

## Sepse e choque séptico

Christopher W. Seymour, Derek C. Angus



### INTRODUÇÃO E DEFINIÇÃO

A sepsé é uma doença comum e mortal. Há mais de 2 mil anos, Hipócrates escreveu que a sepsé era caracterizada pelo apodrecimento da carne e pela supuração de feridas. Muitos séculos depois, Galeno descreveu a sepsé como um evento desejável e necessário para a cicatrização de feridas. Após a teoria dos germes ser proposta por Semmelweis, Pasteur e outros, no século XIX, a sepsé foi reinterpretada como uma infecção sistêmica chamada de “envenenamento do sangue”, acreditando-se que fosse causada pela invasão e disseminação de patógenos pela corrente sanguínea do hospedeiro. Porém, a teoria dos germes não explicou por completo a sepsé: muitos pacientes sépticos morreram apesar da remoção bem-sucedida do patógeno causador. Em 1992, Bone e colaboradores propuseram que o hospedeiro, e não o germe, era responsável pela patogênese da sepsé. Especificamente, eles definiram a sepsé como uma resposta inflamatória sistêmica à infecção. Ainda assim, a sepsé surgia em resposta a muitos patógenos diferentes, e a septicemia não era nem uma condição necessária nem um termo útil. Assim, esses investigadores propuseram que o termo *sepsé grave* fosse usado para descrever casos em que a sepsé fosse complicada por disfunção orgânica aguda, com o termo *choque séptico* usado para um subgrupo de casos de sepsé complicados por hipotensão e anormalidades da perfusão apesar de ressuscitação volêmica adequada.

Nos últimos 20 anos, as pesquisas revelaram que muitos pacientes desenvolvem disfunção orgânica aguda em resposta à infecção, mas sem um excesso inflamatório mensurável (i.e., sem a síndrome de resposta inflamatória sistêmica [SIRS, de *systemic inflammatory response syndrome*]). De fato, respostas pró e anti-inflamatórias estão presentes junto com alterações significativas em outras vias. Para esclarecer a terminologia e refletir a compreensão atual da biopatologia da sepsé, em 2016 a Sepsis Definitions Task Force propôs as Third International Consensus Definitions especificando que a *sepsé* é uma resposta desregulada do hospedeiro à infecção, levando à disfunção orgânica aguda. Essa definição diferencia a sepsé da infecção não complicada que não leva a disfunção orgânica, evolução ruim ou morte. À luz da ampla variação nas maneiras de identificar o choque séptico em ambientes clínicos, de

pesquisa ou de vigilância, as Third International Consensus Definitions ainda especificaram que o *choque séptico* fosse definido como um subgrupo de casos de sepse em que as anormalidades circulatórias e celulares/metabólicas subjacentes sejam suficientemente profundas para aumentar substancialmente o risco de mortalidade.

Para auxiliar os médicos na identificação da sepse e do choque séptico à beira do leito, os novos critérios clínicos “Sepsis-3” para a sepse incluem (1) suspeita de infecção e (2) disfunção orgânica aguda, definida como um aumento de dois ou mais pontos em relação ao basal (quando conhecido) no escore da avaliação sequencial (ou relacionada à sepse) de falência orgânica (SOFA, de *Sequential Organ Failure Assessment*) (**Tab. 297-1**). Os critérios para choque séptico incluem sepse mais a necessidade de tratamento vasopressor para elevar a pressão arterial média  $\geq 65$  mmHg, com uma concentração sérica de lactato  $> 2,0$  mmol/L apesar de ressuscitação volêmica adequada.

**TABELA 297-1 ■ Definições e critérios para sepse e choque séptico**

Condição	Definição	Manifestações clínicas comuns	Crítérios em 1991/2003 (“SEPSIS-1”/“SEPSIS-2”)	Crítérios em 2016 (“SEPSIS-3”)
Sepse	Uma disfunção orgânica potencialmente fatal causada por uma resposta desregulada do hospedeiro à infecção	Inclui sinais de infecção com disfunção orgânica e alteração do estado mental; taquipneia; hipotensão; disfunção hepática, renal ou hematológica	Infecção suspeita (ou documentada) mais $\geq 2$ critérios para a síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SIRS) <sup>a</sup>	Infecção suspeita (ou documentada) e um aumento agudo de $\geq 2$ pontos na avaliação de falência orgânica relacionada à sepse (SOFA) <sup>b</sup>
Choque séptico	Um subgrupo da sepse em que as anormalidades circulatórias e celulares/metabólicas subjacentes levam a aumento substancial no risco de mortalidade	Sinais de infecção, incluindo alteração do estado mental, oligúria, extremidades frias, hiperlactemia	Infecção suspeita (ou documentada) mais hipotensão arterial persistente (pressão arterial sistólica $< 90$ mmHg; pressão arterial média $< 60$ mmHg; ou alteração na sistólica de $> 40$ mmHg em relação ao basal)	Infecção suspeita (ou documentada) mais terapia vasopressora necessária para manter a pressão arterial média em $\geq 65$ mmHg; lactato sérico $> 2,0$ mmol/L apesar de ressuscitação volêmica adequada

<sup>a</sup>Os critérios para SIRS incluem 1 ponto para cada um dos seguintes (variação do escore, 0-4): febre  $> 38^{\circ}\text{C}$  ou  $< 36^{\circ}\text{C}$ ; taquipneia com  $> 20$  respirações por minuto; taquicardia com frequência cardíaca  $> 90$  batimentos por minuto; leucocitose com contagem de leucócitos  $> 12.000/\mu\text{L}$ ; leucopenia ( $< 4.000/\mu\text{L}$ ) ou  $> 10\%$  de bastões. <sup>b</sup>O escore SOFA é uma medida de 24 pontos de disfunção orgânica que utiliza seis sistemas orgânicos (renal, cardiovascular, pulmonar, hepático, neurológico, hematológico), na qual 0 a 4 pontos são atribuídos a cada sistema orgânico.

## ETIOLOGIA

A sepse pode surgir a partir de infecções adquiridas na comunidade ou no hospital. Entre essas infecções, a pneumonia é a fonte mais comum, sendo responsável por cerca da metade dos casos; as próximas infecções mais comuns são as intra-abdominais e as urogenitais. As hemoculturas normalmente são positivas em apenas um terço dos casos, enquanto muitos casos têm culturas negativas em todos os sítios. *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pneumoniae*

são os Gram-positivos isolados mais comuns, enquanto *Escherichia coli*, espécies de *Klebsiella* e *Pseudomonas aeruginosa* são os Gram-negativos isolados mais comuns. Nos últimos anos, as infecções por Gram-positivos foram relatadas com maior frequência que as por Gram-negativos, ainda que um estudo de prevalência pontual em 75 países com 14 mil pacientes em unidades de terapia intensiva (UTIs) tenha descoberto que 62% dos isolados positivos eram de bactérias Gram-negativas, 47% eram de bactérias Gram-positivas e 19% eram de fungos.

Os muitos fatores de risco para a sepse estão relacionados com a predisposição para o desenvolvimento de infecção e, após o desenvolvimento da infecção, com a probabilidade de desenvolver disfunção orgânica aguda. Os fatores de risco comuns para um risco aumentado de infecção incluem doenças crônicas (p. ex., infecção por HIV, doença pulmonar obstrutiva crônica, câncer) e imunossupressão. Os fatores de risco para a progressão de infecção para disfunção orgânica são menos compreendidos, mas podem incluir o estado de saúde subjacente, a função orgânica preexistente e o momento de início do tratamento. Idade, sexo e raça/etnia influenciam a incidência de sepse, que é maior nos extremos de idade, maior em homens do que em mulheres e maior em negros do que em brancos. As diferenças no risco de sepse por raça não são completamente explicadas por fatores socioeconômicos ou acesso aos cuidados, aumentando a possibilidade de que outros fatores, como diferenças genéticas na suscetibilidade à infecção ou na expressão de proteínas fundamentais para a resposta do hospedeiro, possam ser importantes.

