

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO DE CIÊNCIAS
FARMACÊUTICAS**

Rebeka Alves Caribé

**SEPSE E CHOQUE SÉPTICO EM ADULTOS DE UNIDADE
DE TERAPIA INTENSIVA: ASPECTOS
EPIDEMIOLÓGICOS, FARMACOLÓGICOS E
PROGNÓSTICOS**

**RECIFE
2013**

REBEKA ALVES CARIBÉ

**SEPSE E CHOQUE SÉPTICO EM ADULTOS DE UNIDADE
DE TERAPIA INTENSIVA: ASPECTOS
EPIDEMIOLÓGICOS, FARMACOLÓGICOS E
PROGNÓSTICOS**

Tese apresentada ao Colegiado da Pós-Graduação de Ciências Farmacêuticas na Universidade Federal de Pernambuco para obtenção do título de Doutor.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Ivone Antônia de Souza

RECIFE
2013

Catálogo na Publicação
Bibliotecária: Gláucia Cândida, CRB4-1662

C277s Caribé, Rebeka Alves.
Seps e choque séptico em adultos de unidade de terapia intensiva: aspectos epidemiológicos, farmacológicos e prognósticos / Rebeka Alves Caribé. – Recife: O autor, 2013.
168 f: il.; 30 cm.

Orientadora: Ivone Antônia de Souza.
Tese (doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco, CCS. Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, 2013.
Inclui Referências e apêndices.

1. Seps. 2. Unidade de Terapia Intensiva. 3. Mortalidade. 4. Farmacologia. I. Souza, Ivone Antônia de (Orientadora). II. Título.

615.3 CDD (23.ed.) UFPE (CCS2013-136)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
PRÓ-REITORIA PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS



PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Recife, 09 de setembro de 2013.

Defesa de Tese de Doutorado de **Rebeka Alves Caribé** defendida e **APROVADA**, por decisão unânime, em 09 de setembro de 2013 e cuja Banca Examinadora foi constituída pelas seguintes professoras:

PRESIDENTE E PRIMEIRA EXAMINADORA INTERNA: Prof.^a Dr.^a Ivone Antônia de Souza
(Depto. de Antibióticos da Universidade Federal de Pernambuco - UFPE).

Assinatura: _____

SEGUNDA EXAMINADORA INTERNA: Prof.^a Dr.^a Elba Lúcia Cavalcanti de Amorim
(Depto. de Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Pernambuco - UFPE).

Assinatura: _____

PRIMEIRA EXAMINADORA EXTERNA: Prof.^a Dr.^a Jane Sheila Higinio
(Depto. de Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Pernambuco - UFPE).

Assinatura: _____

SEGUNDA EXAMINADORA EXTERNA: Prof.^a Dr.^a Fálba Bernadete Ramos dos Anjos
(Depto. de Histologia da Universidade Federal de Pernambuco - UFPE)

Assinatura: _____

TERCEIRA EXAMINADORA EXTERNA: Prof.^a Dr.^a Sylvia Maria de Lemos Hinrichsen
(Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco - UFPE).

Assinatura: _____

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

REITOR

Prof. Dr. Anísio Brasileiro de Freitas Dourado

VICE-REITOR

Prof. Dr. Sílvio Romero de Barros Marques

PRÓ-REITOR DE PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Dr. Francisco de Sousa Ramos

DIRETOR DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Prof. Dr. Nicodemos Teles de Pontes Filho

CHEFE DO DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Prof. Dr. Antônio Rodolfo de Faria

**VICE-CHEFE DO DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS
FARMACÊUTICAS**

Prof. Dalci José Brondani

**COORDENADOR DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO DE
CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

Prof. Dr. Almir Gonçalves Wanderley

**VICE-COORDENADORA DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

Prof^a. Dr^a. Ana Cristina Lima Leite

Dedico este trabalho com todo amor a Deus, aos meus familiares e aos meus amigos. No percurso da minha vida, aprendi que determinação, coragem e alegria são essenciais para atingir todos objetivos inclusive no âmbito profissional.

AGRADECIMENTOS

À minha mãe, Zidinete Maria Alves Caribé, por seu amor e carinho, presença fundamental em todos os momentos.

À minha irmã, Tatiana Alves Caribé, por ser um exemplo para minha vida de carinho, amizade e amor.

Ao Felipe Trovatto Badin, meu esposo, uma pessoa muito especial que a cada dia aprendo a conjugar o verbo amar.

Ao meu pai e ao meu irmão por fazerem parte da minha vida e do meu crescimento pessoal.

À professora Dra. Ivone Antônia de Souza pelo privilégio de participar do seu grupo de pesquisa e pela amizade e grande incentivo na vida acadêmica.

À Liliane Rosa Alves Manaças pela amizade e pela valiosa participação e incentivo na conclusão desta tese.

Ao Dr. Juan Diego Pocognoni, médico excepcional e melhor amigo em todos os momentos apesar da distância geográfica.

À professora Geane Rodrigues Chaves pelo apoio fundamental para coleta de dados e pela amizade valiosa.

À Pós-Graduação de Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Pernambuco, pelo acolhimento nesses últimos anos, enquanto mestrande e doutoranda.

Ao Hospital Otávio de Freitas especialmente a equipe da Unidade de Terapia Intensiva, ao Laboratório de Microbiologia e a Divisão de Farmácia, pela ajuda valiosa em todos os momentos da pesquisa.

Ao Dr. Barretos e ao Dr. Fernando Lundregren pelo incentivo a pesquisa nessa instituição.

**Quando realmente desejamos
algo, quando realmente
lutamos por algo, o Universo
conspira ao nosso favor.**

Paulo Coelho

RESUMO

Sepse continua sendo um grande desafio, pois apesar dos avanços no entendimento da sua fisiopatologia e do abrangente arsenal terapêutico disponível, a mesma causa um grande impacto econômico e social, devido à alta taxa de mortalidade e aos altos custos para os sistemas de saúde. A proposta deste trabalho foi traçar o perfil epidemiológico, microbiológico e farmacológico dos pacientes adultos com quadro clínico e/ou laboratorial de sepse. O estudo foi uma coorte prospectiva e observacional, que incluiu pacientes adultos com sepse no período de abril de 2010 a agosto de 2011 na Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Otavio de Freitas. Foram avaliados os dados demográficos, clínicos, laboratoriais e os potenciais de interações medicamentosas. Durante o estudo cento e vinte pacientes foram diagnosticados com sepse, destes 71,67 % (n=86) foram incluídos na pesquisa. Aproximadamente 53,49 % eram do sexo masculino, a média de idade foi de $57,49 \pm 19,77$ anos e a taxa de mortalidade geral foi de 69,76 %. A presença de comorbidades associada à sepse foi detectada em 79,07 % dos casos. A média dos escores de APACHE II foi de $23,07 \pm 6,46$. A taxa de mortalidade para sepse, sepse grave e choque séptico foi de 8,33 %, 65,71 % e 92,31 %, respectivamente. Episódios de hiperlactatemia, hiperglicemia e de contagem de plaquetas inferior a $100.000/\text{mm}^3$ foram identificados em 45,9 %, 27 % e 88,6 % dos pacientes, respectivamente. No que diz respeito à análise farmacológica, 80 % dos pacientes apresentaram potenciais de interações medicamentosas. Quanto à classificação das IMs, 64,2 % apresentaram perfil farmacodinâmico, 60 % maior gravidade, 53,3 % início rápido e 53,8 % boa documentação científica. A prevalência das interações associou-se com a idade, o número de medicamentos prescritos e o tempo de permanência na UTI. De acordo com os resultados obtidos podemos concluir que essa síndrome é comum em pacientes idosos, do sexo masculino e com alta prevalência de comorbidades. Os parâmetros analisados nesta pesquisa como os escores de APACHE II e SOFA, presença de disfunções orgânicas, lactatemia, glicemia e os relacionados ao sistema de coagulação podem ser utilizados como preditivos, direcionando a prática clínica e otimizando tanto o tratamento quanto o acompanhamento da evolução dos pacientes.

Palavras chaves: Sepse. Unidade de Terapia Intensiva. Comorbidades. Mortalidade. Interação medicamentosa.

ABSTRACT

Sepsis remains a major challenge to health care systems. Despite advances in understanding the pathophysiology of this condition and the comprehensive therapeutic arsenal available, sepsis has a great social and economic impact due to high mortality and high costs associated with its treatment. The purpose of this study was to determine the epidemiological, microbiological and pharmacological profile of adult patients with clinical and/or laboratory evidence of sepsis. This prospective observational cohort study of adult patients with sepsis was conducted from April 2010 to August 2011 in the Intensive Care Unit (ICU) of Hospital Otavio de Freitas, Brazil. We evaluated demographic, clinical and laboratory data and potential drug interactions. During the study period, 120 patients were diagnosed with sepsis; of these, 71.67 % (n=86) were included in the study. Approximately 53.49 % were male, mean age was 57.49 ± 19.77 years, and overall mortality rate was 69.76 %. Comorbidities associated with sepsis were detected in 79.07 % of cases. The mean APACHE II score was 23.07 ± 6.46 . The mortality rate for sepsis, severe sepsis and septic shock was 8.33 %, 65.71 %, and 92.31 % respectively. Episodes of high blood lactate, high blood glucose and platelet count less than $100,000/\text{mm}^3$ were identified in 45.9 %, 27 %, and 88.6 % of patients. Pharmacological analysis revealed that 80 % of patients had potential drug interactions. Regarding the classification of drug interactions, 64.2 % had a pharmacodynamic profile, 60 % were of major severity, 53.3 % had a rapid onset of action, and 53.8 % were associated with or related to good scientific documentation. The prevalence of interactions was associated with age, number of drugs prescribed, and length of ICU stay. Based on these results, we can conclude that this syndrome is common in elderly male patients with a high prevalence of comorbidities. The parameters analyzed in this study, such as APACHE II and SOFA scores, presence of organ dysfunction, blood lactate, blood glucose, and those related to the coagulation system, may be used as predictors, guiding clinical practice and optimizing both the treatment and monitoring of patient outcomes.

Keywords: Sepsis. Intensive Care Unit. Comorbidities. Mortality. Drug interaction.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ACCP/SCCM American College of Chest Physicians and the Society of Critical Care
Medicine

AMG	Aminoglicosídeo
APACHE	Acute Physiology and Chronic Health Evaliation
ATC	Classificação Terapêutica Anatômica Química
C1q	Proteína C1 q
CEF- 1ªG	Cefalosporina de 1ª Geração
CEF- 2ªG	Cefalosporina de 2ª Geração
CEF- 3ªG	Cefalosporina de 3ª Geração
CEF- 4ªG	Cefalosporina de 4ª Geração
CL	Clearance
COX	Cicloxigenase
CS	Choque séptico
DM	Diabetes Mellitus
DMOS	Disfunção Múltipla de Órgãos e Sistemas
DNA	Ácido Nucléico Desoxirribose
DNA- CpG	Citosina fosfato-guanosina bacteriana
D.P	Desvio padrão
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
DRC	Doença Renal Crônica
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HOF	Hospital Otavio de Freitas

IFN- γ	Interferon γ
Il-1B	Interleucina 1B
IL-6	Interleucina 6
IL-8	Interleucina 8
IL- 10	Interleucina 10
IL-12	Interleucina 12
IMs	Interações Medicamentosas
LP	Lipoproteínas
LPS	Lipopolissacarídeos
LTA	Ácido Lipoproteicóico
MODS	Síndrome da Disfunção de Múltiplos Órgãos
OMS	Organização Mundial de Saúde
CYP P ₄₅₀	Citocromo P ₄₅₀
PA	Pressão Arterial
PAMPs	Pathogenic- specific molecular patterns
PCR	Proteína C Reativa
PG	Peptideoglicano
PNG	Penicilina G
QNL	Quinolona
RVS	Resistência Vascular Sistêmica
SIRS	Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica
SNC	Sistema Nervoso Central
SOFA	Sepsis-related Organ Failure Assessment
SUS	Sistema Único de Saúde

$t_{1/2}$	Tempo de meia-vida
TGI	Trato gastrointestinal
TNF- α	Fator de necrose tumoral
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
Vd	Volume de distribuição

LISTA DE FIGURAS

APÊNDICE A

Figura 1. Porcentagem das comorbidades de acordo com seu grau de incidência.	89
Figura 2. Porcentagem dos agentes etiológicos isolados após o diagnóstico de sepse.	90
Figura 3. Comparação das médias dos escores de SOFA do primeiro, terceiro e sétimo dia dos pacientes sobreviventes e não sobreviventes.	91
Figura 4. Escore de APACHE II: Curva ROC para UTI Mortalidade.	92

APÊNDICE B

Figura 1. Correlação entre os níveis séricos de glicose e lactato e a taxa de mortalidade dos pacientes sépticos.	111
Figura 2. Associação entre as variáveis de hemostasia e a evolução clínica dos pacientes sépticos admitidos na UTI.	112

APÊNDICE C

Figura 1. Porcentagem das prescrições com diferentes quantitativos de medicamentos de acordo com a faixa etária.	130
--	-----

LISTA DE TABELAS

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Tabela 01. Abordagem do choque séptico conforme a diretriz instituída pela campanha mundial de sobrevivência à sepse (<i>Surviving Sepsis Campaign</i>).	34
Tabela 02. Interação farmacêutica ou físico-química entre medicamentos de infusão venosa.	40
Tabela 03. Exemplos de fármacos inibidores das enzimas que metabolizam outros fármacos.	42
Tabela 04. Exemplos de fármacos indutores das enzimas que metabolizam fármacos.	43
Tabela 05. Associação de medicamentos, os tipos de efeitos sinérgicos e os respectivos mecanismos de ação.	44

APÊNDICE A

Tabela I. Dados gerais e epidemiológicos dos pacientes com sepse na UTI.	88
--	----

APÊNDICE B

Tabela 1. Dados demográficos e parâmetros clínicos dos pacientes admitidos na UTI.	109
Tabela 2. Associação entre parâmetros laboratoriais e o desfecho clínico dos pacientes sépticos.	110

APÊNDICE C

Tabela 1. Descrição da classificação de interações medicamentosas de acordo com a base de dados DrugReax® System do Micromedex. . . .	125
Tabela 2. Características gerais e clínicas dos pacientes sépticos internados na UTI do Hospital Otávio de Freitas.	126
Tabela 3. As quinze principais interações medicamentosas detectadas em pacientes sépticos.	128

APÊNDICE D

Tabela 1. Principais indutores e inibidores da CYP em interações medicamentosas clinicamente relevantes na UTI.	148
---	-----

SUMÁRIO

	Pág.
1 INTRODUÇÃO	18
2 REVISÃO DA LITERATURA	21
2.1 Epidemiologia	21
2.2 Conceitos	22
2.3 Manifestações Clínicas	24
2.4 Mecanismo da Resposta Imune	25
2.5 Etiologia da Sepses	27
2.6 Fisiopatologia	28
2.6.1 Papel dos Mediadores Inflamatórios	28
2.6.1.2 Citocinas pró-inflamatórias	29
2.6.1.3 Citocinas anti-inflamatórias	30
2.6.1.4 Proteína C reativa	30
2.6.2 Homeostase da Resposta Inflamatória	31
2.6.3 Disfunção Orgânica na Sepses	32
2.7 Abordagem Farmacoterapêutica	33
2.7.1 Antibióticos	35
2.7.2 Reposição Volêmica	37
2.7.3 Drogas Vasoativas	37
2.7.4 Suporte Nutricional	38
2.8 Interações Medicamentosas	38

2.8.1 Tipos de Interações	40
2.8.1.1 Interações físico-químicas	40
2.8.1.2 Interações farmacocinéticas	41
2.8.1.3 Interações farmacodinâmicas	43
2.8.2 Fatores de Risco para Interações Medicamentosas (IMs)	45
2.8.2.1 Fatores relacionados ao paciente	45
2.8.2.2 Fatores relacionados ao medicamento	49
2.8.2.3 Fatores relacionados à prescrição médica	49
3 OBJETIVOS	50
Objetivo Geral	50
Objetivos Específicos	50
4 JUSTIFICATIVA	51
5 CONCLUSÃO	52
REFERÊNCIAS	53
APÊNDICE A - ARTIGO I: PERFIL DOS PACIENTES ADULTOS COM SEPSE E CHOQUE SÉPTICO EM UM HOSPITAL BRASILEIRO: ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS E MICROBIOLÓGICOS	81
APÊNDICE B - ARTIGO II: FATORES PROGNÓSTICOS E MORTALIDADE EM PACIENTES SÉPTICOS: UM ESTUDO PROSPECTIVO OBSERVACIONAL EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA	102
APÊNDICE C- ARTIGO III: POTENCIAIS DE INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS EM PACIENTES COM SEPSE INTERNADOS EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA	120

APÊNDICE D - ARTIGO IV: INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS MEDIADAS PELA CYP 450 EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA: MECANISMO E IMPLICAÇÕES CLÍNICAS	139
APÊNDICE E - DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	163
APÊNDICE F - FICHA DE MONITORAMENTO DO PACIENTE . . .	164

1 INTRODUÇÃO

Sepse é uma síndrome complexa causada pela resposta inflamatória sistêmica, de origem infecciosa, caracterizada por manifestações múltiplas, e que pode determinar disfunção ou falência de um ou mais órgãos ou mesmo a morte (CARVALHO; TROTTA, 2003). O choque séptico é definido como estado de hipoperfusão e/ou disfunção orgânica causada por agente infeccioso, quando o paciente apresenta uma hipotensão refratária à expansão volêmica adequada o que leva à necessidade do uso de agentes vasopressores (LEITE, 2009). Alguns fatores parecem estar relacionados ao prognóstico, dos quais destacamos: foco do sítio infeccioso, pneumonia como causa do choque séptico, mais de três órgãos em falência, oligúria e lactato sanguíneo elevado detectados no momento da admissão na UTI (RUSSEL et. al., 2008; MARTIN, 2000; LEITE, 2009).

Esta síndrome representa um grande desafio para os sistemas de saúde em todo o mundo em vários aspectos, especialmente no aspecto socioeconômico. Nos últimos 20 anos, houve um aumento da incidência, como das mortes relacionadas a ela, ainda que a taxa de mortalidade geral entre os pacientes tenha sido reduzida nesse período (CARVALHO; TROTTA, 2003), sendo a sepsé considerada como a segunda causa de mortalidade em unidades de terapia intensiva não cardiológicas em todo mundo (KOURY; LACERDA; NETO, 2006).

Martin e cols. (2003) analisaram dados hospitalares de admissão nos Estados Unidos em 22 anos e constataram que mais de 10 milhões de casos foram diagnosticados como sepsé, cuja prevalência aumentou 13,7 % ao ano no período. Seguindo a mesma tendência, estudos realizados na Europa, Nova Zelândia e Austrália demonstraram que a prevalência das taxas de sepsé em UTIs cresceu de 5,1 % para 30 % (ZANON et al., 2008).

O ***Brazilian Sepsis Epidemiological Study*** (BASES), realizado no período de maio de 2001 a janeiro de 2002 em UTIs situadas nas Regiões Sul e Sudeste do país, demonstrou que a incidência de sepse e sepse grave foi de 61,4 e 35,6 por 1000 pacientes/dias, respectivamente (SILVA et al., 2004).

Vários fatores contribuem para o surgimento desse panorama, os mais importantes são: crescente população de idosos (maior que 65 anos), maior sobrevivência frente a diversas doenças debilitantes, o emprego mais frequentes de técnicas invasivas (cateteres vesicais e intravasculares, tubos endotraqueais, etc), o maior número de pacientes imunossuprimidos e as infecções hospitalares (PEREIRA et al., 1998).

Contudo, apesar dos inúmeros avanços tecnológicos e do aumento do conhecimento da Fisiopatologia dessa doença, várias lacunas continuam em aberto desafiando todos os profissionais de saúde envolvidos na assistência do paciente séptico (SILVA, 2011).

O crescente interesse pelo tema tem mudado o perfil de atuação de pesquisadores, profissionais de saúde e Órgãos Governamentais. Há uma motivação dos profissionais no sentido de reduzir a incidência e a mortalidade por sepse. O Brasil, entre diversos os países, aderiu à iniciativa da Surviving Sepsis Campaign (Campanha Sobrevivendo à Sepse), cujo objetivo é a redução da mortalidade envolvendo diversos setores da Saúde Pública. O estudo Progress (Promoting Global Research Excellence in Severe Sepsis) envolvendo pacientes com esta síndrome mostrou diferentes taxas de mortalidade a depender do país avaliado, tendo o Brasil uma alta taxa de mortalidade hospitalar (BEALE et al., 2009).

No estudo EPIC II (International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units) houve reprodução deste comportamento, a América Latina mostrou os maiores índices de prevalência de infecção e taxa de mortalidade (VINCENT et al., 2009). Variáveis espaciais e socioeconômicas começam a ser avaliadas por estudos de

georeferenciamento, constituindo uma ferramenta que permitirá entender fatores ambientais relacionados a diferentes desfechos clínicos (SILVA, 2011). Entretanto, dados sobre a incidência e evolução da sepse em UTIs na América Latina incluindo o Brasil são raros (CARVALHO et al., 2010). É importante que no Brasil, um país com extensa área territorial e com uma população heterogênea, seja realizado um estudo em cada região sobre o real perfil destes pacientes, a fim de definir prioridades no intuito de melhorar a assistência prestada a esse grupo (KOURY; LACERDA; NETO, 2006).

A temática desta pesquisa considerou a importância do quadro séptico no contexto de morbimortalidade e o alto custo do tratamento dos pacientes internados em UTIs brasileiras, bem como o seu grande impacto na Saúde Pública. Este estudo teve a perspectiva de obter maiores informações epidemiológicas, microbiológica e parâmetros laboratoriais para verificar as correlações dessas variáveis no quadro da sepse, que contribuirá dessa forma como uma ferramenta útil para o acompanhamento dos prognósticos desta síndrome. Adicionalmente, essa pesquisa analisou a abordagem do tratamento farmacológico dos pacientes sépticos e os potenciais riscos de interações medicamentosas visando uma abordagem mais ampla do tratamento desses pacientes.

Neste sentido, este trabalho fornecerá subsídios para futuras ações que visem otimizar o tratamento contribuindo significativamente para o restabelecimento da saúde dos pacientes. Vale ressaltar que essa abordagem foi muito importante para o Estado de Pernambuco refletindo de maneira decisiva para o conhecimento de aspectos basilares do comportamento desse quadro patológico e de suas variáveis na Região Nordeste.

2 REVISÃO DA LITERATURA

Os seguintes subitens descrevem os aspectos mais relevantes da sepse e das interações medicamentosas:

2.1 Epidemiologia

Sepse é a segunda causa de mortalidade em UTIs não-cardiológicas em todo mundo, especialmente em decorrência de disfunção de múltiplos órgãos. Cerca de 10 % dos leitos dessas unidades são, atualmente, ocupados por pacientes sépticos e estima-se que 35 a 40 % dos pacientes sépticos evoluem para o estado de choque (PEREIRA et al., 1998; SILVA, 2004).

Um estudo realizado por Angus e cols. (2001) demonstrou que a incidência de sepse nos EUA foi de 751.000 casos identificados com sepse grave, tendo uma taxa de mortalidade hospitalar geral de 28,6 %. Nesse estudo foi verificada a relação entre mortalidade e idade dos pacientes, pois em crianças a taxa de mortalidade foi de 10% e em pacientes acima de 85 anos essa taxa subiu para 38, 4%.

Um estudo multicêntrico realizado na Europa realizado em 198 UTIs de 24 países demonstrou que a sua incidência foi de 37 %, com uma mortalidade geral de 24,1 %. Nos pacientes com sepse grave e choque séptico, a mortalidade foi de 32,2 e 54,1 %, respectivamente (VICENT et al., 2006).

Este paciente exige maior tempo de internação na UTI e maior custo de tratamento comparado aos pacientes portadores de outras doenças. Nos Estados Unidos estimou-se um gasto anual total de 16,7 bilhões de dólares com os que apresentavam sepse grave (KOURY; LACERDA; NETO, 2006).

Os fatores de risco de evolução para sepse grave e choque séptico são: cirurgia abdominal, pontuação APACHE II (Acute Physiological Score + Chronic Health Evaluation + II) elevada, presença de cateter arterial, nutrição parenteral, uso de antibióticos e presença de tubo orotraqueal (FOCACCIA, 2005).

O Estudo de BASES (***Brazilian Sepsis Epidemiological Study***) realizado em cinco UTIs nos estados de São Paulo e Santa Catarina no período de 2001 a 2002 demonstrou que a incidência de sepse, sepse grave e choque séptico foi de 46,9 %, 27,3 % e 23 %, respectivamente. Como também, constataram que a taxa de mortalidade nesses pacientes foi de 33,9%, 46,9% e 52,25%, respectivamente (SILVA et al., 2004).

Junior e cols. (2006) apresentaram dados sobre a epidemiologia da sepse que corroboraram com os mencionados acima. Estes autores avaliaram 65 UTIs brasileiras aproximadamente 3.000 pacientes, desses 16 % apresentaram sepse, em algum momento da internação. A taxa de mortalidade variou de 16 % para aqueles pacientes sem disfunções orgânicas a 65 % àqueles com choque séptico. Além disso, relataram que a principal fonte de infecção do quadro séptico foi a pulmonar e que houve predomínio de infecções causadas por bactérias gram-negativas. Nas últimas décadas ocorreu um aumento da incidência de sepse causada por fungos principalmente em pacientes imunodeprimidos (FOCACCIA, 2005).

2.2 Conceitos

Em 2001 houve nos EUA uma Conferência de Consenso com o intuito de rediscutir os conceitos de sepse, porém conforme Carvalho; Trotta (2003), Matos; Victorino (2004) e Leite (2009), a classificação de 1991 se mantém até os dias atuais:

- **Bacteremia:** presença de bactéria viável no sangue.
- **Infecção:** fenômeno microbiológico caracterizado por uma resposta inflamatória à presença de microorganismos ou invasão de tecidos orgânicos geralmente não habitáveis por eles.
- **Síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS):** resposta inflamatória sistêmica a uma variedade de insultos clínicos graves, manifestados por duas ou mais das condições seguintes: 1) temperatura $> 38^{\circ}\text{C}$ ou $< 36^{\circ}\text{C}$; 2) FC > 90 bpm; 3) FR > 20 rpm ou $\text{PaCO}_2 < 32$ mm Hg; e 4) contagem de leucócitos $> 12.000/\text{mm}^3$, $< 4.000/\text{mm}^3$ ou $> 10\%$ de formas imaturas. A SIRS pode estar presente sem sepse, como após trauma, queimaduras, rabdomiolise, pancreatite e pós-operatório de cirurgia cardíaca (JUNIOR et al., 1998).
- **Sepse:** resposta inflamatória sistêmica à infecção. As manifestações da sepse são as mesmas que as previamente definidas para SIRS em associação com infecção. Pode ser determinada como sendo uma parte da resposta sistêmica direta a presença de um processo infeccioso e representa uma alteração aguda na ausência de outras causas conhecidas para as alterações.
- **Sepse grave:** sepse associada com disfunção de órgãos, hipoperfusão ou hipotensão. Alterações de perfusão e hipotensão podem incluir, dentre outros, acidose láctica, oligúria ou uma alteração aguda do estado mental.
- **Choque séptico:** é um estágio da sepse grave, definida como hipotensão sepse-induzida, apesar da ressuscitação fluídica adequada, juntamente com a presença de alterações de perfusão que podem incluir, dentre outros, acidose láctica, oligúria ou alteração aguda do estado mental. Pacientes que recebem agentes inotrópicos e vasopressores podem manter hipotensão por longo tempo, manifestar alterações de hipoperfusão ou disfunção orgânica, e serem considerados como tendo choque séptico.

- **Disfunção de múltiplos órgãos e sistemas (DMOS):** presença de função orgânica alterada, em paciente com doença aguda, tanto que a homeostase não pode ser mantida sem intervenção.
- **Hipotensão sepse-induzida:** Pressão arterial sistólica < 90 mm Hg ou redução ≥ 40 mm Hg do limite, na ausência de outras causas de hipotensão.

2.3 Manifestações Clínicas

Apesar do estabelecimento dos critérios para sepse e suas variações, as manifestações clínicas podem ser diversas e nem sempre apresentam os sinais clássicos (INTERNATIONAL SEPSIS FORUM, 2001). Conforme Carvalho; Trotta (2003) a suspeita de um quadro séptico pode ser feita na presença dos sinais e sintomas que se seguem:

Sinais clínicos

- febre ou hipotermia
- taquicardia inexplicada
- taquipnéia inexplicada
- sinais de vasodilatação periférica
- choque inexplicado
- alteração no estado mental

Aparâmetros laboratoriais ou hemodinâmicos invasivos

- diminuição da resistência vascular sistêmica e aumento do débito cardíaco
- aumento do consumo de oxigênio
- leucocitose e neutropenia

- acidose láctica inexplicável
- alterações inexplicáveis nos testes de função renal ou hepática
- trombocitopenia, coagulação intravascular disseminada

2.4 Mecanismo da Resposta Imune

O organismo possui uma série de mecanismos de defesa que o protege da invasão de microorganismos. A interação entre agente agressor e hospedeiro depende de características tanto de um quanto de outro, dando início a um processo complexo, sendo esta ativação quase simultânea e inter-relacionada da resposta natural e adquirida (CARVALHO et al, 1992).

A resposta inata também denominada de natural ou inespecífica apresenta-se crucial na defesa dos hospedeiros durante os estágios iniciais da infecção (KAISHO; AKIRA, 2002). Na imunidade inata o reconhecimento da invasão dos microorganismos é mediado por receptores que reconhecem por afinidade modelos moleculares, estruturas essenciais existentes na parede da maioria dos microorganismos, sinalizando como constituinte não próprio do hospedeiro. Esses receptores são denominados receptores Toll-like e sinalizam a indução de citocinas pró- inflamatórias e a regulação da expressão de moléculas co-estimuladoras, ativando a resposta imune inata como também a imunidade adquirida (HALLMAN; RÄMET; EZEKOWITZ, 2001).

A resposta imune adquirida também denominada de adaptativa ou específica reconhece com alta afinidade microorganismos através da combinação de receptores com estruturas da parede celular do microorganismo (SIKORA et al., 2001; KAISHO; AKIRA, 2002).

As respostas imune inata e adquirida quando agem de forma integrada e auto-regulada promovem o combate a invasão de microorganismo, assim realizam diversas funções com o intuito de promover a recuperação do hospedeiro (AYALA et al., 2003).

Ao contrário, isto é, a inabilidade na autoregulação ou desequilíbrio da reação inflamatória ou imune pode resultar em resposta inflamatória exacerbada com lesão tecidual, colapso vascular e falência múltipla de órgãos ou resposta hipoinflamatória promovendo a supressão imunológica (CIANCIARULLO, 2008).

Atualmente, sabe-se que existem moléculas sinalizadoras de dano celular, por exemplo, moléculas intracelulares se estiverem no espaço intercelular significam dano e ativam o sistema imune. A ausência de microorganismos em várias condições inflamatórias sugere que moléculas endógenas associadas a dano celular podem ser responsáveis pela ativação, propagação e perpetuação da resposta imune inflamatória (MATZINGER, 1994).

Os principais componentes da parede celular de microorganismos que estão envolvidos na ativação do sistema imune são: Lipopolissacarídeos (LPS), Peptidoglicano (PG), Ácido lipoproteico (LTA), Lipoproteínas (LP) e DNA citosina-fosfato-guanosina bacteriana (DNA- CpG). Esses componentes são essenciais para a sobrevivência e a patogenicidade dos microorganismos, por esse fator são frequentemente denominados como modelo molecular associado ao patógeno (PAMPs - ***pathogen-specific molecular patterns***) (KAISHO; AKIRA, 2002; CIANCIARULLO, 2008). Os PAMPs quando são reconhecidos desencadeiam toda a resposta imune (BRIGHTBILL; MODLIN, 2000).

Os receptores Toll-like são envolvidos na identificação dos PAMPs representando a chave da resposta imune inata (HALLMAN; RÄMET; EZEKOWITZ, 2001). Esses receptores apresentam-se preferencialmente em monócitos e macrófagos, mas também em células não consideradas tradicionalmente como de defesa (CIANCIARULLO, 2008).

Os mediadores envolvidos na geração de resposta inflamatória ocasionam três fenômenos fundamentais: lesão do endotélio capilar com extravasamento de líquidos, vasodilatação com queda da resistência vascular sistêmica (RVS) e microtromboses por ativação da coagulação e fenômenos de adesão de leucócitos ao endotélio. As consequências anatomopatológicas dessas alterações vasculares ocasionarão em todos os órgãos uma menor perfusão, sendo determinante para maior gravidade das lesões.

Nesse sentido, os pacientes de sepse apresentaram: alterações metabólicas, quadro hemodinâmico hiperdinâmico e disfunção cardiovascular (FOCACCIA, 2005).

2.5 Etiologia da Sepse

O tipo de bactéria que causará a sepse está intimamente relacionado ao local do foco ou tipo de manipulação em locais onde há flora bacteriana normal. Os microorganismos mais frequentemente isolados em pacientes com sepse são bacilos gram-negativos (principalmente *Escherichia coli*, *Klebsiella sp*, *Pseudomonas aeruginosa*) e cocos gram-positivos. As bactérias gram-negativas apresentam um componente da membrana externa denominado de lipopolissacarídeos (LPS) que, mesmo em pequenas quantidades, são suficientes para deflagrar o estado de choque (FOCACCIA, 2005).

2.6 Fisiopatologia da Seps

2.6.1 Papel dos mediadores inflamatórios

Os mediadores inflamatórios liberados durante processos infecciosos são conhecidos como citocinas. O termo citocina é utilizado para designar um grande número de proteínas ou glicoproteínas solúveis liberadas por células do sistema imune que servem como mensageiros químicos, agindo como reguladoras das funções celulares não enzimáticas e da resposta imune (OBERHOLZER et al., 2002; ABBAS; LICHTMAN, 2005). As citocinas são proteínas multifuncionais com papel importante em vários processos biológicos que inclui hematopoiese, inflamação e ação em fatores de crescimento (ABBAS; LICHTMAN, 2005).

Sua concentração sérica é muito baixa ou praticamente indetectável em indivíduos saudáveis, mas sua produção é estimulada durante a invasão ao hospedeiro por microorganismos patogênicos (NETEA et al., 2003), uma vez que elas coordenam uma grande variedade de reações inflamatórias a nível tecidual, interagem entre si formando uma rede complexa com influência na sua própria atividade e produção, além de interferir na síntese e função das demais. Essa rede de citocinas pode ser dividida em pró-inflamatória e anti-inflamatória (VAN DER POLL, 2001; CIANCIARULLO, 2008).

Dentre as células produtoras de citocinas, podemos citar: linfócitos, macrófagos, monócitos, células endoteliais, fibroblastos, hepatócitos, células da micróglia, astrócitos e células do músculo liso (GOLDMAN et al., 1998). Esses mediadores não são estocados permanentemente, pois sua síntese e secreção só ocorrem em resposta a um estímulo. Uma

vez liberados desempenham seu papel biológico e apresentam meia-vida curta (BELLANTI et al., 1994; ANDERSON; BLUMER, 1997; CIANCIARULLO, 2008).

2.6.1.2 Citocinas pró-inflamatórias

As citocinas TNF- α , IL-1 β e IL-6 têm um vasto espectro biológico que auxiliam a orquestra das respostas do organismo no combate a infecção. Ativam os hepatócitos para sintetizar as proteínas de fase aguda (proteína C-reativa, proteína amilóide sérica e lecitina ligadora da manose) que vão ativar o sistema complemento e promover a opsonização. Como também, ativam o endotélio da medula óssea para liberar neutrófilo promovendo leucocitose e fagocitose (JANEWAY et al., 2002).

Além disso, atuam sobre o hipotálamo como pirógeno endógeno e sobre as células musculares e adiposas promovendo a mobilização de energia para aumentar a temperatura corporal, pois assim a replicação bacteriana e viral é reduzida e a resposta imune específica é otimizada. A gravidade da sepse está associada ao nível elevado de TNF- α , porém alguns estudos não confirmam essa informação (MARTIN et al., 1993; GOLDIE et al., 1995).

Os níveis séricos de IL-1 β são indetectáveis na sepse e tem pobre correlação com a gravidade da doença, porém quando os níveis séricos são detectáveis é significativa a correlação com a mortalidade (CASEY et al., 1993; PINSKY et al., 2000).

Os níveis plasmático de IL-6 estão elevados em pacientes com sepse e estão associados a gravidade do quadro séptico. Níveis persistentemente elevados desta citocina têm sido associados ao desenvolvimento de falência múltipla de órgãos e a um pior prognóstico (PINSKY et al., 2000; LOISA et al., 2003; CIANCIARULLO, 2008).

2.6.1.3 Citocinas anti-inflamatórias

A sepse ativa também a produção e elevação de citocinas anti-inflamatórias específicas. A IL-10 é produzida por macrófagos e células dendríticas, tendo papel na inibição da função do macrófago, apresentando **feedback** (retroalimentação) negativo pois inibe as próprias células que a sintetiza. Atua ainda inibindo a síntese e liberação de outras citocinas IL-1 β , IL-1B, IL-6, IL-8, IL-12, IFN- γ e TNF- α , entre outras (JANEWAY et al., 2002; ABBAS; LICHTMAN, 2005)

Alto nível sérico de IL-10 tem sido correlacionado com pior prognóstico no choque séptico, sugerindo que sua exacerbada produção pode levar a óbito (DERKX et al., 1995; CIANCIARULLO, 2008). Contudo em níveis adequados a IL-10 apresenta efeito protetor a SIRS (TANIGUSHI et al., 1999).

2.6.1.4 Proteína C Reativa

A proteína C reativa (PCR) é um membro da família protéica das pentraxinas, sendo formada por cinco subunidades idênticas, faz parte das proteínas da fase aguda que são induzidas por TNF- α , IL-1 β e IL-6. Sendo sintetizada no fígado após 6 a 8 horas de exposição a processos infecciosos e possui meia-vida de 19 horas. A PCR tem como mecanismo de ação a ligação na porção fosforilcolina de certos polissacarídeos da parede celular de algumas bactérias e fungos promovendo a opsonização e ativação da cascata do sistema complemento pela ligação C1q (JANEWAY et al., 2002; ABBAS; LICHTMAN, 2005).

Vários estudos relatam que a PCR é útil como marcador diagnóstico em pacientes com sepse. A oscilação e normalização da elevação da sua concentração são consideradas úteis para o monitoramento do progresso do tratamento e guia para tratamento com antibióticos (NG, 2003).

2.6.2 Homeostase da Resposta Inflamatória

O termo homeostasia, formada pelos radicais gregos **homeo** (o mesmo) e **stasis** (ficar), consiste em ajudar a manter as condições do meio interno rigorosamente constante e estáveis, e esta função é desempenhada por todos os órgãos e tecidos do organismo. Nesse sentido, é fundamental para a manutenção da homeostase da resposta inflamatória o funcionamento adequado das citocinas indutoras de inflamação e das citocinas que suprimem a inflamação. A produção de citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias é controlada por um mecanismo de *feedback* complexo (CIANCIARULLO, 2008).

Após um agravo inflamatório ocorre a elevação inicial dos mediadores pró-inflamatório, neste momento os mediadores anti-inflamatórios estão baixo. Depois deste estágio, ocorre uma elevação na produção dos mediadores anti-inflamatórios e a manutenção dos mediadores pró-inflamatório, porém há uma diminuição dos seus níveis. Finalizando, estes mediadores anti-inflamatórios estão em níveis séricos elevados e os mediadores pró-inflamatório estão em níveis séricos baixos (CARRIGAN et al., 2004).

O equilíbrio dinâmico deles promove a homeostase da resposta inflamatória. Em casos onde houver uma excessiva produção dos mediadores pró-inflamatórios ou uma supressão dos anti-inflamatórios tem-se um estado hiperinflamatório, o qual poderá conduzir o paciente ao quadro de vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular,

hipotensão, choque, falência múltipla de órgãos e óbito. Por outro lado, uma intensa resposta anti-inflamatória desencadeada por uma grande quantidade de citocinas anti-inflamatória levará o paciente a um estado de hipoinflamação denominada Síndrome da Resposta Compensatória Anti-inflamatória (CARS) (CIANCURULLO, 2008).

Por esse fato, o equilíbrio entre os efeitos das citocinas pró e anti-inflamatórias é crucial para manter homeostase e consequentemente para preservar a função vital do organismo (NG et al., 2003).

2.6.3 Disfunção Orgânica na Seps

Os mecanismos responsáveis pela disfunção orgânica na seps podem ser agrupados em sistêmicos e órgão específico. Entre os mecanismos sistêmicos destacam-se as alterações no sistema vascular e no metabolismo da glicose. A função vascular é afetada pela combinação de inúmeros fatores, tais como: produção excessiva de óxido nítrico, ativação dos canais de potássio e alterações nos níveis de hormônios como cortisol e a vasopressina. As alterações no metabolismo da glicose podem resultar em estresse oxidativo, com grave dano à função mitocondrial (HENKIN et al., 2009).

A Síndrome da Disfunção de Múltiplos Órgãos (MODS) é uma constante nas UTIs, porém ainda não existe um consenso na definição e classificação de sua gravidade. Ela é caracterizada como um processo de evolução contínua no qual a função orgânica não é capaz de manter a homeostase. Normalmente na MODS são considerados sete sistemas, entre eles: respiratório, renal, hepático, cardiovascular, hematológico, gastrointestinal e o sistema nervoso central (SNC) (LEITE, 2009). Contudo, Marshall e cols. (1995) relatam

que apenas cinco desses sistemas apresentam variáveis já validadas em relação aos critérios de disfunção:

- respiratório ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$);
- hepático (bilirrubina);
- renal (creatinina sérica);
- hematológico (contagem de plaquetas);
- SNC (escala de coma de Glasgow).

A detecção precoce da disfunção orgânica e intervenções específicas refletem de maneira significativa no impacto sobre a morbimortalidade dos pacientes com choque séptico que são geralmente reversíveis (LEITE, 2009).

2.7 Abordagem Farmacoterapêutica

A instituição de uma abordagem farmacoterapêutica efetiva é crucial para o tratamento do paciente séptico, assim a utilização racional de antimicrobianos associada ao tratamento de suporte hemodinâmico e ao suporte respiratório contribui para o melhor prognóstico do paciente (LEITE, 2009). A abordagem do paciente com choque séptico está resumida na tabela 1, de acordo com as diretrizes instituídas pela campanha mundial de sobrevivência à sepse (***Surviving Sepsis Campaign***) (DELLINGER et al., 2004).

Tabela 01. Abordagem do choque séptico conforme a diretriz instituída pela campanha mundial de sobrevivência à sepse (Surviving Sepsis Campaign).

Conduta	Grau de recomendação* e de qualidade de evidência**
não empregar fôse protetora renal ou de dopamina	1A
não empregar de rotina cateter de artéria pulmonar em pacientes com LPA/SDRA***	1A
profilaxia para trombose venosa profunda com heparina fracionada ou não-fracionada	1A
profilaxia para úlcera de estresse com bloqueador H ₂	1A
transusão de hemácias quando hemoglobina < 7,0 g/Dl	1B
manter volume corrente de 6 mL/Kg de peso ideal em pacientes com LPA/SDRA***	1B
expansão volêmica com cristaloides ou colóides	1B
não elevar o débito cardíaco para valores supranormais	1B
introdução precoce de antibiótico, dentro da primeira hora do diagnóstico	1B
se não houver contraindicação, manter a cabeceira do leito elevada em pacientes sob ventilação artificial	1B
evitar emprego de bloqueadores neuromusculares	1B
controlar hiperglicemia com insulina endovenosa	1B
empregar protocolo de sedação com objetivos específicos em pacientes sob ventilação artificial	1B
despertar diário em pacientes com sedação contínua ou intermitente	1B
manter PVC Ó8 mmHg (Ó12 mmHg se em ventilação artificial)	1C
manter PAM Ó65 mmHg	1C
vasopressores de escolha no tratamento inicial: dopamina ou noradrenalina	1C
manter pressão de platô Ó30 cm H ₂ O	1C
manter PEEP (pressão positiva ao final da expiração) para evitar colapso pulmonar	1C
reconhecimento do sítio de infecção o mais rápido possível	1C
abordagem do foco infeccioso o mais rápido possível após reanimação inicial	1C
empregar dobutamina na presença de disfunção miocárdica (pressão de enchimento elevada e baixo débito cardíaco)	1C
manter restrição hídrica em pacientes com LPA/SDRA** que não apresentem sinais de hipoperfusão tecidual	1C
monitorar PIA tão logo quanto possível em pacientes necessitando vasopressores	1D
discutir plano terapêutico com pacientes e familiares	1D

adrenalina como primeira escolha quando não se observa resposta da PA à noradrenalina	2B
empregar proteína C ativada em pacientes com APACHE Ó25 ou em casos de disfunção de múltiplos órgãos	2B
hemodiálise intermitente e hemofiltração venosa-venosa contínua são equivalentes	2B
adrenalina, fenilefrina e vasopressina não devem ser os vasopressores inicialmente	2C
empregar hidrocortisona quando a resposta não é adequada à expansão volêmica e uso de vasopressores	2C
empregar protocolo de insulinoterapia objetivando manter glicemia < 150 mg/Dl	2C

* grau de recomendação : 1 (forte) e 2 (fraco)

** qualidade da evidência; A (elevada), B (moderada), C (baixa) e D (muito baixa)

*** LPA/ SDRA: lesão pulmonar aguda/ síndrome da disfunção respiratória aguda

Fonte: Surviving Sepsis Campaign (LEITE, 2009)

2.7.1 Antibióticos

Sepse por gram-positivo não pode ser distinguida da seps por gram-negativo, com base isoladamente por características clínicas. Entretanto, certos fatores epidemiológicos, do paciente e clínicos aumentam a incidência de certos microorganismos selecionados. Nos EUA e em alguns países da Europa as bactérias gram-positivas já predominam, com destaque para os enterococos e estafilococos. Esse fato não ocorreu até o momento no Brasil, contudo há um aumento crescente das infecções fúngicas principalmente em pacientes imunoincompetentes.

A adequação da antibioticoterapia é um fator decisivo, pois a sua utilização inadequada encontra-se associada a um risco de morte aumentado em até cinco vezes (PEREIRA et al., 1998). Terapias empíricas têm sido recomendadas especialmente em pacientes com seps grave e choque séptico, até que seja obtido os resultados das culturas/antibiograma.

O grupo dos carbapenens (imipenem + cilastatina e meropenem) e as cefalosporinas de 3 e 4 geração, têm sido proposto como monoterapia substitutiva da associação de aminoglicosídeos com β -lactâmico para a sepse e choque séptico. No caso dos grupos das penicilinas de espectro ampliado (associações com ticarcilina ou piperacilina), do monobactâmico (aztreonam) ou das quinolonas, as recomendações apontam para a sua utilização como terapia empírica combinada (CARVALHO; TROTTA, 2003).

Vários fatores podem influir para que ocorra falência terapêutica: atraso no início da antibioticoterapia, diagnóstico incorreto de infecção, erro de interpretação de antibiograma, uso incorreto dos antimicrobianos (dose, via, frequência), antagonismo entre antibióticos e superinfecção causada por bactérias resistentes ou fungos (FOCACCIA, 2005).

Uma estratégia para o aumento da eficácia da antibioticoterapia é a individualização do esquema terapêutico considerando as alterações farmacodinâmicas e farmacocinéticas dos antibióticos no indivíduo em estado crítico através da monitorização dos níveis séricos do medicamento. Todavia, infelizmente essa conduta não é a realidade da maioria dos hospitais brasileiros. A alternativa utilizada na maioria dessas unidades é o acompanhamento dos valores de uréia e creatinina como possíveis marcadores para ajustar a dosagem dos antibióticos.

Como foi mencionado anteriormente, a antibioticoterapia precoce é recomendada assim que for feito o diagnóstico de sepse grave ou choque séptico, sob esse ponto é importante destacar que o descalonamento de antimicrobianos após a identificação do agente etiológico e do resultado do antibiograma é interessante pois limita a exposição desnecessária, minimizando a probabilidade de ocorrência de eventos adversos e da seleção de resistência microbiana relacionada à terapia de amplo espectro (LEITE, 2009; SALOMÃO, 2011).

2.7.2 Reposição Volêmica

A reposição volêmica tem como objetivo imediato o aumento da perfusão tecidual, esse procedimento não deve ser subestimado. Assim, a reposição volêmica deve ser prioritária, rápida e agressiva, com uso de grandes quantidades de líquidos (PEREIRA et al., 1998). A oferta de soluções cristalóides (solução salina fisiológica a 0,9 % e Ringer) deve ser de 500 a 1000 mL em 30 minutos, enquanto que volumes de 300 a 500 mL são adequados para soluções coloidais (dextran, gelatinas, hidroxietilamido e albumina humana). A oferta de volume deve ser repetida até que haja restituição da volemia, com aumento da pressão arterial e do débito urinário ou até que apareçam sintomas e sinais de hipervolemia, quando então a infusão de líquidos deve ser diminuída ou parada (FOCACCIA, 2005).

2.7.3 Drogas Vasoativas

O uso de drogas vasoativas deve ser reservado para os pacientes sépticos, nos quais a reposição volêmica não foi suficiente para restaurar a pressão de perfusão a níveis consistentes com uma adequada função renal e cerebral (PEREIRA et al., 1998). Os agentes vasoativos disponíveis para suporte hemodinâmico ao paciente séptico são: noradrenalina, adrenalina, dopamina e dobutamina. Na última década, novas drogas vasoativas foram introduzidas na prática clínica como vasopressina e inibidores da fosfodiesterase, porém o seu uso ainda é controverso no choque séptico (LEITE, 2009). As drogas vasoativas utilizadas são divididas em drogas vasopressoras (por exemplo: adrenalina, dopamina e noradrenalina) e drogas inotrópicas (a de maior relevância é a dobutamina). A escolha da

droga vasoativa dependerá de algumas variáveis como: condição clínica do paciente, presença de comorbidades e segurança e efetividade das drogas (LEONE; MARTIN, 2008).

O uso de vasopressores em pacientes com choque séptico com a finalidade de atingir adequada pressão de perfusão é uma conduta amplamente aceita (LEITE, 2009).

2.7.4 Suporte Nutricional

A consequência do estado hipermetabólico desencadeado durante o quadro séptico é a grande perda de massa muscular magra, corpórea, desproporcional ao período de jejum, com um balanço nitrogenado acentuadamente negativo. O suporte nutricional é parte fundamental do tratamento desse estado de hipermetabolismo (PEREIRA et al., 1998).

O corpo reage a essa condição através de uma complexa resposta: primeiro, prioriza o suprimento de energia para reações vitais do organismo; segundo, aumenta a reação do organismo para lutar contra a invasão microbiana; e terceiro, estimula o retorno da homeostase. Estudos preliminares apontam que o controle da glicemia é uma interessante opção em Unidade de Terapia Intensiva, contudo há carência de estudos mais detalhados para aprofundar o conhecimento dessa estratégia (BRANCO et al., 2007).

2.8 Interações Medicamentosas

As interações medicamentosas são consideradas um fenômeno que ocorre quando os efeitos e/ou a toxicidade de um fármaco são alterados pela presença de outro fármaco ou alimento. Embora seus resultados possam ser tanto positivos (aumento da eficácia) como

negativos (diminuição da eficácia, toxicidade ou idiosincrasia), elas são geralmente imprevistas e indesejáveis na farmacoterapia (HAMMES et al., 2008).

As interações medicamentosas benéficas ou desejáveis têm por objetivo tratar doenças concomitantes, reduzir efeitos adversos, impedir ou retardar o surgimento de resistência bacteriana, aumentar a adesão ao tratamento e incrementar a eficácia ou permitir redução da dose. Por outro lado, as interações maléficas ou indesejáveis são as que provocam redução do efeito ou resultado contrário ao esperado, aumento na incidência e na gama de efeitos adversos e no custo da terapia (SEHN et al., 2003).

Resultados do **Harvard Medical Practice Study II** demonstraram que as complicações relacionadas ao uso inadequado de medicamentos são o tipo de evento adverso mais comum na internação hospitalar (19 % dos pacientes).

Em UTIs, estudos revelam que estas podem ocorrer em 44,3 a 95 % dos pacientes (HAMMES et al., 2008).

Uma crescente atenção tem sido direcionada para as interações medicamentosas, principalmente no meio hospitalar, visto que algumas interações apresentam potencial para causar danos permanentes e muitas vezes são responsáveis pela deterioração clínica do paciente acarretando aumento no tempo de internação entre outras consequências (SEHN et al., 2003). No Brasil, estudos que abordam essa temática são escassos, inclusive na Região Nordeste (MOURA; RIBEIRO; MAGALHÃES, 2007). Nesse cenário, muitas interações medicamentosas que ocorrem são subnotificadas diariamente na prática clínica, e os efeitos são atribuídos a respostas idiossincráticas ou à doença em questão.

2.8.1 Tipos de Interações

As interações medicamentosas podem ser classificadas como físico-químicas, farmacocinéticas e farmacodinâmicas (LIMA; CASSIANI, 2009).

2.8.1.1 Interações físico-químicas

As interações físico-químicas ou farmacêuticas ocorrem quando dois ou mais medicamentos interagem entre si, puramente por mecanismos físico-químicos (OGA; BASILE; CARVALHO, 2002).

No cotidiano os medicamentos que requerem infusão contínua são os mais suscetíveis as interações medicamentosas desta classe, alguns exemplos são demonstrados na tabela 04.

Tabela 02. Interação farmacêutica ou físico-química entre medicamentos de infusão venosa.

Medicamentos de Infusão Contínua	Incompatibilidade
Dobutamina	Diazepam/Furosemida
Dopamina	Ampicilina/Anfotericina B
Heparina	Aminoglicosídeos/Diazepam
Sulfato de Morfina	Fenitoína/Furosemida
Verapamil	Anfotericina B/Ampicilina/Metronidazol

Fonte: SECOLI, 2001.

2.8.1.2 Interações farmacocinéticas

As interações farmacocinéticas ocorrem quando um dos fármacos é capaz de interferir no perfil farmacocinético do outro, podendo afetar os padrões de absorção, distribuição, metabolização ou excreção (LIMA; CASSIANI, 2009). A absorção é definida como a passagem de uma substância de seu local de administração para o plasma. Os principais fatores que afetam a absorção são: fluxo sanguíneo do trato gastrointestinal, pH, motilidade, composição da dieta e tipo de formulação farmacêutica (RANG et al., 2004).

A distribuição é o evento de deslocamento do medicamento da circulação sistêmica para os tecidos. Esta fase depende do Volume de distribuição aparente (V_d) e da fração de ligação dos medicamentos as proteínas plasmáticas. Medicamentos que possuem alta afinidade pelas proteínas plasmáticas, quando associados a outros fármacos, podem atuar de forma competitiva como deslocadores do segundo, resultando no aumento da fração sérica livre para atuar no sítio ativo e consequentemente acarretando manifestações clínicas quase sempre maléficas (SECOLI, 2001).

Em geral, o metabolismo consiste na conversão enzimática dos medicamentos em frações menores e hidrossolúveis. O metabolismo envolve dois tipos de reações bioquímicas, conhecidas como reações de fase I e de fase II, com frequência, porém não de modo invariável, essas reações ocorrem sequencialmente (NEIDLE; DOWN; YAGIELA, 2000).

As interações que ocorrem nessa fase são precipitadas por medicamentos que possuem a capacidade de inibir ou induzir o sistema enzimático (GILMAN et al., 2003). Os inibidores enzimáticos do citocromo P₄₅₀ diferem na sua seletividade para as diferentes isoformas da enzima, muitas interações clinicamente importantes entre fármacos são devido

a inibição dessas enzimas. A tabela 05 demonstra alguns exemplos de fármacos inibidores do metabolismo de outros fármacos (RANG et al., 2004).

Tabela 03. Exemplos de fármacos inibidores das enzimas que metabolizam outros fármacos.

Fármacos que inibem a ação enzimática	Fármacos com o metabolismo afetado
Alopurinol	Mercaptopurina, azatioprina
Cloranfenicol	Fenitoína
Cimetidina	Amiodarona, fenitoína, petidina
Ciprofloxacina	Teofilina
Corticosteróides	Antidepressivos tricíclicos, ciclofosfamida
Eritromicina	Ciclosporina, teofilina
Inibidores da monoamina oxidase	Petidina
Ritonavir	Saquinavir

Fonte: RANG et al., 2004.

A indução enzimática é um processo no qual um fármaco aumenta a metabolização de outro e consequentemente reduz a sua atividade farmacológica (NEIDLE; DOWN; YAGIELA, 2000; HOFFMAN et al., 2004).

Essa classe é representada por mais de 200 substâncias, a tabela 06 demonstra alguns exemplos de fármacos indutores enzimáticos utilizados na prática clínica.

Tabela 04. Exemplos de fármacos indutores das enzimas que metabolizam outros fármacos.

Fármacos que induzem a ação enzimática	Fármacos com metabolismo alterado
Fenobarbital	Warfarina
Rifampicina	Contraceptivos Orais
Griseofulvina	Corticosteróides / Ciclosporinas
Carbamazepina	Fármacos listados na coluna da esquerda também são afetados

Fonte: RANG et al., 2004.

Outro aspecto a ser considerado, é que a maioria dos fármacos é eliminada quase que totalmente pelos rins, dessa forma a taxa de excreção de vários agentes pode ser modificada através de interações ao longo do néfron. As alterações do pH urinário interferem no grau de ionização de bases e ácidos fracos afetando a resposta farmacológica. Como também, a competição de medicamentos no túbulo proximal pela secreção tubular é outro mecanismo que altera o tempo de ação de alguns medicamentos (GILMAN et al., 2003).

2.8.1.3 Interações farmacodinâmicas

As interações farmacodinâmicas causam modificações do efeito bioquímico ou fisiológico do medicamento. Geralmente ocorrem no sítio de ação dos medicamentos (receptores) ou através de mecanismos bioquímicos específicos sendo capaz de causar efeitos semelhantes ou opostos (FONSECA, 2001; SECOLI, 2001).

- Sinergismo

Sinergismo é um termo designado para conceituar um tipo de resposta farmacológica obtida a partir da associação de dois ou mais medicamentos, cuja resultante é maior do que a simples soma dos efeitos isolados de cada um deles. Podendo ocorrer com medicamentos que possuem o mesmo mecanismo de ação (aditivo), que agem por diferentes mecanismos de ação (somação) ou com aqueles que atuam em diferentes receptores farmacológicos (potencialização), conforme demonstrado na tabela 07 (GILMAN et al., 2003).

Tabela 05. Associação de medicamentos, os tipos de efeitos sinérgicos e os respectivos mecanismos de ação.

Efeito	Associação	Mecanismo de Ação
Aditivo	a- Ácido Acetil Salicílico X b- Diclofenaco Sódico	a e b i Bloqueadores enzimático da ciclooxigenase (COX)
Somatório	c- Meperidina X d- Cetoprofeno	c- Bloqueio de receptores opioides d- Bloqueadores enzimático da ciclooxigenase (COX)
Potencialização	e- Codeína X f- Imipramina	e- Bloqueio de receptores opioides f- Ativação do sistema descendente serotoninérgico, inibição da degradação de encefalinas e bloqueio da recaptação das encefalinas

Fonte: SECOLI, 2001.

- Antagonismo

No antagonismo a resposta farmacológica de um fármaco é inibida ou reduzida na presença de outro fármaco, geralmente pela competição desses pelo mesmo sítio do receptor. O antagonismo pode resultar em respostas benéficas, como no uso de naloxona nos quadros de depressão respiratória causada por opioides, ou ocasionar ineficácia do tratamento, como no uso concomitante de propranolol (bloqueador de receptores β) e salbutamol (agonista do receptor β) (NEIDLE, 2000, HOFFMAN, 2004).

2.8.2 Fatores de Risco para Interações Medicamentosas (IMs)

A ocorrência das interações medicamentosas podem ser favorecidas por fatores de risco relacionados ao paciente, ao medicamento e à prescrição médica (LIMA; CASSIANI, 2009).

2.8.2.1 Fatores relacionados ao paciente

Algumas populações são mais vulneráveis as IMs como idosos, neonatos, pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos, em unidades de terapia intensiva e imunodeprimidos (EGGER; DREWE; SCHLIENGER, 2003; BUSTAMANTE et al, 2005). A literatura científica alerta que existem algumas condições especiais que favorecem o risco de interações medicamentosas tais como: pacientes portadores de alterações nos níveis de proteínas plasmáticas, pacientes portadores de problemas renais, pacientes portadores de problemas hepáticos, pacientes idosos e/ou obesos (FRANCO et al., 2007).

- Pacientes portadores de alterações nos níveis de proteínas plasmáticas

A maioria dos fármacos possui a tendência de se ligar as proteínas plasmáticas e/ou aos componentes do sangue. As principais proteínas plasmáticas relacionadas com o processo de interação são a albumina e a glicoproteína α_2 -ácida, associadas a fármacos de carácter ácido ou básico, respectivamente. Apenas a fração livre do fármaco, isto é, a fração não ligada, é capaz de se distribuir para os diferentes órgãos, inclusive para o local de ação desejado, exercendo assim o seu efeito farmacológico (GILMAN et al, 2003; YANG et al., 2006).

Nesse sentido, as alterações na concentração de proteínas plasmáticas podem acarretar efeitos farmacológicos inesperados. A diminuição de fração livre do fármaco poderá resultar em níveis subterapêuticos, enquanto o aumento de fração livre poderá ocasionar níveis tóxicos. Essas alterações tornam-se clinicamente importantes para os fármacos com alta taxa de ligação (> 75 %) e fármacos com baixo índice terapêutico (RANG et al., 2004; FRANCO et al., 2006).

Alguns fatores podem alterar significativamente a relação dessa ligação proteína-fármaco, tais como: sexo (mulheres apresentam menor concentração de glicoproteína α_2 -ácida quando comparada aos homens), gravidez (diminuição das proteínas plasmáticas) e em neonatos (a albumina fetal apresenta menor capacidade de ligação a drogas) (GRANDISON; BOUDINOT, 2000; SCHWARTZ, 2003).

- Pacientes portadores de problemas renais

A eliminação dos fármacos ocorre através de dois processos: metabolização e excreção. Os fármacos em grande maioria são removidos do organismo através da urina, embora a excreção possa ocorrer em diferentes órgãos (RANG et al., 2003). O sistema

renal desempenha várias funções, dentre elas: excreção de produtos nitrogenados do metabolismo, controle do volume do fluido extracelular, controle de concentração de vários íons no organismo e controle do pH dos fluidos corporais. Assim, disfunções renais causadas por processos patológicos tendem a alterar a fisiologia humana acarretando também em modificações no processo de eliminação de fármacos. Por esse fato, faz-se necessário a monitorização de pacientes portadores de doenças renais crônicas (DRC), pois apresentam alto risco de desenvolver reações adversas devido ao aumento da concentração plasmática do fármaco. Vários parâmetros farmacocinéticos são afetados na DRC, dentre os principais citamos: tempo de meia-vida ($t_{1/2}$), volume de distribuição (Vd) e clearance (CL) (NOLIN et al., 2003).

- Pacientes portadores de problemas hepáticos

Em geral, o metabolismo é uma importante via para o término dos efeitos farmacológicos de drogas, sendo empregado na maioria das drogas antes de sua excreção. O metabolismo hepático é dividido em duas fases: fase I e fase II, e com frequência são sequenciais.

As reações da fase I são catabólicas (por exemplo: oxidação, redução ou hidrólise), a maioria dessas reações são catalisadas por enzimas do sistema oxidativo microsomal (citocromo P₄₅₀) e as reações da fase II são sintéticas e envolvem a conjugação com outras moléculas (por exemplo: ácido glicurônico, ácido acético, ácido sulfúrico) que geralmente resulta em produtos inativos e mais hidrossolúveis facilitando dessa forma o processo de excreção (GILMAN et al., 2003). O fígado é o principal órgão de metabolismo, portanto disfunções hepáticas ocasionadas por processos patológicos tendem a influenciar a cinética

de eliminação dos fármacos e de seus metabólitos pelo organismo (HOFFMAN et al., 2004).

- Pacientes idosos

O envelhecimento é um processo natural que acarreta mudanças fisiológicas no organismo, essas mudanças ocasionam importantes alterações nos processos farmacocinéticos e farmacodinâmicos. As principais alterações farmacocinéticas que afetam a população geriátrica são: alteração do pH (devido a menor produção de ácido gástrico), redução da motilidade gastrointestinal (sua interferência na biodisponibilidade dos fármacos ainda não está evidente), redução da massa esquelética (essa redução altera o volume de distribuição de fármacos hidrofílicos), acréscimo da massa adiposa (esse aumento altera o volume de distribuição de fármacos lipossolúveis) e redução da massa hepática com diminuição na quantidade de hepatócitos funcionais e redução do fluxo sanguíneo hepático (interferindo no processo de metabolismo principalmente nas reações de fase I) (HOFFMAN et al., 2004; RANG et al., 2004).

Em relação as alterações farmacodinâmicas na população idosa poucas respostas foram encontradas, apesar de alguns estudos relatarem diferença entre a dose efetiva de um fármaco entre jovens/adultos e idosos (FRANCO et al., 2006).

- Pacientes obesos

A obesidade é uma condição em que o excesso de gordura pode aumentar o risco para determinadas doenças. Nesses pacientes ocorrem mudanças fisiopatológicas que segundo alguns estudos podem alterar a cinética de alguns fármacos, como a distribuição,

metabolização e excreção (CHEYMOL, 1993; BLOUIN; WARREN, 1999; LYZNICKI et al., 2001).

2.8.2.2 Fatores relacionados ao medicamento

Dentre os principais fatores relacionados ao medicamento destacam-se a potência como indutor ou inibidor enzimático e a margem terapêutica do fármaco, isto é, a relação entre a dose máxima tolerada e a dose terapêutica, equivalente ao índice terapêutico (EGGER; DREWE; SCHLIENGER, 2003).

2.8.2.3 Fatores relacionados à prescrição médica

Os fatores de riscos associados à prescrição médica referem-se ao número de medicamentos prescritos associados à complexidade do quadro clínico nos pacientes hospitalizados (LIMA; CASSIANI, 2009). O uso simultâneo de vários medicamentos é comum diariamente na clínica e está intrinsecamente relacionado ao potencial de interações medicamentosas, principalmente em pacientes internados em unidades de terapia intensiva (MOURA; RIBEIRO; MAGALHÃES, 2007). A incidência de interações medicamentosas aumenta exponencialmente com o número de fármacos prescritos. Estima-se que em pacientes em uso de número menor de medicamentos a frequência de interação medicamentosa varie entre 3 a 5 %, enquanto que em pacientes em uso de 10 a 20 medicamentos esse percentual aumente para 10 a 20 % (BUSTAMANTE et al, 2005).

3 OBJETIVOS

- **Objetivo Geral**

Analisar as variáveis epidemiológicas, microbiológicas e farmacológicas e suas correlações com o prognóstico dos pacientes adultos com sepse internados em Unidade de Terapia Intensiva.

- **Objetivos Específicos**

Traçar o perfil dos pacientes com sepse, sepse grave e choque séptico admitidos na Unidade de Terapia Intensiva;

Determinar o agente etiológico causador do processo infeccioso e analisar parâmetros laboratoriais e clínicos dos pacientes;

Relacionar as variáveis microbiológicas, farmacológicas, APACHE II e SOFA com o prognóstico da doença;

Avaliar a abordagem farmacoterapêutica dos pacientes e os potenciais de interações medicamentosas.

4 JUSTIFICATIVA

Para Organização Mundial de Saúde a sepse continua sendo um grande desafio, pois apesar dos avanços no entendimento da Fisiopatologia e do abrangente arsenal terapêutico disponível, a mesma causa um grande impacto econômico e social, devido à alta taxa de mortalidade e aos altos custos para os sistemas de saúde (SOGAYAR et al., 2008).

A sepse é uma síndrome de ampla variação clínica, a razão desse fato está relacionada a diferentes fatores como local da infecção, virulência do agente etiológico, competência imunológica do paciente, entre outros (DAVID, 2001). Dentro dessa realidade, as variáveis espaciais e socioeconômicas começam a ser analisadas por estudo de georeferenciamento a fim de verificar a relação dos fatores ambientes com os diferentes desfechos (SILVA, 2011).

Infelizmente, no Brasil, existe um número escasso de estudos nessa área principalmente na Região Nordeste. Nesse sentido, faz-se necessário um estudo mais abrangente dessa síndrome e de suas variáveis a fim de aprofundar o conhecimento dos aspectos basilares dessa doença em nossa Região.

É importante ressaltar que esta pesquisa foi muito importante para o Estado de Pernambuco, pois analisa o perfil dos pacientes adultos com quadro de sepse, suas variáveis laboratoriais e a abordagem farmacoterapêutica com o enfoque em potenciais de interações medicamentosas. Como também, verifica a associação dessas variáveis com a evolução clínica dos pacientes. Dessa forma, o intuito desta pesquisa é fornecer subsídios que auxiliem futuras ações que visem otimizar o tratamento contribuindo assim para o restabelecimento da saúde dos pacientes.

5 CONCLUSÃO

De acordo com os resultados obtidos podemos concluir que o perfil da sepse em UTI de adultos de um hospital público e de grande porte na Região Nordeste revelou uma tendência para pacientes idosos, do sexo masculino e com uma elevada presença de comorbidades.

Dentre os parâmetros avaliados a presença de comorbidades, altos escores de APACHE II e SOFA, três ou mais disfunções orgânicas, eventos de hiperglicemia, eventos de hiperlactatemia e a gravidade da sepse apresentaram correlação direta com o aumento geral na mortalidade. Além disso, os parâmetros relacionados com o sistema de coagulação como contagem de plaquetas e valores de INR, avaliados de forma estratificada, apresentaram grande valor preditivo, sendo associados ao risco de óbito.

No que diz respeito, a abordagem farmacoterapêutica um alto porcentual de pacientes apresentaram potenciais de interações medicamentosas, sendo classificada predominante em graves e de perfil farmacodinâmico. Como também, a prevalência dos potenciais de IMs associou-se fortemente com a idade, o número de drogas prescritas e o tempo de permanência na UTI.

Vale ressaltar que este estudo foi extremamente relevante para contextualizar a abordagem farmacológica e as características de pacientes sépticos admitidos em UTIs de hospitais públicos brasileiros com os dados internacionais obtidos na literatura. Diversos parâmetros analisados neste trabalho podem ser utilizados como preditivos, direcionando a prática clínica e otimizando tanto o tratamento quanto o acompanhamento da evolução clínica dos pacientes sépticos.

REFERÊNCIAS

- ABARCA, J. et al. Concordance of severity ratings provided in four drug interaction compendia. **J. Am. Pharm. Assoc.**, v. 44, n. 2, p. 136-141, mar-apr. 2004.
- ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H. Cytokines. In: Abbas AK, Lichtman AH. **Cellular and molecular immunology**, 5. ed. Philadelphia: Elsevier; p. 247-274, 2005.
- ADAMZIK. M. et al. Whole blood impedance aggregometry as a biomarker for the diagnosis and prognosis of severe sepsis. **Critical Care**, v. 16, n. 5, p. R204, oct. 2012.
- ALBÁÑEZ, A. et al. Interacciones medicamentosas en pacientes de un servicio de medicina interna. **Farm. Hosp.**, v. 32, n. 5, p. 293-297, 2008.
- ALBERSON, T. E.; ROMAC, D. R. Drug interactions in the intensive care unit. **Clinics in Chest Medicine**, v. 20, n. 2, p. 385-399, 1999.
- ALMEIDA, S. L. et al. Não é possível prever o lactato arterial elevado utilizando a mensuração da diferença de base em pacientes com sepse grave na fase precoce de reanimação. **Revista Brasileira de Medicina Intensiva**, v. 17, n. 3, p. 157-161, jul-set. 2005.
- ANNANE, D. et al. Current Epidemiology of Septic Shock the CUB- Rea Network. **Am. J. Resp. Crit. Care Med.**, v. 168, n. 2, p. 165-172, 2003.
- ANDERSON, M. R.; BLUMER, J. L. Advances in the therapy for sepsis in children. **Pediatr. Clin. North. Am.**, v. 44, n. 1, p. 179-186, 1997.
- ANGUS, D.C. et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. **Critical Care Medicine**, v. 386, n. 16, p. 1546-1554, 2001.

APARASU, A.; APARASU, R.; BAER, R. Clinically important potential drug-drug interactions in outpatient settings. **Research in Social and administrative Pharmacy**, v. 3, n. 4, p. 426-437, dec. 2007.

ARMSTRONG, S. C.; COZZA, K. L. Pharmacokinetic drug interactions of morphine, codeine, and their derivatives: theory and clinical reality, Part I. **Pyschomatics**, v. 44, n. 2, p. 167-171, 2003.

ARMSTRONG, S. C.; COZZA, K. L. Pharmacokinetic drug interactions of morphine, codeine, and their derivatives: theory and clinical reality, Part II. **Pyschomatics**, v. 44, n. 6, p. 515-520, 2003.

ARNOLD, R. C. et al. Emergency Medicine Shock Research Network (EMShockNet) Investigators. Multicenter study of early lactate clearance as a determinant of survival in patients with presumed sepsis. **Shock**, v. 32, n. 1, p. 35-39, jul. 2009.

AYALA, A. et al. Mechanisms of immune resolution. **Critical Care Medicine**, v. 31, (Suppl 8), p. 558-571, 2003.

BALTIMORE, R. S. Neonatal nosocomial infection. **Semi. Perinatol.**, v. 22, n. 1, p. 25-32, 1998.

BARBOSA, M. G. et al. Análise comparativa da reposição volêmica com solução isotônica e solução hipertônica em ratos com sepse. **Revista Brasileira de Medicina Intensiva**, v. 22, n. 4, p. 321-326, 2008.

BARRIERE, S.L.; LOWRY, S.F. An overview of mortality risk prediction in sepsis. **Critical Care Medicine**, v. 23, n. 2, p. 376-393, feb. 1995.

BEAL, A.L.; CERRA, F. B. Multiple organ failure syndrome in the 1990s. Systemic inflammatory response and organ dysfunction. **JAMA**, v. 271, n. 3, p. 226-233, 1994.

BEALE, R. J. et al. Vasopressor and inotropic support in septic shock: an evidence based review. **Critical Care Medicine**, v. 32, n. 11 (Suppl), p. S455-S465, 2004.

BEALE, R. et al. PROGRESS Advisor Board. Promoting Global Research Excellence in Severe Sepsis (PROGRESS): lessons from an international registry. **Infection**, v. 37, n. 3, p. 222-232, 2009.

BELLANTI, J. A.; KADLEC, J. V.; ESCOBAR-GUTIERREZ, A. Cytokines and the immune response. **Pediatr. Clin. North Am.**, v. 41, n. 4, p. 597-621, 1994.

BERGENDA, L.; FRIBERG, A.; SCHAFFRATH, A. Potential drug-drug interactions in 5125 mostly elderly outpatients in Gothenburg, Sweden. **Pharm. World and Sci.**, v. 17, n. 5, p. 152-157, 1995.

BIBI, Z. Role of cytochrome P450 in drug interactions. **Nutrition & Metabolism**, v. 5, n. 27, 2008. [Acessado em: 10 de janeiro de 2013] Disponível em: www.nutritionandmetabolism.com/content/5/1/27.

BJORKMAN, I. K. et al. Drug-drug interactions in elderly. **Ann. of Pharmacother.**, v. 36, n. 11, p. 1675-1681, 2002.

BOCHUD, P. Y.; CALANDRA, T. Pathogenesis of sepsis: new concepts and implications for future treatment. **BMJ**, v. 326, n. 7383, p. 262-266, 2003.

BONE, R. C. The pathogenesis of sepsis. **Ann. Intern. Med.**, v. 115, n. 6, p. 457-469, 1992.

BONE, R. C. et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. ACCP/ SCCM CONSENSUS CONFERENCE. **Chest**, v. 101, n. 6, p. 1644-55, 1992.

BONE, R. C. Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: what we do and do not know about cytokines regulation. **Critical Care Medicine**, v. 24, n. 1, p. 163-172, 1996.

BOUCHER, B. A.; WOOD, G. C.; SWANSON, J. M. Pharmacokinetic changes in critical illness. **Crit. Care Clin.**, v. 22, p. 255-271, 2006.

BRAIOS, A. et al. Infecções do trato urinário em pacientes não hospitalizados: etiologia e padrão de resistência aos antimicrobianos. **J. Bras. Patol. Med. Lab.**, v. 45, n. 6, p. 449-456, dez. 2009.

BRANCO, G. B. et al. Glycemic control and insulin therapy in sepsis and critical illness. **Jornal de Pediatria** , v. 83, n. 5 (Supl), p. S228-S236, 2007.

BRIGHTBILL, H. D.; MODIN, R. L. Toll-like receptors: molecular mechanisms of the mammalian immune response. **Immunology**, v. 101, n. 1, p. 1-10, set. 2000.

BUÇKA, C. et al. How many potential drug-drug interactions cause adverse drug reactions in hospitalized patients? **European Journal of Internal Medicine** [Acessado em 09 de novembro de 2012]. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2011.03.031>

BUSTAMANTE, G. D. D. et al. Detección de interacciones medicamentosas, em pacientes ingressados a la unidad de cuidados intensivos del Instituto Autonomo Hospital Universitario del Andes. **Vitae Academia Biomédica Digita**, v. 25, n. 7, p. 1-16, 2005.

CARRIGAN, S. D.; SCOTT, G.; TABRIZIAN, M. Toward resolving the challenges of sepsis diagnosis. **Clin. Chem.**, v. 50, n. 8, p. 1301-1314, 2004.

CARVALHO, P. R. A. et al. J. Septicemia. In: Piva JP, Carvalho P, Garcia PC. **Terapia Intensiva em Pediatria**, 3. ed. Rio de Janeiro: Medsi, 1992, p. 381-412.

CARVALHO, P. R. A; TROTTA, E. A. Avanços no diagnóstico e tratamento da sepse. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 79, (Supl. 2), p. S195-S204, 2003.

CARVALHO, R. H. ãSepse, Sepse Grave e Choque Séptico: Aspectos, epidemiológicos, microbiológicos e prognóstico de paciente de uma Unidade Terapia Intensiva de um Hospital Universitário Brasileiro, 2008. Dissertação (Mestrado em Medicina) Universidade Federal da Bahia.

CARVALHO, R. H. et al. Sepse, sepse grave e choque séptico: aspectos clínicos, epidemiológicos e prognóstico em pacientes de Unidade de Terapia Intensiva de um Hospital Universitário. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop**, v. 43, n. 5, p. 591-593, sept-oct. 2010.

CASEY, L. C. Immunologic response to infection and its role in septic shock. **Critical Care Medicine**, v. 16, n. 2, p. 193-213, Apr. 2000.

CASEY, L. C.; BALK, R. A.; RONE, R. C. Plasma cytokine and endotoxin levels correlate with survival in patients with sepsis syndrome. **Ann. Intern. Med.**, v. 119, n. 8, p. 771-778, oct. 1993.

CHEYMOL, G. Clinical pharmacokinetics of drugs in obesity. An update. **Clin. Pharmacokinet.**, v. 25, n. 2, p.103-114, 1993.

CIANCIARULLO, M. A. et al. Novos x antigos marcadores de infecção no diagnóstico de sepse neonatal: visão critica. **Pediatria**, São Paulo, v. 30, n. 2, p. 107-117, 2008.

CIANCIARULLO, M. A. Estudo da homeostase dos mediadores pro-inflamatórios e antiinflamatórios na sepse neonatal, 2008. Tese (Doutorado em Medicina), Universidade de São Paulo.

COHEN, J. The immunopathogenesis of sepsis. **Nature**, v. 420, n. 19/26, p. 885-891, 2002.

COHEN, J. et al. New method of classifying infections in critically ill patients. **Critical Care Medicine**, v. 32, n. 7, p. 1510-1526, jul. 2004.

COZZA, K. L.; AMSTRONG, S. C.; OESTERHELD, J. R. **Concise guide to drug interaction principles for medical practice**. 2. ed. Washington DC: American Pyschiatric Publishing, 2003, 525p.

CRUCIOL-SOUZA, J. M.; THOMSON, J. C. Prevalence of potential drug-drug interactions and its associated factors in a Brazilian teaching hospital. **J. Pharm. Pharm. Sci.**, v. 9, n. 3, p. 427-433, 2006.

DAUDEL, F. Thromboelastometry for the assessment of coagulation abnormalities in early and established adult sepsis: a prospective cohort study. **Critical Care**, v. 13, n. 2, p. R42, 2009.

DELLINGER, R. P. et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. **Intensive Care Medicine**, v. 30, n. 4, p. 536-555, 2004.

DE PAEPE, P.; BELPAIRE, F. M.; BUYLAERT, W. A. Pharmacokinetic and pharmacodynamics considerations when treating patients with sepsis and septic shock. **Clin. Pharmacokinet.**, v. 41, n. 14, p. 1135-1151, 2002.

DERKX, B. et al. High levels of interleukin-10 during the initial phase of fulminant meningococcal septic shock. **J. Infect. Dis.**, v. 171, n. 1, p. 229-232, 1995.

DEVLIN, J. W. The pharmacology of oversedation in mechanically ventilated adults. **Curr. Opin. Crit. Care**, v. 14, n. 4, p. 403-407, 2008.

DEVLIN, J. W.; ROBERTS, R. J. Pharmacology of commonly used analgesic and sedatives in the ICU: benzodiazepines, propofol and opioids. **Crit. Care Clin.**, v. 25, n. 3, p. 431-449, 2009.

DIAMENT, D.; LOMAR, A. D. Sepsis In: Focaccia. **Tratado de infectologia**. 3. ed. São Paulo: Atheneu, p. 1089-1110, 2005.

DIAS, F. S. et al. Sepsis: uma visão geral. **Scientia Medica**, v. 19, n. 3, p. 135-145, jul-set. 2009.

DINARELLO, C. A. Impact of basic research on tomorrow's medicine. Proinflammatory cytokines. **Chest**, v. 118, n. 2, p. 503-508, 2000.

DOERSCHUG, K. C. et al. Renin-angiotensin system activation correlates with microvascular dysfunction in a prospective cohort study of clinical sepsis. **Critical Care**, v. 14, n. 1, p. R24, 2010.

DREMSIZOV, T.T.; KELLUM, J. A.; ANGUS, D. C. Incidence and definition of sepsis and associated organ dysfunction. **Int. J. Artif. Organs**, v. 27, n. 5, p. 352-359, may 2004.

DREW, R. H. Posaconazole in the treatment of selected IFIS. **Hospital Pharmacy Europe**, v. 28, p. 34-49, sep-oct. 2006.

EGGER, S. S.; DREWE, J.; SCHLIENGER, R. G. Potential drug- drug interactions in the medication of medical patients at hospital discharge. **Eur. J. Clin. Pharmacol.**, v. 58, n. 11, p. 773-777, 2003.

EGI, M. et al. Blood glucose concentration and outcome of critical illness: the impact of diabetes. **Crit Care Medicine**, v. 36, n. 8, p. 2249-2255, aug. 2008.

EL-SOLH, A. A. Clinical approach to the critically ill, morbidly obese patient. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, v. 169, p. 557-561, 2004.

ENGEL, C. et al. Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. **Intensive Care Medicine**, v. 33, n. 4, p. 606-618, apr. 2007.

FERREIRA, M. B. C. et al. Interações medicamentosas potenciais em prescrições de pacientes hospitalizados. **Infarma**, v. 15, n. 9-10, p. 77-81, set-out. 2003.

FOCACCIA, R. **Tratado de infectologia**. 5. ed. São Paulo: Atheneu, 2005, 3522 p.

FONSECA, A. L. **Interações medicamentosas**. 3 ed. Rio de Janeiro: Editora e Publicações Biomédicas Ltda, 2001, 516p.

FRANCO, G. C. N. et al. Interações medicamentosas: fatores relacionados aos pacientes - Parte I. **Rev. Cir. Traumatol. Buco-Maxilo-fac.**, v. 7, n. 1, p. 17-28, jan-mar. 2007.

FUTURA, T. et al. Influence of Cyp2C19 pharmacogenetic polymorphism on proton pump inhibitor- based therapies. **Drug Metab. Pharmacokinet.**, v. 20, n. 3, p. 153-167, 2005.

GIDAL, B. E. Lack of an effect of valproate concentration on lamotrigine pharmacokinetics in developmentally disable patients with epilepsy. **Epilepsy Res.**, v. 42, n. 1, p. 23-31, 2000.

GILMAN, A. G. et al. **Goodman & Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica**. 10 ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2003, 1671 p.

GILMAN, P. K. Tricycles antidepressant pharmacology and therapeutic drug interactions updated. **British Journal of Pharmacology**, v. 151, n. 6, p. 737-748, 2007.

GOGOS, C. A.; DROSOU, E.; BASSARIS, H. P.; SKOUTELIS, A. Pro-versus antiinflammatory cytokine profile in patients with severe sepsis: a marker for prognosis and future therapeutic options. **J. Infect. Dis.**, v. 181, n.1, p. 176-180, 2000.

GOLDIE, A. S. et al. Natural cytokine antagonists and endogenous antiendotoxin core antibodies in sepsis syndrome. **JAMA**, v. 274, n.2, p. 172-177, jul. 1995.

GOLDMAN, S.; ELLIS, R.; DHAR, V.; CAIRO, M. S. Rationale and potential use of cytokines in the prevention and treatment of neonatal sepsis. **Clin. Perinatol.**, v. 25, n. 3, p. 699-710, 1998.

GRAHAM, G. G. et al. Clinical pharmacokinetics of metformin. **Clin. Pharmacokinet.**, v. 50, n. 2, p. 81-98, 2011.

GRANDISON, M. K.; BOUDINOT, F. D. Age-related changes in protein binding of drugs: implications for therapy. **Clin. Pharmacokinet.**, v. 38, n. 3, p. 271-290, 2000.

GREEN, J. P. et al. Hyperlactatemia affects the association of hyperglycemia with mortality in nondiabetic adults with sepsis. **Acad. Emerg. Med.**, v. 19, n. 11, p. 1268-1275, nov. 2012.

GROLL, A. H.; WALSH, T. J. Posaconazole clinical pharmacology and potential for management of fungal infections. **Expert Rev. Anti. Infect. Ther.**, v. 3, n. 4, p. 467-487, 2005.

HACK, E. et al. Increased plasma levels of interleukin-6 in sepsis. **Blood**, v. 74, n. 5, p. 1704-1710, 1989.

HAGEMAN, J. R.; CAPLAN, M. S. Introduction the structure and function of inflammatory mediators for clinicians. **Clin. Perinatol.**, v. 22, n. 2, p. 251-261, 1995.

HALLMAN, M.; RĂMET, M.; EZEKOWITZ, R. A. Toll- like receptors as sensors of pathogens. **Pediatr. Res.**, v. 50, p. 315-321, 2001.

HAMMES, J. A. et al. Prevalência de potenciais interações medicamentosas droga-droga em unidades de terapia intensiva. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 20, n. 4 , p. 354-359, 2008.

HANS-PETER, L. Antifungal agents- clinical pharmacokinetics and drug interactions. **Mycoses**, v. 51, (Suppl. 1), p. 7-18, 2008.

HANSTEN, P. **Interações Medicamentosas**. 5. ed. Rio de Janeiro: Revinter, 1989, 518 p.

HANSTEN, P. D. Drug interaction management. **Pharm. World Sci.**, v. 25, n. 3, p. 94-97, 2003.

HARRISON, D.A; WELCH, C.A.; EDDLESTON, J. M. The epidemiology of severe sepsis in England, Wales and Northern Ireland, 1996 to 2004: secondary analysis of a high quality

clinical database, the ICNARC Case Mix programme Databases. **Critical Care**, v. 10, n. 2, p. R42-R51, 2006.

HASSMANN, V. et al. Evaluation of blood transfusion effects on mixed venous oxygen saturation and lactate level in patients with SIRS/ Sepsis. **Clinics**, v. 60, n. 4, p. 311-316, 2005.

HEEG, K.; DALPKE, A. TLR- induced negative regulatory circuits: role of supressor of cytokine signaling (SOCs) proteins in innate immunity. **Vaccine**, v. 21, (Suppl 2), p. S61 - S67, 2003.

HENKIN, C. S. et al. Sepse: uma visão. **Scientia Medica**, v. 19, n. 3, p. 135-145, jul-set. 2009.

HERBTECHT, R. et al. Treatment of invasive candida and invasive aspergillus infections in adult hematological patients. **Eur. J. Cancer**, v. 2, (Suppl. 5), p. 49-59, 2007.

HOFFMAN, B. et al. **Farmacologia Integrada**. 2. ed. São Paulo: Manole, 2004, 670 p.

HOTCHKISS, R. S.; KARL, I. E. The pathophysiology and treatment of sepsis. **N. Engl. J. Med.**, v. 348, n. 2, p. 138-150, jan. 2003.

HYLAND, T.J.; JONES, B.C.; SMITH, D. A. Identification of the cytochrome P450 enzymes involved in the N-oxidation of voriconazole. **Drug Metab. Dispos.**, v. 31, n. 5, p. 540-547, 2003.

JAAKKOLA, T. et al. Effects of gemfibrosil, itraconazole, and their combination on the pharmacokinetics of pioglitazone. **Clin. Pharmacol. Ther.**, v. 77, n. 5, p. 404-414, 2005.

JANCHAWEE, B. et al. Pharmacoepidemiologic study of potential drug interactions in outpatients of a university hospital in Thailand. **Int. J. Clin. Pharm.**, v. 30, n. 1, p. 13-20, 2005.

JANEMWAY, C. A. J. et al. **Imunologia: o sistema imune na saúde e na doença**. 5 ed. Porto Alegre: Artmed Editora, p. 55-111, 2002.

JOHNSON, M.T. Impact of previous antibiotic therapy on outcome of Gram- negative severe sepsis. **Critical Care Medicine**, v. 39, n. 8, p. 1859-1865, 2011.

JUNCAL, V. R. et al. Clinical impact of sepsis at admission to the ICU of a private hospital in Salvador, Brazil. **J. Bras. Pneumol.**, v. 37, n.1, p. 85-92, 2011.

JUURLINK, D. N. et al. Drug-Drug Interactions Among Elderly Patients Hospitalized for Drug Toxicity. **JAMA**, v. 289, n. 13, p. 1652-1658, 2003.

KAISHO, T.; AKIRA, S. Toll-like receptors as adjuvant receptors. **Biochim Biophys Acta**, v. 1589, n. 1, p. 1-13, 2002.

KIANG, T. K. L.; ENSOM, M. H. H.; CHANG, T. K. H. UDP-glucuronosyltransferases and clinical drug-drug interactions. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 106, n. 1, p. 97-132, 2005.

KIELSTEIN, J. T. et al. Pharmacokinetics and total elimination of meropenem and vancomycin intensive care unit patients undergoing extended daily dialysis. **Critical Care Medicine**, v. 34, n. 1, p. 51-56, 2006.

KILPATRICK, G. J.; SMITH, T. W. Morphine 6-glucuronide: actions and mechanisms. **Med. Res. Rev.**, v. 25, n. 5, p. 521-544, 2005.

KLEIN, L.W. Understanding sepsis: promise, caution, and accolades to a mentor's mentor. **Critical Care Medicine**, v. 30, n. 3, p. 212-222, 2002.

KNAUS, W.A. et al. Evaluation of definitions for sepsis. **Chest**, v. 101, n. 6, p. 1656-1662, 1992.

KOURY, J. C. A.; LACERDA, H. R.; NETO, A. J. B. Características da população com sepse em unidade de terapia intensiva de hospital terciário e privado da cidade do Recife. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 18, n. 1, p. 52-58, jan-mar. 2006.

KOURY, J. C. A.; LACERDA, H. R.; NETO, B. A. J. Risk factors associated to mortality on septic patients in an intensive care unit of a general private hospital from Pernambuco. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 19, n. 1, p. 23-30, 2007.

KRESS, J. P. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. **N. Engl. J. Med.**, v. 324, p. 1471-1477, 2000.

KRIETER, P. et al. Disposition of posaconazole following single-dose oral administration in healthy subjects. **Antimicrob. Agents Chemother.**, v. 48, n. 9, p. 343-351, 2004.

KRISHNAM, V; MURRAY, P. Pharmacologic issues in the critically ill. **Clin. Chest Med.**, v. 24, p. 671-688, 2003.

KULMATYCKI, K. M.; JAMALI, F. Drug disease interactions: role of inflammatory mediators in disease and variability in drug response. **J. Pharm. Pharmaceut. Sci.**, v. 8, n. 3, p. 602-625, 2005.

LAGU, T. et al. Hospitalizations, costs, and outcomes of severe sepsis in the United States 2003 to 2007. **Critical Care Medicine**, v. 40, n. 3, p. 754-761, mar. 2012.

LAKHANI SA, BOGUE CW. Toll-like receptor signaling in sepsis. **Curr. Opin. Pediatr.**, v. 15, n. 3, p. 278-282, 2003.

LAURIA-PIRES, L.; DOS SANTOS, E. F. Padrões de utilização de antibacterianos em unidades de terapia intensiva. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 22, n. 2, p. 144-152, 2010.

LEAPE, L. L. et al. Systems analysis of adverse drug events. ADE Prevention Study Group. **JAMA**, v. 274, n. 1, p. 35-43, 1995.

LEITE, A. S. Morbidade e mortalidade de pacientes com choque séptico tratados com noradrenalina: estudo multicêntrico, 2009. Tese (Doutorado em Medicina), Universidade Federal de Minas Gerais.

LEMOS, R. L. L. et al. Associação do SOFA com a Mortalidade de Idosos com Sepses Grave e Choque Séptico. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 17, n. 4, p. 246-250, out-dez. 2005.

LEONE, M; MARTIN, C. Vasopressor use in septic shock: an update. **Current Opinion in Anaesthesiology**, v. 21, n. 2, p. 141-147, Apr. 2008.

LEVERVE, X. Hyperglycemia and oxidative stress: complex relationships with attractive prospects. **Intensive Care Med.**, v. 29, n. 4, p. 511-514, apr. 2003.

LEVI, M.; VAN DER POLL, T. Coagulation in sepsis: All bugs bite equally. **Critical Care**, v. 8, p. 99-100, 2004.

LEVY, M. M. et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. **Critical Care Medicine**, v. 29, n.4, p. 530-538, apr. 2003.

LEVY, M. M. et al. The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. **Intensive Care Med.**, v. 36, n. 2, p. 222-231, feb. 2010.

LEWIS, D. F. 57 % varieties: the human cytochromes P450. **Pharmacogenomics**, v. 5, n. 3, p. 305-318, 2004.

LIMA, R. E. F.; CASSIANI, S. H. B. Interações medicamentosas potenciais em pacientes de unidade de terapia intensiva de um Hospital Universitário. **Rev. Latino-Am. Enf.**, v. 17, n. 2, p. 222-227, mar-apr. 2009.

LIEN, E.; INGALLS, R. R. Toll-like receptors. **Critical Care Medicine**, v. 30, n.1, p. S1-S11, jan. 2002.

LIN, J. H. Drug-drug interaction mediated by inhibition and induction of P-glycoprotein. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 55, n. 1, p. 53-81, jan. 2003.

LLEWELYN, M.; COHEN, J. Diagnosis of infection in sepsis (Review). **Critical Care Medicine**, v. 27, (Suppl 1), p. S10-S32, 2001.

LOISA, P. et al. Anti-inflammatory cytokine response and the development of multiple organ failure in severe sepsis. **Acta Anaesthesiol. Scand.**, v. 47, n. 3, p. 319-325, 2003.

LOPES, A. A. Aumento da frequência de resistência à norfloxacin e ciprofloxacina em bactérias isoladas em uroculturas. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, v. 44, n. 3, p. 196-200, 1999.

LUIZ, R. R. et al. Associação do SOFA com a mortalidade de idosos com sepse grave e choque séptico. **Revista Brasileira Medicina Intensiva**, v. 17, n. 4, p. 246-50, 2005.

LYZNICKI, J. M. et al. Council on Scientific Affairs, American Medical Association. Obesity: assessment and management in primary care. **Am. Fam. Physician.**, v. 63, n. 11, p. 2185-2196, 2001.

MACHADO, F. R. et al. Diretrizes para o tratamento da sepse grave/ choque séptico: abordagem do agente infeccioso, controle do foco infeccioso e tratamento antimicrobiano. **Revista Brasileira Medicina Intensiva**, v. 23, n. 2, p. 145-157, 2011.

MAERTENS, J. A. et al. Primary antifungal prophylaxis in leukemia patients. **Eur. J. Cancer**, v. 2, (Suppl. 5), p. 43-48, 2007.

MALONE, D. C. Identification of serious drug-drug interactions: results of the partnership to prevent drug-drug interactions. **J. Am. Pharm. Assoc.**, v. 44, n. 2, p. 142-151, 2004.

MANN, H. J. Drug-associated disease: cytochrome P450 interactions. **Crit. Care Clin.**, v. 22, n. 2, p. 329-345, 2006.

MARCOLIN, M. A.; CANTARELLI, M. G, GARCIA, M. J. Interações farmacológicas entre medicações clínicas e psiquiátricas. **Rev. Psiqu. Clín.**, v. 31, n. 2, p. 70-81, 2004.

MARSHALL, J. C. et al. Multiple Organ Dysfunction Score: A reliable descriptor of a complex clinical outcome. **Critical Care Medicine**, v. 23, n. 10, p. 1638-1652, Oct. 1995.

MARTIN, C. et al. Norepinephrine or dopamine for the treatment of hyperdynamic septic shock? **Chest**, v. 103, n. 6, p. 1826-1831, jun. 1993.

MARTIN, C. M. et al. A prospective, observational registry of patients with severe sepsis: The Canadian Sepsis Treatment and Response Registry. **Critical Care Medicine**, v. 37, n. 1, p. 81-88, jan. 2009.

MARTIN, C. et al. Effect of norepinephrine on the outcome of septic shock. **Critical Care Medicine**, v. 28, n. 8, p. 2758-2765, aug. 2000.

MARTIN G. S. et al. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. **N. Engl. J. Med.**, v. 348, p. 1546-1554, 2003.

MATOS, G. F. J.; VICTORINO, J. A. Critérios para o diagnóstico de sepse, sepse grave e choque séptico. **Revista Brasileira Terapia Intensiva**, v. 16, n. 2, p. 102-104, abr-jun. 2004.

MATZINGER, P. "Tolerance, Danger and the Extended Family", **Annual Reviews of Immunology**, v. 12, p. 991-1045, 1994.

MCKINDLEY, D. S.; HANES, S.; BOUCHER, B. A. Hepatic drug metabolism in critical illness. **Pharmacotherapy**, v. 18, n. 4, p. 759-778, 1998.

MCLSAAC, W. J. et al. The impact of empirical management of acute cystitis on unnecessary antibiotic use. **Arch. Intern Med.**, v. 162, n. 5, p. 600-605, 2002.

MEINRS, M. M. M.; BERGSTEN- MENDES, G. Prescrição de medicamentos para crianças hospitalizadas: como avaliar a qualidade? **Rev. Ass. Med. Bras.**, v. 47, n. 4, p. 332-337, 2001.

MEYER, M. R.; MAURER, H. H. Absorption, distribution, metabolism and excretion pharmacogenomics of drug of abuse. **Pharmacogenomics**, v. 12, n. 2, p. 215-233, 2011.

MICROMEDEX® HEALTHCARE SERIES (electronic version). Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado, USA [Acessado em 05 de novembro de 2012]. Disponível em: <http://www.thomsonhc.com>

MIKUS, M. et al. Potent cytochrome P450 2C19 genotype-related interaction between voriconazole and the cytochrome P450 3A4 inhibitor ritonavir. **Clin. Pharmacol. Ther.**, v. 80, n. 2, p. 126-135, 2006.

MODLIN R. L., BRIGHTBILL HD, GODOWSKI PJ. The Toll of innate immunity on microbial pathogens. **N. Engl. J. Med.**, v. 340, p. 1834-1835, 1999.

MONTIEL-JARQUÍN, A. et al. Lactate Clearance is a Prognostic Factor in Patients on Shock State. **Eur. J. Gen. Med.**, v. 9, n. 2, p. 98-103, 2012.

MONTMOLLIN, E.; MORESCO, R. N. et al. Perspectivas laboratoriais na avaliação da resposta inflamatória. **Rev. Bras. Farm.**, v. 91, n. 4, p. 149-161, 2011.

MONTMOLLIN, E.; ANNANE, D. Year in review 2010: Critical Care-Multiple organ dysfunction and sepsis. **Critical Care**, v. 15, n. 6, p. 236, 2011.

MOURA, C. S; RIBEIRO, A. Q.; MAGALHÃES S. M.S. Avaliação de Interações Medicamentosas Potenciais em Prescrições Médicas do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (Brasil). **Lat. Am. J. Pharm.**, v. 26, n. 4, p. 596-601, 2007.

NACHIMUTHU, S. K.; HAUG, P. J. Early detection of sepsis in the emergency department using Dynamic Bayesian Networks. **AMIA Annu. Symp. Proc.**, 2012, p. 653-662, 2012.

NEIDLE, E. A.; DOWD, F. J.; YAGIELA, J. A. **Farmacologia e Terapêutica para Dentistas**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000, 717 p.

NETEA, M. G. et al. Proinflammatory cytokines and sepsis syndrome: not enough, or too much of a good thing. **Trends immunol.**, v. 24, n. 5, p. 254-258, may. 2003.

NETO, A. J. B.; KOURY, J. C. A.; LACERDA, H. R. Características da população com sepse em unidade de terapia intensiva de hospital terciário e privado da cidade do Recife. **Revista Brasileira de Medicina Intensiva**, v. 18, n. 1, p. 52-58, jan-mar. 2006.

NETO, A. J. B.; KOURY, J. C. A.; LACERDA, H. R. Fatores de risco associados à mortalidade em pacientes com sepse em unidade de terapia intensiva de hospital privado de Pernambuco. **Revista Brasileira de Medicina Intensiva**, v. 19, n. 1, p. 23-30, jan-mar. 2007.

NETO, L. M. C. et al. Evolutive standard base excess and serum lactate level in severe sepsis and sepsis shock patients resuscitated with early goal-directed therapy: still outcome markers? **Clinics**, v. 61, n. 1, p. 47-52, 2006.

NG, P. C. Diagnostic markers of infection in neonates. **Arch. Dis. Child Fetal Neonatal**, v. 89, n. 3, p. F229-F235, 2004.

NG, P. C. et al. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokine responses in preterm infants with systemic infections. **Arch. Dis. Child Fetal Neonatal**, v. 88, n. 3, p. F209-F213, 2003.

NICHOL, A. et al. Dynamic lactate indices as predictors of outcome in critically ill patients. **CriticalCare**, v. 15, n. 5, p. R242, 2011.

NIEMI, M. et al. Effects of fluconazole and fluvoxamine on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of glimepiride. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 69, n. 4, p. 194-200, 2001.

NOLIN, T. D. et al. Hepatic drug metabolism and transport in patients with kidney disease.

Am. J. Kidney Dis., v. 42, n. 5, p. 906-925, 2003.

OBERHOLZER, A.; OBERHOLZER, C.; MOLDAWER, L. L. Interleukin 10: A complex role in the pathogenesis of sepsis syndromes and its potential as an antiinflammatory drug.

Critical Care Medicine, v. 30, n. 1, p. S58-S63, 2002.

OGA, S.; BASILE, A. C.; CARVALHO F. M. **Guia Zanini e Oga de interações medicamentosas**. 7. ed. São Paulo: Atheneu, 2002, 390 p.

ORR, S. T. M. et al. Mechanism- Based Inactivation (MBI) of Cytochrome P450 enzymes: structure-activity relationship and discovery strategies to mitigate drug-drug interaction Risks. **Journal Medicinal Chemistry**, v. 55, n. 11, p. 4896-4933, 2012.

PAI, M. P.; BEARDEN, D. T. Antimicrobial dosing considerations in obese adult patients.

Pharmacotherapy, v. 27, n. 8, p. 1081-1091, 2007.

PATSALOS, P. N.; PERUCCA, E. Clinically important drug interactions in epilepsy: general features and interactions between antiepileptic drugs. **Lancet Neurol.**, v. 2, n. 6, p. 347-356, 2003.

PATSALOS, P.N.; PERUCCA, E. Clinically important drug interactions in epilepsy: interactions between antiepileptic drugs and other drugs. **Lancet Neurol.**, v. 2, n. 8, p. 473-481, 2003.

PEA, F.; VIALE, P. The antimicrobial therapy puzzle: could pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships be helpful in addressing the issue of appropriate pneumonia treatment in critically ill patients? **Clin. Infect. Dis.**, v. 42, n. 12, p. 1764-1771, 2006.

PEREIRA, G. A. J. et al. A fisiopatologia da sepse e suas implicações terapêuticas. **Medicina**, v. 31, p. 349-362, jul-set. 1998.

PERUCCA, E. Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drugs. **British Journal Clinical Pharmacology**, v. 61, n. 3, p. 246-255, 2006.

PHIELEIX, E. et al. The role of metformin and thiazolidinediones in the regulation of glucose metabolism and its clinical impact. **Trends Pharmacol Sci**, v. 32, n. 10, p. 819-850, 2011.

PINSKY, M. R. Pro- and antiinflammatory balance in sepsis (Renal system). **Curr. Opin. Crit. Care**, v. 6, n. 6, p. 411-415, 2000.

PIRMOHAMED, M.; PARK, B. K. Cytochrome P450 enzyme polymorphisms and adverse drug reactions. **Toxicology**, v. 192, n. 1, p. 23-32, 2003.

PIVA, J. et al. Suporte Hemodinâmico. **Revista Brasileira de Medicina Intensiva**, v. 16, n. 4, p. 241-245, out-dez. 2004.

PIVATTO, F. J. et al. Potenciais interações medicamentosas em prescrições de um hospital-escola de Porto Alegre. **Rev. Assoc. Med. Rio Grande do Sul**, v. 53, n. 3, p. 251-256, jul-set. 2009.

POLL, T. V. Immunotherapy of sepsis. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 1, n. 3, p. 165-174, 2001.

POSENATTO, N. et al. Sepsis in the intensive care unit: etiologies, prognostic factors and mortality. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 20, n. 2, p. 128-134, abr-jun. 2008.

PRENTICE, A. G.; GLASMACHER, A. Marking sense of itraconazole pharmacokinetics. **J. Antimicrob. Chemother.**, v. 56 ,(Suppl. 1), p. i17-i22, 2005.

PROJEAN, D.; MORIN, P. E.; TU, T. M.; DUCHARME, J. Identification of CYP 3A4 and CYP2C8 as the major cytochrome P450s responsible for morphine N-desmethylation in human liver microsomes. **Xenobiotica**, v. 33, n. 8, p. 841-854, 2003.

RAFFIN, T. A. Intensive care unit survival of patients with systemic illness. **Am. Rev. Respir. Dis.**, v. 140, n. 2, p. 28-35, 1989.

RAMOS, G. H. A.; DE OLIVEIRA, B. V.; BREDT, L. C. Antibiótico-profilaxia em cirurgia de tumores da cabeça e do pescoço: 24 ou 72 horas. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 48, n. 3, p. 383-387, 2002.

RANG, H. P. et al. **Farmacologia**. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004, 920p.

RAY, W. A. et al. Oral erythromycin and the risk of sudden death from cardiac causes. **Engl. J. Med.**, v. 351, n. 11, p. 1089-1096, 2004.

REDELMEIER, D. A. et al. Drug-drug interactions among elderly patients hospitalized for drug toxicity. **JAMA**, v. 289, n. 13, p. 1652-1658, 2003.

REYES, W. J; BRIMIOULLE, S.; VICENT, J. L. Septic shock without documented infection: Na uncommon entity with a high mortality. **Intensive Care Med.**, v. 25, n. 11, p. 1267-1270, 1999.

REIS, A. M. M.; CASSIANI, S. H. B. Prevalence of potential drug interactions in patients in an intensive care unit of a university hospital in Brazil. **Clinics**, v. 66, n. 1, p. 9-15, 2011.

RENTON, K. W. Cytochrome P450 regulation and drug biotransformation during inflammation and infection. **Curr. Drug Metab.**, v. 5, n. 3, p. 235-243, 2004.

REVELLY, J. P. et al. Lactate and glucose metabolism in severe sepsis and cardiogenic shock. **Critical Care Medicine**, v. 33, n. 10, p. 2235-2240, oct. 2005.

RIBAS, R. M. et al. Sepsis, sepsis grave e choque séptico: aspectos clínicos, epidemiológicos e prognóstico em pacientes de unidade de terapia intensiva de um hospital universitário. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 43, n. 5, p. 591-593, set-out. 2010.

RIKER, R. R.; FRASER, G. L. Altering intensive care sedation paradigms to improve patient outcomes. **Crit. Care Clin.**, v. 25, n. 3, p. 527-538, 2009.

RIVKIN, A.; YIN, H. Evaluation of the role of the critical care pharmacist in identifying and avoiding or minimizing significant drug-drug interactions in medical intensive care patients. **J. Crit. Care**, v. 26, n. 1, p. 104.e1-104.e6, 2011.

ROBERTS, J. A.; LIPMAN, J. Antibacterial dosing in intensive care: pharmacokinetic, degree of disease and pharmacodynamics of sepsis. **Clin. Pharmacokinet.**, v. 45, n. 8, p. 755-773, 2006.

RODRÍGUEZ, F. et al. The epidemiology of sepsis in Colombia: A prospective multicenter cohort study in ten university hospital. **Critical Care Medicine**, v. 39, n. 7, p. 1675-1681, jul. 2011.

ROSALEN, P. L. et al. Interações medicamentosas: fatores relacionados ao paciente (Parte I), **Rev. Cir. Traumatol. Buco-Maxilo-Fac.**, v. 7, n. 1, p. 17-28, jan/mar. 2007.

ROSSIGNOLI, P. S.; GUARIDO, C. F.; CESTARI, I. M. Ocorrência de interações medicamentosas em Unidades de Terapia Intensiva: avaliação de prescrições médicas. **Rev. Bras. Farm.**, v. 87, n. 4, p. 104-107, 2006.

RUSSEL, J. A. Management of sepsis. **N. Engl. J. Med.**, v. 355, p. 1699-1713, 2006.

RUSSEL, J. A. et al. Vasopressin versus Norepinephrine Infusion in Patients with Septic Shock. **N. Engl. J. Med.**, v. 358, p. 877-887, 2008.

SALES, J. A L. J. et al. Sepsis Brasil: Estudo Epidemiológico da Sepsis em Unidades de Terapia Intensiva Brasileiras. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 18, n. 1, p. 9-17, out-dez. 2006.

SAKAMATO, K. et al. Elevation circulating interleukin 6 after surgery: Factors influencing the serum level. **Citokine**, v. 6, n. 2, p. 181-186, 1994.

SALLUH, J. I. F. Insuficiência adrenal relative e uso de corticosteroids na sepse: estamos mais próximos de um consenso? **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 18, n. 1, p. 7-8, 2006.

SALOMÃO, R. Diretrizes para o tratamento de sepse grave/ choque séptico: abordagem do agente infeccioso- controle do foco infeccioso e tratamento antimicrobiano. **Revista Brasileira de Medicina Intensiva**, v. 23, n. 2, p. 145-157, 2011.

SALVO, I. et al. The Italian SEPSIS study: preliminary results on the incidence and evolution of SIRS, sepsis, severe sepsis and septic shock. **Intensive Care Med.**, v. 21, n. 2, p. S244-S249, nov. 1995.

SANDS, K. E. et al. Epidemiology of sepsis syndrome in 8 academic medical centers. Academic Medical Center Consortium Sepsis Project Working Group. **JAMA**, v. 278, n. 3, p. 234-240, jul. 1997.

SANTOS, F. A.; DEL PELOSO, P. F.; DE BARROS, M. F. L. Sepse por *Serratia marcescens* KPC. **J. Bras. Patol. Med. Lab.**, v. 46, n. 5, p. 365-367, out. 2010.

SCAGLIONE, F.; PARABONI, L. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of antibacterials in the intensive care unit: setting appropriate dosing regimens. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 32, n. 4, p. 294-301, 2008.

SCHAWARTZ, J. B. The influence of sex on pharmacokinetics. **Clin. Pharmacokinet.**, v. 42, n. 2, p. 107-121, 2003.

SCHUETZ, P. et al. Diabetes is not associated with increased mortality in emergency department patients with sepsis. **Ann. Emerg. Med.**, v. 58, n. 5, p. 438-444, nov. 2011.

SECOLI, S. R. Interações medicamentosas: fundamentos para a pratica clínica da enfermagem. **Rev. Esc. Enf. USP**, v. 35, n. 1, p. 28-34, mar. 2001.

SEHN, R. et al. Interações medicamentosas potenciais em prescrições de pacientes hospitalizados. **Infarma**, v. 15, n. 9-10, p. 77-81, 2003.

SEMPLE, J. W.; FREEDMAN, J. Platelets and innate immunity. **Cell Mol. Life Sci.**, v. 67, n. 11, p. 499-511, feb. 2010.

SHORR, A. F. et al. D- dimer correlates with proinflammatory cytokine levels outcomes in critically ill patients. **Chest**, v. 121, p. 1262-1268, 2002.

SIKORA, J. P.; CHLEBNA-SOKOL, D.; KRZYZANSKNA-OBERBEK, A. Proinflammatory cytokines (IL-6, IL-8): cytokines inhibitors (IL-6sR, sTNFRII) and antiinflammatory cytokines (IL-10, IL-13) in the pathogenesis of sepsis in newborn and infants. **Arch. Immunol. Ther. Exp.**, v. 49, p. 399-404, 2001.

SILVA, E. et al. Brazilian Sepsis Epidemiological Study (BASES study). **Critical Care**, v. 8, n. 4, p. R251-R260, 2004.

SILVA, E. Sepse: um problema de todos. **Revista Brasileira de Medicina Intensiva**, v. 23, n. 2, p. 115-116, 2011.

SMITHBURGER, P. L.; KANE-GRILL,.; SEYBERT, A. L. Drug-drug interactions in the medical intensive care unit: an assessment of frequency, severity and the medications involved. **Int. J. Pharm. Pract.**, v. 20, n. 6, p. 402-408, 2012.

SPINA, E.; PERUCCA, E.; LEVY, R. H. Predictability of metabolic antiepileptic drug interactions. In **Antiepileptic Drugs: Combination Therapy and Interactions**. ed. 64. Majowski J, Bourgeois B, Patsalos PN, Mattson RH. Cambridge: Cambridge University Press, p. 57-92, 2005.

SPRIET, I. et al. Mini-series: II. Clinically relevant CYP450- mediated drug interactions in the ICU. **Intensive Care Med.**, v. 35, n. 4, p. 603-612, 2009.

SOGAYAR, A. M. C. et al. A multicenter, prospective study to evaluate costs of sepsis patients in Brazilian intensive care units. **Pharmacoeconomic**, v. 26, n. 5, p. 425-434, may. 2008.

STEARNS- KUROSAWA, D. J. et al. The Pathogenesis of Sepsis. **Annu. Rev. Pathol.**, v. 115, n. 6, p. 19-48, sep. 2011.

SUBRAHMANYAM, V. et al. Identification of cytochrome P-450 isoforms responsible for cis- tramadol metabolism in human liver microsomes. **Drug Metab. Dispos.**, v. 29, n. 8, p. 1146-1155, 2001.

TAKALA, A. et al. Markers of inflammation in sepsis. **Ann. Med.**, v. 34, n. 7-8, p. 614-623, 2002.

TANIGUCHI, T. et al. Change in the ratio of interleukin-6 to predicts a poor outcome in patients with systemic inflammatory response syndrome. **Critical Care Medicine**, v. 27, n. 7, p. 1262-1264, jul. 1999.

THOMSON, J. C.; CRUCIOL-SOUZA, J. M .A pharmacoepidemiologic study of drug interactions in a Brazilian teaching hospital. **Clinics**, v. 6, n. 16, p. 515-520, 2006.

TORNIO, A. et al. Drug interactions with oral antidiabetic agents: pharmacokinetic mechanisms and clinical implications. **Trends in Pharmacological Sciences**, v. 33, n. 6, p. 312-322, jun. 2012.

TROSTER, E. J.; PIZARRO, C. F. Adrenal function in sepsis and septic shock. **Jornal de Pediatria**, v. 83, n. 5, (Suppl), p. S155-S162, 2007.

TROTMAN, R. L. et al. Antibiotic dosing in critically ill adult patients receiving continuous renal replacement therapy. **Clin. Infect. Dis.**, v. 41, n. 8, p. 1159-1166, 2005.

TROTTA, E. A.; CARVALHO, P. R. A. Avanços no diagnóstico e tratamento da sepse. **Jornal de Pediatria**, v. 79, n. 2, (Suppl), p. S195-S204, 2003.

TRZECIAK, S. et al. Serum lactate as a predictor of mortality in patients with infection.

Intensive Care Med, v. 33, n. 6, p. 970-977, mar. 2007.

UENO, H. Coagulation/fibrinolysis abnormality and vascular endothelial damage in the pathogenesis of thrombocytopenic multiple organ failure. **Critical Care Medicine**, v. 30, n.

10, p. 2242-2248, oct. 2002.

VAN DEN NOORTGGATE, N. et al. Intensive care for very elderly patients: outcome and risk factors for in-hospital mortality. **Age Ageing**, v. 28, n. 3, p. 253-256, 1999.

VAN DER POLL, T. Immunotherapy of sepsis. **Lancet Infect. Dis.**, v. 1, n. 3, p. 165-174, oct. 2001.

VAN DER POLL, T.; DE BOER, J.D.; LEVI, M. The effect of inflammation on coagulation and vice versa. **Curr. Opin. Infect. Dis.**, v. 24, n. 3, p. 273-278, jun. 2011.

VAS, F. A. C.; KATZ, D. V.; TROSTER, E. J. Dopamina e o rim na sepse: uma revisão sistemática. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, v. 49, n. 3, p. 317-325, 2003.

VICENT, J. L. et al. Sepsis in European intensive care units; Results of the SOAP study. **Critical Care Medicine**, v. 34, n. 2, p. 344-353, 2006.

VICENT, J. L. et al. EPIC II Group of Investigators. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. **JAMA**, v. 302, n. 21, p. 2323-2329, 2009.

VINCENT, J. L.; NELSON, D.R.; WILLIAMS, M. D. Is worsening multiple organ failure the cause of death in patients with severe sepsis? **Critical Care Medicine**, v. 39, n. 5, p. 1050-1055, may. 2011.

VINCENT, J. L.; YAGUSHI, A.; PRADIER, O. Platelet function in sepsis. **Critical Care Medicine**, v. 30 ,(Suppl 5), p. S313-S317, may. 2002.

VICTORINO, J. A.; DE MATOS, G. F. J. Critérios para o diagnóstico de sepse, sepse grave e choque séptico. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 16, n. 2, p. 102-104, 2004.

VONBACH, P. et al. Prevalence of drug-drug interactions at hospital entry and during hospital stay of patients in internal medicine. **Eur. J. Intern. Med.**, v. 19, p. 413-420, 2008.

WALSH, T. J. et al. Pharmacokinetics and safety of intravenous voriconazole in children after single or multiple dose administration. **Antimicrob. Agents Chemoter.**, v. 48, n. 6, p. 2166-2172, 2004.

WESTPHAL, G. A. et al. Prevalência de potenciais interações medicamentosas droga-droga em unidades de terapia intensiva. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 20, n. 4, p. 349-354, 2008.

WILKINSON, G. R. Drug Metabolism and variability among patients in drug response. **N. Engl. J. Med.**, v. 352, p. 2211-2221, may. 2005.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Guidelines for ATC classification and DDD assignment, 2012. [Acessado em 01 de outubro de 2012]. Disponível em: http://www.whocc.no/atc_ddd_publications/guidelines/

WRIGHT, J.G.; CHRISTMAN, J. W. The role of nuclear factor kappa B in the pathogenesis of pulmonary diseases: implications for therapy. **Am. J. Respir. Med.**, v. 2, n. 3, p. 211-219, jun. 2003.

YANG, X. X. et al. Monitoring drug-protein interaction. **Clin. Chim. Acta**, v. 365, n. 1-2, p. 9-29, 2006.

YIN, H.; RIVIKIN, A. Evaluation of the role of the critical care pharmacist in identifying and avoiding or minimizing significant drug-drug interactions in medical intensive care patients. **Journal of Critical Care**, v. 26, n. 1, p. 104.e1-104.e6, feb. 2011.

XAVIER, L. D. et al. Glycemic control and insulin therapy in sepsis and critical illness. **Jornal de Pediatria**, v. 83, n. 5, (Suppl.), p. S128-S136, 2007.

XU, H. et al. Influence of genetic polymorphisms on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of sulfonylurea drugs. **Curr. Drug Metab.**, v. 10, n. 6, p. 643-658, 2009.

ZAGLI, G. et al. Altered pharmacology in the intensive care unit patient. **Fundamental & Clinical Pharmacology**, v. 22, n. 5, p. 493-501, 2008.

ZAHAR, J. R. et al. Outcomes in severe sepsis and patients with septic shock: Pathogen species and infection sites are not associated with mortality. **Critical Care Medicine**, v. 39, n. 8, p. 1886-1895, aug. 2011.

ZAHOREC, R. et al. Epidemiology of severe sepsis in intensive care units in the Slovak Republic. **Infection**, v. 33, n. 3, p. 122-128, jul. 2005.

ZANON, F. et al. Sepsis na unidade de terapia intensiva: etiologias, fatores prognósticos e mortalidade. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 20, n. 2, p. 128-134, abr- jun. 2008.

ZHAO, H. et al. An evaluation of the diagnostic accuracy of the 1991 American College of Chest Physicians/ Society of Critical Care Medicine and the 2001 Society of Critical Care Medicine/ European Society of Intensive Care Medicine/ American College of Chest Physicians/ American Thoracic Society/ Surgical Infection Society Sepsis Definition. **Critical Care Medicine**, v. 40, n. 6, p. 1700-1706, jun. 2012.

ZHOU, K. et al. Loss-of-function CYP2C9 variants improve therapeutic response to sulfonylureas in type 2 diabetes: a Go-DARTS study. **Clin. Pharmacol. Ther.**, v. 87, n. 1, p. 52-56, jan. 2010.

APÊNDICE A

ARTIGO I - PERFIL DOS PACIENTES ADULTOS COM SEPSE E CHOQUE SÉPTICO EM UM HOSPITAL BRASILEIRO: ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS E MICROBIOLÓGICOS

Rebeka Alves Caribé ¹, Liliane Rosa Alves Manaças ², Geane Rodrigues Chaves ¹, Alian Aguilla ³, Ivone Antônia de Souza ⁴

¹ Departamento de Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Pernambuco, PE, Brasil.

² Instituto Nacional do Câncer, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

³ Department of Internal Medicine, University of Rochester, NY, USA.

⁴ Departamento de Antibióticos da Universidade Federal de Pernambuco, PE, Brasil.

RESUMO

O objetivo desse estudo foi descrever o perfil epidemiológico e microbiológico dos pacientes adultos com evidência clínica e/ou laboratorial de sepse. Foram avaliados dados demográficos, escores de APACHE II e SOFA, mortalidade, sítios de infecção, comorbidades, período de internamento e procedimentos para suporte clínico. No período do estudo, cento e vinte pacientes foram diagnosticados com sepse em UTI. Desses, apenas

71,67 % dos pacientes (n=86) foram incluídos no estudo. A taxa geral de mortalidade foi de 69,76 % e a presença de comorbidades crônicas foram identificadas em 79,07 % dos casos. A taxa de mortalidade para sepse, sepse grave e choque séptico foi de 8,33 %, 65,71 % e 92,31 %, respectivamente. A média geral do escore de APACHE II foi de $23,07 \pm 6,46$. A média do escore de APACHE II foi de $25,92 \pm 5,32$ em não sobreviventes e $16,50 \pm 3,51$ em sobreviventes. Os escores dos SOFAs no primeiro, terceiro e sétimo dia aumentaram gradualmente para os pacientes que tiveram piora clínica. Nossos resultados sugerem que a presença de comorbidades, alto escore de APACHE II e SOFA, disfunção orgânica e gravidade da sepse estão associados a um prognóstico desfavorável.

Palavras-chave: epidemiologia, sepse, microbiologia e mortalidade

ABSTRACT

The aim of this study is to describe the epidemiological and microbiological profile of adult patients with clinical and/or laboratory evidence of sepsis. We evaluated demographic data, APACHE II and SOFA scores, mortality, sources and sites of infection, morbidities, length of hospital stay and medical procedures for clinical support. In the study period, one hundred and twenty patients were diagnosed with sepsis in the ICU. Of those, only 71.67 % patients (n = 86) were included in the study. The overall mortality rate was 69.76 % and chronic diseases were identified in 79.07% of all cases. The mortality rates for sepsis, severe sepsis and septic shock was 8.33%, 65.71% and 92.31% respectively. The overall mean APACHE II score was 23.07 ± 6.46 . The average APACHE II score was $25.92 \pm$

5.32 in non-survivors and 16.50 ± 3.51 in survivors. The SOFA scores at first, third and seventh hospitalization day gradually increased for patients who had worsening clinical outcomes. Our results suggested that the presence of comorbidities, high APACHE II and SOFA scores, organ dysfunction and severity of sepsis are associated with an unfavorable prognosis.

Key-words: epidemiology, sepsis, microbiology and mortality

INTRODUÇÃO

Sepse é a principal causa de morte entre os pacientes criticamente doentes e têm um grande impacto na saúde pública (Zhao et al. 2012). A patofisiologia é caracterizada por uma incapacidade da resposta imune contra uma infecção, que conduz a alterações nos vários sistemas orgânicos que pode culminar em morte (Stearns-Kurosawa et al. 2011). No século XXI, a sepsis tem emergido como uma doença de alta frequência e alta taxa de mortalidade quando comparada a outras doenças de maior conscientização do público, como a AIDS e o câncer de mama (Rodriguez et al. 2011).

Vários estudos relatam que o tratamento dos pacientes com sepsis tem um significativo impacto sobre o uso de recursos financeiros nos Estados Unidos, com um custo anual estimado de 17 bilhões de dólares e no Canadá os gastos anuais são aproximadamente de 325 milhões de dólares (Martin et al. 2009). Um estudo multicêntrico realizado em 21 UTIs brasileiras públicas e privadas estimou que o custo total médio associado ao tratamento da sepsis foi de 9.632 dólares por paciente. Esse estudo também relatou que o custo médio diário por paciente na UTI foi significativamente maior em não

sobreviventes em relação aos sobreviventes (Sogayar et al. 2008). Vale ressaltar que não existe disponível outros estudos farmacoeconômicos sobre sepse no Brasil.

O Estudo Epidemiológico Brasileiro de Sepse (BASES), realizado entre maio de 2001 a janeiro de 2002 em UTIs localizadas no Sul e Sudeste do país, mostrou que a incidência de sepse e sepse grave foi de 61,4 e 35,6 por 1000 pacientes/dia, respectivamente (Silva et al. 2004).

No estudo EPIC II (International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units), a América Latina apresentou as maiores taxas de prevalência de infecção e mortalidade. A maioria dos estudos epidemiológicos de infecção e sepse são realizados na América do Norte, Europa e Austrália (Vincent et al. 2009).

Os dados sobre a incidência e a progressão da sepse em UTI na América Latina, incluindo o Brasil são raros (Carvalho et al. 2010). Sendo assim, o verdadeiro impacto desta síndrome nos países em desenvolvimento ainda não é totalmente compreendido (Stearns-Kurosawa et al. 2011).

Devido ao preocupante crescimento da taxa de mortalidade em pacientes com choque séptico, uma campanha mundial para sobrevivência à sepse (Surviving Sepsis Campaign) propôs recomendações que incluem: introdução precoce de antibióticos, profilaxia da trombose venosa profunda e úlceras de estresse, controle da hiperglicemia e adesão ao protocolo de sedação para pacientes sob ventilação mecânica (Dellinger et al. 2004).

Neste contexto, as variáveis socioeconômicas e regionais começam a ser avaliada por estudos de geo-referenciamento, constituindo uma ferramenta que nos permitirá entender os fatores ambientais relacionados aos diferentes desfechos clínicos (Silva 2011). É importante que, no Brasil, um país com ampla heterogeneidade regional, seja realizado

um estudo para traçar o real perfil dos pacientes sépticos, a fim de definir prioridades e melhorar o atendimento ao paciente (Koury et al. 2006). O presente estudo teve como objetivo descrever os aspectos epidemiológicos e microbiológicos da sepse e suas associações com os desfechos clínicos dos pacientes.

MATERIAIS E MÉTODOS

O estudo foi realizado na Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Otávio de Freitas no Estado de Pernambuco, no período de abril de 2010 a agosto de 2011. O Hospital é composto por 485 leitos, incluindo 20 leitos de UTI para adultos e pertence ao Sistema Único de Saúde (SUS). O modelo do estudo foi uma coorte prospectiva, observacional, com amostragem não aleatória. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética do Hospital Otavio de Freitas Protocolo nº 0027.0.344.172-10 e todos os pacientes ou seus representantes legais assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. O cálculo de tamanho amostral foi realizado com o auxílio do programa de estatística R.1.2.8.

Os critérios de inclusão foram: pacientes oriundos da UTI, com idade igual ou superior a 18 anos, que apresentaram manifestações clínicas e/ou laboratoriais de infecção caracterizada como sepse no momento da admissão ou durante o período de internação. Os critérios para diagnóstico de sepse e seus estágios (sepse, sepse grave e choque séptico) seguiram as definições estabelecidas pelo consenso da American College of Chest Physicians and the Society of Critical Care Medicine (ACCP/SCCM) (Bone et al. 1992).

Os critérios de exclusão foram: pacientes com tempo de permanência na UTI inferior a 7 dias e menores de 18 anos de idade. A coleta de dados foi realizada através de um questionário, garantindo a uniformidade das informações. Foram utilizados os escores

APACHE II (Acute Physiologic and Chronic Health Evalution) e SOFA (Sequencial Related Organ Failure Assessment) para o acompanhamento das disfunções orgânicas. O APACHE II foi calculado nas primeiras 24 horas após o diagnóstico de sepse, enquanto o SOFA foi calculado no primeiro, terceiro e sétimo dia.

Os pacientes foram avaliados por sete dias para coleta de dados laboratoriais e de gasometria, e acompanhados para a definição do desfecho clínico, óbito ou alta da UTI. A sepse foi classificada como comunitária em pacientes com menos de 72 horas de internação hospitalar e nosocomial quando seu surgimento se deu após 72 horas de internação, conforme a metodologia de Koury e cols. (2006). Foram analisados os seguintes aspectos: perfil demográfico, perfil microbiológico (fonte de infecção e isolamento etiológico), presença de comorbidades, tempo de internamento, procedimentos médicos realizados para suporte clínico e taxa de mortalidade.

Análise Estatística

As análises estatísticas foram realizadas através do Software STATA/SE 9.0. Todos os testes foram aplicados com 95 % de confiança, os resultados estão apresentados em forma de tabela com suas respectivas frequências absoluta e relativa. As variáveis numéricas estão representadas pelas medidas de tendência central e medidas de dispersão. Foi utilizado para as variáveis quantitativas o teste de Normalidade de Kolmogorov-Smirnov.

Para verificar a existência de associação entre as variáveis categóricas foi utilizado o Teste Qui-Quadrado e o Teste Exato de Fisher. Para análise de comparação entre dois grupos foi realizado o teste t Student (distribuição normal) e Mann-Whitney (não normal).

Para avaliar o poder discriminatório do APACHE II para a mortalidade, foi desenvolvida uma curva ROC (Receiver Operation Characteristic) utilizando o software SPSS 13.0 for Windows (Chicago,EUA).

RESULTADOS

Durante a pesquisa 120 pacientes foram diagnosticados com sepse na UTI, destes 71,67 % foram incluídos em nosso estudo. A exclusão de 28,33 % dos pacientes foi devido aos seguintes fatores: 24 pacientes foram hospitalizados por um período inferior a sete dias e 10 pacientes possuíam idade inferior a 18 anos. Cerca de 53,49 % dos pacientes do estudo foram do sexo masculino e a média de idade observada foi de $57,49 \pm 19,77$ anos.

O tempode permanência na UTI variou entre 7 e 90 dias, com uma média geral de 21,79 dias. Os pacientes foram internados na UTI por causa de complicações clínicas em 89,2 % dos casos, seguido por 8,8 % de eventos pós-cirúrgicos e 2 % de eventos politraumáticos. A sepse foi classificada como comunitária e nosocomial em 51,2 % e 48,8 % dos casos, respectivamente. Em relação aos procedimentos realizados na UTI, 81,40 % dos pacientes foram submetidos à ventilação artificial, 43,02 % a traqueostomia e 20,93 % receberam nutrição parenteral, cujas variáveis estão descritas na tabela I.

Tabela I. Dados gerais e epidemiológicos dos pacientes com sepse na UTI do Hospital Otavio de Freitas.

Variáveis	Geral
Masculino/Feminino (%/%)	53.49/46.51
Idade, (média ± DP)	57.49 ± 19.77
Hospitalização por razões clínicas,(%)	89.2
Tempo de permanência na UTI, (média ± DP)	21.79 ± 20.08
Taxa de mortalidade geral (%)	69.76
Presença de comorbidades, (%)	79.07
Apache II global, (média ± DP)	23.07 ± 6.46
Sepse comunitária, (%)	51.2
Sepse nosocomial, (%)	48.8
Ventilação artificial, (%)	81.40
Traqueostomia, (%)	43.02
Uso de nutrição parenteral, (%)	20.93
Agente etiológico isolado, (%)	63.95

Em relação à análise estatística observamos que não houve associação significativa entre o óbito e a idade ($p = 0,280$), sexo ($p = 1,00$), uso de nutrição parenteral ($p = 0,550$), uso de ventilação artificial ($p = 0,550$) e de procedimento de traqueostomia ($p = 0,272$). No entanto, a presença de comorbidades crônicas foi significativamente associada com a mortalidade ($p < 0,001$).

No momento da inclusão no estudo, os pacientes foram diagnosticados com sepse, sepse grave e choque séptico em 13,95 %, 40,70 % e 45,35 %, respectivamente. A taxa de mortalidade global foi de 69,76 % e entre os referidos acima a taxa de mortalidade foi de 8,33 %, 65,71 % e 92,31 %, respectivamente. Houve associação significativa entre a classificação da gravidade da sepse e a taxa de mortalidade observada ($p < 0,001$). A presença de comorbidades foi identificada em 79,07 % dos casos. As principais comorbidades associadas com o diagnóstico de sepse estão demonstradas na Figura 1.

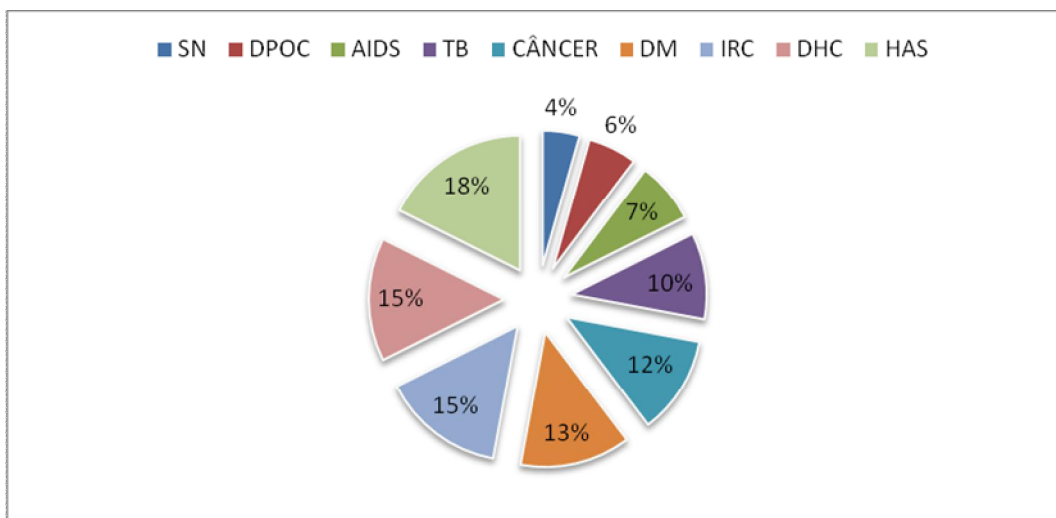
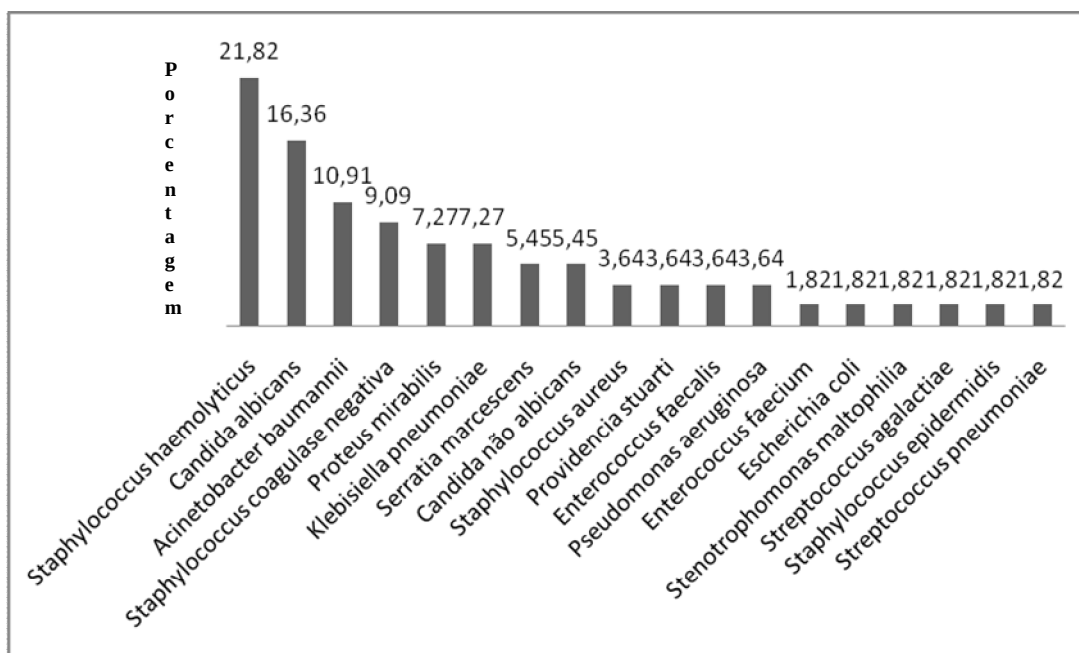


Figura 1: Porcentagem das comorbidades de acordo com seu grau de incidência.

Legenda: SN (Sequelas Neurológicas), DPOC (Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica), AIDS (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida), TB (Tuberculose), DM (Diabetes Mellitus), IRC (Insuficiência Renal Crônica), DHC (Doença Hepática Crônica) e HAS (Hipertensão Arterial Sistêmica).

A análise da fonte primária de infecção indicou que o principal foco foi pulmonar (48,84 %), seguido pelo sistema urinário (23,27 %), trato gastrointestinal (22,09 %), sistema hematológico (3,49 %) e outros (2,31 %). Em 63,95 % (n = 55) dos pacientes o agente etiológico foi isolado, 38,18 % foram bactérias gram-positivas, 36,36 % bactérias gram-negativas, 18,18 % fungos e 7,28 % polimicrobianos. A Figura 2 descreve os agentes etiológicos isolados e as suas porcentagens relativas.



* Em relação às culturas de sangue, urina e de secreção traqueal, em quatro pacientes foram isolados mais de um microorganismo.

Figura 2. Porcentagem dos agentes etiológicos isolados após o diagnóstico de sepse.

O agente etiológico em pacientes sépticos não demonstrou relação como desfecho clínico ($p = 0,921$). Da mesma forma, o local da infecção não foi associado com a mortalidade ($p = 0,297$). Contudo não se descarta a ação indireta destes agentes.

A média geral de APACHE II foi $23,07 \pm 6,46$. Entre os pacientes que foram à óbito, a média de APACHE II foi $25,92 \pm 5,32$, enquanto que para os pacientes sobreviventes a média foi de $16,50 \pm 3,51$. Os escores de SOFA foram registrados no primeiro, terceiro e sétimo dia de permanência na UTI. Tanto o APACHE II quanto os SOFAs do primeiro, terceiro e sétimo dia foram relacionados com a mortalidade dos pacientes sépticos. No que diz respeito a disfunção orgânica, 72,3 % dos pacientes apresentaram falência em três ou mais órgãos.

As taxas de mortalidade variou entre 20 % para pacientes com menos de três falências de órgãos e 93,20 % para aqueles com três ou mais falências de órgãos ($p < 0,001$).

Observou-se um aumento gradual nos escores de SOFA para os pacientes que tiveram uma piora do quadro clínico, que culminou com a morte, como mostrado na Figura 3.

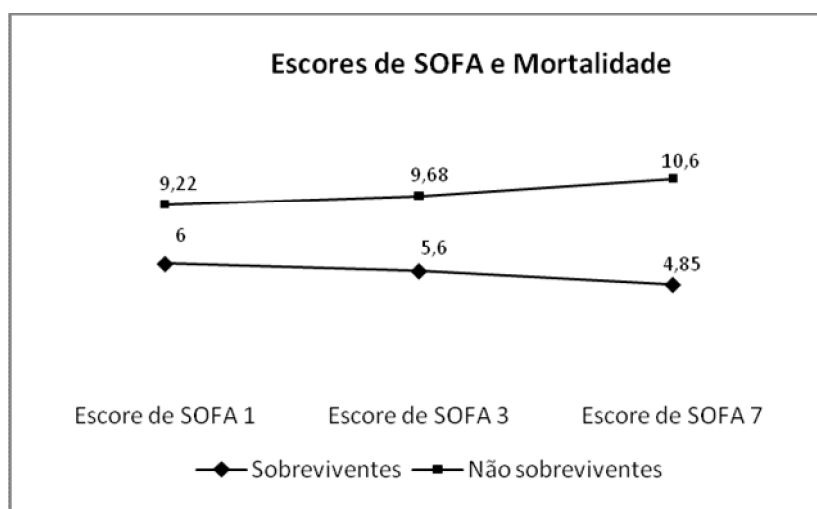


Figura 3. Comparação das médias dos escores de SOFA do primeiro, terceiro e sétimo dia dos pacientes sobreviventes e não sobreviventes.

A Figura 4 mostra que o ponto de corte foi 21 quando se utilizou a curva ROC para o escore de APACHE II, um valor que foi adequado para se obter uma sensibilidade de 86,7 % e uma especificidade de 88,5 %, a área sob a curva foi 0,945 (IC 95 %: 0,874-0,983).

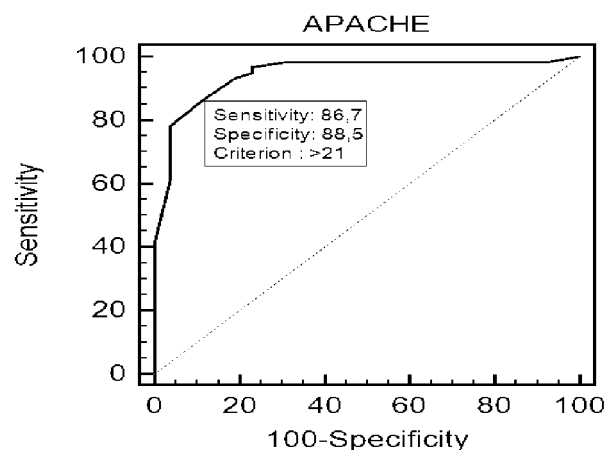


Figura 4. Escore de APACHE II: Curva ROC para UTI Mortalidade.

DISCUSSÃO

Nesse estudo unicêntrico, cerca de 45,35 % dos pacientes internados na UTI foram idosos, também observou-se uma tendência de um maior número de pacientes do sexo masculino, conforme descrito em estudos anteriores (Dellinger et al 2004, Lemos et al 2005, Vincent et al 2009). Acredita-se que este percentual de idosos não foi maior porque o estudo foi realizado em um hospital público que atende uma população desfavorecida, com menos acesso a serviços de saúde e, consequentemente, com uma expectativa de vida inferior. Além disso, soma-se o fato que a população desfavorecida está mais susceptíveis a doenças crônicas, estado de desnutrição e doenças infecciosas. Contudo, a idade não foi associada com a mortalidade, como observado em alguns estudos (Lemos et al. 2005, Zanon et al. 2008, Juncal et al. 2011, Zhao et al. 2012). No entanto, em outros estudos essa associação foi relatada (Raffin 1989, VandenNoortgate et al. 1999, Vincent et al 2009, Zahar et al. 2011).

A média geral de permanência na UTI foi de $21,79 \pm 20,08$ dias, considerada elevada quando comparada com o estudo realizado por Sales e cols. (2006), que apresentou uma média de $15,5 \pm 11$ dias de permanência na UTI. Nesta pesquisa, o tempo de permanência na UTI não foi relacionado com a evolução clínica, seguindo a tendência de outros estudos (Zanon et al. 2008, Juncal et al. 2011).

A presença de comorbidades esteve associada ao maior risco de mortalidade ($p < 0.001$), pelo efeito negativo aditivo sobre as desordens fisiológicas nos pacientes sob cuidados intensivos, agravando ainda mais o estado geral do paciente séptico. Dentre as comorbidades, observou-se uma alta frequência de hipertensão arterial sistêmica (17,65 %), insuficiência renal crônica (14,71 %) e doença hepática crônica (14,71 %). De acordo com Vicent e cols. (2009) e Koury e cols. (2006), as comorbidades estão associadas ao óbito, sugerindo um aumento da susceptibilidade dos pacientes com doenças crônicas em desenvolver graves complicações.

Um estudo multicêntrico europeu (SOAP) apresentou uma taxa de mortalidade de 32,2 % para sepse grave e 54,1 % para choque séptico. Um estudo realizado no Brasil que abrangeu todas as regiões do país, totalizando 75 UTIs, relatou uma taxa de mortalidade de 16,7 % para sepse, 34,4 % para sepse grave e 65,3 % para choque séptico (Sales et al. 2006). Outro estudo, no nordeste do país mostrou as seguintes taxas de mortalidade: 36,3 % para sepse grave e 63,8 % para choque séptico (Koury et al. 2006) e por último um estudo realizado na região sul do Brasil apresentou taxa de mortalidade de 10,1 % para sepse, 22,6 % para sepse grave e 64,8 % para choque séptico (Zanon et al. 2008).

Nossos resultados demonstraram uma alta taxa de mortalidade (69,76 %), sendo 8,33 %, 65,71 % e 92,31 % para sepse, sepse grave e choque séptico, respectivamente.

Ao comparar as taxas de mortalidade por sepse, sepse grave e choque séptico com os estudos citados acima, a alta taxa observada em nosso estudo pode ser explicada tanto pela média geral dos escores de APACHE II quanto pela frequência de comorbidades crônicas que foi maior em nossa população de estudo, em comparação com os demais estudos publicados.

A comparação entre UTIs é complexa devido aos diversos parâmetros que interferem profundamente a relação entre elas, principalmente o perfil dos pacientes, o que consequentemente acarreta diferenças entre as taxas de mortalidade encontradas. Salientamos que o perfil dos pacientes desta pesquisa foi caracterizado pela alto grau de severidade da sepse e de disfunção orgânica que interferiram diretamente na taxa de mortalidade. Ainda sobre os dados referidos é interessante destacar que a metodologia geral desta pesquisa foi semelhante ao estudo realizado por Koury e cols. (2006) em uma UTI particular em Pernambuco, porém os achados sobre predominância de comorbidades, microbiota, taxa de mortalidade e a associação entre o tempo de internamento e o risco de óbito foram divergentes, reafirmando a complexidade do tema.

Uma observação pertinente foi abordada no estudo BASES, que relatou o perfil clínico dos pacientes com diagnóstico de sepse admitidos em hospitais públicos e privados. Nesse estudo, a menor taxa de mortalidade foi observada em pacientes internados em hospitais privados, o que sugere que o acesso aos mais elevados padrões de atendimento está diretamente relacionada ao prognóstico (Silva et al. 2004).

Nossos dados reiteram que a classificação de gravidade da sepse é diretamente relacionada à mortalidade. Esta associação foi prontamente aceitável, uma vez que a gravidade da sepse está diretamente relacionada com o grau de disfunção orgânica e a

deterioração do estado geral de saúde do paciente (Nolin et al. 2003, Zahorec et al. 2005, Harrison et al. 2006, Engel et al. 2007).

A alta prevalência do sistema respiratório como foco primário de infecção neste estudo (48,84 %) são corroborados por outros autores (Harrison et al. 2006, Vincent et al. 2009). Acreditamos que os principais fatores que contribuíram para esse resultado em nossa população foram: a grande porcentagem de pacientes idosos (45,34 %), que são mais propensos a desenvolver doenças pulmonares e um longo período de permanência em UTI sob ventilação artificial, o que denota a interferência da comorbidade.

O diagnóstico microbiológico é uma importante ferramenta para o tratamento dos pacientes com sepse, no entanto, em apenas 55 pacientes (63,95 %) foi possível isolar o agente etiológico. Dentre os agentes identificados, cerca de 38,18 % foram bactérias gram-positivas, 36,36% bactérias gram-negativas, 18,18 % fungos e 7,28 % polimicrobianos. Os principais microorganismos isolados foram: ***Staphylococcus haemolyticus***, ***Candida albicans***, ***Acinetobacter baumannii*** e ***Staphylococcus*** coagulase negativa.

A maioria dos estudos de sepse na América Latina demonstram uma predominância de infecções causadas por bactérias gram-negativas (Vincent et al. 2009, Júnior et al. 2006, Rodriguez et al. 2011), mas outros estudos realizados no Brasil revelaram a prevalência de infecções por bactérias gram-positivas (Koury et al. 2006, Zanon et al. 2008), como confirmado pelo nosso estudo, inclusive com porcentagens similares. Estudos nos EUA e em algumas partes da Europa relatam uma predominância de bactérias gram-positivas, especialmente enterococos e estafilococos (Martin et al. 2009, Vincent et al. 2009, Zahar et al. 2011). É interessante observar que a incidência de fungos em isolados microbiológicos de pacientes aumentou consideravelmente na maioria das pesquisas realizadas em Unidades de Terapia Intensiva (Rodriguez et al. 2011).

Com relação à microbiologia, neste estudo não foi observado uma relação direta entre o tipo de agente etiológico, o local da infecção e a mortalidade. Esses resultados são consistentes com outros estudos (Carvalho et al. 2010, Zahar et al. 2011) e estão em contraste com os resultados de estudos publicados anteriormente (Cohen et al. 2004, Levi et al. 2004, Vincent et al. 2006).

Ressaltamos que a principal consequência da falta de identificação dos patógenos é o uso desproporcionado de antibióticos de amplo espectro e a incapacidade de proceder ao descalonamento de antimicrobianos, o que aumenta a resistência bacteriana e os custos assistenciais (Lopes et al. 1998, Mclsaac et al. 2002, Koury et al. 2006, Braios et al. 2009). Em Reyes e cols. (1999), a infecção não documentada em sepse foi associada com maiores taxas de mortalidade em comparação com infecção documentada. Porém, esse resultado não foi reproduzido em nosso estudo e nem em outros estudos recentes.

Os altos escores de APACHE II e SOFA correlacionam-se com piores desfechos clínicos e o risco de morte. Esses resultados são semelhantes aos relatados em estudos realizados na América do Norte, Europa e Brasil (Koury et al. 2006, Vincent et al. 2006, Martin et al. 2009, Juncal et al. 2011, Jonhson et al. 2011).

Nossos resultados demonstraram uma alta taxa de mortalidade, sugerindo que os aspectos econômicos, sociais e condições climáticas podem estar relacionados com os desfechos clínicos observados em pacientes. No entanto, para verificar a existência dessas associações faz-se necessário uma pesquisa multicêntrica abordando um número significativo de hospitais públicos e privados na Região Nordeste. Nosso estudo observou que sexo, idade, permanência na UTI, sítio de infecção e o tipo do agente causador da infecção não estão associados com o risco de morte. No entanto, a presença de

comorbidades, altos escores de APACHE II e SOFA, três ou mais disfunções orgânicas e a gravidade da sepse correlacionaram diretamente com um aumento geral da mortalidade.

Assim, o estabelecimento de estratégias para estabilizar os distúrbios gerados pela presença de comorbidades podem influenciar positivamente o prognóstico. Neste contexto, o tempo é de reflexão para todos os profissionais envolvidos direta e indiretamente no cuidado desses pacientes de como adaptar a abordagem da campanha global de sepse (Surviving Sepsis Campaign) para a nossa realidade, usando todos os recursos disponíveis com a maior brevidade possível.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a valiosa colaboração do Hospital Otavio de Freitas e a Universidade Federal de Pernambuco.

REFERÊNCIAS

Anname D, Aegerter P, Jars-Guincestre MC, Guidet B 2003. Current Epidemiology of Septic Shock the CUB- Rea Network. ***Am J Respir Crit Care Med*** 168:165-172.

Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ 1992. ACCP/ SCCM CONSENSUS CONFERENCE. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. ***Chest*** 101:1644-1655.

Braios A, Turatti TF, Meredija LCS, Campos TRS, Denadai FHM 2009. Infecções do trato urinário em pacientes não hospitalizados: etiologia e padrão de resistência aos antimicrobianos. ***J Bras Patol Med Lab*** 45: 449-456.

Carvalho RH, Vieira JF, Filho PPG, Ribas RM 2010. Sepsis, sepse grave e choque séptico: aspectos clínicos, epidemiológicos e prognóstico em pacientes de Unidade de Terapia Intensiva de um Hospital Universitário. **Rev Soc Bras Med Trop** 43: 591-593.

Cohen J, Cristofaro P, Carlet J, Opal S 2004. New method of classifying infections in critically ill patients. **Crit Care Med** 32: 1510-1526.

Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, Gea-Banacloche J, Keh D, Marshall JC, Rmasay G, Zimmerman JL, Vicent JL, Levy MM 2004. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. **Intensive Care Med** 30: 536-555.

Engel C, Brunkhorst FM, Bone HG, Brunkhorst R, Gerlach H, Grond S, Gruendling M, Huhle G, Jaschinski U, Jonh S, Mayer K, Oppert M, Olthoff D, Quintel M, Ragaller M, Rossaint R, Stuber F, Weiler N, Welte T, Bogastsch H, Hartog C, Loeffler M, Reinhart K 2007. Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. **Intensive Care Med** 33: 606-618.

Harrison DA, Welch CA, Eddleston JM 2006. The epidemiology of severe sepsis in England, Wales and Northern Ireland, 1996 to 2004: secondary analysis of a high quality clinical database, the ICNARC Case Mix programme Databases. **Crit Care** 10: R42-R51.

Johnson MT, Reichley R, Hoppe-Bauer J, Dunne WM, Micet S, Kollef 2011. Impact of previous antibiotic therapy on outcome of Gram- negative severe sepsis. **Crit Care Med** 39: 1859-1865.

Juncal VR, Neto LAB, Camelier AA, Messeder OHC, Farias AMC 2011. Clinical impact of sepsis at admission to the ICU of a private hospital in Salvador, Brazil. **J Bras Pneumol** 37: 85-92.

Koury JCA, Lacerda HR, Neto AJB 2006. Características da população com sepse em unidade de terapia intensiva de hospital terciário e privado da cidade do Recife. **Rev Bras Ter Intensiva** 18: 52-58.

Lemos RLL, David CMN, Oliveira MMO, Amitrano DA, Luiz RR 2005. Associação do SOFA com a Mortalidade de Idosos com Sepse Grave e Choque Séptico. **Rev Bras Ter Intensiva** 17: 246-250.

Levi M, Van der Poll T 2004. Coagulation in sepsis: All bugs bite equally. **Crit Care** 8: 99-100.

Lopes AA, Salgado K, Martnelli AR, Rocha HI 1998. Aumento da frequência de resistência à norfloxacin e ciprofloxacina em bactérias isoladas em uroculturas. **Rev Assoc Med Bras** 44: 196-200.

Martin CM, Priestap F, Fisher H, Fowler RA, Heyland DK, Keenan SP, Longo CJ, Morrison TRN, Bentley DMSW, Antman NMD 2009. A prospective, observational registry of patients with severe sepsis: The Canadian Sepsis Treatment and Response Registry. **Crit Care Med** 39: 81-88.

Mclsaac WJ, Low DE, Biringer A, Pimlott N, Evans M, Glazier R 2002. The impact of empirical management of acute cystitis on unnecessary antibiotic use. **Arch Intern Med** 162: 600-605.

Nolin TD, Frye RF, Matzke GR 2003. Hepatic drug metabolism and transport in patients with kidney disease. **Am J Kidney Dis** 42: 906-925.

Raffin TA 1989. Intensive care unit survival of patients with systemic illness. **Am Rev Respir Dis**. 140: 28-35.

Reyes WJ, Brimiouille S, Vicent JL 1999. Septic shock without documented infection: an uncommon entity with a high mortality. **Intensive Care Med** 25: 1267-1270.

Rodríguez F, Barrera L, De la Rosa G, Dennis R, Dueñas C, Granados M, Londoño D, Molina F, Ortiz G, Jaimes F 2011. The epidemiology of sepsis in Colombia: A prospective multicenter cohort study in ten university hospital. **Crit Care Med** 39: 1675-1681.

Sales, J. A L. J, David CM, Hatum R, Souza PCSP, Japiassú A, Pinheiro CTS, Friedman G, Silva OB, Dias MDD, Koterba E, Dias FS, Piras C, Luiz RR 2006. Sepse Brasil: Estudo Epidemiológico da Sepse em Unidades de Terapia Intensiva Brasileiras. **Rev Bras Ter Intensiva** 18: 9-17.

Silva E, Pedro MA, Sogayar ACB, Mohovic T, Silva CLO, Janiszewski M, Cal RGR, Sousa EF, Abe TP, Andrade J, Matos JD, Rezende E, Assunção M, Avezum A, Rocha PCS, Matos GFJ, Bento AM, Corrêa AD, Vieira PCB, Knobel E 2004. Brazilian Sepsis Epidemiological Study (BASES study). **Crit Care** 8: R251-R260.

Silva E 2011. Sepse: um problema de todos. **Rev Bras Med Intensiva** 23:115-116.

Sogayar, AMC, Machado FR, Rea-Neto A, Dornas A, Grion CMC, Lobo SMA, Tura BR, Silva CLO, Cal RGR, Beer I, Michels VMJ, Júnior JS, Kayath M, Eliezer S 2008. A multicenter, prospective study to evaluate costs of sepsis patients in Brazilian intensive care units. **Pharmacoeconomic** 26: 425-434.

Stearns-Kurosawa DJ, Osuchowsk MF, Valentine C, Kurosawa S, Remick DG 2011. The Pathogenesis of Sepsis. **Annu Rev Pathol** 6: 19-48.

Van Den Noortgate N, Vogelaers D, Afschrift M, Colardyn F 1999. Intensive care for very elderly patients: outcome and risk factors for in-hospital mortality. **Age Ageing** 28: 253-256.

Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, Moreno R, Carlet J, Le Gall JR, Didier P 2006. Sepsis in European intensive care units; Results of the SOAP study. **Crit Care Med** 34: 344-353.

Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, Moreno R, Lipman J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, Moreno R, Lipman J, Gomersall C, Sakr Y, Reinhart K, EPICU Group of Investigators 2009. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. **JAMA** 302: 2323-2329.

Zahar JR, Timsit JF, Garrouste-Orgeans M, François A, Vestim A, Decors-Declere A, Dubois Y, Souweinw B, Haouache H, Goldgran-Toledano D, Allaouchiche B, Azoulay E, Adrie C 2011. Outcomes in severe sepsis and patients with septic shock: Pathogen species and infection sites are not associated with mortality. **Crit Care Med** 39: 1886-1895.

Zahorec R, Firment J, Straková, Mikula J, Malík P, Novák I, Zeman J, Chlebo P 2005. Epidemiology of severe sepsis in intensive care units in the Slovak Republic. **Infection** 33: 122-128.

Zhao H, Heard SO, Mullen MT, Crawford S, Goldberg RJ, Frendi G, Angus D, Cook D, Cohem J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G 2012. An evaluation of the diagnostic accuracy of the 1991 American College of Chest Physicians/ Society of Critical Care Medicine and the 2001 Society of Critical Care Medicine/ European Society of Intensive Care Medicine/ American College of Chest Physicians/ American Thoracic Society/ Surgical Infection Society sepsis definition. **Crit Care Med** 40: 1700-1706.

Zanon F, Caovilla JJ, Michel RS, Cabeda EV, Ceretta DF, Luckemeyer GD, Beltrame C, Posenatto 2008. Sepsis na unidade de terapia intensiva: etiologias, fatores prognósticos e mortalidade. **Rev Bras Ter Intensiva** 20: 128-134.

APÊNDICE B

ARTIGO II- FATORES PROGNÓSTICOS E MORTALIDADE EM PACIENTES SÉPTICOS: UM ESTUDO PROSPECTIVO OBSERVACIONAL EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA

Rebeka Alves Caribé,^I Liliane Rosa Alves Manaças,^{II} Geane Rodrigues Chaves,^I Ivone
Antônia de Souza^{III}

^I Departamento de Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Pernambuco, PE, Brasil.

^{II} Instituto Nacional do Câncer, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

^{III} Departamento de Antibióticos da Universidade Federal de Pernambuco, PE, Brasil

RESUMO

INTRODUÇÃO: A sepse é caracterizada por um estado inflamatório sistêmico devido a uma infecção e está associada a um alto grau de morbidade e mortalidade. O quadro séptico induz várias alterações fisiológicas que influenciam diversos parâmetros clínicos e laboratoriais. A identificação de marcadores diagnósticos e prognósticos nesta síndrome vem sendo utilizada como estratégia para direcionar e aumentar a efetividade do tratamento. **OBJETIVO:** Verificar a associação entre parâmetros laboratoriais e a taxa de mortalidade de pacientes sépticos admitidos em uma Unidade de Terapia Intensiva (UTI),

identificando marcadores prognósticos. MÉTODO: Estudo prospectivo observacional que incluiu pacientes adultos com diagnóstico de sepse, sepse grave ou choque séptico, admitidos em UTI. Foram coletados dados epidemiológicos, escores clínicos e exames laboratoriais, tais como: dosagem de glicose, lactato, contagem de plaquetas e valores de INR. RESULTADOS: Durante o período do estudo 120 pacientes foram diagnosticados com quadro de sepse na UTI, dentre os quais 86 (71,67 %) foram incluídos no protocolo. Episódios de hiperlactatemia e hiperglicemia foram identificados em 45,9 % e 27 % dos pacientes, respectivamente, tendo sido associados a uma maior taxa de mortalidade. Pacientes com valores de INR superiores a 1,5 ou com plaquetopenia também apresentaram pior prognóstico. CONCLUSÃO: Nossos resultados evidenciaram que o estado de hiperlactatemia está diretamente associado a um pior prognóstico clínico dos pacientes. Eventos de hiperglicemia em pacientes não-diabéticos também apresentaram um caráter preditivo para maior risco de óbito. Parâmetros relacionados ao sistema de coagulação, como INR e contagem de plaquetas, mostraram ter associação significativa com a taxa de mortalidade dos pacientes sépticos.

Palavras-chave: Sepse, Hiperlactatemia, Hiperglicemia, Plaquetopenia.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Sepsis is characterized by a systemic inflammatory state due to infection and is associated with a high degree of morbidity and mortality. The sepsis induces various physiological changes that influence various clinical and laboratory parameters. The identification of diagnostic and prognostic markers in this syndrome has been used as a

strategy to target and increase the effectiveness of treatment. **OBJECTIVE:** To investigate the association between laboratory parameters and the mortality rate of septic patients admitted to an Intensive Care Unit (ICU), identifying prognostic markers. **METHODS:** A prospective observational study that included adult patients with sepsis, severe sepsis or septic shock admitted to the ICU. We collected epidemiological data, clinical scores and laboratory tests, such as glucose, lactate, platelet count and INR values. **RESULTS:** During the study period 120 patients were diagnosed with signs of sepsis in the ICU, of whom 86 (71.67 %) were included in the protocol. Episodes hyperlactatemia and hyperglycemia were identified in 45.9 % and 27 % of patients, respectively, having been associated with a higher mortality rate. Patients with INR values greater than 1.5 or thrombocytopenia also had a worse prognosis. **CONCLUSION:** Our results showed that the state of hyperlactatemia is directly associated with a worse clinical prognosis of patients. Events of hyperglycemia in non-diabetic patients also showed greater predictive power for mortality risk. Parameters related to the coagulation system, such as INR and platelet count, showed to have a significant association with mortality rate of septic patients.

Keywords: Sepsis, Hyperlactatemia, Hyperglycemia, Thrombocytopenia.

INTRODUÇÃO

A sepse é uma síndrome clínica complexa que pode ser definida como uma resposta inflamatória sistêmica exacerbada associada a uma infecção. O diagnóstico precoce e a rápida intervenção com terapias de suporte associadas a antibioticoterapia têm demonstrado uma correlação direta com um melhor desfecho do quadro clínico (1). A síndrome pode ser

autolimitada ou progredir para sepse grave e choque séptico, onde as anormalidades circulatórias tais como: depleção do volume intravascular, vasodilatação periférica, ativação do sistema de coagulação, depressão miocárdica e aumento da taxa metabólica, levam ao desequilíbrio entre a necessidade e a demanda de oxigênio, resultando em hipóxia global ou choque. A hipóxia tecidual reflete a gravidade da doença e é preditiva do desenvolvimento da disfunção de múltiplos órgãos (2).

Esta síndrome representa um grande desafio para os Sistemas de saúde em todo o mundo, pois além de representar a segunda causa de mortalidade em UTIs é responsável por altos custos com intervenções e longos períodos de internação (3,4). Dremsizov e cols. (5) analisaram dados hospitalares de admissão nos Estados Unidos e constataram que a sepse é responsável por cerca de 10 % do total de admissões em UTIs, totalizando cerca de 1 milhão de internações e 200.000 mortes por ano. A incidência de sepse grave é cerca de 300 por cada 100.000 habitantes anualmente. O custo associado ao tratamento de cada um destes pacientes é estimado em US\$ 40,000 (6,7).

Um estudo multicêntrico realizado em 198 UTIs de 24 países na Europa demonstrou que a incidência de sepse foi de 37 %, com uma mortalidade geral de 24,1 %. Nos pacientes com sepse grave e choque séptico, a mortalidade foi de 32,2 e 54,1 %, respectivamente (8). O ***Brazilian Sepsis Epidemiological Study*** (BASES), realizado no período de 2001 a 2002 em UTIs situadas nas regiões sul e sudeste do país, demonstrou que a incidência de sepse, sepse grave e choque séptico foi de 46,9 %, 27,3 % e 23 %, respectivamente. Neste mesmo grupo de pacientes a taxa de mortalidade foi de 33,9 %, 46,9 % e 52,25 %, respectivamente (3).

Alterações fisiológicas decorrentes do quadro séptico influenciam direta ou indiretamente diversos parâmetros clínicos e laboratoriais que, tomaram-se alvos de estudo,

na tentativa de identificar marcadores prognósticos para direcionar o tratamento e reduzir a taxa de mortalidade dos pacientes. A origem do foco infeccioso, falência de três ou mais órgãos, oligúria e lactato sanguíneo elevado detectados no momento da admissão na UTI têm sido associados a um maior risco de óbito (9-11). Em 2008, houve uma atualização do guia de abordagem clínica dos pacientes sépticos (Surviving Sepsis Campaign), como mais um esforço de unificar os critérios de avaliação e os protocolos de tratamento, sistematizando os conhecimentos adquiridos pela comunidade médica e científica (12). Entretanto a heterogeneidade da síndrome e a variabilidade individual fazem com que ainda não exista um escore 100 % eficiente em diagnóstico e prognóstico.

Este trabalho tem como objetivo avaliar a associação entre diferentes parâmetros clínicos e laboratoriais e o prognóstico de pacientes adultos admitidos em uma Unidade de Terapia Intensiva (UTI) de um hospital da rede pública brasileira.

METODOLOGIA

O estudo foi realizado na Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Otávio de Freitas no Estado de Pernambuco, no período de abril de 2010 a agosto de 2011. O hospital é composto por 485 leitos, incluindo 20 leitos de UTI para adultos e pertence ao Sistema público de saúde. O modelo do estudo foi uma coorte prospectiva, observacional, com amostragem não aleatória. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética do Hospital Otávio de Freitas com Protocolo nº 0027.0.344.172-10 e todos os pacientes ou seus guardiões legais assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O cálculo de tamanho amostral foi realizado com o auxílio do programa de estatística R.1.2.8. Os critérios de inclusão foram: pacientes oriundos da UTI, com idade

igual ou superior a 18 anos, que apresentaram manifestações clínicas e/ou laboratoriais de infecção caracterizada como sepse no momento da admissão ou durante o período de internação. Os critérios para diagnóstico de sepse e seus estágios (sepse, sepse grave e choque séptico) seguiram as definições estabelecidas pelo consenso da American College of Chest Physicians and the Society of Critical Care Medicine (ACCP/SCCM) em 1992 (13).

Os critérios de exclusão foram: pacientes com tempo de permanência na UTI inferior a 7 dias e menores de 18 anos de idade. A coleta de dados foi realizada através de um questionário, garantindo a uniformidade das informações. Foram utilizados os escores APACHE II (Acute Physiologic and Chronic Health Evalution) e SOFA (Sequential Related Organ Failure Assessment) para o acompanhamento das disfunções orgânicas. O APACHE II foi calculado nas primeiras 24 horas após o diagnóstico de sepse, enquanto o SOFA foi calculado no primeiro, terceiro e sétimo dia.

Os pacientes foram avaliados por sete dias para coleta de dados laboratoriais e de gasometria, e acompanhados para a definição do desfecho clínico, óbito ou alta da UTI. A sepse foi classificada como comunitária em pacientes com menos de 72 horas de internação hospitalar e nosocomial quando seu surgimento se deu após 72 horas de internação (14). Foram analisados os seguintes aspectos: perfil laboratorial (hemograma completo, exames bioquímicos e exames microbiológicos), perfil de gasometria arterial (dosagem de lactato, bicarbonato e pH) e taxa de mortalidade.

Análise Estatística

As análises estatísticas foram realizadas através do Software STATA/SE 9.0. Todos os testes foram aplicados com 95% de confiança, os resultados estão apresentados em forma de tabela com suas respectivas frequências absoluta e relativa. As variáveis numéricas estão representadas pelas medidas de tendência central e medidas de dispersão. Foi utilizado para as variáveis quantitativas o teste de Normalidade de Kolmogorov-Smirnov.

Para verificar a existência de associação entre as variáveis categóricas foi utilizado o Teste Qui-Quadrado e o Teste Exato de Fisher. Para análise de comparação entre dois grupos foi realizado o teste t Student (distribuição normal) e Mann-Whitney (não normal).

RESULTADOS

Durante o período do estudo 120 pacientes internados na UTI foram diagnosticados com quadro de sepse, dentre os quais 86 (71,67 %) satisfizeram aos critérios de inclusão estabelecidos no protocolo. No grupo estudado houve um leve predomínio do sexo masculino (53,49 %) e a média de idade foi de $57,49 \pm 19,77$ anos.

As características epidemiológicas e demográficas dos pacientes encontram-se compiladas na tabela 1 e foram anteriormente analisadas em estudos anteriores.

Tabela 1. Dados demográficos e parâmetros clínicos dos pacientes admitidos na UTI.

Parâmetros	Valor
Sexo (Masculino/Feminino), (%/%)	53,49/46,51
Idade,(média $\pm$ DP)	57,49 $\pm$ 19,77
Tempo de Internação na UTI, (média $\pm$ DP)	21,79 $\pm$ 20,08
Taxa de Mortalidade Global, (%)	69,76
Presença de Doenças Crônicas, (%)	79,07
Escore Apache II, (média $\pm$ DP)	23,07 $\pm$ 6,46
Sepse Comunitária, (%)	51,2
Sepse Nosocomial, (%)	48,8
Ventilação Artificial, (%)	81,40
Traqueostomia, (%)	43,02
Uso de Nutrição Parenteral, (%)	20,93
Agente Etiológico isolado, (%)	63,95

A população de estudo foi diagnosticada quanto a severidade da sepse em: sepse (13,95 %), sepse grave (40,70 %) e choque séptico (45,35 %), dentre os quais a taxa de mortalidade observada foi de 8,33 %, 65,71 % e 92,31 %, respectivamente. A taxa de mortalidade global encontrada foi de 69,76 % dos pacientes. Em 79,07 % dos casos foram de portadores de doenças crônicas e cerca de 70 % apresentaram disfunção em mais de 3 órgãos durante o período de internação.

Alguns parâmetros laboratoriais coletados dos pacientes nas primeiras 24h de internação estão descritos na tabela 2. Considerando a população de estudo de modo aleatório e os dados coletados como variáveis contínuas, dados como: contagem de plaquetas, dosagem de lactato sérico e valores de glicemia, não apresentaram valor prognóstico ou associação significativa com o desfecho clínico dos pacientes. Entretanto, em análise estratificada, os mesmos índices demonstraram grande valor prognóstico (Figuras 1 e 2).

Tabela 2. Associação entre parâmetros laboratoriais e o desfecho clínico dos pacientes sépticos internados na UTI do hospital Otávio de Freitas.

Variáveis	Desfecho		p-valor
	Óbito	Alta	
	Média ± DP	Média ± DP	
Leucócitos (mm ³)	18431,33 ± 11813,26	19311,76 ± 11702,34	0,794 *
Hematócritos (%)	26,41 ± 8,68	29,60 ± 7,86	0,310 *
Creatina (mg/dL)	2,29 ± 1,98	1,40 ± 1,10	0,113 *
Albumina (g/dL)	1,92 ± 0,46	2,42 ± 0,65	0,004 *
Ureia (mg/dL)	85,58 ± 63,11	91,36 ± 103,30	0,816 *
pH	7,35 ± 0,10	7,36 ± 0,11	0,683 *
Bicarbonato (mEq/L)	18,12 ± 5,34	18,84 ± 5,06	0,649 *

(*) Teste Qui-Quadrado

Os níveis séricos de lactato demonstraram ter uma associação significativa com a taxa de mortalidade dos pacientes ($p<0,001$). Um total de 34 pacientes apresentaram hiperlactatemia (nível de lactato sérico $\geq 4,0$ mmol/L) e foram associadas a este parâmetro 85,3 % de mortalidade, contra 40 %, referentes a pacientes com níveis de lactato inferiores a 4,0 mmol/L.

Eventos de hiperglicemia (glicose > 200 mg/dL) foram identificados em 27 % dos pacientes, dentre os quais 78,9 % foram a óbito ($p<0,001$).

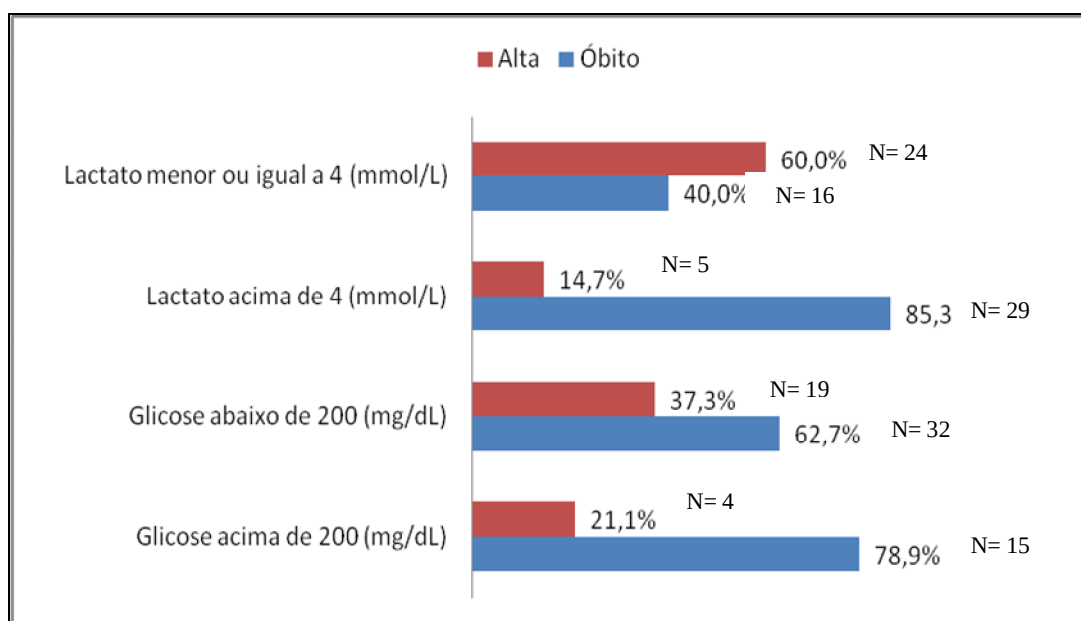


Figura1. Correlação entre os níveis séricos de glicose e lactato e a taxa de mortalidade dos pacientes sépticos.

Como parâmetros relacionados ao sistema de coagulação foram avaliados a contagem de plaquetas e os valores de INR (***International Normalized Ratio***). Estas variáveis se mostraram bons indicadores de sobrevida dos pacientes. Contagem de plaquetas inferior a 100.000/mm³ e valores de INR iguais ou superiores a 1,5 foram associados a um maior risco de óbito, 92,9 % e 88,6 %, respectivamente.

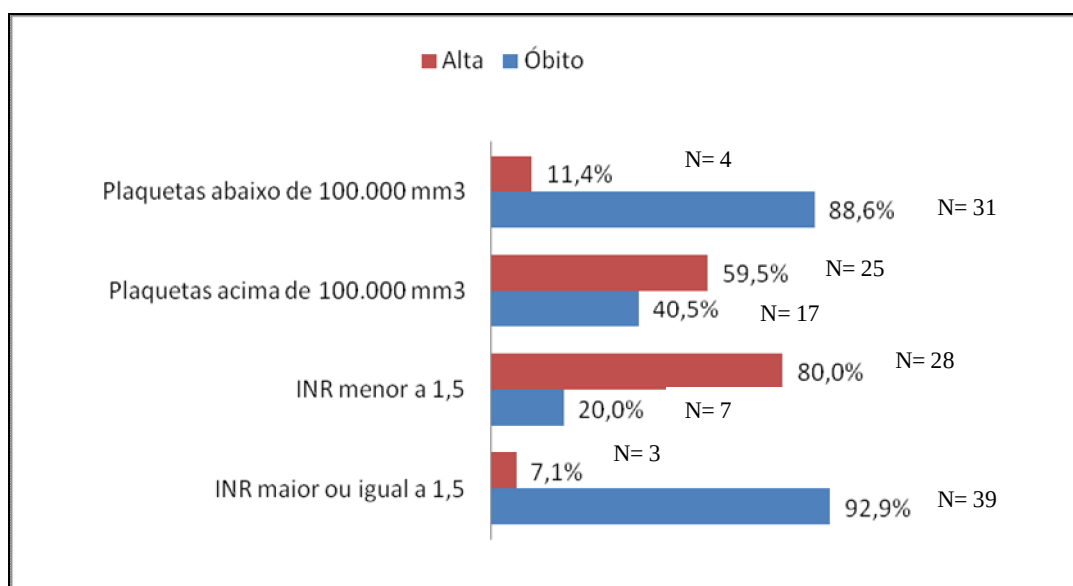


Figura 2. Associação entre as variáveis de hemostasia e a evolução clínica dos pacientes sépticos admitidos na UTI.

DISCUSSÃO

A sepse é uma patologia associada a um estado hipermetabólico, na qual a ativação da resposta inflamatória contribui para uma resposta simpaticomimética com aumento nos

níveis de catecolaminas, induzindo um aumento de resistência a insulina o que contribui para um estado de hiperglicemia (15). Estudos recentes têm demonstrado que um único episódio de hiperglicemia (glicemia > 200 mg/dL) nos primeiros períodos de internação está diretamente associada a um maior risco de morte em pacientes sépticos não diabéticos (16,17). Entretanto, segundo Egi e cols. (2008), esta correlação parece não se mostrar significativa entre os pacientes diabéticos.

Em nosso estudo foi possível classificar os eventos de hiperglicemia como preditivos de um pior prognóstico clínico, tendo sido detectado em 31,9 % dos pacientes não-sobreviventes. A porcentagem de pacientes com hiperglicemia no estudo (27 %) foi superior a margem de 9 % descrita por Green e cols. (18), o que pode ser explicado pelo alto índice de pacientes com sepse grave e choque séptico em nossa coorte (86,0 %).

Diversos fatores podem estar relacionados com os altos níveis séricos de lactato observado em pacientes sépticos, tais como: aumento do metabolismo anaeróbico como resultado da hipoperfusão tecidual, inibição da atividade da enzima piruvato-desidrogenase, aumento da síntese de lactato induzida pelo aumento de catecolaminas e redução do clearance devido a disfunção hepática. Entretanto, independente da causa, a hiperlactatemia tem demonstrado uma associação direta com a taxa de mortalidade em paciente sépticos (19,20).

A proporção de pacientes com hiperlactatemia em nosso estudo (45,96 %) também foi superior a relatada em outros estudos, que tendem a variar entre 6 a 13 % (21,22,18). A hiperlactatemia mostrou ser um parâmetro independente para avaliação do prognóstico dos pacientes tendo uma clara associação com a taxa de mortalidade ($p < 0,001$). A incidência de 85,3 % de mortalidade observada em nosso estudo é muito superior a relatada por outros autores (30 a 40 %) que avaliaram os níveis de lactato sanguíneo como variável preditiva

no quadro de pacientes sépticos (23,24,18). Esta diferença pode ser explicada em parte pelas características gerais da nossa coorte de pacientes, como alto grau de comorbidades e pelo alto grau de severidade do quadro séptico.

Dentre os pacientes analisados, 72,3 % apresentaram disfunção em mais de três órgãos correspondendo a uma taxa de mortalidade cerca de 93 %. A hipóxia tecidual e outros processos inflamatórios associados a sepse podem ativar direta ou indiretamente a cascata de coagulação, gerando a formação de trombos na microcirculação, que agrava ainda mais a perfusão tecidual, resultando em disfunção aguda dos órgãos (25).

Durante o quadro séptico, tem-se concomitantemente a ativação da resposta inflamatória e do sistema de coagulação, levando a um desequilíbrio da hemostasia. Atualmente diversos trabalhos têm demonstrado que as plaquetas podem tanto ser ativadas por componentes do sistema imune, como também atuar diretamente no recrutamento celular e na defesa contra agentes infecciosos (26-28). Sendo assim, parâmetros relacionados com o sistema de coagulação mostram-se cada vez mais relevantes como indicativos de severidade e de conduta no tratamento do paciente séptico (29).

Valores de INR superiores a 1,5 e contagem de plaquetas inferior a $100.000/\text{mm}^3$ foram os parâmetros que apresentaram maior correlação com a taxa de mortalidade em nossas análises, correspondendo a 92,9 % e 88,6 % ($p < 0,001$), respectivamente. Entretanto, alguns autores caracterizam estas variáveis como marcadores preditivos moderados (30,31).

O presente estudo apresentou algumas limitações que devem ser levadas em consideração. A correlação entre os níveis de lactato e o risco de morte dos pacientes foi realizada a partir de dosagens diretas, não tendo sido avaliado a capacidade de clearance. Tem sido demonstrado que os valores de clearance podem ter uma maior sensibilidade como marcadores prognósticos em pacientes sépticos (24,32). A população em estudo

apresentou uma tendência a quadros de sepse grave e choque séptico, o que pode ter interferido nas correlações encontradas. Além disso, os dados são oriundos de um único centro. A realização futura de um estudo multicêntrico na Região poderia corroborar as relações descritas, consolidando a influência dos parâmetros estudados na população do Nordeste brasileiro.

CONCLUSÃO

O nosso estudo demonstrou que quadros de hiperlactatemia e hiperglicemia apresentam uma associação significativa com a taxa de mortalidade de pacientes sépticos admitidos em UTI. Além disso, parâmetros relacionados com o sistema de coagulação como contagem de plaquetas e valores de INR, avaliados de forma estratificada, apresentaram grande valor preditivo, sendo associados a uma alta taxa de mortalidade.

BIBLIOGRAFIA

1. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. N Engl J Med. 2003 Jan 9; 348 (2):138-50.
2. Takala A, Nupponen I, Kylänpää-Bäck ML, Repo H. Markers of inflammation in sepsis. Ann Med. 2002; 34 (7-8):614-23.
3. Silva E, Pedro MA, Sogayar ACB, Mohovic T, Silva CLO, Janiszewski M, et al. Brazilian Sepsis Epidemiological Study (BASES study). Crit Care. 2004; 8 (4): R251-R260.

4. Sales, J. A L. J, David CM, Hatum R, Souza PCSP, Japiassú A, Pinheiro CTS, Friedman G, Silva OB, Dias MDD, Koterba E, Dias FS, Piras C, Luiz RR 2006. Sepsis Brasil: Estudo Epidemiológico da Sepsis em Unidades de Terapia Intensiva Brasileiras. Rev Bras Ter Intensiva 18: 9-17.
5. Dremsizov TT, Kellum JA, Angus DC. Incidence and definition of sepsis and associated organ dysfunction. Int J Artif Organs. 2004 May; 27 (5):352-9.
6. Nachimuthu SK, Haug PJ. Early detection of sepsis in the emergency department using Dynamic Bayesian Networks. AMIA Annu Symp Proc. 2012; 2012:653-62.
7. Lagu T, Rothberg MB, Shieh MS, Pekow PS, Steingrub JS, Lindenauer PK. Hospitalizations, costs, and outcomes of severe sepsis in the United States 2003 to 2007. Crit Care Med. 2012 Mar; 40 (3):754-61.
8. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients Investigators. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. Crit Care Med. 2006 Feb; 34 (2):344-53.
9. Doerschug KC, Delsing AS, Schmidt GA, Ashare A. Renin-angiotensin system activation correlates with microvascular dysfunction in a prospective cohort study of clinical sepsis. Crit Care. 2010; 14 (1):R24.
10. Montmollin E, Annane D. Year in review 2010: Critical Care-Multiple organ dysfunction and sepsis. Crit Care. 2011; 15 (6):236.
11. Vincent JL, Nelson DR, Williams MD. Is worsening multiple organ failure the cause of death in patients with severe sepsis? Crit Care Med. 2011 May; 39 (5):1050-5.
12. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. Crit Care Med. 2008 Jan; 36 (1):296-327.

13. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Chest. 1992 Jun; 101 (6):1644-55.
14. Koury JCA, Lacerda HR, Barros Neto AJ. Characteristics of septic patients in an intensive care unit of a tertiary private hospital from Recife, northeast of Brazil. Rev. Bras. Ter. Intensiva. 2006; 18 (1):52-8.
15. Leverve X. Hyperglycemia and oxidative stress: complex relationships with attractive prospects. Intensive Care Med. 2003 Apr;29(4):511-4.
16. Egi M, Bellomo R, Stachowski E, French CJ, Hart GK, Hegarty C, et al. Blood glucose concentration and outcome of critical illness: the impact of diabetes. Crit Care Med. 2008 Aug; 36 (8):2249-55.
17. Schuetz P, Jones AE, Howell MD, Trzeciak S, Ngo L, Younger JG, et al. Diabetes is not associated with increased mortality in emergency department patients with sepsis. Ann Emerg Med. 2011 Nov; 58 (5):438-44.
18. Green JP, Berger T, Garg N, Horeczko T, Suarez A, Radeos MS, et al. Hyperlactatemia affects the association of hyperglycemia with mortality in nondiabetic adults with sepsis. Acad Emerg Med. 2012 Nov; 19 (11):1268-75.
19. Revelly JP, Tappy L, Martinez A, Bollmann M, Cayeux MC, Berger MM, et al. Lactate and glucose metabolism in severe sepsis and cardiogenic shock. Crit Care Med. 2005 Oct; 33 (10):2235-40.
20. Trzeciak S, Dellinger RP, Chansky ME, Arnold RC, Schorr C, Milcarek B, et al. Serum lactate as a predictor of mortality in patients with infection. Intensive Care Med. 2007 Jun; 33 (6):970-7.

21. Arnold RC, Shapiro NI, Jones AE, Schorr C, Pope J, Casner E, et al. Emergency Medicine Shock Research Network (EMShockNet) Investigators. Multicenter study of early lactate clearance as a determinant of survival in patients with presumed sepsis. *Shock*. 2009 Jul; 32 (1):35-9.
22. Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR, Linde-Zwirble WT, Marshall JC, Bion J, et al. The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Intensive Care Med*. 2010 Feb; 36 (2):222-31.
23. Koury JCA, Lacerda HR, Barros Neto AJ. Risk factors associated to mortality on septic patients in an intensive care unit of a general private hospital from Pernambuco. *Rev. Bras. Ter. Intensiva*. 2007; 19 (1): 23-30.
24. Nichol A, Bailey M, Egi M, Pettila V, French C, Stachowski E, et al. Dynamic lactate indices as predictors of outcome in critically ill patients. *Crit Care*. 2011; 15 (5):R242.
25. Ueno H, Hirasawa H, Oda S, Shiga H, Nakanishi K, Matsuda K. Coagulation/fibrinolysis abnormality and vascular endothelial damage in the pathogenesis of thrombocytopenic multiple organ failure. *Crit Care Med*. 2002 Oct; 30 (10):2242-8.
26. Vincent JL, Yagushi A, Pradier O. Platelet function in sepsis. *Crit Care Med*. 2002 May; 30 (5 Suppl):S313-7.
27. Semple JW, Freedman J. Platelets and innate immunity. *Cell Mol Life Sci*. 2010; 67:499-511.
28. Van der Poll T, de Boer JD, Levi M. The effect of inflammation on coagulation and vice versa. *Curr Opin Infect Dis*. 2011; 24:273-8.

29. Shorr AF, Thomas SJ, Alkins SA, Fitzpatrick TM, Ling GS. D- dimer correlates with proinflammatory cytokine levels outcomes in critically ill patients. *Chest*. 2002; 121: 1262-68.
30. Daudel F, Kessler U, Folly H, Lienert JS, Takala J, Jakob SM. Thromboelastometry for the assessment of coagulation abnormalities in early and established adult sepsis: a prospective cohort study. *Crit Care*. 2009; 13 (2):R42.
31. Adamzik M, Görlinger K, Peters J, Hartmann M. Whole blood impedance aggregometry as a biomarker for the diagnosis and prognosis of severe sepsis. *Crit Care*. 2012 Oct 22; 16 (5):R204.
32. Montiel-Jarquín A, Láscarez-Lagunas I, Sánchez-Gasca C, Láscarez-Lagunas L, García-Cano E, Gómez-Conde E, et al. Lactate Clearance is a Prognostic Factor in Patients on Shock State. *Eur J Gen Med*. 2012; 9(2): 98-103.

APÊNDICE C

ARTIGO III - POTENCIAIS DE INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS EM PACIENTES COM SEPSE INTERNADOS EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA

Caribé RA ^{a,*}, Chaves GR ^a, Pocognoni JD ^b, Souza IA ^c

^a Departamento de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Pernambuco, PE, Brasil.

^b Hospital Salce, Mendoza, Argentina.

^c Departamento de Antibióticos da Universidade Federal de Pernambuco, PE, Brasil.

RESUMO

Objetivo: Analisar, detectar e classificar os potenciais de interações medicamentosas (IMs) em pacientes com quadro de sepse internados em Unidade de Terapia Intensiva.

Método: O desenho do estudo foi uma coorte prospectiva e observacional em pacientes sépticos, no período de abril de 2010 a agosto de 2011. A coleta de dados incluiu dados demográficos, clínicos e análise da farmacoterapêutica.

Resultados: Dos 86 pacientes, 80 % apresentaram potenciais IMs, com média de $1,84 \pm 1,09$ interações por paciente. Quanto a classificação das IMs, 64,2 % apresentaram perfil

farmacodinâmico, 60 % maior gravidade, 53,3 % início rápido e 53,8 % boa documentação científica. A prevalência das interações associou-se com a idade, o número de medicamentos prescritos e o tempo de internamento ($p < 0,001$).

Conclusão: O estudo demonstrou que as interações medicamentosas representam uma importante preocupação clínica em pacientes sépticos internados em Unidades de Terapia Intensiva.

Palavras-chave: Interação medicamentosa. Sepses. Unidade de Terapia Intensiva.

ABSTRACT

Objective: To analyze, detect and classify potential drug interactions in patients with sepsis admitted to the intensive care unit.

Methods: This prospective observational cohort study of septic patients was conducted between April 2010 and August 2011. Data collection included demographic characteristics, clinical features, and analysis of pharmacotherapy.

Results: Of 86 patients, 80 % had potential drug interactions, with a mean of 1.84 ± 1.09 interactions per patient. Regarding the classification of drug interactions, 64.2% had a pharmacodynamic profile, 60 % were of major severity, 53.3 % had a rapid onset of action, and 53.8 % had good documentation. The prevalence of interactions was associated with age, number of drugs prescribed, and length of stay in the intensive care unit ($p < 0.001$).

Conclusion: This study showed that drug interactions represent an important clinical concern in septic patients admitted to intensive care units.

Keywords: Drug interactions. Sepsis. Intensive Care Units.

INTRODUÇÃO

Os medicamentos são ferramentas tecnológicas de saúde essenciais para o tratamento dos pacientes principalmente nas unidades de terapia intensiva. Contudo, o uso de múltiplas drogas apresenta um alto risco para interações tornando-os certamente mais susceptíveis^{1,2}.

O termo interações medicamentosas (IMs) refere-se quando a ação de um fármaco é alterada na presença de outro fármaco ou alimento, podendo ser neutra, benéfica ou maléfica. As IMs podem ser classificadas em: físico-químicas, farmacocinéticas e farmacodinâmicas. O risco de sua ocorrência e gravidade deve-se a fatores relacionados ao paciente, ao medicamento e á prescrição médica^{1,2}.

Entretanto, infelizmente a maioria das IMs que ocorrem são indesejáveis e representam um importante tipo de evento adverso de drogas na prática clínica, podendo ser em muitos casos evitados baseado em informações anteriores, estudos clínicos e em conhecimento dos princípios básicos de farmacologia³.

Os pesquisadores também têm demonstrado que as IMs estão associadas ao aumento dos custos dos sistemas de saúde, estima-se que nos Estados Unidos os custos anuais envolvendo morbidades e mortalidades relacionada aos medicamentos estão acima de 130 bilhões de dólares⁴. Acredita-se que as IMs podem ser responsáveis por 3 a 5 % de

todas as reações adversas a medicamentos (RAM) preveníveis em hospitais⁵. Outro sério problema com as IMs é a perda da eficácia terapêutica ocasionando fracasso do tratamento⁶.

Estudos realizados em diferentes países descreveram taxas de interações medicamentosas variando de 1 a 66 %, tendo sua incidência muito variável principalmente devido a metodologia aplicada⁷.

Atualmente estima-se que cerca de 10 % dos leitos da UTI sejam ocupados por pacientes sépticos⁹, devido a seriedade do impacto da patologia e a complexidade do tratamento deste grupo de pacientes com diferentes classes farmacoterapêutica é preocupante o risco de IMs. Na prática hospitalar, muitas IMs são subnotificadas ou atribuída ao quadro clínico desses pacientes. Essa pesquisa teve como objetivo analisar, detectar e classificar os potenciais de interações medicamentosas em pacientes com quadro de sepse internados em Unidade de Terapia Intensiva. Vale ressaltar que esse tipo de pesquisa é pioneira, pois não existe relatos científicos que envolvam a abordagem de potenciais de interações medicamentosas especificamente nesses pacientes.

MÉTODO

O estudo foi realizado na UTI adulto do Hospital Otavio de Freitas no Estado de Pernambuco, sendo conduzido no período de abril de 2010 a agosto de 2011. O hospital pertence ao Sistema Único de Saúde (SUS) e possui 495 leitos, sendo 20 leitos na UTI adulto.

O desenho do estudo foi uma coorte prospectiva e observacional, a pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética do Hospital Otavio de Freitas no Estado de Pernambuco Protocolo nº 0027.0.344.172-10 e todos os pacientes ou seus guardiões legais assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O tamanho da amostra foi calculada no programa estatístico R.1.2.8. Os critérios de inclusão foram: pacientes internados na UTI, com idade de 18 anos ou mais e que apresentavam sepse no momento da internação ou após a admissão. Os critérios para diagnóstico da sepse e seu estágio (sepse, sepse grave e choque séptico) seguiram a definição estabelecida pelo consenso da American College of Chest Physicians and the Society of Critical Care Medicine (ACCP/SCCM)¹⁰. As prescrições dos pacientes foram acompanhadas do primeiro dia até o sétimo dia de internação. Um questionário foi utilizado para garantir a uniformidade da coleta de dados que incluiu: dados demográficos, tipo de sepse, tempo de internamento e informações dos medicamentos prescritos como dose, posologia, apresentação farmacêutica e via de administração.

A análise estatística foi realizada pelo software estatístico STATA/SE 9.0. Todos os testes foram aplicados com 95 % de confiança. Nas variáveis idade, sexo, tempo de internação e tipo de sepse aplicou-se o teste de Normalidade de Kolmogorov-Smirnov e para verificar a existência de associação foi utilizado o Teste Qui-Quadrado e o Teste Exato de Fisher.

Para verificar a possibilidade de interações utilizamos as monografias dos fármacos da base de dados DrugReax® System do Micromedex¹¹. Os potenciais de interações medicamentosas foram classificados em: gravidade (contraindicada, maior, moderada e

menor), velocidade de ação (rápida, lenta e não especificada), documentação (excelente, boa, pobre e desconhecida) e farmacocinética e farmacodinâmica conforme demonstrado na tabela 1.

Tabela 1. Descrição da classificação de interações medicamentosas de acordo com a base de dados DrugReax® System do Micromedex.

Classificação de Interações Medicamentosas					
Gravidade	Contraindicada: Ocorre quando a administração simultânea dos fármacos não é recomendada.	Maior: Quando ameaça a vida do paciente e requerem intervenção médica imediata	Moderada: Quando interfere negativamente no quadro clínico e há necessidade da alteração na terapia medicamentosa.	Menor: Quando há alteração do quadro clínico porém não há necessidade de alterar a terapia medicamentosa.	
Velocidade de Ação	Rápida: Quando o surgimento dos eventos adversos da IMs ocorrem com menos de 24 horas.	Lenta: Quando o surgimento dos eventos adversos da IMs ocorrem com mais de 24 horas.	Não especificada: Não há relato na literatura do tempo do surgimento dos eventos adversos da IMs.		
Documentação	Excelente: Quando estudos clínicos controlados comprovam a existência da IM.	Boa: Quando existe documentação sobre IM, porém há ausência de estudos controlados.	Razoável: Quando existe poucos estudos que comprovem a IM, no entanto existe considerações farmacológicas para sua ocorrência.	Pobre: Quando a documentação está restrita a estudos de casos.	Desconhecida: Quando não existe documentação na literatura que comprove a IM.
Perfil	Farmacocinético: Quando houver possibilidade de interferência na absorção, distribuição, metabolização e excreção de outro fármaco.	Farmacodinâmico: Quando os fármacos apresentavam efeitos semelhantes ou antagônicos.			

Fonte : Adaptação da base de dados DrugReax® System do Micromedex¹¹.

RESULTADOS

Durante o estudo 120 pacientes foram diagnosticados com sepse na UTI, destes 71,67 % foram incluídos na pesquisa. O restante dos pacientes foram excluídos por não atenderem critérios da pesquisa. Cerca de 53,49 % dos pacientes do estudo pertenciam ao sexo masculino e com média de idade de $57,49 \pm 19,77$ anos. O tempo de permanência na UTI variou entre 7 e 90 dias, tendo média global de $21,79 \pm 20,08$ dias (tabela 2).

Tabela 2. Características gerais e clínicas dos pacientes sépticos internados na UTI do Hospital Otávio de Freitas.

Variáveis	Valores
Total de pacientes com sepse	120
Número de pacientes incluídos na pesquisa	86
Sexo (masculino)	53,49 %
Idades (média $\pm$ DP), anos	$57,49 \pm 19,77$
' 60 anos	54,65 %
Ó60 anos	45,35 %
Tempo de permanência na UTI (média $\pm$ DP), dias	$21,79 \pm 20,08$
Diagnóstico (%)	
Sepse Clínica	13,95 %
Sepse Grave	40,70 %
Choque Séptico	45,35 %
Farmacoterapia	
Total de prescrições registradas	602
Número de fármacos administrados nas 24 horas de hospitalização (média $\pm$ DP)	$(11,88 \pm 3,01)$
Número de fármacos administrados nas 72 horas de hospitalização (média $\pm$ DP)	$(13,56 \pm 1,68)$

Quanto ao número de medicamentos prescritos, os pacientes receberam na admissão 9 a 16 medicamentos, no terceiro dia variou entre 11 a 17 medicamentos e no sétimo dia variou entre 13 a 19 medicamentos. A média para o primeiro, terceiro e sétimo dia foi de 11,88, 13,56 e 15,25, respectivamente.

O estudo classificou os fármacos segundo a Classificação Terapêutica Anatômica Química (ATC)¹². Os fármacos do aparelho digestivo e metabolismo apresentaram a maior frequência (27,4 %), seguidos pelos antimicrobianos gerais de uso sistêmico (19,5 %), medicamentos do sistema nervoso (15,6 %) e os do aparelho cardiovascular (10,3 %). Os fármacos mais prescritos para o tratamento dos pacientes sépticos foram: fentanil, midazolam, piperacilina + tazobactam, noradrenalina, dipirona, metoclopramida, omeprazol, ciprofloxacina, fluconazol, enoxaparina, insulina regular, insulina NPH, cloreto de potássio, captopril, ceftriaxona, metronidazol, noradrenalina, prometazina, morfina, heparina, fenoterol, ipratrópio e furosemida.

Em relação à via de administração de medicamentos, a mais frequente foi a intravenosa (71 %), seguida pela via oral (14,2 %), subcutânea (8,4 %) e inalatória (6,4 %).

Dos 86 pacientes, 80 % apresentaram potenciais IMs, com média de 1,84 $\pm$ 1,09 interações por paciente. Em termos de gravidade, a maioria foi classificada em maior (60 %) e moderada (35 %) e contraindicada (5 %). Aproximadamente (53,8 %) apresentavam boa documentação comprovando a IMs, seguida por (32,4 %) de excelente e (13,4 %) de razoável embasamento na literatura científica. No que diz respeito à velocidade da IM

(53,3 %) apresentou velocidade rápida. As interações farmacodinâmicas foram predominantes (64,2 %) em relação as interações farmacocinéticas (35,8 %). Nas interações farmacocinéticas, o principal mecanismo afetado foi o metabolismo, correspondendo 79,5 % das interações detectadas nas prescrições médicas. Os fármacos mais implicados nesses potenciais de IMs foram: fluconazol, amiodarona e fenitoína.

A tabela 3 demonstra as quinze principais interações medicamentosas nos pacientes sépticos internados na Unidade de Terapia Intensiva.

Tabela 3. As quinze principais interações medicamentosas detectadas em pacientes sépticos.

Fármacos	Frequência (%)	Gravidade	Efeito
Midazolam + Fentanil	86,67	Maior	O uso concomitante de analgésicos opioides e benzodiazepínicos pode resultar em depressão respiratória aditiva.
Cloreto de Potássio + Captopril	11,11	Maior	O uso concomitante de potássio e captopril pode resultar em hipercalcemia.
Morfina + Fentanil	11,11	Maior	O uso concomitante de analgésicos opioides pode resultar em depressão respiratória aditiva.
Fentanil+ Prometazina	11,11	Maior	O uso concomitante de fentanil e fenotiazinas pode resultar em depressão respiratória.
Ciprofloxacina + Insulina	6,67	Maior	O uso concomitante de fluoroquinolonas e agentes antidiabéticos pode resultar em alterações na glicemia e aumento do risco de hipoglicemia ou hiperglicemia.
Midazolam + Morfina	2,22	Maior	O uso concomitante de analgésicos opioides e benzodiazepínicos pode resultar em depressão respiratória aditiva.
Fentanil + Fluconazol	2,22	Maior	O uso concomitante de fentanil e fluconazol pode resultar em aumento ou prolongamento dos efeitos dos opioides.
Amiodarona + Fentanil	2,22	Maior	O uso concomitante de amiodarona e fentanil pode resultar em toxicidade cardíaca (baixo débito) e um aumento do risco de toxicidade do fentanil.
Acetilsalicílico + heparina	2,22	Maior	O uso concomitante de heparina e de agentes anti-inflamatórios não esteróides pode resultar em risco aumentado de hemorragia gastrointestinal.

Diazepam Fenitoína	+	2,22	Maior	O uso concomitante de fenitoína e diazepam pode resultar em alterações nas concentrações séricas de fenitoína.
Midazolam Omeprazol	+	51,11	Moderada	O uso concomitante de midazolam e omeprazol pode resultar em toxicidade dos benzodiazepínicos (depressão do SNC, ataxia e letargia).
Fluconazol Midazolam	+	4,44	Moderada	O uso concomitante de fluconazol e midazolam pode resultar em aumento das concentrações de midazolam (sedação excessiva e prolongamento dos efeitos hipnóticos).
Midazolam Fenitoína	+	4,44	Moderada	O uso concomitante de fenitoína e midazolam pode resultar em redução da eficácia do midazolam.
Ciprofloxacina Hidro cortisona	+	2,22	Moderada	O uso concomitante de fluoroquinolonas e corticosteróides pode resultar em um aumento do risco de ruptura de tendão.
Captopril Furosemida	+	2,22	Moderada	O uso concomitante de inibidores da enzima conversora de angiotensina e diuréticos de alça pode resultar em hipotensão postural.

As interações graves mais comuns nas prescrições dos pacientes sépticos foram as associações de fentanil e midazolam, cloreto de potássio e captopril e morfina e fentanil. Enquanto que as principais interações moderadas foram as associações entre midazolam e omeprazol, fluconazol e midazolam e midazolam e fenitoína.

Observou-se que a idade estava relacionada com o aumento do número de drogas prescritas, o que por sua vez aumentou o risco de interações. A figura 1 demonstra que o número de fármacos prescritos estava diretamente proporcionado ao aumento da idade ($p < 0,001$).

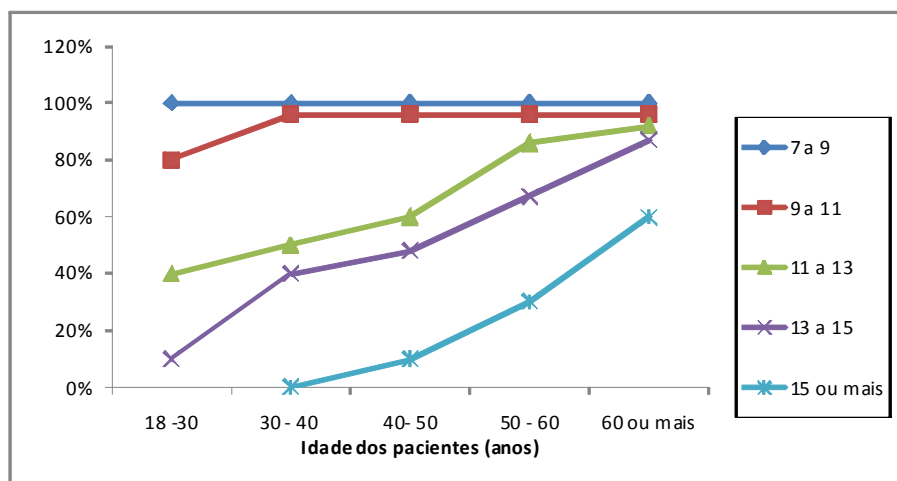


Figura 1. Porcentagem das prescrições com diferentes quantitativos de medicamentos de acordo com a faixa etária.

A prevalência das interações associou-se fortemente com o número de drogas prescritas e o tempo de internamento ($p < 0,001$). A análise dos dados não demonstrou associação entre sexo e classificação de sepse com o potencial de interações.

DISCUSSÃO

Este foi o primeiro estudo sobre os potenciais de interações medicamentosas especificamente em pacientes com quadro de sepse. Nos oitenta e seis pacientes avaliados a ocorrência de risco de interações medicamentosas ocorreu em 80 %, destas 60 % foram classificadas como maior gravidade. A importância desse estudo é estimar o impacto desse problema neste grupo de paciente, visto que a complexidade do tratamento somando-se

aspectos como o grau de disfunção orgânica e as condições clínicas desfavoráveis elevam o risco de interações e consequentemente a ocorrência de efeitos adversos indesejáveis.

O programa utilizado para detectar os potenciais de interações medicamentosas foi o Micromedex, cuja sensibilidade foi considerada alta segundo estudo realizado por Abarca e cols.¹³.

O estudo demonstrou que 20 % dos pacientes tiveram pelos menos um potencial de interação medicamentosa. Quando analisamos os pacientes que tiveram dois e três ou mais potenciais de interações medicamentosas esses percentuais foram de 33,33 % e 26,67 %, respectivamente. Estudos realizados em hospitais brasileiros por Crucial-Souza e cols.¹⁴, Sehn e cols.¹⁵ e Júnior e cols.⁷, constataram uma prevalência de interações de 49,7 %, 65,0 % e 79,7 %, respectivamente. Entretanto, estudos realizados especificamente em Unidades de Terapia Intensiva por Rossignoli e cols.¹⁶ e Reis e cols.¹⁷ apresentaram uma prevalência de interações de 53 % e 70 %, respectivamente. Em se tratando de pacientes pediátricos, Meiners e cols.¹⁸ detectaram uma prevalência de 38,9 %.

Estudos realizados na Romênia e nos Estados Unidos da América em pacientes internados em Unidade de Terapia Intensiva detectaram a presença de interações medicamentosas em 78 % e 46,3 %, respectivamente^{8,20}.

Vale salientar que esses dados não podem ser diretamente comparados pela diferenças da metodologia, da população e do desenho do estudo que contribuíram consideravelmente para a variação das taxas de prevalência relatadas.

A taxa de prevalência também foi claramente associada ao número de medicamentos prescritos, sugerindo que o número de medicamentos prescritos é um fator preditivo que aumenta o risco de interações em pacientes hospitalizados inclusive os

internados na Unidade de Terapia Intensiva, seguindo a tendência de vários estudos^{1, 2, 14, 17, 19}. A administração de inibidores e indutores do citocromo P₄₅₀ e drogas que afetam a glicoproteína P está associada as inúmeras interações medicamentosas clinicamente relevantes, visto que estes estão diretamente relacionados ao processo farmacocinéticos de diversas drogas¹⁷.

O número de drogas prescritas por paciente aumentou consideravelmente durante a internação, no terceiro dia (1080) e no sétimo dia (1275) comparando com o primeiro dia de admissão (920), esses resultados estão de acordo com outros estudos^{20, 21}.

A prevalência dos potenciais de IMs foi diretamente proporcional ao aumento da idade dos pacientes sugerindo que os idosos são mais vulneráveis. Este fato pode ser explicado principalmente pelo tratamento de comorbidades associada ao quadro clínico do paciente séptico que aumenta o número de fármacos prescritos, esses dados estão em consonância com outros estudos^{19, 20, 21}. Adicionalmente, as alterações das funções hepáticas e renais, bem como a diminuição do metabolismo e eliminação dos fármacos que ocorrem em idosos favorecem o risco de interações^{2, 24}. Entretanto, essa associação não ocorreu em outros estudos^{1, 7, 25}.

Não foi observado diferenças nas taxas de potencial de interação medicamentosa em relação ao sexo, sugerindo que a conduta de tratamento farmacológico foi similar em ambos os gêneros, esses dados estão similares com alguns estudos^{19, 25}, contradizendo outros já realizados^{2, 4, 6}.

O estudo demonstrou que a maioria dos potenciais de interações detectadas foi grave e moderada com excelente e boa evidência. As interações farmacodinâmicas foram superiores as farmacocinéticas, indicando que o conhecimento aprofundando de

farmacologia pode ser a principal medida de prevenção e detecção, juntamente com a observação da resposta terapêutica e monitoramento clínico²⁶.

Com relação à via de administração dos medicamentos analisados, a maioria foi por via intravenosa, seguida por via oral e inalatória. O elevado percentual em medicamentos parenterais deve-se principalmente ao fato da gravidade dos pacientes sépticos que necessitam intervenções farmacológicas com efeito imediato².

A principal interação grave detectada nesse estudo foi a associação de midazolam (benzodiazepínico) mais fentanil (opioide analgésico), segundo o programa Micromedex essa interação é farmacodinâmica, visto que ambos são utilizados para a sedação caracterizando um sinergismo farmacológico. Na rotina das Unidades de Terapia Intensiva essa interação medicamentosa é intencionalmente utilizada com o objetivo terapêutico de melhorar o conforto e a ansiedade dos pacientes sob ventilação artificial, como também utilizada para otimizar a oxigenação^{7, 27, 28}. Atualmente essa interação é classificada em farmacocinética, baseado no fato que o fentanil é inibidor do citocromo P_{4503A4} e o midazolam é metabolizado por esse sistema enzimático²⁷⁻²⁹, apesar de ser comum essa associação deve-se sempre avaliar individualmente o risco/benefício.

O fator limitante desse estudo diz respeito ao fato que este foi realizado apenas em uma Unidade de Terapia Intensiva, sendo assim, os resultados obtidos não podem ser extrapolados para outras unidades de terapia intensiva ao redor do mundo.

Outro ponto limitante é que neste estudo não foi avaliado as manifestações clínicas das interações medicamentosas, e por isso foi expresso potenciais de interações. Contudo, esse trabalho possibilitou estimar o impacto dessa problemática nos pacientes sépticos, o que provavelmente interfere na resposta ao tratamento farmacológico e consequentemente

nos prognósticos desses pacientes. Dessa maneira, a atuação de uma equipe multidisciplinar é primordial para prevenir, detectar e manejar essas possíveis interações.

Nesse contexto, faz-se indispensável a presença do farmacêutico clínico em Unidades de Terapia Intensiva para monitorar e acompanhar o tratamento farmacoterapêutico e outras variáveis inerentes ao paciente a fim de minimizar a incidência dessas interações medicamentosas, visto que a sua grande maioria são previsíveis, contribuindo assim significativamente para o sucesso terapêutico e bem estar dos pacientes.

Conflito de Interesses

Não há nenhum conflito de interesse.

Agradecimentos

A equipe multidisciplinar da Unidade de Terapia Intensiva e da Farmácia do Hospital Otavio de Freitas e a Universidade Federal de Pernambuco- Brasil.

BIBLIOGRAFIA

1. Hammes JA, Pfuetschenreiter F, Silveira F, Koeing A, Wesohal GA. Prevalência de potenciais interações medicamentosas droga-droga em unidades de terapia intensiva. Rev Bras Ter Intensiva. 2008;20(4):354-9.
2. Lima REF, Cassiani SHB. Interações medicamentosas potenciais em pacientes de unidade de terapia intensiva de um hospital universitário. Rev Lat Am Enfermagem. 2009 Mar-Abr;17(2):222-7.
3. Juurlink DN, Muhammad M, Kopp A, Laupacis A, Redelmeier DA. Drug-Drug Interactions Among Elderly Patients Hospitalized for Drug Toxicity. JAMA. 2003;289(13):1652-8.
4. Aparassu R, Baer R, Aparassu A. Clinically important potential drug-drug interactions in outpatient setting. Res Social Adm Pharm. 2007;3(4):426-37.
5. Leape LL, Cullen DJ, Cooper J, Demonaco HJ, Gallivan T, Hallisey R et al. Systems analysis of adverse drug events. ADE Prevention Study Group. JAMA. 1995;274(1):35-43.
6. Rivkin A, Yin H. Evaluation of the role of the critical care pharmacist in identifying and avoiding or minimizing significant drug-drug interactions in medical intensive care patients. J Crit Care. 2011 Feb;26(1):104.e1-e6.
7. Pivatto FJ, Godoy DB, Pires DFS, Pietrobon E, Rosa FTA, Saraiva JS et al. Potenciais interações medicamentosas em prescrições de um hospital-escola de Porto Alegre. Rev Assoc Med Rio Grande Do Sul. 2009 Jul-Set;53(3):251-6.

8. Smithburger PL, Kane-Gill, Seybert AL. Drug-drug interactions in the medical intensive care unit: an assessment of frequency, severity and the medications involved. *Int J Pharm Pract.* 2012 Dec;20(6):402-8.
9. Silva E, Pedro MA, Sogayar ACB, Mohovic T, Silva CLO, Janiszewski M, et al. Brazilian Sepsis Epidemiological Study (BASES study). *Crit Care*; 2004 Aug;8(4):R251-60.
10. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ. ACCP/ SCCM CONSENSUS CONFERENCE. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest.* 1992 Jun;101(6):1644-55.
11. Micromedex® Healthcare Series (electronic version). Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado, USA [Citado 05-11-2012]. Disponível em: <http://www.thomsonhc.com>.
12. Abarca J, Malone DC, Armstrong EP, Grizzle AJ, Hansten PD, Van Brgen RC, et al. Concordance of severity ratings provided in four drug interaction compendia. *J Am Pharm Assoc.* 2004 Mar-Apr; 44(2),136-41.
13. World Health Organization (WHO). Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Guidelines for ATC classification and DDD assignment, 2012. [Citado 01-10-2012]. Disponível em: http://www.whocc.no/atc_ddd_publications/guidelines/
14. Cruciol-Souza JM, Thomson JC. Prevalence of potential drug-drug interactions and its associated factors in a Brazilian teaching hospital. *J Pharm Pharm Sci.* 2006;9(3):427-33.

15. Sehn R, Camargo AL, Heineck I, Ferreira MBC. Interações medicamentosas potenciais em prescrições de pacientes hospitalizados. *Infarma*. 2003 Set-Out;15(9-10):77-81.
16. Rossignoli PS, Guarido CF, Cestari IM. Ocorrência de interações medicamentosas em Unidades de Terapia Intensiva: avaliação de prescrições médicas. *Rev Bras Farm*. 2006;87(4):104-7.
17. Reis AMM, Cassiani SHB. Prevalence of potential drug interactions in patients in an intensive care unit of a university hospital in Brazil. *Clinics*. 2011;66(1):9-15.
18. Meinrs MMMA, Bergsten-Mendes G. Prescrição de medicamentos para crianças hospitalizadas: como avaliar a qualidade? *Rev Ass Med Bras*. 2001;47(4):332-7.
19. Janchawee B, Wongpoowarak W, Owatranporn T, Chongsuvivatwongs V. Pharmacoepidemiologic study of potential drug interactions in outpatients of a university hospital in Thailand. *Int J Clin Pharm*. 2005;30(1):13-20.
20. Buc'ň C, Farc'ň A, Cazacu I, Leucuta D, Achimas-Cadariu A, Mogosan C, et al. How many potential drug-drug interactions cause adverse drug reactions in hospitalized patients? [consultado 09/11/2012]. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2011.03.031>
21. Vonbach P, Dubied A, Krähenbühl S, Beer JH. Prevalence of drug-drug interactions at hospital entry and during hospital stay of patients in internal medicine. *Eur J Intern Med*. 2008;19:413-20.
22. Bergenda L, Friberg A, Schaffrath A. Potential drug-drug interactions in 5125 mostly elderly outpatients in Gothenburg, Sweden. *Pharm World and Sci*. 1995 Sep; 17(5):152-7.

23. Bjorkman IK, Fastbom J, Schmidt IK, Bernsten CB. Drug-drug interactions in elderly. *Ann of Pharmacother*. 2002 Nov;36:1675-81.
24. Malone DC, Abarca J, Hansten PD, Grizzle AJ. Identification of serious drug-drug interactions: results of the partnership to prevent drug-drug interactions. *J Am Pharm Assoc*. 2004;44(2):142-51.
25. Albáñez A, Alcalá M, García J, Puche E. Interacciones medicamentosas en pacientes de un servicio de medicina interna. *Farm Hosp*. 2008;32(5):293-7.
26. Hansten, PD. Drug interaction management. *Pharm World Sci*. 2003 Jun;25(3)94-7.
27. Devlin JW, Roberts RJ. Pharmacology of commonly used analgesic and sedatives in the ICU: benzodiazepines, propofol and opioids. *Crit Care Clin*. 2009 Jul;25(3):431-49.
28. Devlin JW. The pharmacology of oversedation in mechanically ventilated adults. *Curr Opin Crit Care*. 2008 Aug;14(4):403-7.
29. Riker RR, Fraser GL. Altering intensive care sedation paradigms to improve patient outcomes. *Crit Care Clin*. 2009 Jul; 25(3):527-38.

APÊNDICE D

ARTIGO IV- INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS MEDIADAS PELA CYP 450 EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA: MECANISMO E IMPLICAÇÕES CLÍNICAS

Caribé RA ^{a,*}, Pocognoni JD ^b, Manaças LRA ^c, Souza IA ^a

^a Departamento de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Pernambuco, Pernambuco, Brasil.

^b Hospital Salce, Mendoza, Argentina.

^c Instituto Nacional do Câncer, Rio de Janeiro, Brasil.

RESUMO

Introdução: Os pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) apresentam frequentemente alterações fisiológicas que comumente podem ocasionar modificações no perfil farmacológico das drogas. Essas modificações juntamente com o uso concomitantemente de diversos fármacos representam um grande desafio para a abordagem farmacoterapêutica desses pacientes. Objetivo: O objetivo dessa revisão é fornecer informações das principais interações medicamentosas de relevância clínica mediadas pelas enzimas do citocromo P 450. Metodologia: Foi realizada uma pesquisa sistemática nas bases de dados da Pubmed no período de 2000 a 2012. Resultados: Algumas variáveis

encontradas nos pacientes criticamente doentes alteram marcadamente os padrões farmacocinéticos como disfunções hepáticas, renais, circulatórias e senilidade. Dentre a ampla variedade de classes farmacológicas selecionamos as de maior impacto e uso em UTI como as drogas opióides, antiepilépticas e antifúngicos triazóis. Conclusão: O conhecimento das drogas que são substratos, indutores e inibidores das enzimas do citocromo P 450 é uma valiosa ferramenta para prevenir e manejar possíveis interações medicamentosas, principalmente nas UTIs. A atuação em conjunto dos intensivistas e dos farmacêuticos clínicos pode otimizar consideravelmente o tratamento desses pacientes.

Palavras-chave: Interação medicamentosa, Citocromo P 450, Unidade de Terapia Intensiva.

ABSTRACT

Introduction: Patients hospitalized in the Intensive Care Unit (ICU) often exhibit physiological changes that commonly can cause changes in the pharmacological profile of the drug. These changes along with the concomitant use of several drugs represent a major challenge for pharmacotherapeutic approach these patients. Objective: The objective of this review is to provide information of clinical relevance of drug interactions mediated by cytochrome P 450. Methods: We performed a systematic search in data bases of Pubmed from 2000 to 2012. Results: Some variables found in critically ill patients markedly alter the pharmacokinetic standard as liver, renal and circulatory dysfunction and senility. Among the wide variety of pharmacological classes selected the greatest impact and usage in ICU as opioids, antiepileptic, and antifungal azoles. Conclusion: Knowledge of drugs that are substrates, inducers and inhibitors of cytochrome P450 is a valuable tool to prevent

and manage possible drug interactions, especially in ICUs. The joint approach of physicians and clinical pharmacists can significantly optimize the treatment of these patients.

Keywords: Drug interaction, Cytochrome P450, Intensive Care Unit.

INTRODUÇÃO

As interações medicamentosas (IMs) são consideradas um fenômeno que ocorre quando os efeitos e/ou a toxicidade de um fármaco são alterados pela presença de outro fármaco ou alimento (1).

As IMs benéficas ou desejáveis têm por objetivo tratar doenças concomitantes, reduzir efeitos adversos, impedir ou retardar o surgimento de resistência bacteriana, aumentar a adesão ao tratamento e incrementar a eficácia ou permitir redução da dose. Contudo, as interações maléficas ou indesejáveis são as que provocam redução do efeito ou resultado contrário ao esperado, aumentando a incidência e a gama de efeitos adversos e consequentemente o custo da terapia (2).

As IMs podem ser classificadas como físico-químicas, farmacodinâmicas e farmacocinéticas (3). As interações farmacodinâmicas provocam modificações do efeito bioquímico ou fisiológico do medicamento. Geralmente ocorrem no sítio de ação dos medicamentos (receptores) ou através de mecanismos bioquímicos específicos sendo capaz de causar efeitos semelhantes ou opostos (4, 5). Enquanto que as interações farmacocinéticas ocorrem quando um dos fármacos é capaz de interferir no perfil farmacocinético do outro, podendo afetar os padrões de absorção, distribuição,

metabolização ou excreção (3). A maioria das interações farmacocinéticas clinicamente relevantes ocorre na fase da metabolização, devido à ação das enzimas do citocromo 450 (CYP 450). As enzimas do CYP 450 têm como função metabolizar diversas drogas inclusive as que são amplamente utilizadas no ambiente hospitalar (6).

Algumas populações são mais vulneráveis as IMs como idosos, neonatos, pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos, em Unidades de Terapia Intensiva e imunodeprimidos (7,8). O potencial de IMs em pacientes críticos é elevado principalmente pelas múltiplas drogas administradas, alteração da disponibilidade das drogas, disfunção renal, doenças hepáticas ou alteração dos níveis séricos das proteínas plasmáticas (9).

As informações científicas sobre incidência de interações medicamentosas são em muitos casos divergentes, principalmente devido à diferença da metodologia aplicada e a diferença entre a interpretação da relevância clínica (10). Infelizmente no âmbito da UTI, o fenômeno das interações ainda é pouco explorado, apesar da sua potencialidade de interferir na evolução clínica desses pacientes, visto que algumas interações podem causar danos permanentes e muitas vezes são responsáveis pela deterioração clínica do paciente acarretando aumento no tempo de internação entre outras consequências (2).

Dessa forma, esse artigo faz uma revisão das principais interações medicamentosas mediadas pela CYP 450 e das suas implicações clínicas mais relevantes na Unidade de Terapia Intensiva.

Pacientes Críticos e Alterações farmacológicas

Os pacientes críticos especialmente os internados na UTIs, apresentam frequentemente alterações fisiológicas devido a sua patofisiologia que podem ocasionar modificações dos perfis farmacocinéticos e farmacodinâmicos das drogas. Essas modificações representam um grande desafio para a abordagem farmacoterapêutica desses pacientes (11,12).

Os mecanismos de absorção podem ser influenciados em vários aspectos devido a alteração dos movimentos peristálticos do intestino, assim como a presença de falência cardíaca prejudica a absorção intestinal das drogas por uma redução da perfusão de órgãos e congestão do sistema venoso (13). Modificações da pele, dos músculos e da hidratação do corpo podem alterar a absorção de drogas administradas pelas vias intramuscular, subcutânea e transdermica. Contudo, a principal via de administração de medicamentos em UTIs é a intravenosa, pois apresenta uma alta biodisponibilidade das drogas, além de permitir uma rápida correção da dose (14,15).

Em pacientes críticos a falência hepática pode ocorrer em consequência da redução da perfusão e do fornecimento de oxigênio, como ocorre em casos de sepse grave/choque séptico e trauma, condições clínicas de alta prevalência em UTIs. Alterações na função hepática interferem em todas as fases farmacocinéticas, principalmente na distribuição e metabolização das drogas. O fígado participa em vários níveis do perfil farmacocinéticos das drogas como: o transportado fármaco através do fluxoda veia porta, o controle da fração livre da droga no sangue e a excreção através dos canais biliares (13).

A depuração renal de drogas pode ser muito prejudicada em pacientes criticamente doentes, como por exemplos pacientes com sepse/choque séptico, com falência cardíaca ou

politraumatizados, devido direta ou indiretamente as lesões renais. Por esse fato, pacientes críticos devem ter ajuste de dose de acordo com a depuração da creatinina. Nos pacientes que fazem uso de antimicrobianos e/ou drogas sedativas determina-se frequentemente que as suas concentrações plasmáticas sejam monitoradas (16,17).

Outra questão importante é a hipóxia e a isquemia periférica que causam uma redução do pH tecidual e lesões endoteliais. Assim, o pH tecidual inclina-se para a acidez principalmente pelo aumento do metabolismo anaeróbico das células após a redução do fornecimento de oxigênio, com a conversão da glicose em ATP através da via glicolítica anaeróbia acarretando a produção de ácido láctico.

As modificações farmacocinéticas e farmacodinâmicas ocasionadas pela alteração do pH tecidual não foram estudadas extensivamente. No entanto, para os medicamentos que são ácidos fracos, a acidose metabólica pode determinar um aumento na fração não-ionizada, que, teoricamente aumentaria a difusão da droga através da membrana celular, ao passo que os medicamentos que são bases fracas teriam sua difusão diminuída devido ao aumento da sua fração ionizada (12).

O aumento da permeabilidade capilar é a principal causa da lesão endotelial. Com a extravasão do plasma, uma grande quantidade de fluídos pode se acumular dentro dos interstícios e nos espaços anatômicos usualmente ausentes de fluídos. Esse fenômeno altera o processo de distribuição interferindo no perfil farmacocinéticos de muitas classes de antimicrobianos (13).

Agentes antimicrobianos tempo-dependentes como glicopeptídeos, beta-lactâmicos e oxazolidinonas necessitam manter concentrações plasmáticas mais altas que a concentração inibitória mínima (MIC), para serem efetivos. Por outro lado, os agentes antimicrobianos concentração-dependentes (fluoroquinolonas e aminoglicosídeos) devem

ser administrados com base na relação entre a área sob a curva (AUC) e o MIC e na relação entre concentração pico no plasma (C_{max}) e o MIC (18). Sendo assim, o monitoramento diário das concentrações plasmáticas de antimicrobianos deveria ser realizado em pacientes críticos cujos determinantes farmacocinéticos (volume de distribuição, perfusão, clearance hepático, proteína plasmática) estão profundamente alterados.

A diminuição da permeabilidade capilar e a falência renal contribui para uma redução da fração de albumina circulante. A redução na concentração da proteína plasmática altera radicalmente a taxa de ligação entre drogas-proteínas (12). Nessa linha de raciocínio, alterações na concentração de proteínas plasmáticas podem acarretar efeitos farmacológicos inesperados. O aumento de fração livre poderá ocasionar níveis tóxicos, essas alterações tornam-se clinicamente importantes para os fármacos com alta taxa de ligação (> 75 %) e com índice terapêutico estreito (19).

Outro fator importante é a obesidade, uma vez que o excesso de gordura pode aumentar o risco para determinadas doenças. Nessa condição, há mudanças fisiopatológicas que segundo alguns estudos podem alterar a cinética de alguns fármacos, como a distribuição, metabolização e excreção (19,20). Dependendo da droga deverá ser aplicado fatores de correção baseado no peso atual e o peso ideal principalmente no uso de drogas sedativas e de antimicrobianos (21,22).

Citocromo P 450 e o Metabolismo de Medicamentos

A biotransformação é um dos processos mais importantes para determinar o perfil farmacocinético de uma droga administrada. A biotransformação é influenciada por alguns

fatores como: status fisiológico do paciente, composição genética e co-administração de outros medicamentos, que podem resultar em uma dose subterapêutica ou tóxica.

As interações medicamentosas têm recebido notável atenção na última década devido ao aumento do seu entendimento, principalmente a nível molecular com identificação das enzimas responsáveis na biotransformação das drogas e seus polimorfismos (23).

A biotransformação das drogas ocorre principalmente no fígado, onde duas fases podem ser distinguidas. As reações da fase I têm a finalidade de converter uma droga original em um metabólito mais hidrófilo que pode ser farmacologicamente ativo ou inativo. A maioria dessas reações são mediadas por enzimas citocromo P 450. Enquanto as reações da fase II, não são mediadas pelas enzimas citocromo P 450, realizam conjugações da droga original ou seu metabólito oriundo das reações da fase I com moléculas endógenas como ácido glicurônico, sulfato ou glutatona com a finalidade de tornar a droga mais hidrofílica e facilitar a excreção (24).

Citocromo P 450 (CYP 450) constituem uma super família de enzimas que contem um grupo heme, que catalizam o metabolismo de diversas moléculas inclusive dos medicamentos. Estão localizados principalmente no retículo endoplasmático rugoso dos hepatócitos, porém ocorrem em outros tecidos. O sistema de nomenclaturas das diferentes enzimas CYP 450 emprega uma classificação em três níveis com base na Biologia Molecular: a família (membros da mesma família possuem mais que 40 % de homologia em suas sequências de aminoácidos), subfamília (55 % de homologia) e gene individual. As CYP 450 são indicadas respectivamente por um algarismo arábico (família), uma letra maiúscula (subfamília) e outro algarismo arábico (gene) (6). Em humanos, as enzimas responsáveis pelo metabolismo das drogas pertencem à família CYP 1-4.

Aproximadamente 80 % das reações de oxidação de drogas em humanos são atribuídas a seis enzimas CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A4/5, e mais da metade dessas drogas são metabolizadas pelas enzimas da família CYP 3A. No homem foram identificadas cerca de 56 enzimas CYP 450 envolvidas no metabolismo de drogas, cada enzima é codificada por seu gene correspondente (24-26). Os efeitos farmacológicos e toxicológicos das drogas dependem do genótipo e fenótipo individual. Polimorfismos em genes que codificam receptores, proteínas transportadoras, canais de íons ou enzimas influenciam as propriedades fármaco/toxicodinâmicas e fármaco/toxicocinéticas das drogas. Ao longo dos últimos anos, muitos estudos têm sido publicados sobre o impacto da variabilidade genética no comportamento farmacocinético e nos riscos toxicológicos de diferentes medicamentos, formando a área da farmacogenética (27).

A modulação da atividade de CYP 450 através de indução e inibição por drogas pode ocasionar interações medicamentosas de relevância clínica que vão desde perda de eficácia até o surgimento de efeitos adversos. As interações resultantes de inibição CYP são as mais frequentes, os inibidores da CYP podem ser classificados em reversíveis (competitivos e não competitivos), quase-reversível e irreversíveis (28).

A inibição reversível é o mecanismo mais comum entre as interações medicamentosas, sendo caracterizada pela competição entre o substrato e o inibidor pelo mesmo sítio da enzima, o que reduz o metabolismo do substrato. A inibição competitiva é reversível, visto que, a atividade da enzima retorna ao normal com a retirada do inibidor. Enquanto a inibição não-competitiva pode ser quase-irreversível ou irreversível, atua através da formação de metabólitos reativos que alteram a conformação da enzima de modo que o sítio ativo deixa de ser funcional (10,24,28).

Em contraste, a indução da enzima ocorre quando um indutor aumenta a síntese ou reduz a degradação de uma enzima CYP 450. A atividade da enzima é assim aumentada, resultando em uma diminuição do efeito da droga afetada, exceto no caso dos pró-fármacos que são ativados pela metabolização. Ao contrário do que ocorre na inibição, a indução é um processo lento, o efeito máximo geralmente se desenvolve ao longo de vários dias ou semanas (10,24,29).

Tabela 1. Principais indutores e inibidores da CYP em interações medicamentosas clinicamente relevantes em UTI.

SUBSTRATO	INIBIDORES	INDUTORES
CYP 1A2		
Propranolol	Fluvoxamina	Rifampicina
Tacrina	Imipramina	Carbamazepina
Haloperidol	Amitriptilina	
	Ciprofloxacina	
CYP 2C9		
Diclofenaco, Ibuprofeno, Naproxeno	Fluoxetina	Rifampicina
Losartan	Metronidazol	Carbamazepina
Warfarina	Fluconazol, Voriconazol	Fenobarbital
Fenitoína	Amiodarona	Fenitoína

CYP 2C19

Omeprazol	Amitriptilina, Clomipramina	Rifampicina
Citalopram	Fluoxetina, Paroxetina	Carbamazepina
Voriconazol	Voriconazol	Fenobarbital
Diazepam		Fenitoína

CYP 2D6

Codeína, Tramadol	Fluoxetina, Paroxetina,
Haloperidol	Sertralina
Amitriptilina	Amiodarona
Carvedilol, Propranol, Metoprolol	

CYP 3A4

Fentanil, Sulfentanil	Fluconazol, Itraconazol	Rifampicina
Midazolam, Alprazolam, Diazepam	Amiodarona	Carbamazepina
Metilprednisolona, Hidrocortisona	Voriconazol	Efavirenz
Warfarina	Diltiazem, Verapamil	Fenitoína
Ritonavir, Saquinavir, Nelfinavir	Claritromicina	Fenobarbital
Carbamazepina		
Haloperidol		
Diltiazem, Verapamil		

Fonte: Adaptação (10, 24, 30)

Existem significantes variabilidades interindividuais na gravidade das interações medicamentosas baseadas em múltiplos fatores relacionados aos pacientes como obesidade,

comorbidades, idade, gênero e genéticos. O polimorfismo genético refere-se a mutações no gene CYP 450 resultando em diferentes comportamentos das atividades das enzimas.

Os seres humanos são classificados em três fenótipos: pobre, extensivo e ultra rápido metabolizadores. O polimorfismo genético é descrito para CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6 e CYP 2E1 (10, 1).

Infelizmente, muitas classes de drogas prescritas na UTI exercem um efeito inibitório nas enzimas CYP 450 como: inibidores de bomba de prótons usado largamente para a profilaxia de úlceras de estresse no trato gastrointestinal, drogas antiepiléticas, drogas usada para sedação e agentes antimicrobianos (13). Soma-se a esse panorama, a condição que muitos desses pacientes apresentam como: quadro infeccioso, estresse ou admissão após trauma ou cirurgias de grande porte que culminam no aumento dos níveis de citocinas que interferem na sua capacidade metabólica. Alguns estudos *in vitro* mostraram que a atividade da CYP 450 é inibida por duas importantes citocinas pró-inflamatórias IL-6 e fator de necrose tumoral (TNF- α) (32,33).

Dessa forma, o monitoramento farmacológico desses pacientes deve ser cuidadoso, visto que, muitos pacientes internados na UTI estão mais propensos a desenvolver interações medicamentosas clinicamente relevantes. Esse trabalho teve como objetivo realizar uma revisão detalhada das drogas opioides, antiepiléticas e antifúngicos azóis.

Opioides

Os opioides são amplamente utilizados na UTI para sedação e analgesia de pacientes críticos. O fentanil é um agonista opioide sintético com uma potência analgésica 50 vezes maior do que a morfina. Nos humanos, sua metabolização envolve n-

desalquilação oxidativa para nor-fentanil catalisada por CYP 3A4 em microsomas no trato intestinal e no fígado (27). O tramadol é uma pró-droga como a codeína que requer ser metabolizada em um metabólito ativo, O- desmetil tramadol, essa reação catalizada é pela CYP 2B e CYP 3A4. A atividade analgésica do O-desmetil tramadol é mediada via receptor ϵ -opioide e por mecanismo não-opioide (27,34).

Assim como a maioria dos outros opioides, o midazolam é predominantemente metabolizado pela CYP 3A4, por esse fato apresenta um alto potencial de interações medicamentosas. Em pacientes criticamente doentes sua ação pode variar muito, a presença de drogas inibidores da CYP 3A4 (macrolídeos e itraconazol) pode resultar em uma excessiva sedação, enquanto que sua combinação com indutores da CYP 3A4 (rifampicina ou fenitoína) pode levar a uma completa supressão do seu efeito terapêutico (10,35). Na prática clínica, antimicrobianos como macrolídeos e antifúngicos azólicos são amplamente prescritos em UTIs e frequentemente podem levar uma sedação prolongada, devido à inibição do metabolismo do midazolam, por isso os efeitos sedativos devem ser monitorados para evitar problemas no desmame principalmente se forem administrados outros inibidores da CYP 3A4 (10,35,36) .

A morfina é outro importante representante da classes dos opioides, se conjuga principalmente com a UGT2B7 formando um metabólito inativo denominado morfina-3-glicuronídeo (M3G) e em menor extensão em um composto farmacologicamente ativo morfina-6-glicuronídeo (M6G) (37,38). Por ser metabolizada pela fase II, a morfina não apresenta interações medicamentosas significantes mediadas pela CYP 450. Contudo, em infusões a longo prazo o acúmulo do composto ativo pode ocasionar falência renal e liberação de histamina (27,39,40).

Drogas Antiepiléticas

As drogas antiepiléticas, como carbamazepina, primidona, fenitoína e fenobarbital, são amplamente utilizadas e têm efeitos importantes sobre a atividade das enzimas que metabolizam a maioria dos medicamentos existentes (41,42). Essas drogas estimulam a atividade de uma variedade de enzimas do citocromo P 450, incluindo CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2C19 e a CYP 3A4 (43), desse modo, reduzem a concentração sérica de outros fármacos administrados concomitantemente, mais notavelmente, do ácido valpróico, tiagabina, etossuximida, lamotrigina, topiramato, e muitos benzodiazepínicos.

Duas interações clinicamente importantes destacam-se nesta categoria: a inibição do metabolismo da lamotrigina e do fenobarbital pelo ácido valpróico. A elevação da concentração plasmática da lamotrigina aumenta o risco de erupções cutâneas. Havendo necessidade do uso concomitante da lamotrigina e do ácido valpróico recomenda-se iniciar com doses de lamotrigina mais baixas do que aquelas administradas em pacientes que não estejam utilizando essa associação (44). Outra interação clinicamente importante causada pelo ácido valpróico é a elevação nos níveis séricos de fenobarbital.

Atualmente o fenobarbital é pouco utilizado na Europa e nos EUA, porém continua sendo muito prescrito nos países em desenvolvimento. O uso do ácido valpróico aumenta as concentrações séricas de fenobarbital em cerca de 30-50 % na maioria dos pacientes. A redução na dosagem do fenobarbital ou primidona em até 80 % pode ser necessária para evitar efeitos adversos (45).

Considerando os demais níveis de atendimento hospitalar foi relatado uma diminuição dos níveis séricos das drogas antiepiléticas quando administradas concomitantemente com as seguintes classes: antidepressivos (amitriptilina, citalopram,

clomipramina, imipramina, paroxetina), antimicrobianos (griseofulvina, itraconazol, indinavir, metronidazol), antipsicóticos (haloperidol, olanzapine e risperidona), antineoplásicos (bussulfan, etoposídeo, metotrexato, procarbazona, tioepa e ifosfamida), esteróides (hidrocortisona, cortisol, dexametasona, prednisona, contraceptivo oral) e benzodiazepínicos (alprazolam, clonazepam, midazolam e diazepam) (45).

Antifúngicos Triazólicos

A classe dos antifúngicos triazólicos representa uma importante ferramenta farmacoterapêutica para profilaxia e tratamento de micoses sistêmicas, tendo como representantes fluconazol, itraconazol, voriconazol e posaconazol (46,47). Todos os antifúngicos triazólicos são capazes de inibir o citocromo P 450, o que é mais pronunciado se ambas as drogas forem administradas por via oral e se o fármaco associado sofrer um efeito de primeira passagem no fígado (24).

O fluconazol possui alta biodisponibilidade por via oral, sendo assim, a forma injetável pode ser substituída pela oral, mesmo em pacientes com sonda nasogástrica (48). A depuração individual do fluconazol é mais bem descrita pela taxa de filtração glomerular visto que uma alta porcentagem da dose administrada é excretada na urina na forma inalterada (48). Todavia, o fluconazol é um inibidor da atividade da CYP 2C9 e da CYP 3A4 em baixas e altas doses, respectivamente.

O itraconazol possui uma potente atividade inibitória da CYP 3A4, que desempenha um importante papel na biotransformação de muitas drogas como mencionado anteriormente, sugerindo que o itraconazol possui um amplo potencial de interações medicamentosas (46,48,49). Quando comparamos o itraconazol com o fluconazol

percebemos que o comportamento farmacocinético é mais complexo. O itraconazol sofre extensa biotransformação mediada pelas CYPs, tendo como principal metabólito hidróxi-itraconazol, cuja potência antifúngica é similar ao composto original.

Voriconazol é considerado um agente antifúngico de amplo espectro, podendo ser administrada por via oral e parenteral (46,48). A CYP 2C19 é a principal enzima envolvida no metabolismo do voriconazol seguida pelas CYP 3A4 e CYP 2C9, os seus metabólitos praticamente são ausentes de atividade antifúngica. Em pacientes pediátricos as doses de voriconazol devem ser mais altas do que nos pacientes adultos, pois em pacientes com faixa etária entre 2 a 11 anos existe um aumento constitutivo da atividade da CYP 2C19 (50,51).

Em estudos farmacogenéticos foi considerado que cerca de 1 a 3 % dos caucasianos e aproximadamente 15 % da população asiática tem ausência da atividade da CYP 2C19 devido a desordens genéticas, o que acarreta em aumento dos níveis plasmáticos do voriconazol. Especificamente nesses pacientes, a atividade da CYP 3A4 pode ser a palavra chave da eliminação do voriconazol (52). Assim, a administração concomitante de voriconazol com inibidores potentes da CYP 3A4 reduzirá a depuração do voriconazol em pobres metabolizadores aumentando o risco de eventos adversos (53). O voriconazol é um potente inibidor de muitas enzimas do citocromo P 450 incluindo CYP 2C9, CYP 2C19 e CYP 3A4, sendo caracterizado por um vasto potencial de interações medicamentosas (48).

O posaconazol não é metabolizado via citocromo P 450 como os demais antifúngicos triazólicos (54), a enzima uridina difosfatase glucuronosiltransferase é responsável pela sua metabolização em taxas de 20 a 30 %, o restante é excretado de forma inalterada através das fezes (55). Existem relatos de interações medicamentosas entre posiconazol e fenitoína ou rifabutina, contudo o mecanismo ainda está obscuro, mas acredita-se que está mais relacionado a indução da enzima uridina difosfatase

glucuronosiltransferase do que pela enzimas CYP 450 (56). Assim como os demais antifúngicos triazólicos, o posaconazol é um potente inibidor da CYP 3A4 (48).

CONCLUSÃO

A abordagem farmacológica em pacientes graves internados em Unidades de Terapia Intensiva é um desafio principalmente pela complexidade de diferentes graus de disfunção orgânica, que por sua vez, alteram profundamente o perfil farmacocinético das drogas administradas. Soma-se a isso, o fato que frequentemente esses pacientes estão expostos há uma ampla variedade de drogas que aumentam significativamente os riscos de interações medicamentosas.

A maioria das drogas utilizadas nas UTIs são metabolizadas pela CYP 3A4. A inibição e a indução dessa enzima provavelmente resultará em interação farmacocinética devido a alterações do metabolismo de diversas drogas. O conhecimento das drogas que são substratos, indutores e inibidores dessa enzima é uma valiosa ferramenta para o seguimento farmacoterapêutico desses pacientes e prevenir possíveis interações.

Na impossibilidade de evitar essas interações, as suas consequências podem ser minimizadas com monitoramento clínico das funções hepáticas e renais e das concentrações séricas das drogas. A atuação em conjunto dos intensivistas e dos farmacêuticos clínicos pode consideravelmente melhorar o cuidado prestado aos pacientes internados em UTIs.

BIBLIOGRAFIA

1. Hammes JA, Pfuetzenreiter F, Silveira F, Koeing A, Wesohal GA. Prevalência de potenciais interações medicamentosas droga-droga em unidades de terapia intensiva. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2008; 20(4): 354-9.
2. Sehn R, Camargo AL, Heineck I, Ferreira MBC. Interações medicamentosas potenciais em prescrições de pacientes hospitalizados. *Infarma*. 2003; 15(9-10):77-81.
3. Lima REF, Cassiani SHB. Interações medicamentosas potenciais em pacientes de unidade de terapia intensiva de um hospital universitário. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2009 Mar-Abr;17(2): 222-7.
4. Fonseca AL. Interações medicamentosas. 3. ed. Rio de Janeiro: Editora e Publicações Biomédicas Ltda, 2001, 516p.
5. Secoli SR. Interações medicamentosas: fundamentos para a prática clínica da enfermagem. *Rev. Esc. Enf. USP*. 2001 Mar; 35(1): 28-34.
6. Bibi Z. Role of cytochrome P 450 in drug interactions. *Nutrition & Metabolism* 2008. [Acessado em: 10 de janeiro de 2013] Disponível em: www.nutritionandmetabolism.com/content/5/1/27.
7. Egger SS, Drewe J, Schlienger RG. Potential drug- drug interactions in the medication of medical patients at hospital discharge. *Eur J Clin Pharmacol*. 2003; 58(11): 773-7.
8. Bustamante GDD, Cabrera LGMGD, Durán GMG, Núñez JTM. Detección de interacciones medicamentosas, en pacientes ingresados a la unidad de cuidados intensivos del Instituto Autonomo Hospital Universitario del Andes. *Vitae Academia Biomédica Digita*. 2005; 25 (7): 1-16.

9. Krishnam V, Murray P. Pharmacologic issues in the critically ill. Clin Chest Med. 2003; 24:671-88.
10. Spriet I, Meersseman W, Hoon J, Winckelmann SV, Wimer A, Willens L. Mini-series:II. Clinically relevant CYP450- mediated drug interactions in the ICU. Intensive Care Med. 2009; 35(4): 603-12.
11. Boucher BA, Wood GC, Swanson JM. Pharmacokinetic changes in critical illness. Crit Care Clin. 2006; 22: 255-71.
12. De Paepe P, Belpaire FM, Buylaert WA. Pharmacokinetic and pharmacodynamics considerations when treating patients with sepsis and septic shock. Clin. Pharmacokinet. 2002; 41(14): 1135-51.
13. Zagli G, Trantini F, Bonizzoli M, Di Alessandro F, Peris A, De Gaudio AR, et al. Altered pharmacology in the intensive care unit patient. Fundamental & Clinical Pharmacology. 2008; 22(5): 493-501.
14. Roberts JA, Lipman J. Antibacterial dosing in intensive care: pharmacokinetic, degree of disease and pharmacodynamics of sepsis. Clin. Pharmacokinet. 2006; 45(8): 755-73.
15. Beale RJ, Hollenger SM, Vicent JL, Parillo JE. Vasopressor and inotropic support in septic shock: an evidence based review. Crit Care Med. 2004; 37(11): S455-65.
16. Trotman RL, Williamson JC, Shoemaker DM, Salzer WL. Antibiotic dosing in critically ill adult patients receiving continuous renal replacement therapy. Clin Infect Dis. 2005; 41(8): 1159-66.
17. Kielstein JT, Czock D, Schopke T, Hafer C, Bode-Böger S, Kuse E, et al. Pharmacokinetics and total elimination of meropenem and vancomycin intensive care unit patients undergoing extended daily dialysis. Crit Care Med. 2006; 34(1): 51-6.

18. Pea F, Viale P. The antimicrobial therapy puzzle: could pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships be helpful in addressing the issue of appropriate pneumonia treatment in critically ill patients? *Clin Infect Dis*. 2006; 42(12): 1764-71.
19. Franco GCN, Cogo K, Montan MF, Bergamasch CC, Groppo FC, Volpato MC, et al. Interações medicamentosas: fatores relacionados aos pacientes - Parte I. *Rev. Cir. Traumatol. Buco-Maxilo-fac*. 2007 Jan-Mar; 7(1):17-28.
20. Lyznicki JM, Young DC, Riggs JA, Davis RM. Councilk on Scientific Affair, American Medical Association. Obesity: assessment and management in primary care. *Am Fam Physician*. 2001; 63(11): 2185-96.
21. El-Solh AA. Clinical approach to the critically ill, morbidly obese patient. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 169: 557-61.
22. Pai MP, Bearden DT. Antimicrobial dosing considerations in obese adult patients. *Pharmacotherapy*. 2007; 27(8): 1081-91.
23. Kiang TKL, Ensom MHH, Chang TKH. UDP-glucuronosyltransferases and clinical drug-drug interactions. *Pharmacology & Therapeutics*. 2005; 106(1): 97-132.
24. Wilkinson GR. Drug Metabolism and variability among patients in drug response. *N Engl J Med*. 2005; 352: 2211-21.
25. Lewis DF. 57 % varieties: the human cytochromes P450. *Pharmacogenom*. 2004; 5(3): 305-18.
26. Mann HJ. Drug-associated disease: cytochrome P450 interactions. *Crit Care Clin*. 2006; 22(2): 329-45.
27. Meyer MR, Maurer HH. Absorption, distribution, metabolism and excretion pharmacogenomics of drug of abuse. *Pharmacogenomics*. 2011; 12(2): 215-33.

28. Orr STM, Ripp SL, Ballard E, Henderson JL, Scott DO, Obach RS, et al. Mechanism-Based Inactivation (MBI) of Cytochrome P450 enzymes: structure-activity relationship and discovery strategies to mitigate drug-drug interaction risks. *Journal Medicinal Chemistry*. 2012, 55(11): 4896-933.
29. Tomio A, Niemi M, Neuvonen PJ, Backman JT. Drug interactions with oral antidiabetic agents: pharmacokinetic mechanisms and clinical implications. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2012 Jun; 33(6): 312-22.
30. Gilman PK. Tricyclic antidepressant pharmacology and therapeutic drug interactions updated. *British Journal of Pharmacology*. 2007; 151(6): 737-48.
31. Pirmohamed M, Park BK. Cytochrome P450 enzyme polymorphisms and adverse drug reactions. *Toxicol*. 2003; 192(1): 23-32.
32. Kulmatycki KM, Jamali F. Drug disease interactions: role of inflammatory mediators in disease and variability in drug response. *J Pharm Pharmaceut Sci*. 2005; 8(5): 602-25.
33. Renton KW. Cytochrome P450 regulation and drug biotransformation during inflammation and infection. *Curr Drug Metab*. 2004; 5(3): 235-43.
34. Subrahmanyam V, Renwick AB, Walters DG, Young PJ, Price RJ, Tonelli AP, et al. Identification of cytochrome P-450 isoforms responsible for cis- tramadol metabolism in human liver microsomes. *Drug Metab Dispos*. 2001; 29(8): 1146-55.
35. Cozza KL, Armstrong SC, Oesterheld JR. Concise guide to drug interaction principles for medical practice. 2. ed. Washington DC, American Psychiatric Publishing 2003, 525 p.
36. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med*. 2000; 324: 1471-77.

37. Kilpatrick GJ, Smith TW. Morphine 6-glucuronide: actions and mechanisms. *Med Res Rev.* 2005; 25(5): 521-44.
38. Projean D, Morin PE, Tu TM, Ducharme J. Identification of CYP 3A4 and CYP 2C8 as the major cytochrome P450s responsible for morphine N-desmethylation in human liver microsomes. *Xenobiotica.* 2003; 33(8): 841-54.
39. Armstrong SC, Cozza KL. Pharmacokinetic drug interactions of morphine, codeine, and their derivatives: theory and clinical reality, Part I. *Psychocomatics.* 2003; 44(2): 167-71.
40. Armstrong SC, Cozza KL. Pharmacokinetic drug interactions of morphine, codeine, and their derivatives: theory and clinical reality, Part II. *Psychocomatics.* 2003; 44(6): 515-20.
41. Patsalos PN, Perucca E. Clinically important drug interactions in epilepsy: general features and interactions between antiepileptic drugs. *Lancet Neurol.* 2003; 2(8): 347-56.
42. Patsalos PN, Perucca E. Clinically important drug interactions in epilepsy: interactions between antiepileptic drugs and other drugs. *Lancet Neurol.* 2003; 2(8): 473-81.
43. Spina E, Perucca E, Levy RH. Predictability of metabolic antiepileptic drug interactions. In *Antiepileptic Drugs: Combination Therapy and Interactions.* ed. 64. Majowski J, Bourgeois B, Patsalos PN, Mattson RH. Cambridge: Cambridge University Press, p. 57-92, 2005.
44. Gidal BE, Anderson GD, Rutecki PR, Shaw R, Lanning A. Lack of an effect of valproate concentration on lamotrigine pharmacokinetics in developmentally disabled patients with epilepsy. *Epilepsy Res.* 2000; 42(1): 23-31.
45. Perucca E. Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drugs. *British Journal Clinical Pharmacology.* 2005; 61(3): 246-55.

46. Herbtecht R, Flückiger U, Gachot B, Ribaud P, Thiebaut A, Cordonnier C. et al. Treatment of invasive candida and invasive aspergillus infections in adult haematological patients. *Eur J Cancer*. 2007; 2(Suppl. 5): 49-59.
47. Maertens JA, Frere P, Lass-Flörl C, Heinz W, Cornely OA. Primary antifungal prophylaxis in leukaemia patients. *Eur J Cancer*. 2007; 2(Suppl. 5): 43-8.
48. Hans-Peter L, Antifungal agents- clinical pharmacokinetics and drug interactions. *Mycoses*. 2008; 51(Suppl. 1): 7-18.
49. Prentice AG, Glasmacher A. Marking sense of itraconazole pharmacokinetics. *J Antimicrob Chemother*. 2005; 56(Suppl. 1): 17-22.
50. Hyland TJ, Jones BC, Smith DA. Identification of the cytochrome P450 enzymes involved in the N-oxidation of voriconazole. *Drug Metab Dispos*. 2003; 31(5): 540-7.
51. Walsh TJ, Karlsson MO, Driscoll T, Arguedas AG, Adamson P, Saez-Llorens X, et al. Pharmacokinetics and safety of intravenous voriconazole in children after single or multiple dose administration. *Antimicrob Agents Chemoter*. 2004; 48(6): 2166-72.
52. Furuta T, Shirai N, Sugimoto M, Nakamura A, Hishida A, Ishizaki T. Influence of Cyp2C19 pharmacogenetic polymorphism on proton pump inhibitor- based therapies. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2005; 20(3): 153-67.
53. Mikus M, ScHowel V, Drzewinska M, Rengelshausen J, Ding R, Riedel KD, et al. Potent cytochrome P450 2C19 genotype-related interaction between voriconazole an the cytochrome P450 3A4 inhibitor ritonavir. *Clin Pharmacol Ther*. 2006; 80(2): 126-35.
54. Groll AH, Walsh TJ. Posaconazole clinical pharmacology and potential for management of fungal infections. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2005; 3(4): 467-87.

55. Krieter P, Flannery B, Musick T, Gohdes M, Martinho M, Courtney R. Disposition of posaconazole following single-dose oral administration in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004; 48(9): 343-51.
56. Drew RH. Posaconazole in the treatment of selected IFIS. *Hospital Pharmacy Europe.* 2006 Sep-Oct; 28: 34-49.

APÊNDICE E. DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Nome: _____ Identidade: _____
Idade: _____ Procedência: _____ Sexo: _____ Leito: _____
Responsável: _____ Identidade: _____

Título de Projeto: Seps e choque séptico em adultos em unidade de terapia intensiva:

Aspectos farmacológicos, microbiológicos e prognósticos.

Responsável: Prof. Dra. Ivone Antônia de Souza

Msc. Rebeka Alves Caribé

A avaliação prévia do risco para o paciente (X) mínimo.

CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Declaro que concordei que o paciente: _____,
participasse como paciente do projeto de pesquisa acima referido. Os procedimentos relacionados a pesquisa como coleta de sangue, culturas, e exames laboratoriais não prejudicaram o paciente, além disso qualquer eventual dúvida poderá ser direcionada diretamente a pesquisadora.

Vale ressaltar que a não concordância em participar do estudo não implicará de nenhuma falta de tratamento para o paciente.

A qualquer momento, o paciente poderá sair do projeto, sem acarretar em nenhum problema para o mesmo e o responsável.

O referido implica em salvaguardas da confidencialidade, sigilo e privacidade do paciente.

Recife, ____ de _____ de 20 ____.

Assinatura do Responsável

APÊNDICE F. FICHA DE MONITORAMENTO DO PACIENTE

Nº _____

Nome:

RG:

Prontuário:

Idade:

Procedência:

Sexo:

Leito: Data de Entrada na UTI:

Data

de Diagnóstico de Sepsis:

Data de Saída:

Tipo de Sepsis:

Co-morbidades

() Câncer () Diabetes () Vascular () Nefropata () Cardiológicas () Hepatopata () Imunodeprimido () Outra Qual: _____

Sítio de Infecção

() Pulmão () Urinário () Sangue () Abdominal () Outros

PARÂMETROS CLÍNICOS NA ADMISSÃO

1- FC:

2- FR:

3- Hipotensão: () Não () Sim PA _____

4 -Temperatura:

5- Nível de consciência: () Alerta () Torporoso () Comatoso () Sedado

Escala de Glasgow: _____

6- Presença de convulsão: () Sim () Não () Focal () Generalizada

7-Saturação O₂: () Sim () Não Valor:

8- Sangramento ativo: () Sim () Não

Procedimentos Invasivos

Procedimento	Data	Observação
Acesso Venoso Periférico		
Acesso Venoso Central		
NPT		
Entubação		
Traqueostomia		
Ventilação Mecânica		
SNG		
SNE		
DRENO		
Transfusões		
Hemodiálise		

Culturas

Microrganismo	Data	Sítio de Isolamento	Observações

Análise dos Antimicrobianos

Antimicrobianos	Início	Fim	Dose	Intervalo	Dias

Parâmetros Laboratoriais e de Gasometria Arterial

Descrição	1º Dia	3º Dia	7º Dia
Hemoglobina			
Ht			
Leucócitos			
Plaquetas			
Creatinina			
Albumina			
Bilirrubina			
Glicose			
PCR			
Ph			
pO ²			
pCO ²			
Bic (mEq/l)			
Lactato			
Ureia			
Creatinina			
INR			
TP			
Ae			
Na			
K+			
Cl-			

APACHE II: _____

SOFA 1: _____

SOFA 3: _____

SOFA 7: _____

EVOLUÇÃO CLÍNICA : _____

Análise da Prescrição Médica

Medicamentos	Início	Fim	Dose	Intervalo	Dias

INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA

() Não () Sim

Quais tipos:
