

Sepse: uma visão atual

Sepsis: current aspects

CAROLINE SCHWARTZ HENKIN¹
JULIANO CÉ COELHO¹
MATEUS CHISSINI PAGANELLA¹
RODRIGO MORAIS DE SIQUEIRA¹
FERNANDO SUPARREGUI DIAS²

RESUMO

Objetivos: esta revisão tem por objetivo discutir a epidemiologia, os mecanismos fisiopatológicos, os critérios diagnósticos e o tratamento da sepsse em adultos.

Fonte de dados: a pesquisa foi feita a partir dos descritores sepsse, sepsse grave e choque séptico, através da base de dados PubMed/Medline.

Síntese dos dados: a sepsse resulta de uma complexa interação entre o microorganismo infectante e a resposta imune, pró e anti-inflamatória e pró-coagulante do hospedeiro. A resposta do hospedeiro e as características do organismo infectante são as principais variáveis fisiopatológicas da doença. Seu tratamento sofreu profundas e significativas modificações na última década, principalmente a partir de uma campanha mundial, *Surviving Sepsis Campaign*, onde se estabeleceu uma rotina padrão para o atendimento desses pacientes. As medidas para o manejo da sepsse grave incluem ressuscitação inicial, identificação do agente infeccioso, antibioticoterapia, controle do foco de infecção e suporte hemodinâmico em todos os casos. Corticosteróides, transfusão sanguínea e proteína C ativada devem ser empregados em casos selecionados.

Conclusões: a sepsse é a resposta complexa do hospedeiro à agressão de um patógeno. Seu tratamento baseia-se no controle do foco e no suporte hemodinâmico e das funções orgânicas.

DESCRIPTORES: SEPSE/epidemiologia; SEPSE/diagnóstico; SEPSE/fisiopatologia; SEPSE/terapia; CHOQUE SÉPTICO; SÍNDROME DE RESPOSTA INFLAMATÓRIA SISTÊMICA; CUIDADOS INTENSIVOS; ADULTO.

ABSTRACT

Aims: This review aims to discuss the epidemiology, the pathophysiologic mechanisms, diagnosis criteria and treatment in adult population.

Source of data: A search in PubMed/Medline was made, including sepsis, severe sepsis, and septic shock, as the key words.

Summary of findings: Sepsis results from a complex interaction between the microorganism and the immune, pro and anti-inflammatory response and coagulation activation cascade of the host. The host response and the characteristics of the casual agent are the main pathophysiologic variables of the syndrome. The approach of the sepsis patients has suffered profound changes in the last decade, mainly after the *Surviving Sepsis Campaign*, with the standardization of management of these patients. The recommend treatment for these patients included a vigorous initial resuscitation, identification of the infectious agent, antibiotics, source control and hemodynamic support for all patients. Corticosteroid therapy, transfusion, and recombinant activated protein C should be used in selected cases.

Conclusions: Sepsis is the complex response of the host to the invading microorganism. Its treatment consists in source control, and the support of hemodynamics and organ function.

KEY WORDS: SEPSIS/epidemiology; SEPSIS/diagnosis; SEPSIS/pathophysiology; SEPSIS/therapy; SHOCK, SEPTIC; SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROME; INTENSIVE CARE; ADULT.

¹ Acadêmicos da Faculdade de Medicina da PUCRS.

² Professor da Faculdade de Medicina da PUCRS. Chefe da UTI Geral do Hospital São Lucas da PUCRS.

INTRODUÇÃO

A sepse é uma das doenças mais desafiadoras da medicina. Têm sido dispendidos esforços consideráveis para um melhor entendimento da inflamação sistêmica que caracteriza essa síndrome.¹ Apesar de sua importância e da demanda de recursos, seu reconhecimento muitas vezes ainda não ocorre em tempo hábil, deixando margem para a ocorrência de disfunção de múltiplos órgãos e sistemas. Seu manejo sofreu profundas mudanças na última década, havendo hoje inúmeras orientações com base em evidências advindas de estudos no cenário clínico.²

Esta revisão tem por objetivo discutir a epidemiologia, os mecanismos fisiopatológicos, os critérios diagnósticos e o tratamento da sepse. Para tanto, buscaram-se artigos indexados na base de dados PubMed/Medline, sendo utilizados como descritores as palavras sepse, sepse grave e choque séptico.

EPIDEMIOLOGIA

A sepse é a causa mais comum de admissão em unidades de terapia intensiva (UTI) não coronarianas.³ O número de casos de sepse grave relatada em casos por 100.000 habitantes varia de 38 casos na Finlândia,⁴ 51 casos na Inglaterra, Gales e Irlanda do Norte,⁵ 77 casos na Oceania,⁶ 81 casos nos EUA⁷ a 95 casos na França.⁸

Um estudo prospectivo, observacional, multicêntrico, em 206 UTI da França, que incluiu 3738 pacientes, mostrou incidência de sepse grave e choque séptico de 14,6% e mortalidade de 35% em 30 dias.⁸ Outro estudo europeu multicêntrico, realizado em 198 UTI de 24 países revelou uma incidência de sepse de 37%, com uma mortalidade hospitalar geral de 24,1%. Nos pacientes com sepse grave e choque séptico, a mortalidade foi de 32,2 e 54,1%, respectivamente.⁹

Um estudo estimou a incidência de sepse nos Estados Unidos em 751.000 casos por ano, sendo que a idade relaciona-se diretamente com a incidência e a mortalidade. A incidência aumentou mais de cem vezes com a idade, sendo 0,2/1.000 em crianças e 26,2/1000 em pacientes com idade superior a 85 anos. A mortalidade foi de 10% em crianças e 38% em pacientes com mais de 85 anos, sendo responsável por 9,3% de todos os óbitos nos Estados Unidos em 1995 e resultando em 215.000 mortes, número equivalente à mortalidade por infarto agudo do miocárdio.¹

No Brasil, estudos epidemiológicos sobre sepse são escassos. O estudo BASES (Brazilian Sepsis

Epidemiological Study),¹⁰ desenvolvido em cinco UTI dos estados de São Paulo e Santa Catarina, mostrou uma incidência de sepse, sepse grave e choque séptico de 46,9%, 27,3% e 23%, respectivamente. A mortalidade nestes pacientes foi 33,9%, 46,9% e 52,2%, respectivamente. Posteriormente, um estudo epidemiológico multicêntrico em 75 UTI de todas as regiões do Brasil avaliou a incidência de sepse. Em uma população de 3.128 pacientes, 16,7% apresentaram sepse, com uma mortalidade geral de 46,6%. Quando discriminados em sepse, sepse grave e choque séptico, a incidência foi 19,6%, 29,6% e 50,8% e a mortalidade foi 16,7%, 34,4% e 65,3%, respectivamente.¹¹ Outro estudo realizado na região sul do Brasil em pacientes com choque séptico admitidos em UTI, durante os anos de 2003 e 2004, mostrou incidência de 30% e mortalidade de 66,5%.¹²

Os resultados dos estudos realizados no Brasil apontam para uma mortalidade superior à encontrada em outros países, fato que necessita de uma avaliação mais aprofundada.

FISIOPATOLOGIA

A sepse resulta de uma complexa interação entre o microorganismo infectante e a resposta imune, pró-inflamatória e pró-coagulante do hospedeiro.^{13,14} Por muito tempo pensou-se que a sepse era decorrente de uma superestimulação do sistema imune. Entretanto, alguns estudos mostraram que a frequência de uma resposta inflamatória sistêmica exagerada é menor do que se pensava.¹⁵⁻¹⁸

A resposta do hospedeiro e as características do organismo infectante são as principais variáveis fisiopatológicas da sepse. Dessa maneira ocorre progressão da sepse quando o hospedeiro não consegue conter a infecção primária por resistência à opsonização, à fagocitose, a antibióticos e presença de superantígenos.¹³ A Figura 1 mostra a sequência de eventos implicados na gênese das alterações imunes, inflamatórias e da coagulação na sepse.

RESPOSTA IMUNE E INFLAMATÓRIA

A resposta imune inata é responsável pelo processo inflamatório inicial na sepse. Ela é mediada pelos receptores de reconhecimento padrão, como os receptores Toll-like (TLR) e o CD14, que reconhecem os patógenos ou seus produtos, identificados como PAMPs (padrões moleculares associados a patógenos - *pathogen-associated molecular patterns*).^{19,20}

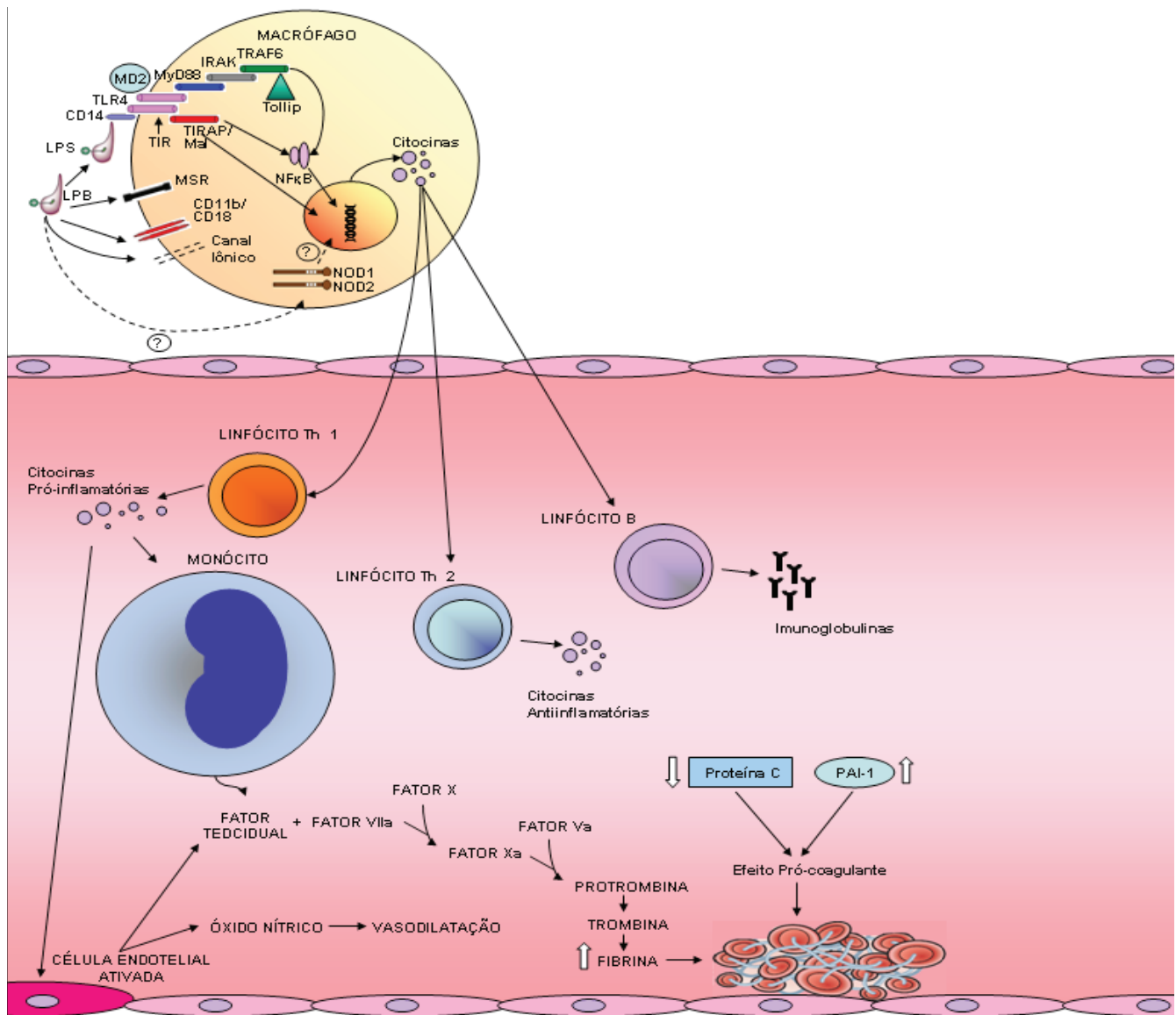


Figura 1 – Mecanismos fisiopatológicos da sepsis.

LBP: LPS binding protein; LPS: lipopolysaccharide; TLR4: toll-like receptor 4; MyD88: myeloid differentiation protein 88; IRAK: IL-1 receptor-associated kinase; TRAF6: TNF receptor association factor; Tollip: toll-interacting protein; TIR: toll/IL-1 receptor homology domain; TIRAP/Mal: TIR domain-containing adapter protein; MSR: macrophage scavenger receptor; NfκB: NFκappabeta; PAI-1: plasminogen activator inhibitor-1.

Os TLR-2 reconhecem os peptideoglicanos das bactérias gram positivas, enquanto os lipopolissacarídeos (LPS) das gram negativas são reconhecidos pelos TLR-4.^{13,21}

O principal mecanismo pelo qual o LPS é reconhecido é pela proteína de ligação ao LPS (LPB – LPS-binding protein) e sinalização através do complexo TLR-4/MD-2. Outras moléculas de superfície celular também percebem o LPS: *macrophage scavenger receptor* (MRS), CD11b/CD18 e canais iônicos.

A sinalização intracelular depende da ligação do domínio citoplasmático do TLR, TIR (*Toll-IL-1 receptor homology domain*), ao IRAK-4 (*IL-1 receptor-associated kinase*), processo facilitado por duas proteínas de adaptação, MyD88 (*myeloid differentiation protein 88*) e TIRAP (*TIR domain-containing adapter protein*) e inibido por uma terceira proteína, Tollip (*Toll-interaction protein*).

As células também podem responder ao LPS por receptores intracelulares conhecidos como proteínas NOD (*nucleotid-binding oligomerization domain*). O mecanismo pelo qual o NOD reconhece o LPS no citosol é desconhecido.²¹

Uma vez ativados, os TLRs desencadeiam uma cascata de eventos intracelulares que culmina com a translocação nuclear do NF-κB, um fator de transcrição que promove a expressão gênica de moléculas pró-inflamatórias, como fator de necrose tumoral alfa (TNF-α) e interleucina-1

beta (IL-1 β) e também citocinas anti-inflamatórias como interleucina 10 (IL-10).²²

O TNF- α e IL-1 β ativam a resposta imune adaptativa que é responsável pela amplificação da imunidade inata. Esta caracteriza-se pela ativação das células B que liberam imunoglobulinas facilitadoras da apresentação de antígenos para as células fagocitárias.¹³ Além disso, as células T helper tipo 1 (Th1) promovem um feedback positivo, secretando citocinas pró-inflamatórias (TNF- α e IL-1 β). Contrabalançando esse mecanismo, as células T helper tipo 2 (Th2) secretam interleucinas anti-inflamatórias (IL-4, IL-10).²³ As citocinas pró-inflamatórias aumentam a expressão de moléculas de adesão em leucócitos e células endoteliais. Embora os neutrófilos ativados destruam microorganismos, eles também causam aumento da permeabilidade vascular, ocasionando edema tecidual. Além disso, as células endoteliais ativadas liberam óxido nítrico, um potente vasodilatador que tem papel fundamental na patogênese do choque séptico.¹³ A ativação dos monócitos e macrófagos e a intensa ação dos mediadores iniciais acarretam a síntese de outras citocinas, como IL-6, IL-8, IL-10 e HMGB1 (*high mobility group protein box 1*), com vários efeitos sinérgicos e antagônicos na resposta inflamatória. A secreção de IL-6 leva à reprogramação da expressão gênica hepática, a chamada “resposta de fase aguda”, caracterizada pela produção de proteínas de fase aguda como a proteína C reativa e a supressão das proteínas negativas de fase aguda, como a albumina.¹⁹

Cascata da coagulação

Além da inflamação, os germes também ativam a cascata da coagulação, com aumento dos fatores pró-coagulantes e redução dos anticoagulantes.^{13,24}

A cascata da coagulação é composta de uma série de reações em cadeia, onde uma vez ativada uma serina protease, a mesma fica disponível para ativar todos os substratos subsequentes. Essas reações ocorrem nas membranas ativadas de fosfolipídeos e em alguns casos são aceleradas pela presença de cofatores, como o fator VIIIa e Va. Para cada resposta pró-coagulante existe uma reação anticoagulante natural.²⁴

A coagulação é iniciada através da expressão do fator tecidual (FT) na superfície das células endoteliais e monócitos, um evento que pode ser desencadeado por produtos bacterianos como endotoxinas e componentes da superfície celular ou por citocinas pró-inflamatórias.²⁵

O LPS estimula as células endoteliais a produzir o FT, o qual na superfície celular ativa o fator VII, resultando no complexo fator VIIa e FT que converte o fator X em Xa. Em conjunto com o fator Va, o fator Xa converte a protrombina em trombina, o que por sua vez resulta na clivagem do fibrinogênio em fibrina. Embora a deposição de fibrina tenha papel importante na homeostasia e na localização de microorganismos, a coagulação intravascular impede a chegada de oxigênio aos tecidos e pode induzir nova lesão inflamatória. Por sua vez, o receptor da trombina ativa o NF κ B, acarretando a transcrição de genes de mediadores inflamatórios e síntese de óxido nítrico.²⁵

Os fatores anticoagulantes endógenos como a proteína C, a proteína S, antitrombina III e o inibidor da via do fator tecidual (TFPI - *Tissue Factor Pathway Inhibitor*) modulam a coagulação, aumentando a fibrinólise e removendo os microtrombos. Na sepse, o LPS e o TNF- α diminuem a síntese de trombomodulina e o receptor endotelial da proteína C, impedindo a ativação da proteína C e aumentando a síntese do inibidor do ativador do plasminogênio 1 (PAI-1), em última instância interrompendo a fibrinólise.¹³

Metabolismo celular e mecanismos de disfunção orgânica

Na sepse ocorrem alterações do metabolismo celular que afetam o metabolismo lipídico, dos carboidratos e proteínas. A oferta inadequada de oxigênio aos tecidos em decorrência da queda do fluxo sanguíneo nos capilares e da redução do débito cardíaco contribui para o aumento do metabolismo anaeróbico e a hiperlactatemia. Entretanto, mesmo na presença de uma oferta adequada de oxigênio, podem ocorrer extração e utilização ineficaz de oxigênio a nível mitocondrial,² levando alguns pesquisadores a especular que haveria uma hibernação celular, tal qual a que ocorre na isquemia miocárdica.¹⁴ Uma das principais consequências da disfunção mitocondrial é a redução na produção de ATP, a qual pode persistir mesmo após a restauração da oferta de substratos, condição conhecida como hipóxia citopática.²⁶

Os mecanismos precisos que levam à disfunção de órgãos na sepse não estão completamente elucidados. Independentemente das alterações na oferta de oxigênio e substratos, as células podem reagir à agressão séptica modificando seu comportamento, função e atividade. Os mecanismos responsáveis pela disfunção orgânica

na sepse podem ser agrupados em sistêmicos e órgão-específicos.²⁷

Entre os mecanismos sistêmicos destacam-se as alterações na função vascular e do metabolismo da glicose.²⁷ A função vascular é afetada pela combinação de inúmeros fatores, como hipovolemia e vasoplegia. Entre os fatores implicados nesse processo estão: produção excessiva de óxido nítrico, ativação dos canais de potássio e alterações nos níveis de hormônios, como o cortisol e a vasopressina.²⁷ A toxicidade aguda provocada por altos níveis de glicemia pode resultar em estresse oxidativo, com grave dano à função mitocondrial, particularmente em células onde sua utilização é dependente de insulina.²⁷

Os mecanismos órgão-específicos ainda estão na área das conjecturas. Por que uma infecção estimula uma resposta inflamatória sistêmica que afeta alguns órgãos e não outros? Alguns sistemas conseguem escapar com relativa facilidade, enquanto outros são comprometidos de modo grave e precocemente.²⁷

O sistema cardiovascular é um dos mais afetados pela resposta que ocorre na sepse grave e no choque séptico. É sabido, desde a década de 80, que na sepse ocorre depressão da função miocárdica, mesmo nos pacientes com débito cardíaco elevado, com recuperação em 7 a 10 dias nos indivíduos que sobrevivem. Essa disfunção miocárdica é consequência de múltiplas alterações celulares, como o efeito das citocinas, óxido nítrico, lisozimas 6 e C, DNA e RNA bacterianos.²⁷⁻²⁹

Os pulmões são envolvidos precocemente no processo inflamatório que ocorre na sepse. A lesão pulmonar aguda caracteriza-se por ativação dos neutrófilos, edema intersticial, perda do surfactante pulmonar e exsudato alveolar rico em fibrina. Estas alterações podem ser agravadas por uma técnica ventilatória inadequada, às custas de altas pressões nas vias aéreas e pela toxicidade do oxigênio. Estudo post-mortem demonstrou que essas alterações são mais acentuadas no lado epitelial da membrana alvéolo-capilar, sendo possíveis causas a apoptose e a necrose celular.²⁷

O cérebro é sensível à presença dos micro-organismos e à inflamação através de diferentes mecanismos. Os pacientes com sepse podem apresentar agitação, confusão mental ou coma. Em estudos de autópsia, vários tipos de lesão cerebral são encontrados, como isquemia, hemorragia ou microabscessos. Como o cérebro modula sua resposta através de três vias aferentes – o eixo

hipotálamo-pituitário-adrenal, o sistema nervoso simpático e a via anti-inflamatória colinérgica – afeta outros órgãos e sistemas através da estimulação neuroendócrina.²⁷

O sistema hepato-esplâncnico pode ser afetado diretamente e, assim como o cérebro e pulmões, pode afetar outros sistemas à distância. Como o sistema porta drena diretamente dentro do fígado, um terço do fluxo sanguíneo que circula vem diretamente da circulação sistêmica, o que lhe confere um papel de destaque na identificação de germes ou seus produtos. O fígado também está implicado na produção de proteínas de fase aguda. Os achados clínicos de disfunção hepática ocorrem tardiamente na sepse e, quando presentes são indicativos de mau prognóstico.²⁷

O rim é particularmente sensível à lesão induzida por citocinas. As citocinas pró-inflamatórias podem ser produzidas pelas células renais mesangiais, tubulares e endoteliais. A produção local de óxido nítrico está aumentada, resultando em aumento do fluxo sanguíneo renal, particularmente na medula. A ativação da cascata da coagulação, com a subsequente deposição de fibrina, também pode estar implicada na disfunção renal induzida pela sepse.²⁷

Imunossupressão no curso da sepse

Tardiamente no curso da sepse, ocorre uma fase de imunossupressão, que pode ser sequela da anergia, linfopenia, hipotermia e infecções nosocomiais. Os linfócitos de pacientes neste estágio da sepse, quando estimulados *in vitro* com LPS, expressam uma quantidade menor de citocinas pró-inflamatórias do que os linfócitos de indivíduos saudáveis.¹³ Além disso, ocorre aumento da apoptose dos linfócitos circulantes e das células dendríticas esplênicas em pacientes que morrem por sepse. Se a apoptose é uma resposta adaptativa aos tecidos lesados, também pode contribuir para a disfunção orgânica e a imunossupressão na sepse, com isso contribuindo para a perpetuação da disfunção orgânica, longo tempo de permanência na UTI e aumento na mortalidade.²

CRITÉRIOS E DEFINIÇÕES

O espectro da resposta inflamatória e da sepse é definido de acordo com os critérios propostos pelo consenso *American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine* (ACCP/SCCM) de 1991 (Figura 2).³⁰

			HIPOTENSÃO (PAM<90)
		DISFUNÇÃO DE ÓRGÃOS	DISFUNÇÃO DE ÓRGÃOS
	FOCO INFECCIOSO – respiratório – abdominal – cutâneo – renal – SNC – culturas	FOCO INFECCIOSO	FOCO INFECCIOSO
SIRS (2 de 4) – temperatura <36°C ou >38°C – FC >90 – FR >20 ou PaCO ₂ <32 – leucócitos: >12000, <4000 ou mais de 10% de bastonados	SIRS	SIRS	SIRS
SIRS	SEPSE	SEPSE GRAVE	CHOQUE SÉPTICO

Figura 2 – Definições de SIRS, SEPSE, SEPSE GRAVE e CHOQUE SÉPTICO.

SIRS: Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica; FC: frequência cardíaca; FR: frequência respiratória; SNC: sistema nervoso central; PAM: pressão arterial média.

A síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS) é definida pela presença de pelo menos duas das seguintes evidências clínicas: temperatura acima de 38°C ou abaixo de 36°C, taquicardia com frequência cardíaca acima de 90 batimentos por minuto, taquipnéia com frequência respiratória acima de 20 movimentos respiratórios por minuto ou hiperventilação com PaCO₂ abaixo de 32 mmHg, leucocitose acima de 12.000/mm³, leucopenia abaixo de 4.000/mm³ ou mais de 10% de formas jovens de neutrófilos.³⁰

A concomitância de dois critérios de SIRS com um foco infeccioso presumido ou evidente confirma o diagnóstico de sepse. A associação de sepse com disfunção orgânica caracteriza sepse grave e a presença de hipotensão induzida pela

sepse ou persistência de alterações da perfusão tecidual após a ressuscitação hemodinâmica adequada é típica de choque séptico.³⁰

O uso dos critérios do consenso ACCP/SCCM de 1991 como elemento diagnóstico de sepse, sepse grave e choque séptico, é criticado por serem pouco específicos, pois durante a internação em UTI, até 93% dos pacientes podem ter pelo menos dois critérios de SIRS.^{31,32} Entretanto, os critérios de SIRS permitem que, com mínimos recursos, seja identificado o paciente com manifestação sistêmica em decorrência da doença crítica e a estratificação da gravidade. Pacientes não infectados com mais de dois critérios de SIRS apresentam uma probabilidade maior de desenvolver sepse grave e choque séptico.³²

TRATAMENTO

O tratamento da sepsis grave e do choque séptico sofreu profundas e significativas modificações na última década, graças às evidências advindas de importantes estudos no cenário clínico.³³⁻⁴⁰ Além disso, o desenvolvimento de uma campanha mundial, chamada *Surviving Sepsis Campaign*, com o objetivo de reduzir a mortalidade em 25% em cinco anos, estabeleceu uma rotina padrão para o atendimento desses pacientes.⁴¹

O aspecto temporal e a ordem das intervenções terapêuticas também passaram a ter um papel vital, com a instituição de condutas para o manejo dos pacientes com sepsis grave e choque séptico, nas primeiras 6 horas e primeiras 24 horas do diagnóstico (Figura 3).^{42,43}

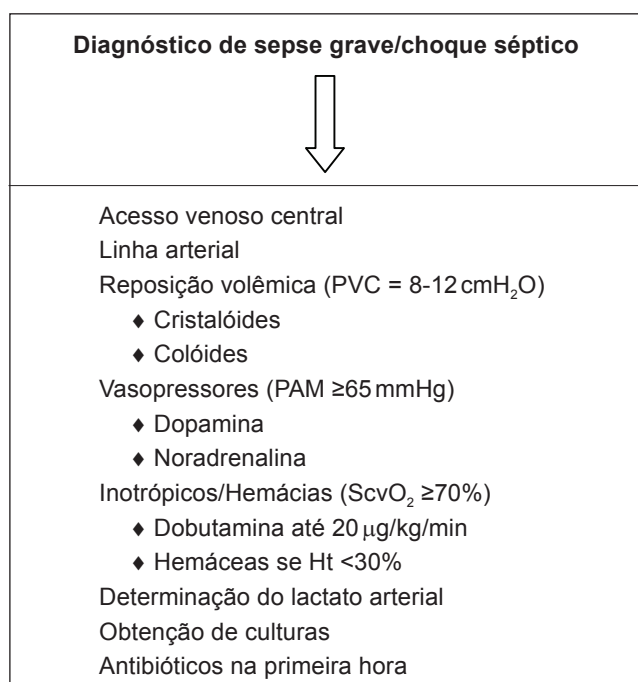


Figura 3 – Protocolo de atendimento da sepsis grave e choque séptico nas primeiras 6 horas.

As medidas para o manejo da sepsis grave incluem ressuscitação inicial, identificação do agente infeccioso, antibioticoterapia, controle do sítio de infecção, reposição volêmica, vasopressores, terapia inotrópica, corticoterapia, proteína C ativada e transfusão sanguínea.⁴¹

As medidas terapêuticas de suporte na sepsis grave são: ventilação mecânica, sedação, analgesia e bloqueio neuromuscular, controle glicêmico, profilaxia de trombose venosa profunda (TVP), profilaxia da úlcera de estresse e terapia de substituição renal.⁴¹

Ressuscitação inicial

A ressuscitação inicial é fundamental para reverter o processo de hipoperfusão tecidual induzido pela sepsis (hipotensão persistente após desafio inicial de volume ou concentração sérica de lactado maior ou igual a 4 mmol/L). Uma vez reconhecida essa situação, o tratamento deve ser iniciado prontamente, independente da disponibilidade de vaga na UTI. Deve-se obter um acesso vascular central e iniciar a infusão de fluidos. O fluido a ser infundido pode ser cristalóide ou colóide, visando atingir nas primeiras 6 horas os objetivos terapêuticos:⁴¹

1. pressão venosa central (PVC): 8-12 mmHg;
2. pressão arterial média: ≥65 mmHg;
3. débito urinário: ≥0,5 ml/kg.h;
4. saturação venosa de oxigênio (SvO₂) central (veia cava superior) ≥70% ou SvO₂ mista ≥65%;

se a SvO₂ não é atingida, deve-se:

5. considerar nova infusão de fluidos;
6. transfusão de concentrado de hemácias para um hematócrito ≥30%; e/ou
7. infusão de dobutamina até 20 µg/kg/min.

Uma PVC na faixa de 12-15 mmHg é recomendada nos pacientes que estejam em ventilação mecânica ou redução da complacência ventricular prévia.⁴¹ Os mecanismos do benefício da terapia precoce dirigida por metas ainda não são conhecidos, sendo a reversão da hipóxia tecidual, a diminuição da inflamação e das alterações da coagulação as possíveis causas.¹³

Identificação do agente infeccioso

Obter culturas antes do início da administração de antibióticos, porém não os atrasando. Devem ser coletadas duas ou mais culturas sanguíneas em acesso vascular periférico distinto, podendo uma coleta ser feita em acesso obtido há menos de 48 horas. Culturas de outros sítios podem ser coletadas conforme indicação clínica.⁴¹

Antibioticoterapia

A antibioticoterapia intravenosa empírica deve ser iniciada o mais precocemente possível, dentro da primeira hora do diagnóstico. Em pacientes com choque séptico, a administração de antibiótico efetivo na primeira hora da hipotensão associa-se com aumento da sobrevida.³⁹ A escolha da antibioticoterapia empírica depende de vários aspectos relacionados ao paciente, como a história de intolerância a drogas, doença subjacente e padrão de susceptibilidade dos germes na

comunidade ou hospital.^{13,41} A terapia antibiótica deverá ser reavaliada diariamente, visando otimizar a atividade, prevenir o desenvolvimento de resistência e reduzir toxicidade e custos.⁴¹ Os desfechos na sepse grave e no choque séptico são piores nos pacientes onde o esquema antibiótico inicial não é efetivo.^{13,39} Com base nessas premissas, a terapia só deverá ser mantida por mais de sete a dez dias em pacientes que apresentem resposta clínica lenta, sítio de infecção não drenável ou deficiências imunológicas.⁴¹

Controle do sítio de infecção

Sempre que possível, a remoção do foco infeccioso deve ser realizada precocemente. Essa conduta inclui drenagem de abscessos e debridamento de tecido necrótico infectado, entre outras. Acessos vasculares potencialmente infectados devem ser prontamente substituídos.⁴¹

Reposição volêmica

Não há evidências que mostrem superioridade de um tipo de fluido, seja colóide natural ou sintético, sobre os cristalóides. A técnica recomendada para a administração de líquidos é o desafio de volume, devendo continuar enquanto houver melhora hemodinâmica. Em um paciente com hipovolemia, deve-se infundir pelo menos 1.000 ml de cristalóide ou 300-500 ml de colóides em 30 minutos.⁴¹

Vasopressores

A pressão arterial média deve ser mantida em ≥ 65 mmHg. Os vasopressores devem ser empregados quando houver um grau de hipotensão que coloque a vida em risco. O fármaco de primeira escolha pode ser tanto a noradrenalina como a dopamina, administradas em um cateter central tão cedo esteja disponível.⁴¹ Entretanto, estudos recentes mostraram resultados conflitantes quanto ao uso de dopamina no choque séptico. A resposta à dopamina como marcador de gravidade do choque séptico foi testada em um grupo de 110 pacientes, mostrando-se um preditor precoce de desfecho favorável naqueles que responderam ao seu uso.⁴⁴ Por outro lado, dados de um grande estudo multicêntrico europeu apontam para uma associação entre mortalidade e o uso de dopamina no choque séptico.⁴⁵ Quando a hipotensão persistir apesar do uso desses medicamentos, deve-se recorrer a fármacos mais potentes como adrenalina, fenilefrina ou vasopressina. O uso de dopamina para proteção renal não é mais recomendado, e

todo o paciente em uso de vasopressor deveria ter uma linha arterial inserida.⁴¹ A terapia combinada de catecolaminas no choque séptico não mostra diferença quando se utiliza noradrenalina em associação à dobutamina versus adrenalina, conforme evidenciado por estudo prospectivo, multicêntrico, randomizado.⁴⁰

Terapia inotrópica

Como a disfunção miocárdica pode estar presente na sepse grave e no choque séptico, a dobutamina está indicada nos casos de elevadas pressões de enchimento e baixo débito cardíaco. Por outro lado, o uso de dobutamina para manter o débito cardíaco em níveis supranormais não é recomendado nesses pacientes.⁴¹

Corticoterapia

O emprego de corticosteróides está justificado somente nos pacientes que já foram ressuscitados com fluídos e apresentaram pobre resposta ao uso de vasopressor, permanecendo em choque. A dose recomendada de hidrocortisona é até 300 mg/dia, divididos em quatro doses. Pacientes com sepse, sem choque, não devem receber corticóides.⁴¹ Embora estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, tenha mostrado benefício com o uso de hidrocortisona 50 mg IV a cada 6 horas associada à fluorocortisona 50 μ g uma vez ao dia, outro estudo multicêntrico, randomizado, controlado por placebo, em pacientes com choque séptico até 72 horas, não mostrou benefício com essa terapia.^{38,46}

Proteína C ativada

Pacientes adultos com disfunção de órgãos induzida pela sepse, que apresentem, através da avaliação clínica, risco elevado de morte, a maioria dos quais com um escore APACHE II ≥ 25 ou disfunção de múltiplos órgãos e sistemas, têm indicação para o uso de proteína C ativada. As contra-indicações para o uso do medicamento devem ser observadas, como, por exemplo, um risco aumentado de sangramento. Em pacientes com baixo risco de morte, com um escore APACHE II abaixo de 20 e disfunção de apenas um órgão, esse fármaco não está indicado.⁴¹