## **EPIDEMIOLOGIA**

As incidências de sepse e choque séptico dependem de como se definem disfunção orgânica aguda e infecção, além de quais fontes de dados são estudadas. Estimativas distintas são geradas a partir de dados administrativos, coortes prospectivas com identificação manual de casos e grandes bancos de dados de prontuários eletrônicos. A disfunção orgânica costuma ser definida pela necessidade de terapia de suporte; nesses casos, os estudos epidemiológicos contabilizam a incidência de casos “tratados” e não a real. Nos Estados Unidos, recentes estudos de coorte usando dados administrativos sugerem que pelo menos 2 milhões de casos de sepse ocorram anualmente. O choque está presente em cerca de 30% dos casos, resultando em um número estimado de 230 mil casos em uma revisão sistemática recente. Uma análise dos dados (clínicos e administrativos) de 300 hospitais no United Healthcare Consortium estimou que

o choque séptico ocorria em 19 a cada 1.000 consultas de pacientes hospitalizados. As incidências de sepse e choque séptico também são relatadas como crescentes (conforme os códigos de diagnóstico e procedimentos CID9-MC), com um aumento de quase 50% na última década. Porém, a estabilidade de marcadores clínicos objetivos (p. ex., provisão de suporte de órgãos, detecção de bacteremia) ao longo desse período em um estudo de validação em dois centros sugere que as novas regras de codificação CID9, a confusão semântica (p. ex., *septicemia* vs. *sepse grave*), o aumento da capacidade de oferecer cuidados intensivos e o aumento da busca de casos confundem a interpretação de tendências seriadas. Estudos de outros países de renda alta relatam taxas de sepse na UTI semelhantes às dos Estados Unidos.



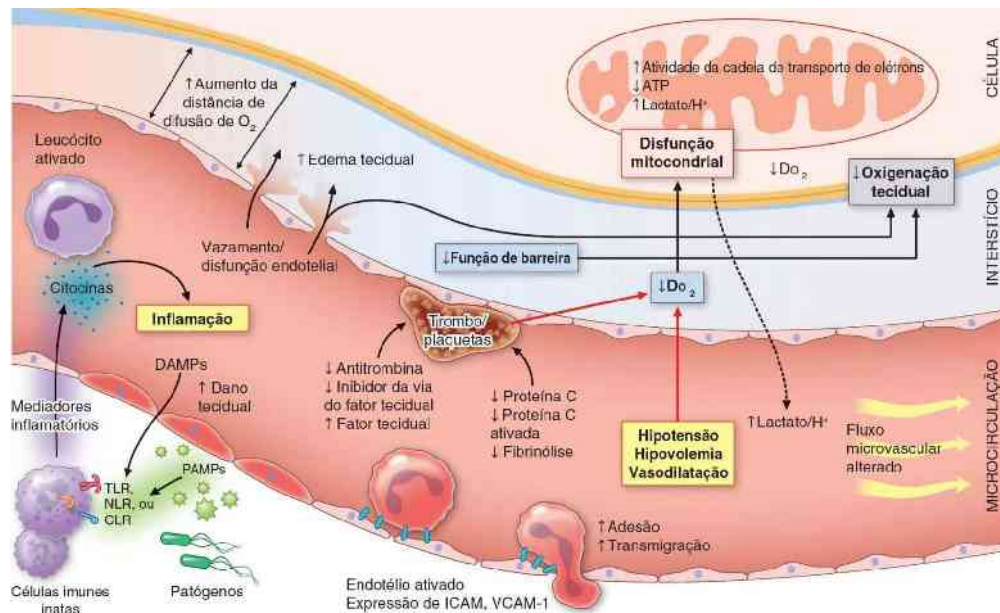
Embora os dados demonstrem que a sepse é um problema de saúde pública significativo nos países de renda alta, seu impacto nas populações de países de rendas baixa e média é provavelmente ainda mais substancial devido à maior incidência de doenças infecciosas e à alta prevalência de HIV em algumas regiões do mundo em desenvolvimento. Embora haja menos estudos de alta qualidade sobre sepse nesses países, os dados disponíveis sustentam a sepse como um importante problema de saúde pública. Por exemplo, um estudo de uma coorte na Uganda rural encontrou uma incidência de sepse confirmada em laboratório dez vezes maior que as estimativas globais de incidência de sepse; como apenas uma minoria dos pacientes com sepse desenvolve bacteremia, a incidência de sepse na coorte era provavelmente ainda maior. As taxas de fatalidade dos casos em países de rendas média e baixa também são maiores que aquelas de países de renda alta, como mostrado por duas coortes observacionais no Brasil com taxas de mortalidade > 40%.

## **PATOGÊNESE**

Por muitos anos, as características clínicas da sepse eram consideradas o resultado de uma resposta inflamatória excessiva do hospedeiro (SIRS). Mais recentemente, ficou aparente que a infecção desencadeia uma resposta do hospedeiro que é muito mais complexa, variável e prolongada do que previamente imaginado. A resposta específica de cada paciente depende do patógeno (carga e virulência) e do hospedeiro (composição genética e comorbidade), com respostas diferentes em nível local e sistêmico. A resposta do hospedeiro evolui ao longo do tempo com a evolução clínica do paciente. Em geral, as reações pró-inflamatórias (dirigidas para a eliminação dos patógenos) são responsáveis pelo dano tecidual “colateral” na sepse, enquanto as respostas

anti-inflamatórias estão implicadas na maior suscetibilidade a infecções secundárias que ocorre mais tarde na evolução da doença. Esses mecanismos podem ser classificados como um intercâmbio entre dois “custos do condicionamento” (*fitness costs*): dano direto aos órgãos pelo patógeno e dano aos órgãos oriundo da resposta imune do hospedeiro. A capacidade do hospedeiro de resistir e tolerar a lesão direta e imunopatológica determina se uma infecção não complicada irá se tornar uma sepse.

**Início da inflamação** Ao longo da última década, nosso conhecimento sobre reconhecimento de patógenos aumentou tremendamente. Os patógenos ativam as células imunes por meio de uma interação com os receptores de reconhecimento de padrões (**Fig. 297-1**), dos quais quatro classes principais são proeminentes: receptores semelhantes ao Toll (TLRs, de *Toll-like receptors*), receptores tipo RIG-I, receptores de lectina tipo C e receptores tipo NOD; a atividade do último grupo ocorre parcialmente em complexos proteicos chamados *inflamassomos*. O reconhecimento de estruturas conservadas nas espécies bacterianas – os chamados padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs, de *pathogen-associated molecular patterns*) – por todos esses receptores resulta na sobreexpressão da transcrição de genes inflamatórios e na iniciação da imunidade inata. Um PAMP comum é a parte de lipídeo A de lipopolissacarídeo (LPS ou endotoxina), a qual se liga à proteína de ligação do LPS na superfície de monócitos, macrófagos e neutrófilos. O LPS é transferido para e sinaliza a via TLR4 para produzir e liberar citocinas como o fator de necrose tumoral que amplifica o sinal e alerta outras células e tecidos. Já foram identificados até 10 TLRs em seres humanos.



**FIGURA 297-1 Mecanismos selecionados implicados na patogênese da disfunção orgânica e celular induzida pela sepse.** A resposta do hospedeiro à sepse envolve múltiplos mecanismos que levam à diminuição do transporte de oxigênio ( $DO_2$ ) em nível tecidual. A duração, a extensão e a direção dessas interações são modificadas pelo órgão ameaçado, por fatores do hospedeiro (p. ex., idade, características genéticas, medicamentos) e por fatores do patógeno (p. ex., carga e virulência microbiana). A resposta inflamatória é normalmente iniciada por uma interação entre padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) expressos por patógenos e receptores de reconhecimento de padrões expressos por células imunes inatas na superfície celular (receptores semelhantes ao Toll [TLRs] e receptores de lectina tipo C [CLRs]), no endossoma (TLRs) ou no citoplasma (receptores tipo gene induzível pelo ácido retinoico 1 e receptores tipo domínio de oligomerização de ligação a nucleotídeos [NLRs]). O dano tecidual resultante e a morte celular necrótica levam à liberação de padrões moleculares associados à lesão (DAMPs), como ácido úrico, proteína do grupo de alta mobilidade B1, proteínas S100, bem como histonas, DNA e RNA extracelulares. Essas moléculas promovem a ativação de leucócitos, levando a maior disfunção endotelial; expressão de molécula de adesão intercelular (ICAM) e molécula de adesão celular vascular 1 (VCAM-1) no endotélio ativado; ativação da coagulação; e ativação do complemento. Essa cascata é composta ainda por alterações macrovasculares como vasodilatação e hipotensão, que são exacerbadas por hipovolemia intravascular relativa e maior edema do tecido por vazamento endotelial. Alterações subsequentes na bioenergética celular levam a maior glicólise (p. ex., produção de lactato), lesão mitocondrial, liberação de espécies reativas do oxigênio e maior disfunção orgânica.

