

## FISIOPATOLOGIA DA SEPSE E SUAS IMPLICAÇÕES TERAPÊUTICAS

*PATHOGENETIC MECHANISMS OF SEPSIS AND THEIR THERAPEUTICS IMPLICATIONS*

Gerson Alves Pereira Júnior<sup>1</sup>, Flávio Marson<sup>1</sup>, Mario Abeid<sup>1</sup>, Fátima M. Ostini<sup>1</sup>,  
Simone Hughes de Souza<sup>2</sup> & Anibal Basile-Filho<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Médicos Intensivistas – <sup>2</sup>Médica Residente – <sup>3</sup>Docente e Chefe da Disciplina de Terapia Intensiva do Departamento de Cirurgia, Ortopedia e Traumatologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

**CORRESPONDÊNCIAS:** Anibal Basile-Filho – Disciplina de Terapia Intensiva, Departamento de Cirurgia, Ortopedia e Traumatologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – Hospital das Clínicas - 9º Andar - Campus USP  
CEP: 14048-900 - Ribeirão Preto - SP Fone (016) 633-0836 ou 602-2593. Email: abasile@fmrp.usp.br

PEREIRA JUNIOR GA et al. Fisiopatologia da sepse e suas implicações terapêuticas. **Medicina, Ribeirão Preto**, 31: 349-362, jul./set. 1998.

**RESUMO:** Este artigo apresenta uma revisão recente e objetiva dos principais mecanismos fisiopatológicos envolvidos na sepse, destacando o papel do endotélio vascular e a produção das diversas citocinas. Define a síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS) e a sepse, nos seus diversos graus de acometimento sistêmico. Mostra as disfunções produzidas pela sepse, nos diversos sistemas orgânicos, correlacionando-as com sua manifestação clínica, laboratorial e aos dados de monitorização hemodinâmica invasiva. Ao mesmo tempo, fornece as linhas gerais para o diagnóstico, avaliação da gravidade, monitorização e implicações terapêuticas, bem como as tendências terapêuticas atuais.

**UNITERMOS:** Síndrome Séptica. Sepse. Choque Séptico.

### 1. INTRODUÇÃO

O choque séptico é uma das causas de morte cada vez mais freqüente, em unidades de terapia intensiva do mundo todo, tendo os seguintes fatores contribuintes para o seu surgimento: a crescente população de idosos (maior que sessenta e cinco (65) anos); a maior sobrevida de diversas doenças debilitantes; o emprego mais freqüente de técnicas invasivas (cateteres vesicais, tubos endotraqueais, cateteres intravasculares etc); o cuidado de maior número de pacientes imunossuprimidos e as infecções hospitalares<sup>(1,2)</sup>.

A mortalidade da sepse ultrapassa 40% e estima-se que 35 a 40% dos pacientes sépticos evoluem para o estado de choque.

A grande quantidade de termos sinônimos para

designar a mesma condição clínica e suas diversas graduações de gravidade provocou muitos inconvenientes para uma uniformização de condutas e para a comparação de diversos trabalhos realizados, por englobar pacientes com quadros clínicos de gravidade variável. Tal problema levou à realização de uma conferência de consenso, realizada pelo *American College of Chest Physicians* e a *Society of Critical Care Medicine*, em agosto de 1991, onde foram uniformizadas as seguintes definições<sup>(3)</sup>:

- **Infecção:** fenômeno microbiano, caracterizado por uma resposta inflamatória à presença de microorganismos ou à invasão de tecidos normalmente estéreis por estes organismos;
- **Bacteremia:** presença de bactérias viáveis na corrente sanguínea;

- **Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS):** é uma resposta inflamatória a uma grande variedade de condições clínicas severas. Essa resposta é manifestada por duas ou mais das seguintes condições: 1) temperatura  $> 38^{\circ}\text{C}$  ou  $< 36^{\circ}\text{C}$ ; 2) frequência cardíaca  $> 90$  bpm; 3) frequência respiratória  $> 20$  ipm ou  $\text{pCO}_2 < 32$  mmHg; 4) contagem de glóbulos brancos  $> 12.000/\text{mm}^3$  ou  $< 4.000/\text{mm}^3$  ou bastonetes  $> 10\%$ ;
- **Sepse:** resposta inflamatória à infecção, manifestada por duas ou mais das seguintes condições: 1) temperatura  $> 38^{\circ}\text{C}$  ou  $< 36^{\circ}\text{C}$ ; 2) frequência cardíaca  $> 90$  bpm; 3) frequência respiratória  $> 20$  ipm ou  $\text{pCO}_2 < 32$  mmHg; 4) contagem de glóbulos brancos  $> 12.000/\text{mm}^3$  ou  $< 4.000/\text{mm}^3$  ou bastonetes  $> 10\%$ ;
- **Sepse grave (severa):** sepsse associada com disfunção orgânica, hipoperfusão ou hipotensão. Hipotensão e anormalidades da perfusão podem incluir, mas não são limitadas por acidose láctica, oligúria ou uma alteração aguda no estado mental;
- **Hipotensão relacionada à sepsse:** pressão arterial sistólica  $< 90$  mmHg ou uma redução  $> 40$  mmHg da linha de base, na ausência de outras causas de hipotensão;
- **Choque séptico:** sepsse relacionada com hipotensão, apesar da adequada reposição volêmica com a presença de anormalidades da perfusão que podem estar associadas à acidose metabólica, oligúria ou alteração aguda do estado mental. Pacientes que recebem agentes inotrópicos ou vasopressores podem não estar hipotensos no momento em que as anormalidades da perfusão são medidas;
- **Síndrome da disfunção de múltiplos órgãos (SDMO):** presença da alteração na função orgânica, em um paciente agudamente enfermo, de modo que a homeostasia não possa ser mantida sem suporte avançado de vida.

Foram abolidos alguns termos largamente utilizados, tais como:

- **Septicemia:** originalmente o termo foi relacionado à presença de microorganismos ou suas toxinas na circulação sanguínea. Entretanto, tem sido utilizado na literatura, numa grande variedade de modos, tendo causado muita confusão na sua interpretação, resultando no abandono do seu uso;
- **Síndrome séptica:** este termo foi aplicado a uma variedade de processos inflamatórios sistêmicos, causando confusão, resultando também no abandono do seu uso.

Tais definições levam à interpretação de que as diversas entidades clínicas representam diferentes fases evolutivas de uma entidade fisiopatológica única, cuja evolução natural, se não contida, é a disfunção de múltiplos órgãos<sup>(3)</sup>.

A aplicação destas definições ampliadas melhora a precoce detecção do quadro à beira do leito e permite uma intervenção precoce na sepsse. Permite ainda uma uniformização de protocolos de tratamento e de pesquisa clínica.

Assim, o paciente séptico é um paciente com síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS) de origem infecciosa, embora a SIRS possa estar presente sem sepsse, como após trauma, queimaduras, rhabdomiólise, pancreatite e pós-operatório de cirurgia cardíaca<sup>(1,2,3,4)</sup>.

Embora este consenso tenha sido aceito, o conceito SIRS tem sido muito criticado ultimamente, por causa de sua alta sensibilidade, que permite a inclusão inicial de grande número de casos categorizados como sepsse, muitas vezes, com prognósticos díspares<sup>(5)</sup>.

