-inflamatórios e antibióticos), nem entre o número de parâmetros e as mesmas. Tal achado, porém, pode ser decorrente da amostra reduzida (o que é uma limitação deste trabalho), não permitindo o uso de testes estatísticos tradicionalmente aplicados a este tipo de estudo (teste do qui-quadrado). Assim, amostras maiores certamente devem apresentar resultados bem diversos.

Atualmente, os critérios para diagnóstico da SRIS são considerados muito sensíveis e pouco específicos, encontrados em uma infinidade de condições e doenças, sendo considerado por muitos como inadequados para o diagnóstico e monitoração da SRIS de origem infecciosa (sepse), particularmente²². No entanto, embora os critérios sejam inespecíficos, eles guardam uma correlação confiável para a identificação de pacientes com maior propensão ao desenvolvimento da sepse grave, uma condição mais mórbida¹⁹. Assim, quanto maior o número de critérios, maior a severidade do quadro e maior a probabilidade de ocorrer sepse grave^{16,17,23}. Barbosa *et al.*¹⁶ afirmaram que os critérios adotados, apesar das limitações, ainda são úteis e constituem o conjunto mais simples e aplicável de medidas para diagnóstico da SRIS disponível. Lowry⁷ afirmou que os parâmetros diagnósticos de SRIS têm valor, e o fenótipo de SRIS, *i.e.* a expressão clínica da condição patológica, reflete a presença de inflamação sistêmica secundária e sugere aumento no risco de complicações e resultados adversos.

Neste estudo, os parâmetros utilizados foram eficientes na detecção de pacientes com quadros mais graves. Dos 7 pacientes que necessitaram internação hospitalar, 2 não apresentaram diagnóstico de SRIS, de acordo com os parâmetros utilizados. Vale ressaltar que, dentre estes pacientes, os diagnosticados com SRIS foram os que tiveram maior tempo de internação hospitalar.

Dada a alta prevalência da SRIS/sepse de origem odontogênica e seu potencial para evoluir para formas mais graves com alto índice de morbimortalidade, o diagnóstico precoce da sepse odontogênica é de fundamental importância na prática clínica. Assim, faz-se necessária a utilização de uma forma sistemática de diagnóstico dos pacientes portadores de infecção odontogênica com SRIS associada. Neste estudo, a aplicação dos parâmetros de diagnóstico de SRIS foi eficiente em discriminar os casos mais graves, fato que é corroborado por outro estudo semelhante conduzido por Comstedt *et al.*¹⁹. Ademais, o baixo custo dos exames

utilizados na pesquisa de SRIS, assim como a rapidez de sua realização, justificam sua utilização rotineira. De fato, deveria constituir parte constante e obrigatória do exame de todo paciente com infecção odontogênica, pois utilizam critérios universais e mandatórios integrantes de um exame físico bem realizado: a aferição dos sinais vitais. A leucometria, também utilizada, compõe o hemograma padrão adotado em todo o mundo, e é o mais básico exame complementar realizado na investigação de quadros de infecção. Igualmente, apresenta baixo custo e rapidez na sua realização.

Os critérios de diagnóstico da SRIS apresentam grande utilidade na identificação precoce de quadros clínicos com potencial para ocorrência da SRIS/seps e seps grave. Embora não sejam específicos, podem ser utilizados como teste de triagem para pacientes de risco para estas condições, alertando e direcionando o profissional para uma avaliação mais cuidadosa do paciente. Os parâmetros também proporcionam boa relação com a severidade da condição apresentada, são de simples aplicação e de baixíssimo custo, o que se reveste de particular importância, principalmente no sistema público de assistência à saúde.

9. CONCLUSÃO

Este trabalho revelou uma prevalência de SRIS elevada (64,3%) entre os pacientes portadores de infecção odontogênica atendidos no Hospital Geral Roberto Santos. Dada a gravidade da SRIS/seps, este achado sugere a importância de uma avaliação criteriosa destes pacientes, a fim de identificar aqueles que possuem uma propensão a desenvolver quadros sépticos mais agressivos, e prover-lhes tratamento adequado, o mais precocemente possível.