Transfusão sanguínea

Não havendo evidências de hipoperfusão tecidual, nem situações de alta demanda de oxigênio, como isquemia miocárdica, hipoxemia grave, hemorragia aguda, cardiopatia cianótica

ou acidose láctica, a transfusão de concentrado de hemácias deve ser feita quando a taxa de hemoglobina for inferior a 7 g/dl. Embora não exista um nível ótimo para a concentração de hemoglobina em pacientes com sepse, este limite contrasta com o nível de hematócrito de 30% da terapia precoce dirigida por metas do pacote de 6 horas em pacientes com baixos níveis de ScvO₂.⁴¹

Ventilação mecânica

A lesão pulmonar aguda frequentemente complica a sepse, sendo a ventilação mecânica (VM) protetora (uso de volume corrente baixo) um outro importante aspecto da estratégia de tratamento, pois reduz a mortalidade. Volume corrente excessivo e abertura e fechamento repetido dos alvéolos durante a VM causam lesão pulmonar aguda.¹³ Recomenda-se o emprego de volume corrente de 6 ml/kg de peso predito nos pacientes com sepse e que apresentem lesão pulmonar aguda ou síndrome da angústia respiratória aguda. Outra medida de extrema importância é a manutenção da pressão de platô abaixo de 30 cmH₂O. Muitas vezes pode ser necessário permitir uma elevação dos níveis de PaCO₂ (hipercapnia permissiva) para evitar elevações excessivas da pressão de platô e do volume corrente.⁴¹ O nível de PEEP (pressão positiva no final da expiração) deverá ser ajustado de acordo com a recomendação do *Acute Respiratory Distress Syndrome Network (ARDSnet)*,³⁴ com o objetivo de evitar o colapso pulmonar no final na expiração.

Durante o período de VM o paciente deve ser mantido com a cabeceira elevada, visando limitar a aspiração e prevenir o risco de pneumonia associada à ventilação. A partir do momento que o paciente apresentar condições de interromper a VM, um protocolo de desmame deve ser orientado. O paciente pode ser colocado em ventilação espontânea com suplementação de oxigênio em tubo T, CPAP (pressão contínua nas vias aéreas) ou em PSV (pressão de suporte ventilatório) quando preencher os seguintes critérios: estar alerta, hemodinamicamente estável, não apresentar nenhuma nova condição de gravidade e tolerar baixos níveis de PEEP e FiO₂.⁴¹

Sedação, analgesia e bloqueio neuromuscular

Um protocolo de sedação nos pacientes com sepse e em VM é necessário. A adoção desta

medida pode reduzir a duração do tempo de VM e de hospitalização.³⁶ Recomenda-se que a sedação atinja níveis pré-determinados de acordo com escalas, visando manter o paciente confortável. Deve-se proceder a interrupção diária da sedação após 48 horas, permitindo o despertar do paciente e titulando a dose do sedativo, tanto com a administração em *bolus* como com infusão contínua. O uso de bloqueadores neuromusculares deve ser evitado sempre que possível no paciente séptico, devido ao risco de polineuropatia.⁴¹

Controle glicêmico

Os pacientes com sepse que após a estabilização inicial apresentem hiperglicemia devem receber insulina IV, buscando-se manter os níveis sanguíneos de glicose abaixo de 150 mg/dl. Esses pacientes devem receber uma oferta calórica e ter glicemia monitorada a cada uma ou duas horas, até a estabilização.⁴¹

Profilaxia de trombose venosa profunda

Os pacientes com sepse grave devem receber profilaxia para trombose venosa profunda, tanto com heparina não fracionada em baixas doses como com heparina de baixo peso molecular. Havendo contra-indicações para o uso de heparina, os pacientes devem utilizar dispositivos de compressão pneumática dos membros.⁴¹

Profilaxia da úlcera de estresse

A profilaxia da úlcera de estresse deve ser feita com bloqueadores H₂ ou inibidores de bomba de prótons, visando prevenir a hemorragia digestiva. Deve-se considerar o benefício de prevenir a hemorragia digestiva contra o risco de elevar-se o pH do estômago e predispor à pneumonia associada à ventilação.⁴¹

Terapia de substituição renal

Quando necessária, a terapia de substituição renal pode ser feita tanto de modo intermitente como contínuo, pois são equivalentes. A terapia contínua pode facilitar o manejo do balanço de líquidos nos pacientes com sepse grave e instabilidade hemodinâmica.⁴¹

CONCLUSÕES

A sepse é uma síndrome frequente, estando associada a fatores que alteram os mecanismos de defesa do indivíduo. Sua fisiopatologia é complexa

e envolve a imunidade, mecanismos inflamatórios e a cascata da coagulação, culminando com estado de intensa alteração da homeostasia em seus estágios mais avançados. O reconhecimento da sepsis com base nos critérios da Conferência de Consenso ACCP/SCCM possibilitou uma melhor compreensão do seu espectro e a estratificação da gravidade de cada estágio. Por fim, seu tratamento é dirigido à restauração da perfusão tecidual, com medidas que visam restabelecer e manter o estado hemodinâmico, a oxigenação e a função orgânica.

REFERÊNCIAS

- Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*. 2001;29:1303-10.
- O'Brien JM, Naeem AA, Aberegg SK, et al. Sepsis. *Am J Med*. 2007;120:1012-22.
- Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. *JAMA*. 1995; 274:639-44.
- Karlsson S, Varpula M, Ruokonen E, et al. Incidence, treatment, and outcome of severe sepsis in ICU-treated adults in Finland; the Finnsepsis study. *Intensive Care Med*. 2007;33:435-43.
- Padkin A, Goldfrad C, Brady AR, et al. Epidemiology of severe sepsis occurring in the first 24 hrs in intensive care unit in England, Wales, and Northern Ireland. *Crit Care Med*. 2003;31:2332-8.
- Finfer S, Bellomo R, Lipman J, et al. Adult-population incidence of severe sepsis in Australian and New Zealand intensive care units. *Intensive Care Med*. 2004;30:589-96.
- Martin GS, Mannino DM, Eaton S, et al. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med*. 2003;348:1546-54.
- The EPISEPSIS Study Group EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. *Intensive Care Med*. 2004; 30:580-8.
- Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med*. 2006;34:344-53.
- Silva E, Pedro MA, Sogayar ACB, et al. Brazilian Sepsis Epidemiological Study (BASES Study). *Crit Care*. 2004;8:R251-R260.
- Sales Jr JAL, David CM, Hatum R, et al. Sepsis Brasil: estudo epidemiológico da sepsis em unidades de terapia intensiva brasileiras. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2006; 18:9-17.
- Dias FS, Eidt MV, Duquia RP, et al. Clinical factors associated with mortality in septic shock [poster 20]. *Crit Care*. 2007;11(Suppl 3):S9. [4th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine for Latin America; 2007 June 20-23; São Paulo, Brazil]. Disponível em: <http://ccforum.com/content/11/S3/P20>
- Russell JA. Management of sepsis. *N Engl J Med*. 2006; 355:1699-713.
- Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med*. 2003;348:138-50.
- Debets JMH, Kampmeijer R, Van de Linden MPMH, et al. Plasma tumor necrosis factor and mortality in critically ill septic patients. *Crit Care Med*. 1989;17:489-94.
- Oberholzer A, Oberholzer C, Moldawer LL. Cytokine signaling - regulation of the immune response in normal and critically ill states. *Crit Care Med*. 2000;28 (4 Suppl):N3-12.
- JH Pruitt, MB Welborn, PD Edwards, et al. Increased soluble interleukin-1 type II receptor concentrations in postoperative patients and in patients with sepsis syndrome. *Blood*. 1996;87:3282-8.
- Rogy MA, Coyle SM, Oldenburg HS, et al. Persistently elevated soluble tumor necrosis factor receptor and interleukine-1 receptor antagonist levels in critically ill patients. *J Am Coll Surg*. 1994;178:132-8.
- Kortegen A, Hofmann G, Bauer M. Sepsis: current aspects of pathophysiology and implications for diagnosis and treatment. *Eur J Trauma*. 2006;32:3-9.
- Medzhitov R, Janeway Jr. CA. Innate immune recognition and control of adaptive immune responses. *Semin Immunol*. 1998;10:351-3.
- Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. *Nature*. 2002;420:885-91.
- Baldwin Jr. AS. The transcription factor NF- κ B and human disease. *J Clin Invest*. 2001; 107:3-6.
- Abbas AK, Murphy KM, Sher A. Functional diversity of helper T lymphocytes. *Nature*. 1996;383:787-93.
- Aird W. The role of endothelium in severe sepsis and multiple organ dysfunction syndrome. *Blood*. 2003;101:3765-77.
- Marshall JC. Inflammation, coagulopathy, and the pathogenesis of multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care Med*. 2001;29(7 Suppl):S99-106.
- Hubbard WJ, Bland KI, Chaudry IH. The role of the mitochondrion in trauma and shock. *Shock*. 2004;22: 395-402.
- Abraham E, Singer M. Mechanisms of sepsis-induced organ dysfunction. *Crit Care Med*. 2007;35:2408-16.
- Parker MM, Shelhamer JH, Bacharach SL, et al. Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. *Ann Intern Med*. 1984;100:483-90.
- Rabauel C, Mebazaa A. Septic shock: a heart story since the 1960s. *Intensive Care Med*. 2006;32:799-807.
- American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med*. 1992;20: 864-74.
- Vincent JL. Dear SIRS, I'm sorry to say that I don't like you. *Crit Care Med*. 1997; 25:372-4.
- Sprung CL, Sakr Y, Vincent JL, et al. An evaluation of systemic inflammatory response syndrome signs in the Sepsis Occurrence in Acutely ill Patients (SOAP) study. *Intensive Care Med*. 2006;32:421-7.
- Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2001;345:1368-77.
- The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volume for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2000;342:1301-8.

35. 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;344:699-709.
36. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, et al. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med.* 2000;342:1471-7.
37. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2001;345:1359-67.
38. Annane D, Sébille V, Charpentier C, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA.* 2002;288:862-71.
39. Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension prior to initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med.* 2006;34:1589-96.
40. Annane D, Vignon P, Renault A, et al. Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: a randomized trial. *Lancet.* 2007; 370: 676-84.
41. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med.* 2008;36:296-327.
42. Gao F, Melody T, Daniels DF, et al. The impact of compliance with 6-hour and 24-hour sepsis bundles on hospital mortality in patients with severe sepsis: a prospective observational study. *Crit Care.* 2005;9: R764-70.
43. Poulton B. Advances in the management of sepsis: the randomized controlled trials behind the Surviving Sepsis Campaign recommendations. *Int J Antim Agents.* 2006; 27:97-101.
44. Levy B, Dusang B, Annane D, et al. College Interregional des Réanimateurs du Nord-Est. Cardiovascular response to dopamine and early prediction of outcome in septic shock: a prospective multiple-center study. *Crit Care Med.* 2005;33:2172-7.
45. Sakr Y, Reinhart K, Vincent JL, et al. Does dopamine administration in shock influence outcome? Results of the Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients (SOAP) Study. *Crit Care Med.* 2006;34:589-97.
46. Sprung CL, Annane D, Keh D, et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med.* 2008;358:111-24.

Endereço para correspondência:
FERNANDO SUPARREGUI DIAS
Av. Ipiranga 6690, cj. 620
90610-000, Porto Alegre, RS, Brasil
Fone: (51) 3336-0304
E-mail: fersdias@via-rs.net