Ao mesmo tempo, esses receptores também percebem moléculas endógenas liberadas de células lesadas – os chamados padrões moleculares associados à lesão (DAMPs, de *damage-associated molecular patterns*), como proteína do grupo de alta mobilidade B1, proteínas S100, bem como histonas, DNA e RNA extracelulares. A liberação de DAMPs durante lesões estéreis, como aquelas que ocorrem durante o trauma, levaram ao conceito de que a patogênese da falência múltipla de órgãos possa ser semelhante na sepse e em doenças graves não infecciosas. Além da ativação de citocinas pró-inflamatórias, as respostas



inflamatórias implicadas na patogênese da sepse também ativam o sistema do complemento, o fator de ativação plaquetária, os metabólitos do ácido araquidônico e o óxido nítrico.

**Anormalidades da coagulação** A sepse é comumente associada com distúrbios da coagulação e frequentemente leva à coagulação intravascular disseminada. Acredita-se que as anormalidades da coagulação isolem os microrganismos invasores ou impeçam a disseminação da infecção e da inflamação para outros tecidos e órgãos. A deposição excessiva de fibrina é causada pela coagulação via fator tecidual, uma glicoproteína transmembrana expressa por vários tipos celulares; pelo comprometimento de mecanismos anticoagulantes, incluindo o sistema da proteína C e a antitrombina; e pelo comprometimento da remoção de fibrina por depressão do sistema fibrinolítico. Proteases de coagulação (e outras) aumentam ainda mais a inflamação via receptores ativados pela protease. Em infecções com predomínio endotelial (p. ex., meningococemia), esses mecanismos podem ser comuns e mortais.

**Disfunção orgânica** Embora os mecanismos por trás da falência orgânica na sepse sejam apenas parcialmente conhecidos, o comprometimento da oxigenação tecidual tem um papel-chave. Vários fatores contribuem para o transporte reduzido de oxigênio na sepse e no choque séptico, incluindo hipotensão, redução da deformabilidade das hemácias e trombose microvascular. A inflamação pode causar disfunção do endotélio vascular, acompanhada de morte celular e perda de integridade da barreira, levando a edema subcutâneo e de cavidades corporais. Uma liberação excessiva e não controlada de óxido nítrico provoca colapso vasomotor, abertura de *shunts* arteriovenosos e desvio patológico do sangue oxigenado para longe de tecidos suscetíveis. Além disso, a lesão mitocondrial devido ao estresse oxidativo e a outros mecanismos prejudica a utilização celular de oxigênio. O alentecimento do metabolismo oxidativo, em paralelo com o comprometimento do transporte de oxigênio, reduz a extração celular de  $O_2$ . Ainda assim, há necessidade de energia (i.e., ATP) para sustentar a função celular basal vital, a qual deriva da glicólise e da fermentação e, dessa forma, gera  $H^+$  e lactato. Com a agressão intensa e continuada, os níveis de ATP caem abaixo de um limiar crítico, surge a falência bioenergética, há liberação de espécies reativas tóxicas do oxigênio, e a apoptose leva a morte celular irreversível e falência orgânica. As reais alterações morfológicas na falência orgânica induzida pela sepse também são complexas. Em geral, órgãos como os

pulmões sofrem extensas alterações microscópicas, enquanto outros órgãos podem sofrer menos alterações histológicas. De fato, alguns órgãos (p. ex., rins) podem não apresentar lesão estrutural significativa, embora ainda tenham alterações significativas nas células tubulares, prejudicando sua função.

**Mecanismos anti-inflamatórios** O sistema imune abriga mecanismos humorais, celulares e neurais que podem exacerbar os potenciais efeitos prejudiciais da resposta pró-inflamatória. Os fagócitos podem mudar para um fenótipo anti-inflamatório que promove o reparo tecidual, enquanto as células T reguladoras e as células supressoras mieloides derivadas reduzem ainda mais a inflamação. O chamado reflexo neuroinflamatório também pode contribuir: informações sensitivas são levadas pelo nervo vago aferente até o tronco encefálico, a partir do qual o nervo vago eferente ativa o nervo esplênico no plexo celíaco, com consequente liberação de norepinefrina no baço e secreção de acetilcolina por um subgrupo de células T CD4+. A liberação de acetilcolina visa a receptores colinérgicos  $\alpha 7$  em macrófagos, reduzindo a liberação de citocinas pró-inflamatórias. A ruptura desse sistema neural por vagotomia deixa os animais mais vulneráveis ao choque por endotoxinas, enquanto a estimulação do nervo vago eferente ou de receptores colinérgicos  $\alpha 7$  atenua a inflamação sistêmica na sepse experimental.

**Supressão imune** Os pacientes que sobrevivem à sepse inicial, mas permanecem dependentes de terapia intensiva, ocasionalmente demonstram evidências de um sistema imune suprimido. Esses pacientes podem ter focos de infecção persistente apesar da terapia antimicrobiana ou experimentar a reativação de vírus latentes. Múltiplas investigações documentaram responsividade reduzida dos leucócitos sanguíneos a patógenos em pacientes com sepse; esses achados foram recentemente corroborados por estudos *post mortem* que revelaram um importante comprometimento funcional de esplenócitos coletados de pacientes de UTI que morreram de sepse. A supressão imune foi evidente nos pulmões e no baço; em ambos os órgãos, a expressão de ligantes para receptores inibitórios de células T nas células parenquimatosas estava aumentada. O aumento de morte celular apoptótica, especialmente de células B, células T CD4+ e células dendríticas foliculares, tem sido implicado na supressão imune e na morte associadas à sepse. Em uma coorte de > 1.000 internações em UTI por sepse, ocorreram infecções secundárias em 14% dos pacientes, e a resposta genômica associada no momento da infecção foi consistente com supressão imune,



incluindo comprometimento da glicólise e gliconeogênese celular. As infecções secundárias mais comuns incluíram infecção da corrente sanguínea relacionada a cateter, infecção associada à ventilação mecânica e infecção abdominal. O que ainda não está compreendido é a maneira ideal de identificar aqueles pacientes com sepse que apresentam fenótipo hiperinflamado em vez de imunossuprimido. Da mesma forma, não se sabe se o sistema imune disfuncional está levando a disfunção orgânica e infecções secundárias ou se o próprio sistema imune é apenas mais um órgão disfuncional.

## ABORDAGEM AO PACIENTE

### Sepse e choque séptico

À beira do leito, um médico começa perguntando: “Este paciente está séptico?”. Os critérios de consenso para sepse e choque séptico concordam em elementos diagnósticos centrais, incluindo infecção suspeita ou documentada acompanhada por disfunção orgânica aguda e potencialmente fatal. Se a infecção for documentada, o médico deve determinar a causa e a gravidade da disfunção orgânica, geralmente perguntando: “O que acabou de acontecer?”. A infecção grave pode ser evidente, mas costuma ser difícil de reconhecer. Muitos biomarcadores e diagnósticos moleculares específicos de infecções estão sendo estudados para ajudar a diferenciar a inflamação estéril da infecção, mas essas ferramentas não são comumente usadas. A perspicácia clínica ainda é crucial para o diagnóstico da infecção. Depois disso, as manifestações fisiológicas primárias de disfunção orgânica podem ser avaliadas rapidamente à beira do leito com um modelo de seis órgãos, gerando o escore SOFA. Deve-se prestar atenção especificamente à presença ou ausência de choque, que constitui uma emergência médica. As manifestações gerais do choque incluem hipotensão arterial com evidências de hipoperfusão tecidual (p. ex., oligúria, alteração do estado mental, má perfusão periférica ou hiperlactemia).

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas específicas da sepse são muito variáveis, dependendo do sítio inicial da infecção, do patógeno causador, do padrão de disfunção orgânica aguda, da saúde subjacente do paciente e do atraso até o início do tratamento. Os sinais de infecção e disfunção orgânica podem ser sutis. As

diretrizes clínicas fornecem uma longa lista de potenciais sinais de alerta para a sepse incipiente (**Tab. 297-1**). Após o estabelecimento da sepse e a infecção causadora ser considerada controlada, a temperatura e a contagem de leucócitos costumam retornar ao normal. Porém, a disfunção orgânica geralmente persiste.

**Falência cardiorrespiratória** Dois dos sistemas orgânicos mais comumente afetados na sepse são os sistemas respiratório e cardiovascular. O comprometimento respiratório classicamente se manifesta com síndrome da angústia respiratória aguda (SARA), definida como hipoxemia e infiltrados bilaterais de origem não cardíaca que surgem dentro de 7 dias da suspeita da infecção. A SARA pode ser classificada pelos critérios de Berlim como leve ( $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ , 201 a 300 mmHg), moderada (101 a 200 mmHg) ou grave ( $\leq 100$  mmHg). Um diagnóstico diferencial comum é o edema hidrostático secundário a insuficiência cardíaca ou sobrecarga de volume. Embora tradicionalmente identificada pela elevação da pressão de oclusão da artéria pulmonar, medida por cateter de artéria pulmonar ( $> 18$  mmHg), a insuficiência cardíaca pode ser objetivamente avaliada com base no julgamento clínico ou na ecocardiografia focada.