Os resultados do presente estudo sugerem que os critérios de diagnóstico da SRIS podem ser utilizados como rotina na avaliação inicial de pacientes portadores de infecção odontogênica, com boa capacidade diagnóstica para seps.

Há um número restrito de trabalhos na literatura nacional e internacional avaliando especificamente a relação entre SRIS e seus parâmetros de diagnóstico à infecção.

Estudos como o presente são necessários para se conhecer os panoramas local e regional da infecção odontogênica, ainda pouco conhecidos, além de fornecer subsídios para a implantação de políticas de saúde adequadas ao diagnóstico precoce e tratamento eficiente

desta condição e, mais importante, medidas de prevenção em larga escala capazes de atender à população.

REFERÊNCIAS

- 1) Handley T, MDevlin M, Koppel D, McCaul J. The sepsis syndrome in odontogenic infection. *JICS*. 2009 Jan; 10(1):21-25.
- 2) Vincent J-L, Martinez EOC, Silva E. Evolving concepts in sepsis definitions. *Crit Care Clin*. 2009 Oct; 25(4):665-75,vii
- 3) Bozza FA, Bozza PT, Faria Neto HCC. Beyond sepsis pathophysiology with cytokines: what is their value as biomarkers for disease severity? *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2005 Mar; 100 Suppl 1:217-21.
- 4) Becker KL, Snider R, Nylen ES. Procalcitonin in sepsis and systemic inflammation: a harmful biomarker and a therapeutic target. *Br J Pharmacol*. 2010 Jan; 159(2):253–264.
- 5) Namas R, Zamora R, Namas R, An G, Doyle J, Dick TE et al. Sepsis: something old, something new, and a systems view. *J Crit Care*. 2012 Jun; 27(3):314.e1-11.
- 6) Kleinpell RM, Graves BT, Ackerman MH. Incidence, pathogenesis, and management of sepsis. An overview. *AACN Adv Crit Care*. 2006 Oct-Dec; 17(4):385-93.
- 7) Lowry SF. The stressed host response to infection: the disruptive signals and rhythms of systemic inflammation. *Surg Clin North Am*. 2009 Apr; 89(2):311-26, vii.
- 8) Sánchez R, Mirada E, Arias J, Paño JR, Burgueño M. Severe odontogenic infections: epidemiological, microbiological and therapeutic factors. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2011 Aug 1; 16 (5):e670-6.
- 9) Thomas SJ. Is there an epidemic of admissions for surgical treatment of dental abscesses in the UK? *BMJ*. 2008 May 31; 336(7655):1219-20.
- 10) Uluibau IC, Jaunay T, Goss AN. Severe odontogenic infections. *Aust Dent J* 2005; 50 Suppl 2:S74-S81.

- 11) Sette-Dias AC, Maldonado AJT, Aguiar EG, Carvalho MAR, Magalhães PP, Farias LM et al. Profile of patients hospitalized with odontogenic infections in a public hospital in Belo Horizonte, Brazil. *J Clin Exp Dent*. 2012; 4(5):e271-4.
- 12) Seppänen L, Rautemaa R, Lindqvist C, Lauhio A. Changing clinical features of odontogenic maxillofacial infections. *Clin Oral Investig*. 2010 Aug; 14(4):459-65.
- 13) Suehara AB, Gonçalves AJ, Alcadipani FAMC, Kavabata NK, Menezes MB. Infecções cervicais profundas: análise de 80 casos. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2008 Mar-Apr; 74(2):253-9.
- 14) Byers J, Lowe T, Goodall CA. Acute cervico-facial infection in Scotland 2010: patterns of presentation, patient demographics and recording of systemic involvement. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2012 Oct; 50(7):626-30.
- 15) Pavare J, Grope I, Gardovska D. Prevalence of systemic inflammatory response syndrome (SIRS) in hospitalized children: a point prevalence study. *BMC Pediatr*. 2009 Apr 3; 9:25.
- 16) Barbosa AP Pinheiro C, Rigato O, Lobo S, Friedman G. Critérios para diagnóstico e monitorização da resposta inflamatória. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2004 abr-jun; 16(2):105-8.
- 17) Henkin CS, Coelho JC, Paganella MC, Siqueira RM, Dias FS. Sepsis: uma visão atual. *Scientia Medica*. 2009 jul-set; 19(3):135-145.
- 18) Stefanopoulos PK, Kolokotronis AE. The clinical significance of anaerobic bacteria in acute orofacial odontogenic infections. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2004 Oct; 98(4):398-408.
- 19) Comstedt P, Storgaard M, Lassen AT. The Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) in acutely hospitalised medical patients: a cohort study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2009; 17: 67.