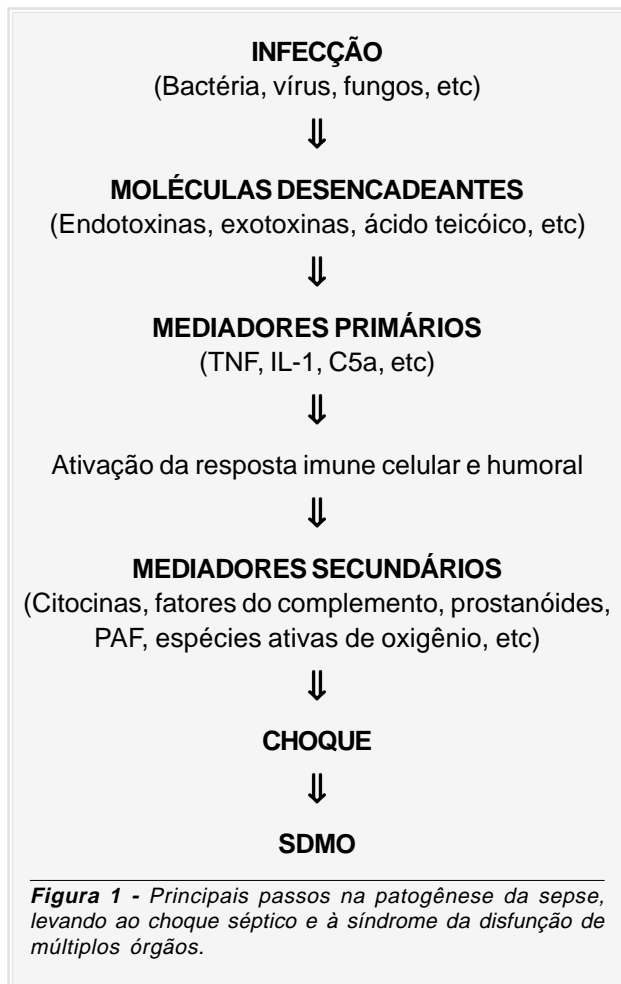
## 2. RESPOSTA DO ORGANISMO À INFECÇÃO

A inflamação é uma resposta normal do hospedeiro contra agentes infecciosos. Sepsse e SIRS são caracterizadas pela produção excessiva de mediadores inflamatórios e pela excessiva ativação de células inflamatórias, resultando numa anarquia metabólica, na qual “o próprio organismo não consegue controlar o que ele próprio criou”<sup>(4)</sup>. A principal consequência desta resposta inflamatória é o comprometimento de muitos órgãos e o quadro de choque com evolução para a síndrome da insuficiência de múltiplos órgãos, que é acompanhada de alta mortalidade. Para ser efetiva, a terapia farmacológica na sepsse e SIRS deve mimetizar e compensar a defesa natural do organismo, com o objetivo de bloquear a resposta inflamatória tão logo quanto possível<sup>(4,5,6)</sup>.

Quando a infecção ou bacteremia ocorre, a primeira linha de defesa do hospedeiro é realizada por células fagocitárias (macrófagos, monócitos e granulócitos polimorfonucleares) e pela via alternativa do complemento, agindo de maneira não específica. Logo após, as imunoglobulinas e as células imunocompetentes iniciam uma resposta imune específica<sup>(4,6,7)</sup>.

Os componentes da parede bacteriana são os principais ativadores desta resposta do hospedeiro: as endotoxinas dos microorganismos Gram-negativos (principalmente o lipídio A) e o ácido teicóico dos

microorganismos Gram-positivos. Estes componentes desencadeiam uma cascata inflamatória, sendo, inicialmente, liberados o Fator de Necrose Tumoral alfa ( $TNF\alpha$ ) e a Interleucina-1 (IL-1), que estimulam uma intensa resposta celular, com liberação de mediadores secundários, quimiotaxia e ativação de granulócitos<sup>(7,8)</sup>. Os mediadores secundários são responsáveis pela reativação das células fagocitárias e da cascata inflamatória, formando um ciclo vicioso inflamatório<sup>(4,5)</sup>. Ver Figura 1.



### 3. ENDOTOXINA E SEUS MODULADORES

As endotoxinas (lipopolissacárides), particularmente o lipídio A<sup>(1)</sup>, são responsáveis pela ativação direta de células (fagócitos, células endoteliais, linfócitos, fibroblastos, etc) e do sistema complemento e, pela ativação indireta da cascata inflamatória pela indução da produção de citocinas pelos macrófagos e monócitos<sup>(9)</sup>.

### 4. PAPEL DOS MONÓCITOS MACRÓFAGOS

Estas células constituem-se na primeira linha de defesa contra infecções, após as barreiras naturais da pele e mucosas<sup>(1)</sup>.

As endotoxinas causam a liberação de citocinas diretamente destas células. Ao mesmo tempo, os microorganismos presentes no foco de infecção são fagocitados. Isto causa um aumento do consumo de oxigênio pelos macrófagos e a produção de radicais livres de oxigênio (superóxidos, peroxidases, etc), juntamente com proteases e hidrolases (lisozimas, elastase, colagenase, etc), que são capazes de causar danos a estes patógenos. Estas propriedades fagocíticas e bactericidas são essenciais para a defesa normal do hospedeiro, mas, quando a ativação dos macrófagos torna-se descontrolada, estas células contribuem para o desenvolvimento de uma reação inflamatória generalizada<sup>(4,8,10,11)</sup>.

Os macrófagos ativados também secretam muitos mediadores inflamatórios, tais como leucotrienos e o fator ativador plaquetário (PAF), que são ativos em células distantes e amplificam a reação inflamatória.

### 5. CITOCINAS E SEUS MODULADORES

Os macrófagos monócitos, ativados, produzem, seqüencialmente,  $TNF\alpha$ , IL-1, IL-6 e IL-8<sup>(8,9,10,11)</sup>. Estas citocinas agem em outras células ou elementos sanguíneos (polimorfonucleares, células endoteliais, fibroblastos, plaquetas e nos próprios monócitos) através da ligação a seus receptores de superfície, induzindo a produção e liberação de mediadores, contribuindo para uma resposta inflamatória tardia<sup>(4,5,7,8)</sup>.

Após a liberação de  $TNF\alpha$ , IL-1 e PAF, o ácido araquidônico (ácido graxo abundante na maioria das membranas celulares) é metabolizado, formando os leucotrienos, Tromboxano A<sub>2</sub> e prostaglandinas (especialmente a PGE<sub>2</sub> e PGI<sub>2</sub>)<sup>(1)</sup>. A IL-1 e IL-6 ativam as células T a produzir interferon  $\gamma$ , IL-2 e IL-4<sup>(9,10,11)</sup>. Quase todos estes agentes agem diretamente no endotélio vascular<sup>(4,9,10)</sup>.

Deve ser feita uma distinção entre os efeitos locais das citocinas (efeitos parácrinos) e as consequências de seus altos níveis na circulação sistêmica<sup>(10,11)</sup>. Os efeitos locais envolvem o recrutamento de células fagocitárias, essencial para a eliminação dos microorganismos, enquanto que os efeitos sistêmicos causam danos ao hospedeiro. Isto é particularmente verdadeiro para o  $TNF\alpha$ , que parece ser o mediador chave no choque séptico<sup>(4,10,11)</sup>.

## 6. PAPEL DO ENDOTÉLIO VASCULAR

Por muitos anos, o endotélio vascular foi considerado um tecido essencialmente passivo, cuja função primária era apenas delimitar os vasos e servir como uma membrana semipermeável à água e às proteínas plasmáticas, mantendo uma adequada pressão coloidosmótica, regulando a entrada e saída de água e eletrólitos para o interstício. Porém, atualmente, o endotélio vascular é visto como uma barreira ativa, que aumenta ou limita a entrada e saída de substâncias no vaso pela secreção ou metabolização de muitas moléculas ativas na regulação do tônus vascular, coagulação e permeabilidade (renina, endotelina, prostaciclina, óxido nítrico, PGE<sub>2</sub>, aminas ativas, etc)<sup>(12,13)</sup>.

As células endoteliais possuem um importante papel na homeostasia, regulação do tônus vascular e fibrinólise pela secreção de vasodilatadores e vasoconstritores, ativação da enzima conversora da angiotensina em sua superfície (que degrada a bradicinina e converte a angiotensina I inativa em angiotensina II), difosfatase adenosina (que inibe a agregação plaquetária) e pela produção do ativador tecidual do plasminogênio<sup>(12,13)</sup>.

Quando ativadas diretamente pelo lipopolissacáride da membrana bacteriana (endotoxina) ou pelas citocinas, estas células adquirem uma função pró-coagulante e protrombótica, pela liberação de tromboplastina, inibidor do ativador do plasminogênio e do fator ativador plaquetário, além da diminuição da sua produção de trombomodulina. Também produzem mediadores inflamatórios, tais como as interleucinas (IL-1, IL-6 e IL-8), fator agregante plaquetário, prostaciclina, endotelina (capaz de aumentar adversamente o tônus vascular) e o óxido nítrico (fator relaxante derivado do endotélio)<sup>(9,10,11)</sup>. A propriedade vasodilatadora do óxido nítrico desempenha o papel principal na regulação do tônus vascular, sendo ele sintetizado a partir da L-arginina e óxido nítrico-sintetase dentro da célula endotelial<sup>(12,13)</sup>.