O comprometimento cardiovascular geralmente se apresenta como hipotensão. A causa pode ser hipovolemia franca; má distribuição do fluxo sanguíneo e do volume intravascular devido a vazamento capilar difuso; redução da resistência vascular sistêmica; ou depressão da função miocárdica. Após a expansão adequada de volume, a hipotensão frequentemente persiste, necessitando do uso de vasopressores. No choque inicial, quando o estado volêmico está reduzido, a resistência vascular sistêmica pode estar bastante elevada com o débito cardíaco baixo; após a repleção de volume, porém, esse quadro pode mudar rapidamente para resistência vascular sistêmica baixa e débito cardíaco elevado.

**Lesão renal** A lesão renal aguda (LRA) é documentada em  $> 50\%$  dos pacientes sépticos, aumentando o risco de morte hospitalar em 6 a 8 vezes. A LRA se manifesta como oligúria, azotemia e níveis crescentes de creatinina sérica, frequentemente havendo necessidade de diálise. Os mecanismos da LRA induzida por sepse não são completamente conhecidos. A LRA pode ocorrer em até 25% dos pacientes na ausência de hipotensão franca. A abordagem mecanística atual sugere que uma combinação de inflamação, anormalidades difusas no fluxo sanguíneo da microcirculação e respostas bioenergéticas

celulares à lesão contribuem para a LRA induzida por sepse além de apenas a isquemia orgânica.

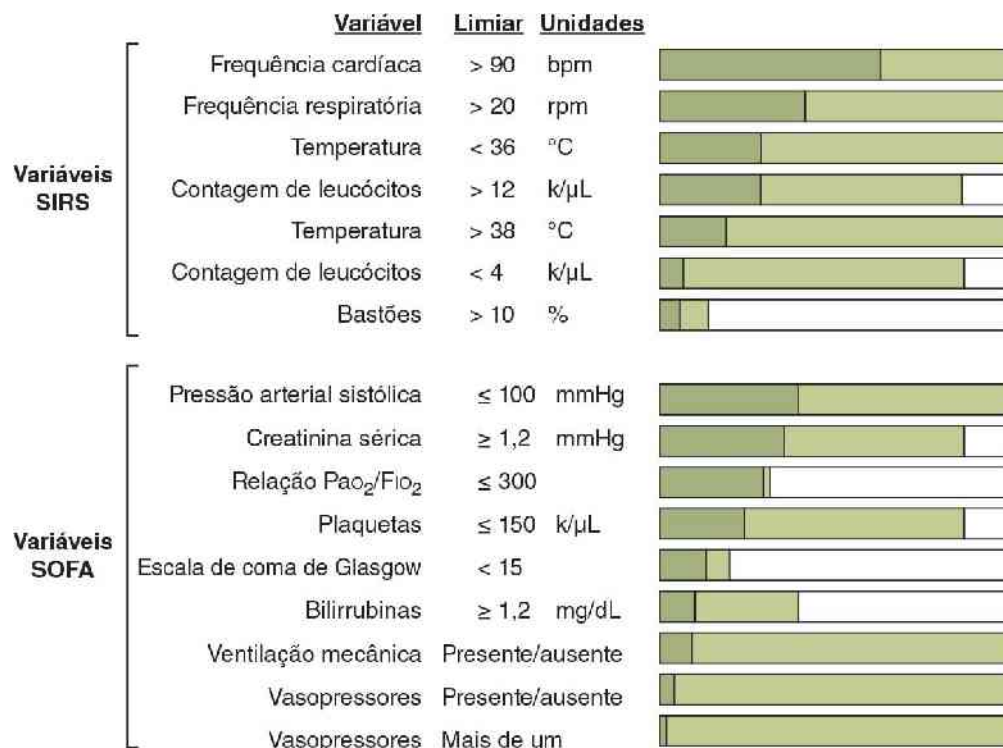
**Complicações neurológicas** A disfunção típica do sistema nervoso central se apresenta como coma ou *delirium*. Os exames de imagem geralmente não mostram lesões focais, e os achados do eletrencefalograma costumam ser consistentes com a encefalopatia não focal. O *delirium* associado à sepse é considerado uma disfunção cerebral difusa causada pela resposta inflamatória à infecção sem evidências de uma infecção primária do sistema nervoso central. As diretrizes de consenso recomendam o rastreamento do *delirium* com ferramentas válidas e confiáveis, como o Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU) e a Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC). A polineuropatia e a miopatia da doença crítica também são comuns, especialmente em pacientes com um curso prolongado. Para os sobreviventes da sepse, as complicações neurológicas podem ser graves. Em uma coorte prospectiva nacional (Estados Unidos) representativa de > 1.000 pacientes idosos com sepse grave, o comprometimento cognitivo moderado a grave aumentou em 10,6% entre os pacientes que sobreviveram à sepse grave (razão de chances, 3,34; intervalo de confiança [IC] de 95%, 1,53-7,25) em relação aos sobreviventes de hospitalizações sem sepse. Muitas dessas limitações persistiram por até 8 anos.

**Manifestações adicionais** Muitas outras anormalidades ocorrem na sepse, incluindo íleo, elevação dos níveis de aminotransferases, alteração do controle glicêmico, trombocitopenia e coagulação intravascular disseminada, disfunção suprarrenal e síndrome do eutireóideo doente. A disfunção suprarrenal na sepse é amplamente estudada e acredita-se que esteja relacionada mais com a disfunção reversível do eixo hipotálamo-hipófise ou com a resistência tecidual aos glicocorticoides do que com o dano direto às glândulas suprarrenais. O diagnóstico é difícil de estabelecer. Recentes diretrizes para a prática clínica não recomendam o uso do teste de estimulação com hormônio adrenocorticotrófico nem a determinação do nível plasmático de cortisol para a detecção de insuficiência relativa de glicocorticoides.

## DIAGNÓSTICO

**Achados laboratoriais e fisiológicos** Várias alterações laboratoriais e fisiológicas são encontradas em pacientes com infecção suspeita sob risco de

seps. Em uma coorte de prontuários eletrônicos de 12 hospitais com > 70 mil consultas (**Fig. 297-2**), apenas taquicardia (frequência cardíaca > 90 batimentos por minuto) estava presente em > 50% das consultas; as anormalidades concomitantes mais comuns foram taquipneia (frequência respiratória > 20 respirações por minuto), hipotensão (pressão arterial sistólica  $\leq 100$  mmHg) e hipoxia ( $\text{Sao}_2 \leq 90\%$ ). A leucocitose (contagem de leucócitos > 12.000/ $\mu\text{L}$ ) estava presente em menos de um terço dos pacientes, e a leucopenia (contagem de leucócitos < 4.000/ $\mu\text{L}$ ) em menos de 5%. Notavelmente, muitas características que podem identificar a disfunção orgânica aguda, como a contagem de plaquetas, a bilirrubina total ou o nível sérico de lactato, são medidas em apenas uma minoria das consultas de pacientes de risco. Quando medida, a acidose metabólica com *anion gap* pode ser detectada, pois ocorre fadiga da musculatura respiratória na insuficiência respiratória associada à seps. Outros achados menos comuns incluem hipoalbuminemia, elevação de troponinas, hipoglicemia e hipofibrinogenemia.



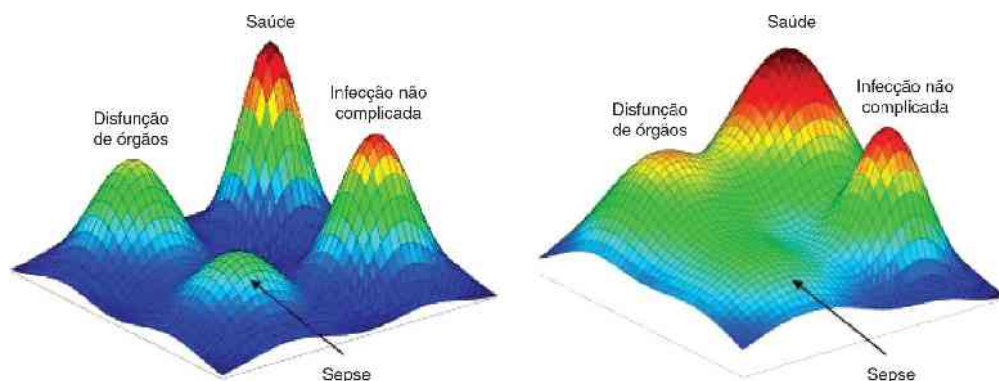
**FIGURA 297-2** Distribuição de variáveis de síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SIRS) e avaliação sequencial de falência orgânica (SOFA) entre pacientes infectados sob risco de seps, conforme documentado no prontuário eletrônico. As barras em verde-escuro representam a proporção de pacientes com achados anormais; as barras em verde-claro, a proporção com achados normais; e as barras em branco, a proporção com falta de dados. bpm, batimentos por minuto; rpm, respirações por minuto (Adaptada de CW Seymour et al: Assessment of clinical criteria for sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock [Sepsis-3]. JAMA 315:762, 2016.)