- 20) NeSmith EG, Weinrich SP, Andrews JO, Medeiros RS, Hawkins ML, Weinrich M. Systemic inflammatory response syndrome score and race as predictors of length of stay in the intensive care unit. *Am J Crit Care*. 2009 Jul; 18(4):339-46.
- 21) Moss M. Epidemiology of Sepsis: Race, Sex, and Chronic Alcohol Abuse. *Clin Infect Dis*. 2005 Nov 15; 41 Suppl 7:S490-7.
- 22) Lai NA, Kruger P. The predictive ability of a weighted systemic inflammatory response syndrome score for microbiologically confirmed infection in hospitalised patients with suspected sepsis. *Crit Care Resusc*. 2011 Sep; 13(3):146-50.
- 23) Matos GFJ, Victorino JÁ. Critérios para o diagnóstico de sepse, sepse grave e choque séptico. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2004 abr-jun; 16(2):102-104.

ANEXO 1 – Ficha clínica para diagnóstico de SRIS/sespe.

FOLHA DE ADMISSÃO – SEPSE BUCOMAXILOFACIAL

NOME: _____.

DATA DE NASCIMENTO: ____/____/____. IDADE: _____.

ENDEREÇO: _____.

TEL: _____. E-MAIL: _____.

MELANODÉRMICO FEODÉRMICO LEUCODÉRMICO XANTODÉRMICO

DATA DE ADMISSÃO: ____/____/____. HORA: ____ : ____ h.

SINAIS CLÍNICOS (CRITÉRIOS SRIS):

TEMPERATURA: (<36°C ou >38°C)

FREQUÊNCIA CARDÍACA: (>90 bpm)

FREQUÊNCIA RESPIRATÓRIA: (>20 ipm ou PaCO₂ < 32 mm/Hg)

LEUCÓCITOS: (<4.000/mm³ ou >12.000/mm³, ou bastões > 10%)

FOCO INFECCIOSO:

DENTE INFERIOR:

DENTE SUPERIOR:

GLÂNDULA SALIVAR:

NÓDULO LINFÁTICO:

OUTRO:

TRATAMENTO MEDICAMENTOSO PRÉVIO AO ATENDIMENTO:

NÃO SIM

AINE

ESTERÓIDE

ANTIBIÓTICO

OUTRO

FOLHA DE ADMISSÃO – SEPSE BUCOMAXILOFACIAL

NOME: _____.

DATA DE NASCIMENTO: ____/____/____. IDADE: _____.

ENDEREÇO: _____.

TEL: _____ E-MAIL: _____.

MELANODÉRMICO FEODÉRMICO LEUCODÉRMICO XANTODÉRMICO

DATA DE ADMISSÃO: ____/____/____. HORA: ____ : ____ h.

SINAIS CLÍNICOS (CRITÉRIOS SRIS):

TEMPERATURA: (<36°C ou >38°C)

FREQUÊNCIA CARDÍACA: (>90 bpm)

FREQUÊNCIA RESPIRATÓRIA: (>20 ipm ou PaCO₂ < 32 mm/Hg)LEUCÓCITOS: (<4.000/mm³ ou >12.000/mm³, ou bastões > 10%)**FOCO INFECCIOSO:**

DENTE INFERIOR:

DENTE SUPERIOR:

GLÂNDULA SALIVAR:

NÓDULO LINFÁTICO:

OUTRO:

TRATAMENTO MEDICAMENTOSO PRÉVIO AO ATENDIMENTO: NÃO SIM AINE ESTERÓIDE ANTIBIÓTICO OUTRO

ANEXO 2 – Dados coletados dos pacientes.