A destruição local do endotélio pela aderência de polimorfonucleares ativos, causa um aumento da permeabilidade e edema tecidual, que contribui para a ampliação da reação inflamatória, particularmente nos pulmões.

A microcirculação é o principal sítio de ataque durante o choque e pode tornar-se uma área fértil para o crescimento bacteriano descontrolado. Alterações nas dimensões dos pequenos vasos, juntamente com alterações nas características bioquímicas e fisiológicas

do sangue, prejudicam a homeostasia da microcirculação durante o choque<sup>(12)</sup>.

Um importante fator precipitante é a diminuição da deformidade das hemácias, que depende das propriedades viscoelásticas da membrana celular, viscosidade do citoplasma e da razão entre a área de superfície corpórea e o seu volume, podendo estar todos estes fatores alterados durante o choque, devido a acidose, hipotermia e alterações na geometria da hemácia, aumentando o seu tempo de passagem pelos capilares (estagnação), podendo bloqueá-los (principalmente quando a pressão de perfusão estiver diminuída), promovendo o aumento do desvio (“shunt”) arteriovenoso de sangue, o que diminui ainda mais o fluxo de sangue pela microcirculação durante o choque séptico, contribuindo para a redução do suporte metabólico e de oxigênio além do sítio de obstrução<sup>(12)</sup>.

A própria endotoxina aumenta a permeabilidade no leito capilar, independentemente de alterações nas pressões hidrostática ou coloidosmótica, e, sendo um local de seqüestro da volemia, passa para o espaço intersticial, já que, normalmente, o leito vascular acomoda cerca de 50% do volume sanguíneo, contribuindo para a queda na pressão arterial e no débito cardíaco<sup>(12)</sup>.

## 7. PAPEL DOS LEUCÓCITOS POLIMORFONUCLEARES

A presença do foco infeccioso, a liberação de endotoxinas, a produção de citocinas e a ativação da cascata da coagulação ativam os leucócitos polimorfonucleares. Estes são atraídos para o sítio de infecção e inflamação através de numerosos fatores quimiotáticos (fragmentos do complemento, IL-8, peptídeos quimiotáticos, leucotrienos, etc), aumentando dramaticamente o seu número, próximo às vênulas pós-capilares, onde passam através da barreira endotelial (diapedese) atingindo a área de infecção, ampliando a resposta inflamatória<sup>(4,5)</sup>.

A ativação dos leucócitos tem profundos efeitos no fluxo sanguíneo da microcirculação, uma vez que sua aderência ao endotélio causa estreitamento dos microvasos, causando um aumento da resistência vascular, redistribuindo o fluxo sanguíneo e as hemácias, o que modula a oferta de oxigênio aos tecidos<sup>(4)</sup>.

A estimulação dos polimorfonucleares causam um aumento no consumo de oxigênio, caracterizado pelo aumento na atividade da NADPH-oxidase, que

produz as formas ativas de oxigênio, incluindo os radicais superóxidos e peróxidos, que são armas essenciais, durante a sepse, para a destruição de bactérias fagocitadas e a limpeza de áreas necróticas, em conjugação com as proteases<sup>(5,14)</sup>.

## 8. HÁ UM MEDIADOR CENTRAL NA SEPSE ?

Grande parte da atenção tem sido desviada para o TNF  $\alpha$ . Porém, este mediador inflamatório não é exclusivo da sepse, sendo encontrado em pacientes com outras patologias. No entanto, parece ser o mediador que mais reflete à resposta imune<sup>(4,6)</sup>.

O TNF  $\alpha$  não é o único mediador que pode reproduzir os sintomas da sepse. A administração de baixas doses de interleucina-1 ou PAF também induzem a um estado de sepse. Assim como o TNF  $\alpha$ , a IL-1 e o PAF são encontrados em outras condições clínicas. Elevados níveis de IL-1 são encontrados na doença inflamatória intestinal, artrite crônica juvenil sistêmica, artrite reumatóide, sarcoidose e fibrose pulmonar. O PAF pode ser detectado em pacientes com asma ou doença renal<sup>(4)</sup>.

Como parece não haver um mediador central que explique a origem da sepse, podemos considerar que há uma interação específica entre dois ou mais mediadores que desencadeiam o estímulo inicial. A complexidade desta cascata torna difícil a elucidação exata de quais os efeitos que podem ser atribuído a cada mediador, pois muitos têm efeitos sinérgicos<sup>(4,9)</sup>.

## 9. OUTRAS VARIÁVEIS

Existem outras três variáveis a serem consideradas na discussão do papel dos mediadores na sepse<sup>(4)</sup>:

- Estado de saúde prévio do paciente, antes da instalação do quadro séptico.

Os pacientes com maior risco de morte na sepse são os idosos, os que recebem drogas imunossupressoras, os portadores de neoplasias malignas, cirrose, asplenia ou com desordens multissistêmicas (diabetes mellitus, insuficiência renal ou doença cardíaca). Estes pacientes, freqüentemente, já têm altos níveis circulantes de um ou mais mediadores. Além disso, a produção de alguns mediadores pode estar alterada nestes pacientes, como aqueles sintetizados no endotélio vascular, já comprometido nos idosos, diabéticos e em pacientes com aterosclerose. Assim, o aumento na produção de alguns mediadores pode vir junto com a diminuição da

produção de outros, o que pode dificultar a restauração da homeostasia.

- Tempo de doença.  
A duração da enfermidade pode alterar o “pool” de mediadores. A síntese de citocinas pode estar diminuída após uma infecção duradoura, a estimulação dos receptores pode diminuir e, eventualmente, podem ser produzidos inibidores.
- Variações inatas do paciente na capacidade de secretar estes mediadores.  
Estas diferenças podem ocorrer tanto na resposta do paciente aos mediadores, quanto na sua capacidade de produzi-los.

## 10. VALIDAÇÃO DOS MODELOS EXPERIMENTAIS

A extrapolação dos resultados de modelos experimentais, em animais, para os humanos deve ser feita com cuidado, pois há significantes diferenças entre as espécies estudadas quanto aos efeitos provocados pelas endotoxinas e outros mediadores. A maioria das citocinas são espécies específicas, sendo que a administração de uma citocina humana (ou anticorpo anticitocina) pode produzir uma resposta diferente num modelo animal<sup>(4,15)</sup>.

Deve-se ter cuidado, também, na interpretação dos resultados de experimentos em voluntários humanos. Estes voluntários são saudáveis, enquanto que o paciente séptico está severamente doente e imunocomprometido. Além do mais, tais estudos utilizam uma dose subletal de endotoxina (grande o bastante para produzir uma resposta mensurável, mas baixa para provocar os efeitos observados na sepse). Esta dose também é dada numa simples dose em bolo intravenoso, que provavelmente não é comparável com o padrão de liberação na sepse<sup>(4,15)</sup>.

Futuros ensaios clínicos devem considerar os grupos de pacientes com sepse grave bem definidos, estratificando tais pacientes, identificando o microrganismo responsável através de adequados dados bacteriológicos e definindo a padronização das condutas, em termos de critérios, na escolha dos antibióticos, tipo de controle da reposição volêmica, doses e tempo de início das drogas vasoativas e introdução da dieta, monitorizando o efeito de tais condutas com o valor dos índices de oxigenação, variáveis hemodinâmicas, níveis de lactato sérico, pH intragástrico, tendo, como parâmetros, a mortalidade, redução ou reversão de insuficiências orgânicas e a qualidade de vida<sup>(16)</sup>.

## 11. IMPLICAÇÕES PARA O DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

O desenvolvimento da sepse ou de suas seqüelas não requer a persistente liberação de endotoxinas na corrente sanguínea, pois muitos mediadores químicos podem iniciar e perpetuar o processo. Isto pode explicar porque muitos pacientes sépticos nunca desenvolvem bacteriemia<sup>(7,17)</sup>.

A quantidade de endotoxina ou mediadores liberados inicialmente pode não ser necessariamente grande. Pequenas quantidades de TNF  $\alpha$  ou PAF podem desencadear sepse, com ativação dos neutrófilos e dano endotelial subsequente<sup>(4)</sup>.

Diferentes mediadores podem constituir-se no estímulo inicial em diferentes pacientes, o que poderia explicar o porquê da inexistência de uniformidade no padrão de lesão de um determinado órgão. O TNF  $\alpha$  liga-se, preferencialmente, aos rins, pulmões e fígado, enquanto o PAF, freqüentemente, contribui para a ulceração do trato gastrointestinal<sup>(4)</sup>.