**Critérios diagnósticos** Não há um teste específico para sepse, nem um método padrão-ouro para determinar se um paciente está séptico. De fato, a definição de sepse pode ser escrita como uma afirmação lógica:

$$\text{sepse} = f(\text{ameaça à vida} \mid \text{disfunção orgânica} \mid \text{resposta desregulada do hospedeiro} \mid \text{infecção}),$$

em que a sepse é a variável dependente, a qual, por sua vez, é uma função de quatro variáveis independentes ligadas em uma via causal, com – da esquerda para a direita – uma condição em relação à outra. Pode haver incertezas sobre se cada variável existe, se ela pode ser medida e se as relações causais e condicionais se sustentam. Se for presumido que há disfunção orgânica e que ela pode ser medida, atribuir a degradação marginal na função a uma resposta desregulada do hospedeiro não é simples e exige a capacidade de determinar a disfunção preexistente, outras contribuições não infecciosas para a disfunção orgânica e – idealmente – o mecanismo pelo qual a resposta do hospedeiro a uma infecção causa a disfunção orgânica.

Para organizar esses detalhes complexos, o médico precisa de critérios simples à beira do leito para operacionalizar a afirmação lógica (**Fig. 297-3**). Para isso, a Sepsis Definitions Task Force recomendou que, na suspeita de infecção, o médico considere se ela causou disfunção orgânica por meio de determinação de um escore SOFA. O escore SOFA varia de 0 a 24 pontos, com até 4 pontos atribuídos a cada um de seis sistemas orgânicos. O escore SOFA é amplamente estudado na UTI em pacientes com infecção, sepse e choque. Com  $\geq 2$  novos pontos SOFA, o paciente infectado é considerado séptico e pode estar com  $\geq 10\%$  de risco de morte hospitalar.



**FIGURA 297-3** Representação esquemática da importância de critérios acurados e fáceis para sepse e seus componentes: infecção e disfunção de órgãos. No cenário ideal (*esquerda*), os critérios claramente diferenciam os pacientes com sepse daqueles com infecção não complicada ou disfunção de órgãos. A realidade (*direita*), porém, é que os critérios existentes não fazem distinções claras, deixando uma

proporção significativa de pacientes em áreas de incerteza. (Adaptada de DC Angus et al: *A framework for the development and interpretation of different sepsis definitions and clinical criteria. Crit Care Med* 44:e113, 2016.)

Como o escore SOFA exige múltiplos testes laboratoriais e a sua medida repetida pode ser dispendiosa, o escore SOFA rápido (*quick* SOFA ou qSOFA) foi proposto como auxiliar clínico para identificar pacientes com alto risco de sepse fora da UTI, seja em enfermaria clínica ou setor de emergência. O escore qSOFA varia de 0 a 3 pontos, com 1 ponto cada para hipotensão sistólica ( $\leq 100$  mmHg), taquipneia ( $\geq 22$  respirações/min) ou alteração do estado mental. Um escore qSOFA  $\geq 2$  pontos tem valor preditivo para sepse semelhante àquele de medidas mais complicadas de disfunção orgânica. O escore qSOFA está sendo mais amplamente avaliado em outras coortes, em ambientes com menos recursos e em algoritmos ligados à tomada de decisão clínica. Trabalhos recentes também mostraram que, embora os critérios de SIRS possam ser preenchidos na sepse, algumas vezes eles não são e não contribuem de forma significativa para a identificação de pacientes com suspeita de infecção que estejam sob maior risco de evolução ruim, internação em UTI ou morte – desfechos mais comuns em pacientes com sepse do que naqueles sem sepse.

Conforme citado anteriormente, definições recentes especificaram que o choque séptico é um subgrupo de sepse em que as anormalidades circulatórias e celulares/metabólicas são suficientemente profundas para aumentar de forma substancial o risco de mortalidade, mas a aplicação dessa definição como critério para o arrolamento de pacientes varia de maneira significativa em ensaios clínicos, estudos observacionais e trabalhos de melhora da qualidade. Para esclarecimento, os critérios propostos para choque séptico incluem (1) sepse mais (2) necessidade de terapia vasopressora para elevar a pressão arterial média  $\geq 65$  mmHg, com (3) concentração sérica de lactato  $> 2,0$  mmol/L após adequada ressuscitação volêmica.

As novas definições e critérios diagnósticos foram externamente validados em  $> 1$  milhão de consultas armazenadas em prontuários eletrônicos. Contudo, dada a incerteza com relação ao diagnóstico de sepse, o Sepsis-3 está passando por validação em estudos prospectivos e por incorporação na prática clínica e em iniciativas de melhora da qualidade.

O lactato arterial é um marcador estudado há muito tempo para hipoperfusão tecidual, e a hiperlactemia e o retardo na depuração do lactato estão associados com uma maior incidência de falência orgânica e morte na sepse. Em um estudo de  $> 1.200$  pacientes com suspeita de infecção, 262 (24%)



de 1.081 pacientes exibiam uma concentração sérica elevada de lactato ( $\geq 2,5$  mmol/L), mesmo em casos de pressão arterial sistólica normal ( $> 90$  mmHg), e tinham risco elevado de mortalidade hospitalar em 28 dias. Porém, a acidose láctica pode ocorrer na presença de intoxicação alcoólica, doença hepática, diabetes melito, administração de nutrição parenteral total ou tratamento antirretroviral, entre outras condições. Além disso, na sepse, uma concentração sérica elevada de lactato pode simplesmente ser a manifestação de comprometimento da depuração. Esses fatores podem confundir o uso do lactato como biomarcador isolado para o diagnóstico de sepse; assim, ele deve ser usado no contexto de outros marcadores de infecção e disfunção orgânica.

## TRATAMENTO

### Sepse e choque séptico

#### TRATAMENTO INICIAL DE SEPSE E CHOQUE SÉPTICO

As recomendações para o cuidado na sepse começam com o diagnóstico imediato. O reconhecimento do choque séptico pelo médico constitui uma emergência na qual o tratamento imediato pode salvar a vida do paciente. As diretrizes atualizadas para o tratamento são derivadas de diretrizes clínicas internacionais fornecidas pela Surviving Sepsis Campaign. Esse grupo de sociedades de profissionais de terapia intensiva, doenças infecciosas e medicina de emergência lançou três iterações de diretrizes clínicas para o manejo de pacientes com sepse e choque séptico ([Tab. 297-2](#)).

**TABELA 297-2 ■ Elementos do cuidado em sepse e choque séptico: recomendações adaptadas das diretrizes de consenso internacionais**

##### Ressuscitação

Sepse e choque séptico constituem uma emergência, e o tratamento deve começar imediatamente.

A ressuscitação com líquidos cristaloides IV (30 mL/kg) deve começar dentro das primeiras 3 horas.

Solução salina ou cristaloides balanceados são sugeridos para a ressuscitação.

Se o exame clínico não identificar claramente o diagnóstico, pode-se considerar a realização de avaliações hemodinâmicas (p. ex., com ultrassonografia cardíaca focada).

Em pacientes com níveis séricos elevados de lactato, a ressuscitação deve ser orientada para a normalização desses níveis quando possível.

Em pacientes com choque séptico que necessitam de vasopressores, o alvo recomendado para a pressão arterial média é de 65 mmHg.

Hidroxietilamidos e gelatinas não são recomendados.

A norepinefrina é recomendada como vasopressor de primeira escolha.

A vasopressina deve ser usada com a intenção de reduzir a dose de norepinefrina.

O uso de dopamina deve ser evitado, com exceção de situações específicas (p. ex., naqueles pacientes de maior risco para taquiarritmias ou bradicardia relativa).

O uso de dobutamina é sugerido quando os pacientes mostram evidências persistentes de hipoperfusão apesar da reposição adequada de líquidos e do uso de vasopressores.

A transfusão de hemácias é recomendada apenas quando a concentração de hemoglobina diminui para  $< 7,0$  g/dL na ausência de infarto agudo do miocárdio, hipoxemia grave ou hemorragia aguda.

### Controle da infecção

Desde que não haja atraso substancial, devem ser obtidas amostras adequadas para culturas microbiológicas antes de se iniciar a terapia antimicrobiana.

Os antibióticos IV devem ser iniciados assim que possível (dentro de 1 hora); especificamente, a terapia de amplo espectro empírica deve ser usada para cobrir todos os prováveis patógenos.

A terapia antibiótica deve ser estreitada após a identificação dos patógenos e da determinação de seus perfis de sensibilidade e/ou quando a melhora clínica for evidente.

Se necessário, o controle da fonte infecciosa deve ser realizado assim que for médica e logisticamente possível.

Deve ser conduzida uma avaliação diária para a possibilidade de redução escalonada da terapia antimicrobiana.

### Suporte respiratório

Recomenda-se um alvo de volume corrente de 6 mL/kg do peso corporal previsto (em comparação com 12 mL/kg em pacientes adultos) na SARA induzida por sepse.

Usa-se uma PEEP mais alta em vez de PEEP mais baixa na SARA moderada a grave induzida por sepse.

Na SARA grave ( $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 < 150$  mmHg), sugere-se a posição prona e manobras de recrutamento e/ou agentes bloqueadores neuromusculares por  $\leq 48$  horas.

Uma estratégia conservadora para a reposição de líquidos deve ser usada na SARA induzida por sepse se não houver evidência de hipoperfusão tecidual.

O uso rotineiro de cateter de artéria pulmonar não é recomendado.

Tentativas de respiração espontânea devem ser usadas nos pacientes em ventilação mecânica que estejam prontos para o desmame.

### Cuidado de suporte geral

Os pacientes que necessitam de vasopressor devem ter um cateter arterial colocado assim que possível.

A hidrocortisona não é sugerida no choque séptico se a reposição adequada de líquidos e a terapia vasopressora puderem restaurar a estabilidade hemodinâmica.

A sedação contínua ou intermitente deve ser minimizada nos pacientes sépticos em ventilação mecânica, com alvos para a titulação sendo usados sempre que possível.

Deve-se usar uma abordagem baseada em protocolos para o manejo da glicemia nos pacientes de UTI com sepse, com a insulina sendo iniciada quando duas glicemias consecutivas estiverem  $> 180$  mg/dL.

A terapia renal substitutiva contínua ou intermitente deve ser usada em pacientes com sepse e lesão renal aguda.

Deve ser usada a profilaxia farmacológica (heparina não fracionada ou heparina de baixo peso molecular) contra o tromboembolismo venoso na ausência de contraindicações.

A profilaxia de úlceras de estresse deve ser administrada a pacientes com fatores de risco para sangramento gastrointestinal.

Os objetivos do cuidado e o prognóstico devem ser discutidos com os pacientes e seus familiares.

*Siglas:* SARA, síndrome da angústia respiratória aguda; UTI, unidade de terapia intensiva; PEEP, pressão expiratória final positiva.

*Fonte:* Adaptada de A Rhodes et al: Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. Crit Care Med 45:486, 2017.

O manejo inicial da infecção exige várias etapas: formar um provável diagnóstico, obter amostras para cultura, iniciar a terapia antimicrobiana empírica e obter o controle da fonte de infecção. Mais de 30% dos pacientes com sepse grave necessitam do controle da fonte infecciosa, principalmente para infecções abdominais, urinárias e de tecidos moles. A taxa de mortalidade é menor entre os pacientes que têm controle da fonte infecciosa em relação à dos que não têm, embora o momento da intervenção seja debatido. Para a terapia antibiótica empírica (**Tab. 297-3**), a escolha apropriada depende do sítio suspeito de infecção, da localização no início da infecção (i.e., comunidade, instituição ou hospital), da história clínica do paciente e dos padrões locais de suscetibilidade aos antimicrobianos. Em um estudo de um único centro com  $> 2$  mil pacientes com bacteremia, o número de pacientes que precisaram receber terapia antimicrobiana apropriada para evitar a morte de um paciente foi de 4,0 (IC 95%, 3,7-4,3).

**TABELA 297-3 ■ Tratamento antimicrobiano inicial para sepse grave sem origem evidente em adultos com função renal normal**

Condição clínica	Esquemas antimicrobianos <sup>a</sup>
Choque séptico (adulto imunocompetente)	Os muitos esquemas aceitáveis incluem (1) piperacilina-tazobactam (3,375-4,5 g, a cada 6 h), (2) cefepima (2 g a cada 12 h), ou (3) meropeném (1 g a cada 8 h) ou imipeném-cilastatina (0,5 g a cada 6 h). Se o paciente for alérgico aos antibióticos β-lactâmicos, usar (1) aztreonam (2 g a cada 8 h), ou (2) ciprofloxacino (400 mg, a cada 12 h) ou levofloxacino (750 mg, a cada 24 h). Acrescentar vancomicina (dose de ataque de 25-30 mg/kg, depois 15-20 mg/kg a cada 8-12 h) a cada um dos esquemas acima.
Neutropenia (< 500 neutrófilos/ $\mu$ L)	Os esquemas incluem (1) cefepima (2 g a cada 8 h), (2) meropeném (1 g a cada 8 h) ou imipeném-cilastatina (0,5 g a cada 6 h) ou doripeném (500 mg a cada 8 h) ou (3) piperacilina-tazobactam (3,375 g a cada 4 h); acrescentar vancomicina (como acima) se o paciente tiver suspeita de infecção da corrente sanguínea associada a cateter venoso central, mucosite grave, infecção de pele/tecidos moles ou hipotensão. Acrescentar tobramicina (5-7 mg/kg a cada 24 h) mais vancomicina (como acima) mais caspofungina (uma dose de 70 mg, depois 50 mg a cada 24 h) se o paciente apresentar sepse grave/choque séptico
Esplenectomia	Usar ceftriaxona (2 g a cada 24 h, ou – em meningite – 2 g a cada 12 h). Se a prevalência local de pneumococos resistentes à cefalosporina for alta, adicionar vancomicina (como acima). Se o paciente for alérgico aos antibióticos β-lactâmicos, usar levofloxacino (750 mg a cada 24 h) ou moxifloxacino (400 mg a cada 24 h) mais vancomicina (como acima).

<sup>a</sup>Todos os agentes são administrados pela via intravenosa.

Fonte: Adaptada, em parte, de DN Gilbert et al: *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy*, 47th ed, 2017; e de RS Munford: Sepsis and septic shock, in DL Kasper et al (eds). *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 19th ed. New York, McGraw-Hill, 2015, p. 1757.

Os atrasos na antibioticoterapia podem ser fatais. Para cada 1 hora de atraso em pacientes com sepse, está relatado um aumento de 3 a 7% nas chances de morte hospitalar. Embora as metanálises relatem resultados conflitantes, as diretrizes clínicas internacionais recomendam a administração de antibióticos de amplo espectro adequados dentro de 1 hora do reconhecimento de sepse grave ou choque séptico. A terapia antifúngica empírica deve ser administrada apenas em pacientes sépticos com alto risco de candidíase invasiva.

Os elementos do tratamento listados anteriormente formam a base dos dois “pacotes” de cuidados: um pacote de cuidados iniciais para serem completados dentro de 3 horas da apresentação e um pacote de manejo para ser completado dentro de 6 horas. O pacote de manejo inicial inclui (1) administração precoce de antibióticos de amplo espectro adequados, (2) coleta de sangue para cultura antes da administração de antibióticos e (3) medida dos níveis séricos de lactato. O pacote de manejo inclui (1) um *bolus* de fluido intravenoso, (2) tratamento com vasopressores para hipotensão persistente ou choque e (3) repetição das medidas de lactato sérico. A implementação desses dois pacotes foi associada com melhora nos desfechos em grandes estudos multinacionais.

Outros elementos do pacote de manejo inicial são ressuscitação cardiorrespiratória e mitigação das ameaças imediatas da infecção não controlada. A ressuscitação inicial exige uma abordagem estruturada que inclui a administração de líquidos e vasopressores IV, com oxigenoterapia e ventilação mecânica para dar suporte aos órgãos lesados. Os componentes exatos necessários para otimizar a ressuscitação – como a escolha e a quantidade do líquido, o tipo e intensidade adequados do monitoramento hemodinâmico e o papel dos agentes vasoativos adjuntos – permanecem controversos, mesmo após a finalização e publicação de grandes ensaios randomizados recentes.

As evidências de um estudo mais antigo sugerem que a terapia precoce direcionada para o objetivo (EGDT, *early goal-directed therapy*) baseada em protocolos pode conferir uma maior vantagem de sobrevida em relação às avaliações clínicas da perfusão de órgãos e o manejo sem um protocolo. A EGDT incluiu um protocolo vigoroso de ressuscitação com gatilhos hemodinâmicos específicos para a administração de fluidos, as transfusões sanguíneas e o uso de inotrópicos. Considerando as muitas características controversas desse ensaio clínico unicêntrico mais antigo, o estudo recente ProCESS comparou o cuidado-padrão baseado em protocolos com a EGDT baseada em protocolos com o cuidado habitual em > 31 setores de emergência nos Estados Unidos. Entre 1.341 pacientes, a taxa de mortalidade hospitalar em 60 dias para o cuidado-padrão baseado em protocolos (18,2%) foi semelhante à do cuidado

habitual (18,9%) e à da EGDT baseada em protocolos (21%). O estudo ARISE confirmou esse achado mostrando que, entre 1.600 pacientes com choque séptico precoce em 51 centros na Austrália e na Nova Zelândia, a mortalidade em 90 dias foi semelhante para EGDT e cuidado habitual. Por fim, o estudo ProMISe, que arrolou 1.260 pacientes em 56 hospitais na Inglaterra, concluiu que a EGDT não ofereceu benefício em termos de mortalidade no choque séptico inicial, mas aumentou a intensidade e os custos do tratamento. Múltiplas metanálises subsequentes dos estudos ProCESS, ARISE e ProMISe confirmaram que a EGDT não oferece benefício em termos de mortalidade, além de aumentar a utilização dos cuidados de saúde e a internação na UTI em países com recursos adequados. Versões modificadas da EGDT também foram testadas em locais com poucos recursos, sem mudança desfechos. Assim, a EGDT não é mais recomendada como estratégia primária para a ressuscitação inicial no choque séptico. Ainda assim, alguma forma de ressuscitação é considerada essencial, e uma abordagem padronizada, como o uso de “equipes de trauma”, tem sido defendida para garantir o cuidado imediato. O paciente deve ser transferido para um ambiente adequado, como a UTI, para a continuação dos cuidados.

## TRATAMENTO SUBSEQUENTE DE SEPSE E CHOQUE SÉPTICO

Após a ressuscitação inicial, a atenção é dirigida para a monitoração e o suporte da função dos órgãos, a evitação de complicações e o desescalonamento dos cuidados quando possível.

**Monitorização** Os dispositivos de monitorização hemodinâmica podem esclarecer as manifestações fisiológicas primárias na seps e no choque séptico. A utilidade clínica desses dispositivos de monitoramento pode ser atribuível ao próprio dispositivo, ao algoritmo ligado ao dispositivo ou ao alvo estático/dinâmico do algoritmo. Há algumas décadas, o padrão de cuidados dos pacientes com choque incluía dispositivos invasivos como o cateter arterial pulmonar (CAP), também conhecido como cateter de ScvO<sub>2</sub> contínua. O CAP pode estimar o débito cardíaco e medir a saturação venosa mista de oxigênio, entre outros parâmetros, para refinar a etiologia do choque e potencialmente influenciar os desfechos do paciente. Recentemente, uma revisão Cochrane de 2.923 pacientes em UTI geral (entre os quais a proporção de pacientes em choque não foi relatada) não encontrou diferença na mortalidade com ou sem manejo por CAP e, assim, o CAP não é mais recomendado para uso rotineiro. Em vez disso, várias ferramentas de monitoramento não invasivo, como a análise do contorno de pulso ou a ecocardiografia focada, podem fornecer estimativas contínuas de parâmetros como débito cardíaco, volume sistólico em cada batimento e variação da pressão de pulso. Essas ferramentas, junto com manobras de elevação passiva das pernas ou colabamento da veia cava inferior na ultrassonografia, podem ajudar a determinar a responsividade ao volume de um paciente, mas exigem que várias condições clínicas sejam satisfeitas (p. ex., paciente em ventilação mecânica, ritmo sinusal); além disso, há necessidade de mais evidências de estudos randomizados maiores sobre o impacto dessas ferramentas no manejo diário.

**Suporte à função dos órgãos** O objetivo primário do suporte aos órgãos é melhorar o transporte de oxigênio para os tecidos o mais rapidamente possível. Dependendo do distúrbio fisiológico subjacente, essa etapa pode necessitar da administração de volume ou vasopressores IV, transfusão sanguínea ou suporte ventilatório.

Muitos cristaloídes podem ser usados no choque séptico, incluindo solução salina a 0,9% (soro fisiológico), Ringer lactato, solução de Hartmann e Plasma-Lyte. Como as soluções cristaloídes variam em tonicidade e em ânions inorgânicos/orgânicos, poucos desses preparados se parecem com o plasma. A solução salina é amplamente usada nos Estados Unidos. As soluções colóides (p. ex., albumina, dextrana, gelatinas ou hidroxietilamida) são os líquidos mais amplamente usados em pacientes criticamente enfermos, com variabilidade entre UTIs e países. A opção do médico entre os colóides é influenciada por disponibilidade, custo e desejo de minimizar o edema intersticial. Muitos acreditam que um maior volume intravascular é obtido com o uso de colóides no choque, mas os efeitos dos colóides são modificados pelo

peso e concentração moleculares e pelas alterações no endotélio vascular durante a inflamação. Uma rede de metanálises usando comparações diretas e indiretas na sepse encontrou evidências de maior mortalidade com amido do que com cristaloides (risco relativo [RR], 1,13; IC de 95%, 0,99-1,30 [alta confiança]) e nenhuma diferença entre albumina (RR, 0,83; IC de 95%, 0,65, 1,04 [confiança moderada]) ou gelatina (RR, 1,24; IC de 95%, 0,61, 2,55 [confiança muito baixa]) e cristaloides. Em geral, os cristaloides são recomendados com base em evidências fortes como líquidos de primeira linha para a ressuscitação na sepse, com os seus problemas específicos; o seu uso é orientado pela resolução da hipotensão, da oligúria, da alteração do estado mental e da hiperlactemia. Apenas evidências fracas sustentam o uso de cristaloides balanceados, e as diretrizes não recomendam o uso de hidroxietilamido para a reposição de volume intravascular.

Quando o volume de líquido circulante for adequado, os vasopressores são recomendados para manter a perfusão de órgãos vitais. Vasopressores como norepinefrina, epinefrina, dopamina e fenilefrina diferem em termos de meia-vida, estimulação  $\beta$ - e  $\alpha$ -adrenérgica e regimes de doses. As evidências recentes vêm do estudo SOAP II, um ensaio clínico randomizado e duplo-cego de oito centros comparando norepinefrina com dopamina em 1.679 pacientes de UTI indiferenciada com choque, entre os quais 63% eram sépticos. Embora não tenha sido observada nenhuma diferença na mortalidade em 28 dias ou em um subgrupo pré-definido de choque séptico, houve significativamente mais arritmias com a dopamina. Esses achados foram confirmados em uma metanálise subsequente. Como resultado, opiniões de especialistas e diretrizes de consenso recomendam a norepinefrina como vasopressor de primeira linha no choque séptico. Os níveis do hormônio endógeno vasopressina podem estar baixos no choque séptico, e a administração de vasopressina pode reduzir a dose de norepinefrina. As diretrizes de consenso sugerem a adição de vasopressina (até 0,03 UI/min) em pacientes sem contraindicação para a norepinefrina, com a intenção de elevar a pressão arterial média ou reduzir a dose de norepinefrina. Pode haver indicações selecionadas para o uso de vasopressores alternativos – por exemplo, taquiarritmias por dopamina ou norepinefrina, isquemia de membros por vasopressina ou, ainda, quando outros efeitos adversos ditarem a troca.

A transfusão de hemácias para limiares mais altos (> 10 g/dL) foi sugerida como parte da EGDT no choque séptico. Porém, o recente estudo escandinavo TRISS em 1.005 pacientes com choque séptico demonstrou que um limiar mais baixo (7 g/dL) resultou em taxas de mortalidade em 90 dias semelhantes às de um limiar mais alto (9 g/dL) e reduziu as transfusões em quase 50%.