Nº	PACIENTE	TEMP.	F. C.	F. R.	LEUCÓCITOS	IDADE	GÉN.	RAÇA	DENTE	ANTIBIÓTICO PRÉVIO	AINE PRÉVIO	INT.	UTI	COMORBIDADES	SRIS
1	J.C.S.	36,5° C	85 bpm	22 ipm	19.440/mm ³	60	M	F	P	NÃO	NÃO	10	-	SIM	SIM
2	C.S.S.	37,0° C	72 bpm	24 ipm	12.400/mm ³	15	F	F	P	NÃO	NÃO	-	-	-	SIM
3	C.M.S.S.	37,4° C	102 bpm	21 ipm	5.970/mm ³	36	M	M	P	NÃO	NÃO	-	-	-	SIM
4	J.A.M.	37,6° C	92 bpm	28 ipm	12.620/mm ³	25	F	L	P	NÃO	NÃO	6	-	-	SIM
5	R.N.L.	38,0° C	153 bpm	28 ipm	20.990/mm ³	8	M	F	P	NÃO	NÃO	4	-	-	SIM
6	M.V.L.S.	37,0° C	70 bpm	14 ipm	8.200/mm ³	30	M	F	P	NÃO	NÃO	-	-	-	NÃO
7	E.L.S.	37,8° C	88 bpm	20 ipm	9.760/mm ³	50	M	F	P	SIM	NÃO	-	-	SIM	NÃO
8	E.D.S.	36,9° C	65 bpm	14 ipm	8.790/mm ³	28	F	F	P	SIM	NÃO	-	-	-	NÃO
9	A.S.	35,0° C	78 bpm	18 ipm	16.570/mm ³	33	F	F	P	SIM	NÃO	-	-	-	SIM
10	A.S.S.	35,5° C	127 bpm	17 ipm	11.420/mm ³	43	F	F	P	NÃO	NÃO	-	-	-	SIM
11	E.V.S.	37,2° C	80 bpm	25 ipm	12.500/mm ³	29	M	F	P	NÃO	NÃO	-	-	-	SIM
12	A.J.M.S.	35,6° C	91 bpm	18 ipm	8.870/mm ³	27	M	M	P	NÃO	NÃO	-	-	-	SIM
13	R.S.S.	39,8° C	122 bpm	33 ipm	11.470/mm ³	37	M	M	P	NÃO	NÃO	-	-	-	SIM
14	J.S.S.	38,3° C	121 bpm	17 ipm	13.440/mm ³	30	F	F	P	NÃO	NÃO	-	-	-	SIM

Nº	PACIENTE	TEMP.	F. C.	F. R.	LEUCÓCITOS	IDADE	GÉN.	RAÇA	DENTE	ATB PRÉVIO	AINE PRÉVIO	INT.	UTI	COMORBIDADES	SRIS
15	K.F.S.	35,8° C	86 bpm	26 ipm	16.400/mm ³	23	F	F	A, P	NÃO	NÃO	-	-	-	SIM
16	J.P.P.	36,4° C	75 bpm	16 ipm	13.900/mm ³	21	F	F	P	SIM	NÃO	4	-	-	NÃO
17	C.F.S.	36,7° C	68 bpm	18 ipm	14.490/mm ³	3.3	M	M	P	NÃO	NÃO	-	-	-	NÃO
18	R.A.B.	38° C	97 bpm	20 ipm	18.700/mm ³	32	F	L	P	SIM	NÃO	16	4	-	SIM
19	O.J.S.	37,5° C	101 bpm	20 ipm	12.690/mm ³	27	M	M	P	SIM	NÃO	-	-	-	SIM
20	M.L.S.O.	37,6° C	83 bpm	19 ipm	7.530/mm ³	48	F	M	A	NÃO	NÃO	-	-	-	NÃO
21	R.S.M.	36,2° C	86 bpm	18 ipm	19.870/mm ³	27	M	F	P	NÃO	NÃO	-	-	-	NÃO
22	J.M.L.C.	37,8° C	96 bpm	21 ipm	18.050/mm ³	43	M	M	P	SIM	NÃO	11	3	SIM	SIM
23	I.N.S.R.	36,0° C	85 bpm	20 ipm	12.410/mm ³	23	F	M	P	NÃO	NÃO	2	-	-	NÃO
24	G.S.S.J.	36,8° C	78 bpm	15 ipm	6.250/mm ³	28	M	M	P	SIM	NÃO	-	-	-	NÃO
25	F.B.F.F.	38,1° C	89 bpm	16 ipm	18.920/mm ³	30	M	F	P	SIM	NÃO	-	-	-	SIM
26	J.P.B.	37,2° C	62 bpm	18 ipm	15.240/mm ³	30	M	F	P	SIM	SIM	-	-	-	NÃO
27	N.J.R.	35,6° C	88 bpm	20 ipm	13.730/mm ³	32	F	F	P	SIM	NÃO	-	-	-	SIM
28	J.J.O.	38,5° C	128 bpm	18 ipm	16.400/mm ³	54	M	F	P	NÃO	NÃO	-	-	-	SIM