Se ocorrer suficiente dano endotelial, novos organismos podem atingir a corrente sanguínea, o que pode acontecer no trato gastrointestinal, onde a translocação bacteriana pode promover a liberação de quantidades adicionais de mediadores.

O planejamento terapêutico na sepse deve levar em conta a gravidade do momento atual da infecção, onde o paciente poderá ter múltiplos e persistentes sítios de inflamação, cada um num estágio diferente de inflamação<sup>(16)</sup>.

## 12. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA SEPSE

As manifestações clínicas da sepse decorrem do processo infeccioso primário, do processo inflamatório subjacente e das disfunções orgânicas instaladas ou em instalação<sup>(6,18)</sup>.

Os sintomas e sinais decorrentes do insulto infeccioso primário dependem da localização do foco de infecção inicial<sup>(6)</sup>.

Essencialmente, qualquer microorganismo pode causar sepse ou choque séptico (bactéria, vírus, fungos, protozoários), porém as bactérias são os agentes etiológicos mais comuns<sup>(2)</sup>. A maioria dos casos de sepse são devido a bactérias Gram-negativas (*E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter sp*, *Pseudomonas aeruginosa* e outras). *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pneumoniae* e outras bactérias Gram-positivas são responsáveis pelos casos

remanescentes. Nos pacientes imunossuprimidos, os fungos, bem como as bactérias, podem causar sepse<sup>(2)</sup>.

As manifestações clínicas secundárias à ativação inflamatória são inespecíficas e incluem a febre ou hipotermia, taquicardia, taquipnéia e alcalose respiratória, leucocitose ou leucopenia com aumento do número de bastonetes, hipermetabolismo sistêmico, consumo elevado de oxigênio, hipoperfusão sistêmica e acidose metabólica e um estado circulatório hiperdinâmico<sup>(6,18)</sup>. A magnitude das alterações destes sinais de sepse não parece correlacionar bem com a gravidade da síndrome. No entanto, a hipotermia e a leucopenia podem ser fatores de risco independentes para um prognóstico sombrio<sup>(5,16)</sup>. Ver Tabela I.

**Tabela I - Manifestações clínicas iniciais da sepse e da SIRS**

- Alterações do estado de consciência;
- Taquipnéia (hipoxemia / hipocapnia);
- Febre e leucocitose;
- Acidose metabólica (lática);
- Intolerância periférica à glicose;
- Oligúria;
- Elevação da uréia e creatinina plasmáticas;
- Hipermetabolismo → desnutrição.

Hipotensão sistêmica, defeitos microcirculatórios, regionais, hipoxia tecidual e ativação da cascata inflamatória estão relacionados às lesões de múltiplos órgãos que caracterizam a evolução clínica da sepse até a sepse severa<sup>(4)</sup>. As disfunções pulmonares e renais são habitualmente reconhecidas nos estágios iniciais, também por fazerem parte da avaliação clínica rotineira<sup>(18,19)</sup>. As disfunções neurológicas, hepáticas e gastrointestinais são, geralmente, reconhecidas, clinicamente, mais tardiamente, mas também já existem no plano bioquímico, desde o início do processo séptico<sup>(4,18,19)</sup>.

### 12.1. Disfunção cardiovascular

O quadro de sepse é freqüentemente acompanhado por hipovolemia, devido à dilatação arterial e venosa e perda de fluídos para o espaço extravascular (terceiro espaço). Se a hipovolemia é corrigida por uma reposição agressiva de líquidos intravenosos, haverá uma baixa resistência vascular sistêmica, com débito cardíaco normal ou elevado e uma alteração da extração de oxigênio pelos tecidos. A repercussão clí-

nica dessas alterações inclui: taquicardia, alargamento da pressão de pulso e extremidades quentes, caracterizando um estado hiperdinâmico, generalizado, que ocorre em mais de 90% dos pacientes<sup>(5,18,19,20)</sup>. Hipotensão arterial e choque podem se desenvolver na evolução, devido à hipovolemia (perda de líquidos pela febre, sudorese, estase gastrointestinal e seqüestro de líquidos para terceiro espaço) e à vasodilatação sistêmica progressiva. Observa-se um fluxo sanguíneo não homogêneo nos diversos territórios de perfusão. Este quadro é denominado de choque distributivo<sup>(5,18,19)</sup>.

Estes pacientes com o débito cardíaco elevado, de maneira precoce, têm uma disfunção miocárdica associada, caracterizada por dilatação ventricular e diminuição da fração de ejeção<sup>(5,20,21,22)</sup>. Tal depressão miocárdica pode ser causada por vários fatores, incluindo a formação de edema miocárdico, alterações dentro da fibra miocárdica, liberação de várias substâncias depressoras do miocárdio e, talvez, uma redução no suprimento sanguíneo coronariano<sup>(1,5,20,21,22)</sup>. A fração de ejeção (fração ou porcentagem do volume diastólico, final, ejetado em cada batimento cardíaco) é uma medida fiel da performance ventricular durante a sepse e choque séptico<sup>(5,22)</sup>.

O padrão característico da performance cardíaca, durante o choque séptico, é de uma reduzida fração de ejeção ventricular de ambos os ventrículos, aumento do volume diastólico final e volume sistólico final, também de ambos os ventrículos, volume sistólico normal, débito cardíaco e frequência cardíaca aumentados e uma resistência vascular sistêmica baixa. A redução na fração de ejeção e a dilatação biventricular ocorrem vinte e quatro (24) a quarenta e oito (48) horas após a instalação da sepse, sendo reversíveis nos pacientes que sobrevivem, após cinco (5) a dez (10) dias do início do quadro<sup>(5)</sup>.

Certos padrões hemodinâmicos têm implicações prognósticas<sup>(5,20,22)</sup>. Uma baixa frequência cardíaca é um fator preditor de sobrevivência, provavelmente refletindo uma doença menos severa<sup>(5)</sup>. Diversos estudos clínicos têm documentado a baixa fração de ejeção e a dilatação ventricular, que também, estão associadas com a sobrevivência, talvez refletindo uma maior compensação ventricular (pelo mecanismo de Frank-Starling) para a depressão miocárdica, induzida pela sepse. As medidas hemodinâmicas seriadas, nos pacientes em choque séptico, através do cateter de Swan-Ganz, revelam que uma resposta favorável ao tratamento do choque séptico é associada com um aumento do tônus vascular sistêmico e normalização

do índice cardíaco elevado, enquanto que a persistência do estado hiperdinâmico aumenta o risco de mortalidade<sup>(1,5,19,21)</sup>.

Os pacientes sépticos têm um consumo de oxigênio ( $VO_2$ ) elevado e altamente dependente de sua oferta (dependência patológica). O aumento do  $VO_2$ , associado à diminuição na extração de oxigênio pelos tecidos periféricos e às alterações profundas na microcirculação, estão relacionados com uma progressiva hipoxia tecidual e disfunção progressiva de órgãos<sup>(5,14,18)</sup>. A diminuição da diferença arteriovenosa de oxigênio sugere que o oxigênio não está atingindo ou não está sendo usado pelas células<sup>(5)</sup>. A possibilidade mais plausível é que as anormalidades vasculares observadas (choque distributivo), levam à diminuição da perfusão tecidual, de maneira semelhante à que ocorre nos pacientes com débito cardíaco muito baixo, como, por exemplo, nos casos de choque cardiogênico ou hipovolêmico. Outra possibilidade é a perfusão tecidual estar adequada e o metabolismo celular estar reduzido<sup>(5)</sup>.

A única maneira realmente eficaz de quantificar as alterações do consumo de oxigênio e da produção de gás carbônico, na sepse, é através do uso da calorimetria indireta, à beira do leito. Este método permite o acompanhamento, de maneira seriada, da terapêutica do paciente com reposição volêmica, drogas vasoativas e suporte nutricional.

Uma questão central na patogênese da sepse é se a diminuição da perfusão é devida à desregulação microvascular ou se é apenas um evento associado na insuficiência orgânica, induzida pela sepse<sup>(5)</sup>.