Hipoxemia significativa ( $\text{PaO}_2 < 60$  mmHg; ou  $\text{SaO}_2 < 90\%$ ), hipoventilação (elevação da  $\text{PaCO}_2$ ), aumento do trabalho respiratório e compensação inadequada ou insustentável para a acidose metabólica ( $\text{pH} < 7,20$ ) são indicações comuns para o suporte com ventilação mecânica. A intubação endotraqueal protege a via aérea, e a ventilação com pressão positiva, ao beneficiar músculos inspiratórios da respiração e do diafragma, permite o transporte de oxigênio para os órgãos metabolicamente ativos. Um experimento em cachorros mostrou que a proporção relativa do débito cardíaco ofertada para os músculos ventilatórios no choque endotóxico diminuiu em quatro vezes com a ventilação espontânea em relação à ventilação mecânica. Durante a intubação, os pacientes em choque devem ser cuidadosamente monitorados quanto aos efeitos vasodilatadores dos medicamentos sedativos ou ao comprometimento do débito cardíaco devido ao aumento da pressão intratorácica, ambos podendo causar colapso hemodinâmico. Com a instabilidade hemodinâmica, a ventilação não invasiva com máscara pode ser menos adequada em pacientes que apresentam falência respiratória aguda associada com sepse.

**Adjuntos** Uma das grandes frustrações no manejo da sepse nos últimos 30 anos tem sido a impossibilidade de converter os avanços em nossa compreensão da biologia subjacente em novas terapias. Os pesquisadores têm testado agentes altamente específicos e aqueles com efeitos mais pleiotrópicos. Os agentes específicos podem ser divididos entre aqueles destinados a interromper a cascata inicial de citocinas (p. ex., estratégias de anti-LPS ou antitocinas pró-inflamatórias) e aqueles que interferem na coagulação desregulada (p. ex., antitrombina ou proteína C ativada). A proteína C ativada (PCA) recombinante foi um dos primeiros agentes aprovados pela Food and Drug Administration e foi o mais amplamente usado. Um grande ensaio clínico multicêntrico randomizado, duplo-cego e controlado com placebo da PCA na sepse grave (o estudo

PROWESS) foi publicado em 2001; os dados sugeriram uma redução no risco absoluto de até 6% entre os pacientes com sepse grave tratados com PCA. Porém, ensaios clínicos subsequentes de fase 3 não confirmaram esse efeito e o fármaco foi retirado do mercado. Ele não é mais recomendado no cuidado de sepse ou choque séptico.

Muitos tratamentos adjuntos em sepse e choque séptico têm como alvo alterações na resposta imune inata e na cascata da coagulação. Adjuntos específicos, como glicocorticoides no choque séptico, continuam a ser amplamente usados. Um grande ensaio clínico negativo e uma revisão sistemática conflitante em 2009 aumentaram o debate sobre se os glicocorticoides diminuem a mortalidade em 28 dias ou melhoram a reversão do choque. A maioria das metanálises não relata mudança na mortalidade, mas um aumento na reversão do choque com o tratamento com glicocorticoide. O recente estudo HYPRESS não encontrou diferenças entre os pacientes com sepse grave que foram tratados com glicocorticoides e os pacientes do grupo-controle em termos de desenvolvimento de choque ou de taxa de mortalidade. Esses e outros dados levaram a uma sugestão nas diretrizes clínicas internacionais contrária ao uso de hidrocortisona IV para tratar o choque séptico se a ressuscitação volêmica e a terapia vasopressora forem capazes de restaurar a estabilidade hemodinâmica. Se não for este o caso, as diretrizes sugerem a administração de hidrocortisona IV em dose de 200 mg ao dia (recomendação fraca, baixa qualidade das evidências).

Entre outros adjuntos, a imunoglobulina IV pode estar associada com potencial benefício, mas questões significativas permanecem e esse tratamento não é parte da prática rotineira. Apesar de um grande número de estudos observacionais sugerindo que o uso de estatinas reduz a incidência ou os desfechos de sepse e infecção grave, não há estudos controlados randomizados confirmatórios, e as estatinas não são um elemento na rotina do cuidado da sepse.

**Redução escalonada dos cuidados** Após a estabilização dos pacientes com sepse e choque séptico, é importante considerar quais terapias não são mais necessárias e como os cuidados podem ser minimizados. A redução escalonada da terapia inicial de amplo espectro, que os estudos observacionais indicaram ser segura, pode reduzir o surgimento de microrganismos resistentes, além dos custos e dos potenciais efeitos tóxicos dos fármacos. O valor agregado da terapia antimicrobiana combinada em relação àquela com antimicrobiano único adequado na sepse grave ainda não foi estabelecido. As diretrizes atuais recomendam a terapia antimicrobiana combinada apenas para a sepse neutropênica e a sepse causada por *Pseudomonas*. Grandes estudos estão em andamento nos Estados Unidos para determinar como biomarcadores séricos como a procalcitonina podem ajudar os médicos a minimizar a exposição aos antibióticos, enquanto estudos europeus estão indicando que esse biomarcador pode levar a uma redução na duração do tratamento e nas doses diárias definidas nos pacientes criticamente enfermos com infecção bacteriana presumida.

---

## PROGNÓSTICO

Antes dos cuidados intensivos modernos, a sepse e o choque séptico eram altamente letais, com a infecção levando ao comprometimento dos órgãos vitais. Mesmo com os cuidados intensivos, as taxas de mortalidade nosocomial para o choque séptico costumavam ser de mais de 80% há apenas 30 anos. Atualmente, os U.S. Burden of Disease Collaborators relatam que o fator de risco primário para sepse e choque séptico – isto é, infecção – é a quinta principal causa de anos perdidos de vida produtiva devido à morte prematura. Mais da metade dos casos de sepse exigem internação em UTI, representando 10% de todas as internações em UTI. Porém, com os avanços em treinamento, vigilância, monitoramento e início imediato de cuidados de suporte para a disfunção



orgânica, a taxa de mortalidade por sepse e choque séptico está agora mais próxima de 20% em muitas séries. Embora alguns dados sugiram que as tendências de mortalidade sejam ainda menores, a atenção tem se focado na trajetória de recuperação entre os sobreviventes. Os pacientes que sobrevivem até a alta hospitalar após a sepse permanecem com risco aumentado de morte nos meses e anos seguintes. Aqueles que sobrevivem costumam sofrer de comprometimento físico ou transtorno neurocognitivo, transtornos de humor e baixa qualidade de vida. Em muitos estudos, é difícil determinar o papel causal da sepse. Porém, uma análise do Health and Retirement Study – um grande estudo longitudinal de coorte com idosos americanos – sugeriu que a sepse grave acelerou de forma significativa o declínio físico e cognitivo. Entre os sobreviventes, a taxa de reinternação hospitalar dentro de 90 dias após a sepse era de mais de 40%.

## **PREVENÇÃO**

Considerando o risco de mortalidade persistentemente alto na sepse e no choque séptico, a prevenção pode ser a melhor abordagem para reduzir as mortes evitáveis, mas a prevenção da sepse é um desafio. O envelhecimento da população, o uso excessivo de antibióticos inadequados, a incidência crescente de microrganismos resistentes e o uso de cateteres e dispositivos de longa permanência contribuem para uma carga contínua de casos de sepse. O número de casos poderia ser reduzido evitando o uso desnecessário de antibióticos, limitando o uso de cateteres e dispositivos de longa permanência, minimizando a supressão imunológica quando ela não for necessária e aumentando a adesão aos programas de controle de infecção dos hospitais e clínicas. Para facilitar o tratamento precoce, esse trabalho pragmático poderia ser complementado pela pesquisa sobre a fisiopatologia mais precoce da infecção, mesmo quando os sintomas de sepse não são aparentes. Em paralelo, o campo da ciência da implementação poderia informar a melhor maneira de aumentar a adoção do controle de infecção em locais de alto risco, podendo orientar o cuidado apropriado.

## **LEITURAS ADICIONAIS**

Angus DC et al: Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. Crit Care Med 29:1303, 2001.

- Boomer JS et al: Immunosuppression in patients who die of sepsis and multiple organ failure. JAMA 306:2594, 2011.
- De Backer D et al: Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. N Engl J Med 362:779, 2010.
- Fleischmann C et al: Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis. Current estimates and limitations. Am J Respir Crit Care Med 193:259, 2016.
- Medzhitov R et al: Disease tolerance as a defense strategy. Science 335:936, 2012.
- Rhodes A et al: Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. Crit Care Med 45:486, 2017.
- Rochwerg B et al: Fluid resuscitation in sepsis: A systematic review and network meta-analysis. Ann Intern Med 161:347, 2014.
- Seymour CW et al: Assessment of clinical criteria for sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA 315:762, 2016.
- Vincent JL et al: The SOFA (sepsis-related organ failure assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. Intensive Care Med 22:707, 1996.
- Yealy DM et al: A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. N Engl J Med 370:1683, 2014.