



IDENTIFICAÇÃO E MANEJO DA SEPSE EM PACIENTES ONCOLÓGICOS

Palavras-Chave: Oncologia, Sepses, Resistência a antibióticos

Autores (as):

Pedro Antonio Teodoro de Moraes, FEnf – UNICAMP
Prof. Dr. José Barreto Campello Carvalheira, FCM - UNICAMP
Prof^a. Dr^a. Vanessa Ap^a Vilas-Boas, FEnf - UNICAMP

INTRODUÇÃO:

A sepsis é uma resposta inflamatória sistêmica frente à uma infecção, que cursa com disfunção orgânica e pode evoluir com desfechos desfavoráveis como choque séptico ou óbito se não tratada precocemente. Os fatores que influenciam no prognóstico do quadro vão além das características morfológicas do agente infeccioso, interferindo também a susceptibilidade do hospedeiro e fatores genéticos[1]. Em um estudo observacional analítico e retrospectivo realizado no Brasil, entre 2010 e 2019, foi constatado no país mais de um milhão de notificações para sepsis durante o período analisado, sendo que destes, 463 mil evoluíram para óbito, com uma prevalência de 51,3 casos de sepsis para cada 100 mil habitantes, e um coeficiente médio de 22,8 óbitos para cada 100 mil habitantes[2]. Há ainda populações de risco, que devido suas características, possuem mais chances de desenvolver sepsis, como é o caso dos pacientes oncológicos, imunossuprimidos em decorrência das modalidades terapêuticas as quais são submetidos[3]. Este estudo objetivou estimar a proporção de pacientes oncológicos que desenvolvem sepsis.

METODOLOGIA:

Desenho do estudo

Estudo observacional analítico, prospectivo e longitudinal.

Local do estudo

O estudo foi desenvolvido em um hospital de ensino público terciário, com atendimento exclusivo pelo Sistema Único de Saúde (SUS) no estado de São Paulo, Brasil, credenciado como Centro de Alta Complexidade em Oncologia[4].

Participantes

Participaram deste estudo pacientes oncológicos adultos com suspeita clínica ou diagnóstico de infecção, em tratamento antimicrobiano ambulatorial ou em regime de internação há pelo menos 24 horas. Foram considerados os seguintes critérios de exclusão:

- i) Pacientes menores que 18 anos ou transferidos de outros hospitais.
- ii) Pacientes para os quais já exista a definição de cuidados de fim de vida [5].
- iii) Processos infecciosos atípicos, que não se enquadram no contexto das infecções relacionadas à assistência à saúde, as quais

possuem particularidades distintas referentes ao manejo clínico e fluxo de atendimento.

- iv) Infecção crônica não complicada: tais como infecções sexualmente transmissíveis (gonorreia, sífilis, tricomonas, clamídia e HIV), hepatites, tuberculose.
- v) Qualquer colonização sem sinais e sintomas clínicos de infecção: bacteriúria assintomática, colonização orofaríngea e/ou retal conhecida.
- vi) Qualquer hipotermia/hipertermia iatrogênica, durante a internação hospitalar.
- vii) Uso de antibióticos profiláticos, como por exemplo, para procedimentos cirúrgicos.

Os pacientes foram acompanhados até 30 dias de internação, alta hospitalar, transferência para unidade de saúde externa ou óbito.

Coleta de dados

Os dados foram coletados em dias úteis de segunda a sexta, no período de dezembro de 2022 a março de 2023, por meio de prontuário eletrônico. O pesquisador principal realizou visitas às unidades de internação, unidades de terapia intensiva (UTI), unidade de emergência e no ambulatório de oncologia do hospital para busca ativa dos casos segundo os critérios de inclusão. Ao

identificar um paciente elegível, pacientes e/ou familiares presentes foram informados sobre o estudo, obtendo-se a assinatura para o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. A equipe de pesquisa teve ainda acesso ao censo hospitalar, contendo os dados dos pacientes internados, como CID de internação, para monitorização das admissões e auxiliar na busca de pacientes.