ANEXO 3 - Protocolo da aprovação do comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Geral Roberto Santos.



HOSPITAL GERAL ROBERTO SANTOS

Salvador, 22 de novembro de 2012.

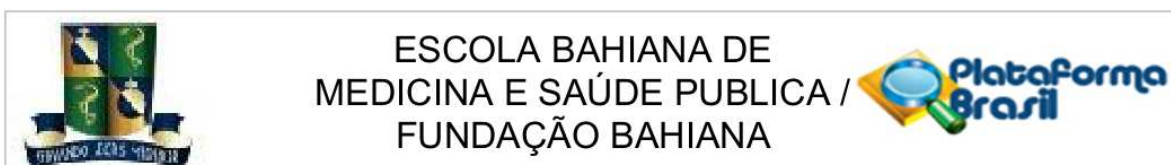
DECLARAÇÃO

Declaro conhecer e cumprir as Resoluções Éticas Brasileiras, em especial a Resolução CNS 196/1996. Esta organização está ciente de suas co-responsabilidades como organização co-participante do projeto de pesquisa intitulado “PREVALÊNCIA DA SÍNDROME DA RESPOSTA INFLAMATÓRIA SISTÊMICA (SRIS) EM PACIENTES PORTADORES DE INFECÇÃO ODONTOGÊNICA ATENDIDOS NO HOSPITAL GERAL ROBERTO SANTOS”, da ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA (EBMSP) sob orientação do Prof. Dr. Antônio Márcio Teixeira Marchionni, e de seu compromisso no resguardo da segurança e bem-estar dos sujeitos de pesquisa nela recrutados, dispondo de infra-estrutura necessária para garantia de tal segurança e bem-estar.


Delvone Freire Gil Almeida
Diretora Geral

Delvone Freire Gil Almeida
Diretora Geral HGRS
Céd. nº 59.148326-3

ANEXO 4 – Protocolo da aprovação do CONEP.



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Prevalência da Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SRIS) em Portadores de Infecção Odontogênica no Hospital Geral Roberto Santos

Pesquisador: ANTÔNIO MÁRCIO TEIXEIRA MARCHIONNI

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 05687312.2.0000.5544

Instituição Proponente: Fundação Bahiana para Desenvolvimento das Ciências

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio
Hospital Geral Roberto Santos - BA

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 233.811

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

1. Folha de rosto apresentada com correção;
2. TCLE apresentado de forma inadequada; (O TCLE foi reapresentado com adequação)
3. Apresenta carta de anuência e concordância do Hospital Roberto Santos;
4. Cronograma: necessita nova adequação. Nessa versão o cronograma fora ajustado, coleta de dados prevista para iniciar em 10/04/2013. Pendência sanada.

Recomendações:

O cronograma fora atualizado, realizada a adequação. Projeto de pesquisa indicado para realização do trabalho.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Pendências sanadas.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP: