

Maira de Moraes Rosolem¹, Lígia Sarmet Cunha Farah Rabello², Juliana Vassalo Leal³, Márcio Soares⁴, Thiago Lisboa⁵, Jorge Ibrain Figueira Salluh⁶

Entendendo o conceito PIRO: da teoria à prática clínica – Parte 2

Understanding the PIRO concept: from theory to clinical practice – Part 2

1. Residente do Centro de Terapia Intensiva do Hospital do Câncer-I, Instituto Nacional do Câncer – INCA – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.
2. Residente do Centro de Terapia Intensiva do Hospital de Câncer-I, Instituto Nacional de Câncer - INCA - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.
3. Bolsista de Iniciação Científica do Centro de Pesquisa do Hospital de Câncer-I, Instituto Nacional de Câncer INCA - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.
4. Médico do Centro de Terapia Intensiva do Hospital de Câncer-I, Instituto Nacional de Câncer - INCA - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.
5. Médico do Centro de Terapia Intensiva do Hospital de Clínicas de Porto Alegre – Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRS – Porto Alegre (RS), Brasil; Pesquisador do CIBERes - Doenças Respiratórias – Tarragona – Espanha.
6. Doutor, Médico do Centro de Terapia Intensiva do Hospital de Câncer-I, Instituto Nacional de Câncer – INCA - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Submetido em 26 de outubro de 2009
Aceito em 26 de Janeiro de 2010

Apoio financeiro: Nenhum.
Conflitos de interesse: Os autores não têm conflitos de interesse a declarar.

Autor para correspondência:

Jorge Ibrain Figueira Salluh
Instituto Nacional de Câncer - Centro de Tratamento Intensivo – 10º Andar
Praça Cruz Vermelha, 23
CEP: 20230-130 - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.
Fone: (21) 2506-6120 - F
ax: (21) 2294-8620
E-mail: jorgesalluh@yahoo.com.br

RESUMO

Um sistema de estadiamento da sepse com foco na predisposição, no insulto, na resposta do hospedeiro e na falência orgânica pode fornecer uma base útil para a estratificação do risco. O conhecimento das interações entre os fatores predisponentes, características do insulto e resposta do hospedeiro pode nos ajudar a melhorar a compreensão sobre a fisiopatologia da sepse e permitir uma abordagem terapêutica mais individualizada. Estudos clínicos recentes documentaram a relevância da abordagem PIRO na estratificação da gravidade de pacientes sépticos na unidade de terapia intensiva, e também para condições

específicas como pneumonia adquirida na comunidade e pneumonia associada a ventilação mecânica, com bom desempenho para previsão do desfecho. Nesta revisão, descrevemos como este novo conceito pode ser utilizado na prática clínica e fornecemos algumas compreensões sobre a sua utilidade para facilitar a estratificação e potencial para inclusão em estudos clínicos de tratamentos da sepse.

Descritores: Avaliação de processos e resultados (Cuidados de Saúde); Falência de múltiplos órgãos; Prognóstico; Medição de risco; Sepse/classificação; Sepse/complicações; Sepse/diagnóstico; Cuidados intensivos/métodos

INTRODUÇÃO

Embora o cumprimento das diretrizes melhore a sobrevida e uso de recursos clínicos em pacientes com sepse, ainda há um número importante de pacientes para os quais antibióticos e cuidados de suporte não são suficientes para melhorar os resultados. A identificação destes pacientes, que podem se beneficiar de tratamentos adjuvantes ainda é um desafio. Uma das possíveis razões para a falha de diversos estudos é a heterogeneidade dos grupos de pacientes estudados, o que pode mascarar qualquer potencial benefício em subgrupos específicos de pacientes. Melhorias na seleção de alvos para as intervenções propostas podem ser obtidas através de uma melhor caracterização dos pacientes sépticos.⁽¹⁾ O sistema que envolve predisposição, insulto, resposta deletéria e falência orgânica (PIRO), uma nova moldura conceitual para compreensão da sepse, é um sistema de estadiamento que estratifica os pacientes com base em suas condições predisponentes, natureza e extensão do insulto, natureza e magnitude da resposta do hospedeiro e grau da disfunção orgânica resultante ou concomitante.

Um sistema de estadiamento de gravidade da sepse baseado no PIRO e a interação entre estes diferentes domínios pode proporcionar uma base útil para avaliação da gravidade e tem um potencial para identificação de subgrupos específicos para intervenções terapêuticas. Apesar de ter sido inicialmente concebido no início dos

anos 2000, diversos anos se passaram desde a publicação da conferência de consenso até que os primeiros estudos baseados no conceito PIRO fossem publicados.⁽²⁾

Estudos clínicos: um modelo geral PIRO para sepse

A primeira investigação a respeito do conceito PIRO foi publicada por Moreno et al.⁽³⁾ utilizando a base de dados do projeto SAPS3 para prever a mortalidade de pacientes com infecção e sepse que permaneceram na unidade de terapia intensiva por mais de 48 horas. Um total de 2.628 pacientes foram avaliados, cerca de 41,9% com sepse grave ou choque séptico. Pneumonia adquirida na comunidade foi o tipo de infecção mais comum. Através de análise multivariada, diversos fatores relacionados à predisposição, à infecção e à resposta foram associados à mortalidade hospitalar. Fatores relacionados a Predisposição foram idade, local a partir de onde o paciente foi admitido na unidade de terapia intensiva (UTI), comorbidades, duração da internação antes da admissão à UTI (dias) e algumas razões para admissão à UTI como parada cardíaca. O termo Infecção se caracterizou pela aquisição, extensão, local e agente. O último componente (Resposta e Disfunção Orgânica) foi composto pela disfunção dos sistemas renal e de coagulação, falência dos sistemas cardiovasculares, respiratório, renal, de coagulação e nervoso central.⁽³⁾

O escore PIRO-SAPS3 teve um bom desempenho para previsão de mortalidade. Deve ser observado que, neste modelo, a avaliação da resposta e da disfunção orgânica foram condensadas. Isto se justificou porque não foi possível distinguir a resposta do hospedeiro ao insulto da resultante disfunção orgânica com base nas variáveis clínicas, e não havia biomarcadores disponíveis para uso na prática clínica.⁽⁴⁾

Recentemente, Rubolotta et al.⁽⁵⁾ avaliaram o conceito PIRO em uma grande base de dados internacional de sepse grave que envolvia pacientes do PROWESS (aPC para sepse grave) e PROGRESS (coorte clínica internacional).^(6,7) Os autores analisaram variáveis de 840 pacientes do PROWESS tratados com placebo, e então esta pontuação foi validada em um total de 10.610 pacientes do estudo PROGRESS. A avaliação do risco com o modelo PIRO foi feita através de uma graduação para classificar a gravidade da doença. Cada uma das variáveis contribuiu para previsão do desfecho com um aumento de 30-50% nos riscos de morte. Neste estudo, os autores concluíram que o sistema PIRO foi um modelo eficaz para estadiar a sepse grave e que poderia ser útil em prever mortalidade. A área sob a curva (AUC) foi de 0,70 na população do estudo PROWESS e a AUC da avaliação pelo sistema *Acute Physiologic Chronic Health Evaluation* (APACHE) II foi 0,68. Quando o APACHE II foi acrescentado ao PIRO para o PROWESS, a AUC aumentou apenas para 0,74.

Estes dois sistemas desenvolvidos para avaliação da gra-

vidade e caracterização da sepse foram descritos para a população com sepse em geral. Esta abordagem tem vantagens (p.ex. a aplicabilidade em um grupo maior e mais heterogêneo de pacientes com sepse, sepse grave ou choque séptico), mas também tem limitações (como a falta de diversos fatores prognósticos relevantes específicos para síndromes clínicas específicas, como pneumonia). Por outro lado, recentemente foram propostos modelos com base no PIRO específicos para avaliação da gravidade para pneumonia adquirida na comunidade (PAC) e pneumonia associada a ventilação mecânica (PAV).

Estudos clínicos: um modelo baseado no PIRO para doenças específicas

A complexidade da pneumonia pode ser melhor compreendida após a avaliação destes aspectos da doença. Os fatores predisponentes como o perfil genético de um indivíduo são provavelmente determinantes importantes da predisposição durante a vida para sepse e continuam os progressos na identificação de genes candidatos relevantes. Porém, a presença de comorbidades e a idade também são fatores predisponentes importantes que afetam os resultados na pneumonia. O local da infecção e a sua natureza, e a disseminação do patógeno no corpo também são aspectos importantes, e incluem a presença de bacteremia e o padrão radiológico disseminado. Embora alguns elementos das variáveis que afetam a resposta do hospedeiro à infecção sejam fáceis de identificar (idade, condição nutricional, gênero, comorbidades), outros são mais complexos e surgem a partir de interações entre inflamação, coagulação e sepse. O desenvolvimento do choque e hipóxia são fatores importantes relacionados com a resposta do hospedeiro à infecção. O uso de biomarcadores pode identificar os padrões de resposta, ajudando a avaliar a gravidade. Finalmente, o desenvolvimento de disfunção de órgãos é um claro sinal de má evolução.

Um novo escore baseado no PIRO foi testado em subgrupos mais homogêneos de pacientes com infecções graves. Recentemente, Rello et al. avaliaram um modelo com base no PIRO em pacientes com PAC grave em uma coorte histórica com 529 pacientes do estudo CAPUCI^(8,9) para comparar o desempenho da pontuação PIRO com o da pontuação APACHE II e os critérios de 2007 da ATS/IDSA⁽¹⁰⁾ como indicadores prognósticos. As variáveis identificadas no modelo final como fatores prognósticos em pacientes com PAC grave admitidos a UTI foram incluídos no modelo baseado no PIRO e foi construída uma pontuação. As variáveis utilizadas para avaliação da gravidade em pacientes com PAC são apresentadas no quadro 1. Quando se comparou o PIRO com estas pontuações, seu desempenho foi melhor que o dos outros para identificar os pacientes com maior risco de

Quadro 1 – Fatores prognósticos incluídos na ferramenta PIRO de avaliação de gravidade para pneumonia adquirida na comunidade e pneumonia associada a ventilador

	P – Predisposição	I – Insulto	R – Resposta	O – Disfunção orgânica
PAC grave	Idade > 70a DPOC Imunossupressão	Bacteremia Opacidades multilobares	Hipoxemia Choque	SDRA Insuficiência renal aguda
PAV	Co-morbidades: DPOC, ICC, IRC e imunossupressão	Bacteremia	Choque	SDRA

PAC – pneumonia adquirida na comunidade; PAV – pneumonia associada a ventilador; DPOC – doença pulmonar obstrutiva crônica; SDRA – síndrome do desconforto respiratório agudo; ICC – insuficiência cardíaca congestiva; IRC – insuficiência renal crônica.

morte, prevenindo adequadamente a mortalidade em 28 dias. Além disso, a pontuação PIRO também esteve associada a maior utilização de recursos de saúde em pacientes com PAC admitidos à UTI.

PAC grave é uma doença progressiva e, em caso de evolução de infecção local para sistêmica, pode se desenvolver o seguinte espectro de complicações relacionadas à sepse: sepse, sepse grave, choque séptico, e disfunção orgânica múltipla. A progressão da PAC grave se associa a hipercoagulabilidade, hipotensão, alteração da microcirculação e finalmente, disfunção orgânica múltipla. Quase todos os pacientes que morrem em consequência de PAC grave desenvolvem sepse grave, choque séptico ou disfunção orgânica múltipla durante a evolução da doença.

Lisboa et al.⁽¹¹⁾ utilizaram o conceito PIRO para avaliar a gravidade de pacientes criticamente enfermos com pneumonia hospitalar associada a ventilação mecânica. Esses pacientes foram estratificados em diferentes grupos segundo o risco de mortalidade. Foi inserido um total de 441 pacientes mecanicamente ventilados em UTI. Através da análise multivariada, foram identificadas quatro variáveis como componentes do modelo PIRO, P: comorbidades, I: bacteremia, R: pressão arterial sistólica (PAS) < 90 mmHg e O: síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), que fez parte da pontuação de PAV do PIRO. Os autores concluíram que isto poderia ser utilizado para avaliar a gravidade e utilização de recursos de saúde e melhorar a previsão da mortalidade em UTI em pacientes com PAV. Abordagem específica para a doença podem proporcionar resultados melhores, não apenas incluindo populações mais homogêneas de pacientes, mas também considerando variáveis que são específicas e altamente relevantes para o tipo de infecção sob avaliação.

Estes sistemas têm vantagem sobre os modelos PIRO-SAPS3 e PIRO PROWESS-PROGRESS, sendo mais fáceis de computar, mais específicos para os fatores de risco específicos para a infecção analisada (PAC e PAV) mas com o preço de perder a aplicabilidade em grandes grupos mais

heterogêneos de pacientes com infecção grave, sepse e choque séptico.⁽⁴⁾

Considerações futuras

Em um mundo perfeito, o intensivista abordaria o paciente na sala de emergência e, quando a sepse grave fosse diagnosticada, estaria disponível dentro de minutos para uma melhor tomada de decisão um painel de biomarcadores que seriam substitutos sensíveis e específicos para a predisposição (genética, resposta imune), infecção (reação de cadeia de polimerase (PCR) em tempo real), resposta (citocinas, quemoquinas, hormônios e coagulação) e disfunção orgânica (função endotelial e mitocondrial). Contudo, isto está longe de acontecer, não apenas por questões tecnológicas mas também por razões práticas (como custo).