A hipoxia tecidual, decorrente do choque séptico, pode ser medida pelos níveis séricos de lactato. O lactato elevado caracteriza a hipoxia tecidual, pois a sua produção ocorre em estados de metabolismo anaeróbio, embora o ácido láctico também possa ser produzido em estados hipermetabólicos. A medida seriada do lactato sérico, em pacientes sépticos, tem sido utilizada para orientar a conduta e avaliar o prognóstico<sup>(23)</sup>. No entanto, a produção de lactato não aumenta apenas durante a hipoxia celular, podendo também ser resultado de uma anormalidade primária na glicólise<sup>(5,18)</sup>. Assim, a hipoxia celular e a redução nos estoques de fosfatos energéticos (ATP) não são explicações adequadas para as anormalidades na patogênese do choque séptico<sup>(5)</sup>.

A hipótese de que o metabolismo celular é anormal, em pacientes com choque séptico, é suportada pelo aumento das concentrações de lactato sérico,

acidose metabólica, aumento da glicólise, diminuição da extração de oxigênio e um consumo de oxigênio, dependente da oferta (dependência patológica), na qual o consumo de oxigênio continua a aumentar, até certo limite, com o aumento da oferta de oxigênio<sup>(5,14,18,23)</sup>.

O hipercatabolismo protéico, no choque séptico, congestiona a entrada de piruvato no ciclo de Krebs, desviando-o para lactato, estando ambos elevados, mantendo constante a relação lactato:piruvato, indicando que o acúmulo de lactato, durante a sepse, pode não ser resultado das limitações da oxigenação tecidual, sendo uma seqüela do excesso da produção de piruvato<sup>(14,24,25)</sup>. Existem indícios, ainda, de que a acidose láctica seja um mecanismo de compensação, onde parece que a acidose intracelular é necessária para aumentar a liberação de oxigênio<sup>(25)</sup>.

### 12.2. Disfunção pulmonar

A lesão do endotélio vascular pulmonar, secundária à inflamação, produz um progressivo edema intersticial, acarretando um desequilíbrio entre a ventilação e a perfusão pulmonar, com hipoxemia refratária, diminuição da complacência pulmonar e necessidade de ventilação mecânica para a adequada oxigenação tecidual<sup>(1,6,18)</sup>. Com a progressão do quadro séptico, a saturação venosa, mista, de oxigênio aumenta e a diferença arteriovenosa diminui. O gradiente alvéolo-arterial se alarga e há uma diminuição da pressão parcial de oxigênio no sangue arterial ( $pO_2$ )<sup>(5)</sup>.

Na fase inicial (edematosa), há poucos infiltrados pulmonares e a hipoxemia é discreta, com relação  $PaO_2/FiO_2$  entre 200 e 300, sendo denominada de lesão pulmonar aguda<sup>(18)</sup>. Numa fase mais avançada, há maior infiltrado pulmonar, principalmente nas áreas dependentes dos pulmões, com hipoxemia refratária, com uma relação  $PaO_2/FiO_2$  menor que 200, caracterizando a síndrome da angústia respiratória aguda (SARA), que ocorre em 25% dos pacientes com SIRS<sup>(18)</sup>.

### 12.3. Disfunção renal

Desde o início da sepse, a hipoperfusão tecidual (com ou sem hipotensão) e a lesão inflamatória resultam em um dano isquêmico e disfunção tubular renal. Há oligúria progressiva com queda da taxa de filtração glomerular e elevação da creatinina. A ressuscitação clínica inicial, com restauração da volemia e uso de drogas vasoativas, pode reverter o processo e evitar a necrose tubular aguda. A instalação do quadro de insuficiência renal aumenta muito a morbimortalidade, apesar da terapia renal substitutiva precoce<sup>(18)</sup>.

A insuficiência renal aguda, associada a sepse, determina um prognóstico extremamente reservado, com taxas de mortalidade de até 80%<sup>(1)</sup>.

### 12.4. Disfunção neurológica

Podem ser observados vários graus de alterações do nível de consciência nos pacientes sépticos, variando desde um estado confusional leve até estupor e coma, sendo mais susceptíveis os pacientes com aterosclerose difusa<sup>(18)</sup>.

Devemos excluir condições clínicas prévias, anteriores à admissão do paciente na unidade de terapia intensiva (infecção aguda, compressão medular traumática ou neoplásica, síndrome de Guillain-Barré, miastenia gravis, distrofia muscular progressiva e outras) daqueles quadros clínicos que ocorrem após o desenvolvimento da Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SRIS), quando, geralmente, observa-se dificuldade do desmame da ventilação mecânica (identificada após a exclusão de causas cardíacas ou pulmonares para a insuficiência respiratória) e fraqueza dos membros<sup>(26)</sup>.

Devemos, sistematicamente, investigar o envolvimento da medula espinhal cervical alta, nervos periféricos, junção neuromuscular e músculos, lançando mão de exames complementares como: ressonância nuclear magnética da medula cervical, estudo da condução nervosa motora e sensitiva (potencial evocado), estimulação nervosa, repetitiva para o estudo de defeitos da transmissão neuromuscular, testar a condução do nervo frênico, eletromiografia por punção dos músculos da parede torácica e do diafragma, medidas da concentração sérica de creatinofosfoquinase e biópsia de músculos<sup>(26)</sup>.

As principais manifestações clínicas que aparecem são a encefalopatia séptica e a polineuropatia do doente crítico, ocorrendo em 70% dos pacientes sépticos.

A polineuropatia do doente crítico caracteriza-se pela fraqueza dos membros e dificuldade do desmame da ventilação mecânica pela fraqueza da musculatura respiratória. A eletromiografia mostra degeneração axonal de fibras motoras e sensitivas, com níveis séricos normais de creatinofosfoquinase, sendo que a biópsia de músculo mostra atrofia e desnervação. Tal quadro assemelha-se à neuropatia motora, aguda, associada com o uso de agentes bloqueadores neuromusculares competitivos (principalmente o pancurônio e vecurônio), usados por mais de quarenta e oito (48) horas<sup>(26)</sup>.



Outras entidades neurológicas, vistas na unidade de terapia intensiva, associadas com a síndrome da resposta inflamatória sistêmica são: defeitos transitórios da transmissão neuromuscular, também associados ao uso de bloqueadores neuromusculares; miopatia (pela destruição de filamentos de miosina) em asmáticos, principalmente os que usaram altas doses de corticóides e bloqueadores neuromusculares; miopatia por desuso (caquexia) e a miopatia necrotizante aguda<sup>(26)</sup>.

### 12.5. Disfunção gastrointestinal

Existe um retardo precoce no esvaziamento gástrico e aparecimento de úlceras de estresse. A seguir, ocorre um comprometimento estrutural da mucosa intestinal e translocação de bactérias e de seus produtos tóxicos para os vasos sanguíneos, o que fez surgir a hipótese de que o intestino pudesse manter o estímulo inflamatório na sepse, mesmo após a eliminação do foco infeccioso inicial<sup>(18)</sup>.

No choque séptico, a presença de um débito cardíaco normal ou elevado não pode evitar a isquemia intestinal, devido ao choque distributivo. Por este motivo, a monitorização da perfusão regional com a tonometria gástrica parece ser importante na avaliação, na terapêutica e no prognóstico do choque séptico, já que a circulação esplâncnica é uma das primeiras a ser reduzida no doente crítico<sup>(27)</sup>. A medida do pH intramucoso pode ser usado clinicamente como um sinal precoce de oxigenação tecidual inadequada, auxiliando na apropriada ressuscitação (fluidos e agentes inotrópicos) num estágio precoce<sup>(28,29)</sup>.

A tonometria gástrica avalia a oxigenação esplâncnica através de um tonômetro, similar à sonda nasogástrica (impermeável aos gases) com um balão de silicone (permeável aos gases) na sua extremidade distal, que é preenchido com solução salina e deixado no lúmen gástrico por cerca de uma (1) hora, para que o  $p\text{CO}_2$  da solução salina equilibre-se com o  $p\text{CO}_2$  da luz gástrica. A difusão de  $\text{CO}_2$  ocorre livremente, através da membrana das células, na camada superficial do trato gastrointestinal e o equilíbrio é estabelecido com o fluido intraluminal, assim como com a solução salina no balão do tonômetro. Após esse equilíbrio, uma amostra da solução salina é aspirada do balão e seu  $p\text{CO}_2$  é determinado por um analisador de gases convencional. O  $p\text{CO}_2$  é corrigido por um fator que é dependente do tempo de equilíbrio. Uma amostra de sangue arterial é colhida concomitantemente e sua concentração de bicarbonato ( $\text{HCO}_3^-$ ) é

determinada através de um analisador convencional de gases sanguíneos. Assume-se que a concentração de bicarbonato no fluido intracelular da mucosa gastrointestinal está em equilíbrio com a concentração de bicarbonato no capilar sanguíneo que nutre essa mucosa, sendo igual ao valor do bicarbonato na amostra arterial colhida para a dosagem<sup>(28)</sup>. O pH é calculado, substituindo o  $p\text{CO}_{2(\text{salina})}$  e o  $\text{HCO}_{3(\text{arterial})}^-$  na equação de Henderson-Hasselbalch modificada:  $\text{pHi} = 6,1 \log ([\text{HCO}_3^-] / p\text{CO}_2 \times 0,0307)$ .