Para coleta de dados foram utilizados instrumentos padronizados pelo Instituto Latino Americano de Sepse (ILAS) [6-8]. O local de estudo não possui protocolo de sepse implantado, logo a suspeita ou confirmação de infecção foi realizada com base na investigação do corpo clínico. Nenhuma coleta de exames adicionais, critérios de infecção ou outros foram exigidos em decorrência do estudo.

Desfechos

Para fins deste estudo, foram utilizadas as definições estabelecidas pelo ILAS [5].

- SIRS: presença de no mínimo dois dos sinais abaixo:

- a) Temperatura central $> 38,3^{\circ}\text{C}$ ou $< 36^{\circ}\text{C}$ OU equivalente em termos de temperatura axilar;
- b) Frequência cardíaca > 90 bpm;
- c) Frequência respiratória > 20 irpm, ou $\text{PaCO}_2 < 32\text{mmHg}$;
- d) Leucócitos totais $> 12.000/\text{mm}^3$, ou $< 4.000/\text{mm}^3$ ou presença de $> 10\%$ de formas jovens (desvio à esquerda).

- Infecção sem disfunção: paciente que, tendo ou não os critérios de SIRS, possui foco infeccioso suspeito ou confirmado, sem apresentar disfunção orgânica.

- Sepse: infecção suspeita ou confirmada associada à disfunção orgânica, independentemente da presença de sinais de SIRS.

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

No período do estudo, o número de pacientes-dia com câncer correspondeu a 3.982. Foram registrados 81 eventos infecciosos e dois casos de SIRS, associados à neutropenia febril, em 51 pacientes. A densidade de incidência de infecção no período foi de 20,3 (81/3982) por mil pacientes-dia, sendo a proporção de pacientes que desenvolveram infecção, sepse ou choque séptico de 12,81%. Dentre os principais sítios de infecção, houve predomínio dos de origem abdominal com 23,45% dos casos, seguido de foco não definido, pulmonar, urinário e corrente sanguínea. Dentre as pneumonias, uma foi associada à ventilação mecânica. Os pacientes possuíam idade entre 21 e 81 anos (Média= 53,8; Desvio-padrão= 15,6; Mediana= 56,0). As principais comorbidades apresentadas foram hipertensão arterial (23,5%), insuficiência renal crônica (13,7%) e diabetes mellitus (11,8%), seguidos de insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral, alcoolismo e doenças

Os critérios clínicos adotados pelo ILAS para disfunção orgânica são:

1. Hipotensão ($\text{PAS} < 90$ mmHg ou $\text{PAM} < 65$ mmHg ou queda de $\text{PA} > 40$ mmHg);
2. oligúria ($\leq 0,5\text{mL/Kg/h}$) ou elevação da creatinina ($> 2\text{mg/dL}$);
3. Relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ ou necessidade de O_2 para manter $\text{SpO}_2 > 90\%$;
4. Contagem de plaquetas $< 100.000/\text{mm}^3$ ou redução de 50% no número de plaquetas em relação ao maior valor registrado nos últimos 3 dias;
5. Lactato acima do valor de referência;
6. Rebaixamento do nível de consciência, agitação, delirium;
7. Aumento significativo de bilirrubinas ($> 2x$ o valor de referência).

- Choque séptico: sepse que evoluiu com hipotensão não corrigida com reposição volêmica ($\text{PAM} \leq 65$ mmHg), independentemente das alterações de lactato.

Análise estatística

Os dados foram organizados em uma planilha eletrônica do Microsoft Excel. A descrição das variáveis qualitativas foi feita por meio do cálculo de frequências e porcentagens. Para as variáveis quantitativas foram calculadas medidas de tendência central e dispersão. Para avaliar as associações entre a variável referente à ocorrência de sepse e as demais variáveis qualitativas considerou-se um evento por paciente, na ordem do evento de maior gravidade, cultura positiva ou o primeiro episódio registrado. Foi aplicado o teste Qui-quadrado, e para os casos onde os pressupostos deste não foram atendidos foi aplicado o teste exato de Fisher [9-10]. Para todas as análises foi considerado um nível de significância de 5% e utilizados os softwares estatísticos SAS versão 9.4 e SPSS versão 23.