A melhor classificação dos pacientes sépticos utilizando o sistema PIRO pode facilitar o desenvolvimento e avaliação de estudos clínicos de tratamentos de sepse e também encorajará a realização de mais estudos da fisiopatologia e epidemiologia da sepse. Assim como o sistema TNM foi ajustado para tipos específicos de câncer, o sistema PIRO precisará ser adaptado para atender grupos específicos de pacientes, práticas locais, finalidades (por exemplo inclusão em estudos clínicos, prognóstico, controle de pacientes), ou tratamentos propostos. Por exemplo, se a intervenção planejada for um anticoagulante, é provável que evidências de coagulopatia sejam mais relevantes que a presença de insuficiência respiratória, enquanto quando se considera hemodiálise, a presença e grau de insuficiência renal serão provavelmente mais pertinentes.

Uma outra utilidade interessante e inexplorada da abordagem pelo PIRO é a avaliação estruturada do paciente com base no conceito à beira do leito. No quadro 2, apresentamos um exemplo desta alternativa para discussão de um paciente. A abordagem com base no PIRO poderia possibilitar uma avaliação mais individualizada, levando em consideração características específicas do paciente e deveria ser melhor avaliada na prática clínica em UTI.

Quadro 2 – Sepsis grave: um cenário clínico utilizando uma abordagem baseada no PIRO

<p>80 anos, homem, DPOC, IRC, admitido com febre, taquicardia, dispnéia, secreção purulenta. PA = 80/50; necessidade de vasopressor Vacinação para Pneumococo Radiografia com infiltrados bilaterais Lab: leucocitose, hipóxia P/F = 120; Lactato 4,1; PCR = 180 mg/l Coloração do escarro por Gram: cocos Gram positivos rtPCR para <i>S. pneumoniae</i>: 10.000 cópias no sangue Hemofiltração de alto fluxo</p>	<p>P: Idade, DPOC, vacinação para Pneumococo I: <i>S. pneumoniae</i>, episódio bacterêmico, opacidades multilobares R: CRP elevada, lactato; SIRS; hipoxemia O: SDRA, choque/vasopressores; LRA</p>
--	--

DPOC – doença pulmonar obstrutiva crônica; IRC – insuficiência renal crônica; CRP – proteína C reativa; rtPCR – reação de cadeia de polimerase de transcriptase reversa; SIRS – síndrome de resposta inflamatória sistêmica; SDRA – síndrome do desconforto respiratório agudo; LRA – lesão renal aguda.

Além disto, contudo, há uma lição interessante a ser aprendida a partir dos estudos que aplicaram boas estratégias de estratificação em doenças infecciosas para orientar intervenções terapêuticas. Nos anos 80, pacientes com pneumonia por *P. jirovecii* e síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) foram estratificados para receber esteróides segundo uma abordagem baseada em PIRO, embora esta só fosse conhecida 20 anos mais tarde. Então, os pacientes com uma imunodeficiência de células tipo T (**P**redisposição), com *P. jirovecii*, o mesmo microrganismo infectante (**I**nfecção) que tinham hipoxemia (**R**esposta) e insuficiência respiratória (disfunção de **Ó**rgão) foram considerados elegíveis para receber acréscimo de corticosteróides. Esta abordagem foi bem sucedida, e permanece mesmo após décadas de sua proposta inicial.⁽¹²⁾

A otimização do tratamento com base nesta nova abordagem é uma estratégia que deve ser avaliada, já que pacientes em risco mais elevado podem obter benefícios de estratégias de tratamento mais agressivas ou de terapias adjuntas. Como o PIRO permite uma estratificação mais adequada dos pacientes em diferentes grupos de gravidade, estudos clínicos delineados para avaliar estratégias terapêuticas para pacientes com sepsis grave deveriam utilizar esta ferramenta para análise dos desfechos. Provavelmente, ela é mais específica e precisa do que o APACHE II. Portanto, a abordagem PIRO pode substituir a pontuação geral na definição de subgrupos que poderiam se beneficiar mais de tratamentos adjuntos específicos. Por isso, esta abordagem deveria ser melhor avaliada.

Futuros estudos em sepsis deveriam seguir este delineamento, incluindo populações mais homogêneas de pacientes e evitando as deficiências de estudos recentes.⁽¹³⁾ Uma quantidade impressionante de dados sobre fisiopatologia, epidemiologia e avaliação de risco foi gerada nos últimos 20 anos. Agora é tempo de reunir os dados relevantes e buscar abordagens inovadoras no delineamento de futuros estudos clínicos.

ABSTRACT

A sepsis staging system focused on predisposition, insult, host response and organ failure may provide a useful basis for risk stratification. Knowledge on interactions among predisposing factors, insult characteristics and host response might help us to improve our understanding on sepsis pathophysiology and allow more individual therapeutic approach. Recent clinical studies documented the clinical importance of PIRO approach for severity stratification in septic patients in intensive care unit, and also for specific conditions such as community acquired pneumonia and ventilator associated pneumonia, with a good performance for outcome prediction. In this review we describe how this new concept can be used in clinical practice and provide some insights on its usefulness to facilitate the stratification and potential for enrollment in clinical trials of sepsis therapies.

Keywords: Outcome and process assessment (Health Care); Multiple organ failure; Prognosis; Risk assessment; Sepsis/classification; Sepsis/complications; Sepsis/diagnosis; Intensive care/methods

REFERÊNCIAS

1. Vincent JL. PIRO: The key of success? In: Rello J, Díaz E, Rodríguez A, editors. Management of sepsis: the PIRO approach. New York: Springer; 2009. p. 1-9.
2. Rello J, Lisboa T, Wunderink R. Severe Community-Acquired Pneumonia and PIRO: A New Paradigm of Management. *Curr Infect Dis Rep.* 2009;11(5):343-8.
3. Moreno RP, Metnitz B, Adler L, Hoechtel A, Bauer P, Metnitz PG; SAPS 3 Investigators. Sepsis mortality prediction based on predisposition, infection and response. *Intensive Care Med.* 2008;34(3):496-504.
4. Moreno RP, Diogo AC, Afonso S. Risk stratification in severe sepsis: organ failure scores or PIRO? In: Rello J, Díaz E, Rodríguez A, editors. Management of sepsis: the PIRO approach. New York: Springer; 2009. p. 11-22.
5. Rubulotta F, Marshall JC, Ramsay G, Nelson D, Levy M, Williams M. Predisposition, insult/infection, response, and organ dysfunction: A new model for staging severe sepsis. *Crit Care Med.* 2009;37(4):1329-35.
6. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A, Steingrub JS, Garber GE, Helterbrand JD, Ely EW, Fisher CJ Jr; Recombinant human protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) study group. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med.* 2001;344(10):699-709.
7. Beale R, Reinhart K, Brunkhorst FM, Dobb G, Levy M, Martin G, Martin C, Ramsey G, Silva E, Vallet B, Vincent JL, Janes JM, Sarwat S, Williams MD; PROGRESS Advisory Board. Promoting Global Research Excellence in Severe Sepsis (PROGRESS): lessons from an international sepsis registry. *Infection.* 2009;37(3):222-32.
8. Rello J, Rodríguez A, Lisboa T, Gallego M, Lujan M, Wunderink R. PIRO score for community-acquired pneumonia: a new prediction rule for assessment of severity in intensive care unit patients with community-acquired pneumonia. *Crit Care Med.* 2009;37(2):456-62.
9. Bodí M, Rodríguez A, Solé-Violán J, Gilavert MC, Garnacho J, Blanquer J, Jimenez J, de la Torre MV, Sirvent JM, Almirall J, Doblas A, Badía JR, García F, Mendia A, Jordá R, Bobillo F, Vallés J, Broch MJ, Carrasco N, Herranz MA, Rello J; Community-Acquired Pneumonia Intensive Care Units (CAPUCI) Study Investigators. Antibiotic prescription for community-acquired pneumonia in the intensive care unit: impact of adherence to Infectious Diseases Society of America guidelines on survival. *Clin Infect Dis.* 2005;41(12):1709-16.
10. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, Dowell SF, File TM Jr, Musher DM, Niederman MS, Torres A, Whitney CG; Infectious Diseases Society of America; American Thoracic Society, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, Dowell SF, File TM Jr, Musher DM, Niederman MS, Torres A, Whitney CG; Infectious Diseases Society of America; American Thoracic Society. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis.* 2007;44 Suppl 2:S27-72.
11. Lisboa T, Diaz E, Sa-Borges M, Socias A, Sole-Violan J, Rodríguez A, Rello J. The ventilator-associated pneumonia PIRO score: a tool for predicting ICU mortality and health-care resources use in ventilator-associated pneumonia. *Chest.* 2008;134(6):1208-16.
12. Briel M, Bucher HC, Boscacci R, Furrer H. Adjunctive corticosteroids for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with HIV-infection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;3:CD006150. Review.
13. Salluh JI, Bozza PT, Bozza FA. Surviving sepsis campaign: a critical reappraisal. *Shock.* 2008;30 Suppl 1:70-2.