neuromusculares (2,0% cada). Dentre os tumores sólidos destacaram-se os de acometimento do trato geniturinário (29,6%), trato gastrointestinal (25,9%), fígado e vias biliares (14,8%), pâncreas (7,4%), trato respiratório (11,2%), tireoide, ossos e partes moles (3,7% cada). Quanto aos de origem hematológica, estão as leucemias (54,2%), o mieloma múltiplo (24,9%), os linfomas não Hodgkin (16,7%) e Hodgkin (4,2%), O tempo de permanência hospitalar variou de zero a 80 dias (Média= 27,1; Desvio-padrão= 18,0; Mediana= 22,5). A tabela I apresenta as principais características dos pacientes, relacionadas ao quadro infeccioso.

Tabela I - Relação entre as características dos pacientes oncológicos e o quadro infeccioso (n= 51). Campinas, São Paulo, Brasil, 2023.

Características	SIRS / Infecção sem disfunção		Sepse / Choque séptico		p-valor
	n	%	n	%	
Sexo					
Feminino	6	35,3	11	64,7	0,6695*
Masculino	10	29,4	24	70,6	
Comorbidades					
Não	13	39,39	20	60,61	0,0946*
Sim	3	16,67	15	83,33	
Sítio topográfico do tumor					
Hematológico	10	41,67	14	58,33	0,1352*
Sólido	6	22,22	21	77,78	
Tratamento oncológico					
Cirúrgico	0	0,00	7	100,0	0,0782**
Clínico	15	38,46	24	61,54	
Quimioterapia					
Não	3	18,75	13	81,25	0,1890*
Sim	13	37,14	22	62,86	
Metástase					
Não	14	36,84	24	63,16	0,1854**
Sim	2	15,38	11	84,62	
Neutropenia febril					
Não	12	26,09	34	73,91	0,0290**
Sim	4	80,0	1	20,0	
Dispositivos invasivos					
Não	8	33,33	16	66,67	0,7760*
Sim	8	29,63	19	70,37	
Evolução clínica					
Cura	15	35,71	27	64,29	0,2418**
Óbito	1	11,11	8	88,89	

* p-valor obtido por meio do teste Qui-quadrado.

** p-valor obtido por meio do teste exato de Fisher.

No que refere à identificação e manejo da sepse foram coletadas hemoculturas e iniciado o antimicrobiano, não sendo possível estimar se estas condutas ocorreram na primeira hora. Antimicrobianos como piperacilina-tazobactam, cefepime, meropenem e vancomicina foram os mais prescritos. A taxa de positividade das hemoculturas foi de 30,6%. Dentre os agentes etiológicos identificados 48,2% (13/27) apresentaram resistência antimicrobiana, com destaque para cinco *Staphylococcus aureus* metilina resistente (MRSA), três *Escherichia coli* e uma *Klebsiella pneumoniae* produtoras de beta-lactamase de espectro estendido (ESBL), duas *K. pneumoniae* e um *Acinetobacter baumannii* produtores de carbapenemase (KPC), e um *Citrobacter freundii* produtor de beta-lactamase do tipo AmpC. A presença de neutropenia febril não esteve associada a uma maior ocorrência de sepse nesta amostra (p = 0,0290). Dentre os pacientes acompanhados, 17,65% evoluíram para óbito.

Segundo a literatura, pacientes portadores de neoplasias hematológicas, possuem as maiores chances de evoluir para sepse ou choque séptico [11], o que difere dos resultados deste estudo. Em uma análise com

2062 pacientes admitidos em sete UTI na Europa por sepse ou choque séptico, observou-se uma maior frequência de pacientes com malignidades hematológicas (82,4%) comparado a tumores sólidos (17,6%), 31% da amostra desenvolveu neutropenia febril na admissão da UTI, e o percentual de óbito foi de 39,9% [11].

Em outro estudo retrospectivo, realizado em uma UTI oncológica para adultos, com uma população de 239 pacientes que estiveram internados no período de 12 meses, foi constatado uma prevalência de 19,2% de sepse e 43,9% de choque séptico [12]. Na análise realizada, tais incidentes foram associados ao tempo de internação, procedência de admissão do paciente, e a realização de procedimentos invasivos. A ocorrência de sepse esteve mais associada ao tempo de internação superior a sete dias, tendo como procedência o serviço de urgência, bem como ser portador de neoplasia hematológica [12]. Porém, é importante destacar a diferença entre o perfil dos pacientes, uma vez que aqueles internados em UTI possuem uma condição clínica crítica e mais propensa ao desenvolvimento de complicações infecciosas, com maior número de dispositivos invasivos. O presente estudo incluiu em sua maioria pacientes internados em enfermarias, além de outras unidades como emergência e ambulatórios.

Trinta por cento das amostras de hemocultura apresentaram crescimento de bactérias, sendo que quase metade delas demonstraram resistência antimicrobiana. *S. aureus*, *E. coli* e *K. pneumoniae* foram os mais comumente isolados. A literatura revela que o diagnóstico microbiológico da sepse e choque séptico limita-se a 30-50% dos casos, com hemoculturas positivas em casos de bacteremia secundária ou infecções de alto inóculo [13], o que condiz com os casos identificados neste estudo.

A prevenção de infecção no cenário da oncologia é de suma importância, devido às condições clínicas do paciente oncológico, o qual é submetido a sucessivas internações, realização de procedimentos invasivos e terapêuticas imunossupressoras. Em se tratando de sepse, a rápida identificação e administração de antibioticoterapia é um fator importante no prognóstico do paciente [1], especialmente em pacientes neutropênicos pós quimioterapia. Em um estudo de análise retrospectiva em um hospital oncológico na Inglaterra, enfermeiros da unidade de admissão tiveram a responsabilidade de avaliar pacientes que apresentavam febre pós quimioterapia, bem como prescrever e administrar a primeira dose de antimicrobianos por via endovenosa, com o objetivo de melhorar o tempo de início do manejo da sepse [14]. Durante o período, 697 pacientes apresentaram suspeita de sepse após a quimioterapia, sendo que desses, 672 (96,4%) receberam a primeira dose de antibiótico em até 60 minutos após chegarem na unidade admissional. O estudo concluiu que a implementação de um protocolo liderado pelos enfermeiros é uma estratégia efetiva na administração precoce da primeira dose de antibiótico, uma vez que barreiras ou falhas na comunicação podem dificultar essa prática [14].

A enfermagem é a profissão com maior contato com o paciente no leito hospitalar, e por conta disso tem papel fundamental no reconhecimento dos sinais de deterioração clínica e abertura do protocolo de sepse. Contudo, devido aos tratamentos e fisiopatologia do câncer, a resposta inflamatória a infecções e liberação de biomarcadores em pacientes oncológicos não é a mesma em outros pacientes, podendo apresentar apenas febre, o que é inespecífico e dificulta o diagnóstico [15]. Um desfecho clínico positivo exige uma resposta rápida e assertiva, possível com uma equipe interdisciplinar capacitada para atuar com o protocolo de sepse. Ressalta-se, portanto, ser importante que a implementação deste protocolo tenha o apoio e envolvimento da coordenação clínica e da alta gestão, de modo a promover melhorias na assistência [14].

CONCLUSÃO:

A sepse é um problema de saúde pública e uma condição ameaçadora à vida, especialmente para aqueles portadores de doenças crônicas como os pacientes oncológicos. Neste estudo, a proporção de pacientes que desenvolveu sepse foi de 12,8%, sendo em sua maioria do sexo masculino, portadores de tumores sólidos, de procedência clínica em uso de quimioterapia.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Viana RAPP, Machado FR, Souza JLAS. Sepse: Um problema de saúde pública: a atuação e colaboração da enfermagem na rápida identificação e tratamento da doença. 3a ed. São Paulo: Coren-SP, 2020. 68p. Disponível em: <https://ilas.org.br/wp-content/uploads/2022/02/livro-sepse-um-problema-de-saude-publica-coren-ilas.pdf>
- [2] Almeida NRC, Pontes GF, Jacob FL, Deprá JVS, Porto JPP, Lima FR, et al. Análise de tendência de mortalidade por sepse no Brasil e por regiões de 2010 a 2019. Rev Saude Publica. 2022; 56:25. <https://doi.org/10.11606/s1518-8787.2022056003789>

- [3] Gudiol C, Albasanz-Puig A, Cuervo G and Carratalà J. Understanding and Managing Sepsis in Patients With Cancer in the Era of Antimicrobial Resistance. *Front. Med.* 2021;8:636547. doi: <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.636547>
- [4] Hospital de Clínicas da Unicamp. Relatório de gestão 2014-2018. Disponível em: <https://hc.unicamp.br/wp-content/uploads/2020/04/Relatorio-de-Gestao-2014-2018.pdf>
- [5] Instituto Latino Americano de Sepse – ILAS. Implementação de protocolo gerenciado de sepse. Protocolo clínico. Atendimento ao paciente adulto com sepse/ choque séptico. São Paulo: ILAS; 2018. Disponível em: <https://www.ilas.org.br/assets/arquivos/ferramentas/protocolo-de-tratamento.pdf>
- [6] Instituto Latino Americano de Sepse – ILAS. Protocolo Gerenciado de Sepse. Paciente com infecção descartada ou sem necessidade de conduta para sepse (opção 1 – sem coleta de exames e/ ou antimicrobianos). São Paulo: ILAS; Disponível em: <https://ilas.org.br/assets/arquivos/ferramentas/ficha-de-coleta-de-dados-opcao-1.pdf>
- [7] Instituto Latino Americano de Sepse – ILAS. Protocolo Gerenciado de Sepse. Paciente com infecção descartada ou sem necessidade de conduta para sepse (opção 2 e 3 – coleta de exames/antimicrobianos). São Paulo: ILAS; Disponível em: <https://www.ilas.org.br/assets/arquivos/ferramentas/ficha-de-coleta-de-dados-opcao-2e3.pdf>
- [8] Instituto Latino Americano de Sepse – ILAS. Manual de preenchimento para coleta de dados no ILAS online. 4ª ed. São Paulo: ILAS; 2021. Disponível em: <https://ilas.org.br/ilas/assets/arquivos/upload/manual-coleta-dados-ilas-online.pdf>
- [9] Pagano M, Gauvreau K. *Princípios de Bioestatística*, Ed. Thomson, São Paulo, 2004.
- [10] Mehta CR, Patel NR. A network algorithm for performing Fisher's exact test in rxc contingency tables. *JASA*, 1983; 78(382):427-434.
- [11] Lemiale V, Pons S, Mirouse A, Tudesq JJ, Hourmant Y, Djamel Mokart D, et al. Sepsis and Septic Shock in Patients With Malignancies: A Groupe de Recherche Respiratoire en Réanimation Onco-Hématologique Study*. 2020 Jun 1 [cited 2023 Jun 2];48(6):822–9. doi: 10.1097/CCM.0000000000004322
- [12] Silva MMM, Figueiredo DSTO, Cavalcanti AC. Prevalence and factors associated with sepsis and septic shock in oncological patients in intensive therapy. *Rev Bras Enferm.* 2022;75(1):e20201338. <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2020-1338>
- [13] Rosolem MM, Ligia S.C.F. Rabello, Lisboa T, Caruso P, Costa RR, Juliana Cardoso Leal, et al. Critically ill patients with cancer and sepsis: Clinical course and prognostic factors. *J Crit Care.* 2012 Jun 1 [cited 2023 Jun 2];27(3):301–7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2011.06.014>
- [14] Mattison G, Bilney M, Haji-Michael P, Cooksley T. A nurse-led protocol improves the time to first dose intravenous antibiotics in septic patients post chemotherapy. *Support Care Cancer.* 2016;24(12):5001-5005. doi:10.1007/s00520-016-3362-4
- [15] Soares M, Caruso P, Silva E, Teles JM, Lobo SM, Friedman G, et al. Characteristics and outcomes of patients with cancer requiring admission to intensive care units: A prospective multicenter study. *Crit Care Med.* 2010;38:9-15.