O balão do tonômetro deve ser novamente enchido com solução salina para permitir o equilíbrio antes de outra medida do pH intramucoso ser realizada<sup>(28)</sup>.

Muitos trabalhos têm comparado a medida do nível sérico de lactato na admissão e após vinte e quatro (24) horas de internação, com as medidas da tonometria gástrica como indicadores prognósticos, sendo que o lactato sérico elevado ( $>2$  mEq/l), principalmente após vinte e quatro (24) horas, e o pH intramucoso, menor que 7,32 estiveram associados com maior mortalidade<sup>(30)</sup>.

Há várias críticas quanto às medidas da tonometria gástrica e ao real valor de seus achados, o que, aliado ao custo substancial do método, faz com que o mesmo ainda não seja utilizado rotineiramente na prática clínica diária<sup>(29)</sup>.

### 12.6. Disfunção hepática

A deterioração da função hepática só é significativa tardiamente, no curso da sepse. A colestase é a manifestação mais comum, caracterizando-se por uma elevação das bilirrubinas (predominantemente direta), sem obstrução biliar e sem grandes aumentos nas transaminases. As hipóteses para explicar tal condição são: diminuição do fluxo sanguíneo hepático, congestão venosa e lesão inflamatória dos hepatócitos, acarretando uma alteração funcional nos mesmos<sup>(18)</sup>.

O aparecimento de icterícia é um sinal de pior prognóstico na sepse. Só mais tardiamente aparecem os quadros de insuficiência hepática e encefalopatia<sup>(18)</sup>.

### 12.7. Disfunção hematológica

As anormalidades habituais são a leucocitose, com aumento do número de bastonetes ( $>10\%$ ), e linfopenia. Eventualmente, pode haver leucopenia, o que parece ter um prognóstico mais sombrio<sup>(18)</sup>.

A anemia é progressiva, decorrente da diminuição da produção de eritropoietina, bloqueio medular e perda de sangue. A trombocitopenia ocorre devido a um consumo periférico aumentado (infecção,

drogas, CIVD). O quadro de coagulação intravascular disseminada (CIVD) pode se desenvolver pelo estímulo inflamatório da coagulação e se caracteriza por facilitar o sangramento e por deposição de fibrina na microcirculação, com conseqüente isquemia de órgãos<sup>(18)</sup>. Mesmo com o quadro clínico resolvido, a plaquetopenia pode persistir, retornando aos seus valores normais apenas três (3) ou quatro (4) semanas após o início do quadro.

### 12.8. Disfunção metabólica

São as disfunções mais comuns e precoces na sepse, havendo hiperglicemia, hipertrigliceridemia, estímulo da glicogenólise e da neoglicogênese e aumento do catabolismo protéico e lipídico, decorrentes da elevação da secreção de insulina, porém não proporcional aos níveis glicêmicos, e do aumento da resistência periférica a seus efeitos, além da elevação da secreção de catecolaminas, do glucagon e de glicocorticóides endógenos<sup>(18)</sup>.

## 13. ABORDAGEM TERAPÊUTICA DA SEPSE

Com base no arsenal terapêutico atual e de eficácia comprovada, o objetivo fundamental do tratamento é a manutenção de um suporte cardiorrespiratório e metabólico, que permita manter o paciente vivo até a sua recuperação integral. O controle definitivo do foco infeccioso é imperativo no tratamento, sendo a primeira prioridade<sup>(18)</sup>.

Atualmente, vem sendo testadas estratégias para modular a excessiva geração ou ação de mediadores na sepse.

### 13.1. Abordagem do foco/antibioticoterapia

Desde que a sepse se inicia com a proliferação de microorganismos, a partir de um foco infeccioso, o uso de antibióticos é mandatório<sup>(18)</sup>.

Sepse por Gram-negativo não pode ser distinguida da sepse por Gram-positivo, com base nas características clínicas apenas. Entretanto, certos fatores epidemiológicos, do paciente e clínicos aumentam a incidência de certos organismos selecionados<sup>(2)</sup>.

É fundamental a identificação do microorganismo causador da infecção e o início precoce de antibioticoterapia adequada. Uma antibioticoterapia inicial, inadequada, na sepse, encontra-se associada a um risco de morte aumentado em até cinco vezes<sup>(1)</sup>. Por outro lado, a antibioticoterapia indiscriminada é responsável pelo surgimento crescente de bactérias multiresistentes e infecções fúngicas<sup>(1)</sup>.

Na maioria das vezes, a escolha do(s) antibiótico(s) é empírica, recorrendo-se a dados clínicos, epidemiológicos e laboratoriais<sup>(2)</sup>. Vide “Capítulo I”, neste simpósio.

Qualquer foco purulento deve ser objeto de possível drenagem, percutânea ou cirúrgica, como ponto inicial de qualquer forma de tratamento<sup>(1)</sup>.

### 13.2. Reposição volêmica

O déficit de volume não deve ser subestimado. O objetivo imediato da reposição de volume é o aumento da perfusão tecidual. A reposição volêmica deve ser prioritária, rápida e agressiva. O volume aumentará a pré-carga e o débito cardíaco, elevando a oferta de oxigênio ( $DO_2$ )<sup>(31)</sup>.

A reposição volêmica deve ser norteadada em parâmetros hemodinâmicos, objetivos. A confiabilidade da pressão atrial direita (medida pela pressão venosa central - PVC) em refletir a pressão de enchimento ventricular esquerdo se limita ao intervalo de baixas pressões de átrio direito (menor ou igual a 5 mmHg), pois uma pressão atrial direita baixa autoriza a reposição volêmica, já que a pressão capilar pulmonar, provavelmente, encontra-se baixa. Com valores normais ou elevados de pressão atrial direita, apenas a medida da pressão capilar pulmonar, através da monitorização hemodinâmica invasiva, com o uso do cateter de Swan-Ganz, poderia aferir o risco de edema pulmonar<sup>(1)</sup>.

Pode ser utilizado colóide, em combinação com cristalóide, tentando otimizar uma pressão capilar pulmonar entre 15 e 18 mmHg. Embora ainda não haja uma clara evidência de que os colóides sejam significativamente superiores aos cristalóides, na reposição volêmica do paciente séptico, deve ser evitada uma grande diminuição da pressão coloidosmótica (a quantidade de cristalóides necessária pode ser duas (2) a cinco (5) vezes maior que o volume de colóides)<sup>(1)</sup>. Os vários substitutos do plasma são considerados tão efetivos quanto a albumina no seu potencial de expansão volêmica, devendo seu uso ser preferencial, devido aos custos mais baixos. Entretanto, alguns destes agentes produzem efeitos na homeostasia, que são indesejáveis em alguns pacientes.

Estas recomendações para a ressuscitação volêmica são genéricas e cada situação requer um julgamento individual para as necessidades do paciente<sup>(31)</sup>.

A transfusão sangüínea pode ser necessária para aumentar a pré-carga cardíaca e elevar o conteúdo arterial de oxigênio, porém não há um consenso sobre o seu papel no tratamento de suporte. A hemoglobina deve ser mantida ao redor de 10 g%<sup>(31)</sup>.

### 13.3. Drogas inotrópicas/suporte respiratório

O uso de drogas vasoativas deve ser reservado para os pacientes sépticos, nos quais a reposição volêmica não foi suficiente para restaurar a pressão de perfusão a níveis consistentes com uma adequada função renal e cerebral. O prazo de tempo máximo, aguardando por um efeito pressórico pela infusão de volume, é de trinta (30) minutos. Após esse tempo, deve ser iniciada a infusão de drogas vasoativas, procurando-se atingir uma pressão arterial sistólica de 90 mmHg, em até sessenta (60) minutos<sup>(1)</sup>.

A droga de eleição continua sendo a dopamina, muitas vezes em doses muito altas ( $>20 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ), para atingir os objetivos terapêuticos<sup>(1,22,23)</sup>. Tais objetivos (principalmente a pressão arterial sistólica de 90 mmHg) podem não ser atingidos, mesmo com doses elevadas, ou ainda, devido aos seus efeitos cronotrópicos positivos (taquicardia) e ao potencial arritmogênico, deve ser diminuída a sua dosagem e iniciado o emprego de noradrenalina ( $0,05$  a  $1,0 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ), devido ao seu maior potencial vasoconstritor e menor efeito cronotrópico positivo<sup>(1,23,32,33)</sup>. A dopamina pode ser mantida em dose dopaminérgica ( $0,5$  a  $3 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) para favorecer o fluxo sanguíneo renal, efeito esse contestado em diversos trabalhos<sup>(34)</sup>.

A necessidade de aumentar o débito cardíaco, principalmente nos pacientes com monitorização hemodinâmica invasiva, com índice cardíaco menor que  $3\text{L}/\text{min}/\text{m}^2$ , faz com que seja necessário o uso de dobutamina ( $5$  a  $10 \text{mg}/\text{kg}/\text{min}$ )<sup>(23,32,35)</sup>.

Dispomos ainda de outras drogas vasoativas que podem ser utilizadas na sepse, com maiores informações no tópico correspondente deste simpósio.

Diversos estudos têm sugerido que a ressuscitação do paciente séptico, baseada na otimização dos índices de oferta e consumo de  $\text{O}_2$  (valores supranormais), é associada com melhora nos resultados em termos de morbimortalidade, em estados de hipoperfusão, quando comparados com a ressuscitação convencional, baseada nos parâmetros de pressão capilar pulmonar, índice de volume diastólico, final, do ventrículo direito, pressão arterial média e índice cardíaco<sup>(19,36)</sup>. Nestes estudos, a otimização dos índices de oxigenação é feita com o uso titulado das aminas vasoativas e transfusão sangüínea, de tal forma que o índice de consumo de oxigênio ( $\text{VO}_2\text{I}$ ) deve ser maior que  $150$  a  $170 \text{mL}/\text{min}/\text{m}^2$ , índice de oferta de oxigênio ( $\text{DO}_2\text{I}$ ) maior que  $600 \text{ml}/\text{min}/\text{m}^2$  e índice cardíaco (IC) maior que  $4,5 \text{L}/\text{min}/\text{m}^2$ <sup>(19,36)</sup>. Tal conceito causou grande entusiasmo inicial<sup>(37)</sup>, porém os resul-

tados de trabalhos mais recentes têm sugerido a interpretação de que, após a adequada expansão volêmica, a incapacidade de atingir os índices de oxigenação e hemodinâmicos, preconizados, reflete a inadequada reserva fisiológica e, conseqüentemente, um pobre prognóstico<sup>(32)</sup>. Tal interpretação surgiu do fato de que muitos pacientes do grupo de estudo não foram capazes de atingir os valores supranormais, apesar das intervenção agressiva com expansores do volume e drogas vasoativas, enquanto que pacientes do grupo controle atingiram tais valores supranormais de oxigenação e do débito cardíaco por si próprios<sup>(38)</sup>. Assim, as evidências atuais são insuficientes para recomendar tal rotina de maximização da oferta de oxigênio, num grupo de pacientes não selecionados<sup>(39)</sup>.

### 13.4. Suporte nutricional

Os pacientes com síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS), de origem séptica ou não, cursam com um quadro hipermetabólico, cujo objetivo é o de fornecer substratos caloricoprotéicos, necessários aos mecanismos imunológicos de defesa e reparação de tecidos. A conseqüência desse estado hipermetabólico é a grande perda de massa muscular magra, corpórea, desproporcional ao período de jejum, com um balanço nitrogenado, acentuadamente negativo<sup>(40)</sup>.

O metabolismo aumentado acompanha-se de um aumento no consumo de  $\text{O}_2$  e da produção de  $\text{CO}_2$ , o que pode ser demonstrado pela calorimetria indireta, conforme já foi comentado anteriormente. As concentrações plasmáticas de vários hormônios estão elevadas (reação orgânica ao trauma) como as catecolaminas, ACTH, glicocorticóides, insulina, glucagon, hormônio de crescimento, renina, aldosterona, entre outros, modulando a resposta necessária para a mobilização da reserva intrínseca e orgânica de proteínas, lipídios e carboidratos<sup>(40)</sup>.

O suporte nutricional é parte fundamental do tratamento deste estado de hipermetabolismo, sendo que a via de administração da dieta e sua composição de nutrientes, que melhor se adaptam a essas condições, devem ser analisadas individualmente<sup>(41)</sup>. Seu objetivo é preservar a massa corporal ou minimizar sua perda e produzir um impacto positivo na economia de nitrogênio<sup>(40)</sup>.

Embora com o enorme progresso e ênfase nas várias técnicas de nutrição enteral, mesmo nos pacientes hipermetabólicos, muitos deles, por impossibilidade parcial ou temporária de acesso e absorção

enteral dos nutrientes, devem ser nutridos exclusivamente ou complementados por nutrição parenteral<sup>(42)</sup>. A nutrição enteral iniciada dentro das primeiras setenta e duas (72) horas, em casos de traumatismo, é associada com redução na incidência de complicações sépticas<sup>(40)</sup>.

Quanto à fonte protéica, apesar dos estudos experimentais demonstrarem, de forma inequívoca, os benefícios nutricionais do emprego das soluções de aminoácidos, enriquecidos com aminoácidos de cadeia ramificada, os estudos clínicos prospectivos e randomizados não identificaram vantagens significativas em termos de redução de morbimortalidade com o uso dessas soluções. A orientação atual é utilizar soluções convencionais de aminoácidos, na proporção de 2 a 3g/kg/dia<sup>(40)</sup>.

Quanto à fonte calórica, a substituição de parte das calorias glicídicas por lipídios evita as complicações resultantes do excesso de glicose, como aumento da produção de CO<sub>2</sub> e de consumo de O<sub>2</sub>, ocasionando aumento do quociente respiratório, aumento do gasto energético basal, hiperglicemia, hiperosmolaridade e esteatose hepática. Também há evidências de que a administração parenteral, excessiva, de triglicérides de cadeia longa resulta em acúmulo de lipídios no sistema reticuloendotelial, com conseqüente depressão da função imunológica<sup>(40,42)</sup>. Vide tópico “Suporte nutricional no paciente crítico”, na segunda parte deste simpósio.

## 14. NOVAS ABORDAGENS TERAPÊUTICAS NA SEPSE

### 14.1. Manipulações dietéticas

Levam em conta a utilização de nutrientes específicos, tanto por via enteral, como parenteral, agindo como possíveis estimuladores do trofismo intestinal (glutamina), minimizando o risco de ocorrer translocação bacteriana, e/ou como imunomoduladores (ácidos graxos ômega-3), interferindo na maior ou menor produção de elementos químicos, melhorando o desempenho do sistema imunológico<sup>(40,42)</sup>.

#### A) Dieta com glutamina

A glutamina é o aminoácido mais abundante do espaço intracelular, estando reduzida, nos estados hipermetabólicos, no músculo esquelético e no sangue. Os enterócitos e colonócitos utilizam o seu esqueleto carbônico como fonte de energia, excretando amônia pela veia porta para a síntese de uréia<sup>(40)</sup>.

Durante os estados hipermetabólicos, existe um consumo acelerado de glutamina pelo intestino, quando é aumentada a liberação de cortisol, acelerando a proteólise e a saída de glutamina do músculo esquelético e aumentando sua captação pelo intestino, promovendo a recuperação do trofismo intestinal e diminuindo a probabilidade de translocação bacteriana. Se o estado hipermetabólico for prolongado, o paciente séptico apresentará deficiência de glutamina<sup>(40)</sup>.

Foi demonstrado que a suplementação parenteral ou enteral de glutamina promove a preservação da massa intestinal e proteção do intestino na enterocolite e a sua suplementação melhora a imunidade intestinal. Ainda são necessários outros estudos para determinar a aplicabilidade clínica deste aminoácido em pacientes graves, tanto por via enteral, como parenteral<sup>(40)</sup>.

#### B) Dieta com ácidos graxos ômega-3

Há dois ácidos graxos essenciais (não sintetizados pelo organismo) que são o ácido linoléico (ômega-6) e o ácido alfa-linoléico (ômega-3).

O ácido linoléico está mais presente em carnes e produtos animais, derivados do leite, além do óleo de milho, girassol, soja e açafrão, sendo precursor do ácido araquidônico, cuja metabolização em cascata origina a série 2 de prostanoídes (prostaglandinas, prostaciclina e tromboxanes) e leucotrienos, sendo todos eles produtos indutores de reação inflamatória e imunossupressão<sup>(40)</sup>.

O ácido alfa-linoléico está presente em quantidades limitadas no reino vegetal (semente de uva, nozes, germe de trigo e soja) e também nos óleos de peixe, moluscos e mariscos.

À substituição do ácido linoléico (ômega-6) pelo ácido alfa-linoléico (ômega-3), são produzidos prostanoídes trienóicos, leucotrienos pentaenóicos e tromboxane-3, cujas atividades diferem das produzidas pelo ácido linoléico, já que há redução da síntese de prostaglandinas, diminuindo a reação inflamatória. Na ausência de ácidos graxos ômega-3, os eicosanóides podem determinar efeitos exagerados nas respostas agudas ao estresse, causando imunossupressão, agregação plaquetária ou inflamação excessiva. Os ômega-3 agem como precursores de antagonistas, com capacidade de confrontar a ação exagerada dos derivados do ácido araquidônico<sup>(40)</sup>.

### 14.2. Imunoterapia

Com base na fisiopatologia do choque séptico,

uma abordagem direta sobre a endotoxina ou sobre os mediadores da sepse e os efeitos do óxido nítrico parecem consensuais. A questão básica é como bloquear ou interromper estas ações. Embora o uso de corticóides tenha reduzido a mortalidade em modelos animais de choque séptico, os estudos clínicos têm demonstrado, convincentemente, que os corticóides não melhoram a sobrevida em humanos<sup>(41,43,44)</sup>.

Embora haja uma evidência sugestiva da eficácia nos estudos animais, os estudos clínicos têm se mostrados insuficientes no impacto sobre o tratamento da sepse<sup>(44,45)</sup>.

#### A) Anticorpos monoclonais e policlonais antiendotoxina

Os estudos clínicos que utilizaram estes anticorpos, em pacientes com sepse, mostraram uma redução da mortalidade e da incidência de insuficiências orgânicas em alguns subgrupos de pacientes, evidenciando que a endotoxina é importante na patogênese do choque e no desenvolvimento de insuficiência orgânica<sup>(44,46)</sup>. Entretanto, os pacientes nos quais a terapia foi efetiva, não podem ser identificados precocemente no curso da infecção, quando a terapia deve ser iniciada, além do fato de que outras características dos pacientes beneficiados pelo tratamento variaram nos diferentes estudos<sup>(43,45,46)</sup>.

#### B) Anticorpos anticitocinas

A vantagem teórica do uso desses anticorpos é a de ser eficaz, tanto em casos de sepse por microorganismos Gram-negativos, quanto Gram-positivos<sup>(43,47)</sup>.

Já foram realizados estudos clínicos com anticorpos monoclonais do fator de necrose tumoral, além de antagonistas do receptor de interleucina-1 e receptores solúveis (inativos) do fator de necrose tumoral, mostrando os mesmos resultados decepcionantes<sup>(44,46)</sup>.

É preciso muita cautela no uso dos inibidores de mediadores do choque séptico, pois os mecanismos patogênicos são muito complexos e interdependentes, sendo que, muitos deles representam uma resposta compensatória do organismo ao quadro séptico, tendo efeitos benéficos<sup>(46)</sup>.

#### CONCLUSÃO

Embora tenham ocorrido grandes avanços no suporte avançado de vida, permitindo uma maior sobrevida, um melhor cuidado para os pacientes com sepse, que requerem uma melhor compreensão dos complexos mecanismos fisiopatológicos, para ocorrer uma redução na morbimortalidade desta síndrome. A interrupção da seqüência, na patogênese, em múltiplos pontos, é a melhor chance na redução da alta mortalidade atual desta importante entidade clínica.

GA PEREIRA JUNIOR et al. Pathogenetic mechanisms of sepsis and their therapeutics implications. **Medicina, Ribeirão Preto**, 31: 349-362, july/sept. 1998.

**ABSTRACT:** This article presents a recent and objective review of the pathogenetic mechanisms involved in sepsis, particularly the endothelial and mediators (citokines) role. It presents definitions for systemic inflammatory response syndrome and sepsis with its continuum of clinical and pathophysiologic severity. The organics dysfunctions were showed with its clinical, laboratorial and hemodynamics manifestations. The basic principles of management were discussed as well as new therapeutic approaches.

**UNITERMS:** Sepsis Syndrome. Sepsis. Shock, Septic.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - AKAMINE N et al. Choque séptico. In: KNOBEL E. **Condutas no paciente grave**, Atheneu, São Paulo, cap. 15, p. 175-210, 1994.
- 2 - QUENZER R et al. Infections in the critically ill. In: BONGARD FS & SUE DY. **Current critical care diagnosis & treatment**. Appleton & Lange, Connecticut, cap. 6, p. 131-155, 1994.
- 3 - 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. **Chest** 101: 1644-1655, 1992.
- 4 - BONE RC. The pathogenesis of sepsis. **Ann Intern Med** 115: 457-469, 1991.
- 5 - PARRILO JE. Pathogenetic mechanisms of septic shock. **N Eng J Med** 328: 1471-1477, 1993.

- 6 - RÉA NETO A. Fisiopatologia e manifestações clínicas da sepse. **Clín Bras Med Intensiva 1:** 1-9, 1996.
- 7 - EUROPEAN SOCIETY OF INTENSIVE CARE MEDICINE. The problem of sepsis. **Intensive Care Med 20:** 300-304, 1994.
- 8 - THIJS LG et al. Time course of citokine levels in sepsis. **Intensive Care Med 21:** S258-S263, 1995.
- 9 - MOLDAWER LL. Biology of proinflammatory cytokines and their antagonists. **Crit Care Med 22:** S3-S7, 1994.
- 10 - LOWRY SF. Cytokine mediators of immunity and inflammation. **Arch Surg 128:** 1235-1241, 1993.
- 11 - FONG Y et al. The biologic characteristics of cytokines and their implication in surgical injury. **Surg Gynecol Obstet 170:** 363-378, 1990.
- 12 - HINSHAW LB. Sepsis / Septic shock: Participation of the microcirculation: Na abbreviated review. **Crit Care Med 24:** 1072-1078, 1996.
- 13 - RUBANYI GM. Fatores derivados do endotélio no choque. **Clín Bras Med Intensiva 3:** 13-26, 1996.
- 14 - IAZZETTI PE et al. Hipoxia e radicais ativados do oxigênio na sepse. **Clín Bras Med Intensiva 3:** 27-57, 1996.
- 15 - MÁTTAR JÁ. Análise crítica dos ensaios clínicos no tratamento da sepse e do choque séptico. **Clín Bras Med Intensiva 1:** 141-151, 1996.
- 16 - SIBBALD WJ et al. Round table conference on clinicals trials for the treatment of sepsis. **Crit Care Med 23:** 394-399, 1995.
- 17 - NIEDERMAN MS et al. Predicting bacteremia in critically ill patients: a clinically relevant effort? **Intensive Care Med 20:** 405-406, 1994.
- 18 - BORGES LAA. Choque séptico. **Clín Bras Med Intensiva 1:** 101-107, 1996.
- 19 - SHOEMAKER WC. Diagnosis and treatment of the shock syndromes. In: SHOEMAKER WC et al. **Textbook of critical care**, 3th ed, W. B. Saunders, Philadelphia, Pennsylvania, cap. 13: p. 85-102, 1995.
- 20 - METRANGOLO L et al. Early hemodynamic course of septic shock. **Crit Care Med 23:** 1971-1975, 1995.
- 21 - VINCENT JL et al. Myocardial depression characterizes the fatal course of septic shock. **Surgery 111:** 660-667, 1992.
- 22 - PARKER MM. The heart in sepsis. In SHOEMAKER WC et al. **Textbook of critical care**. 3th ed. W. B. Saunders, Philadelphia, Pennsylvania, cap. 67, p. 596-604, 1995.
- 23 - BAKKER J et al. Blood lactate levels are superior to oxygen-derived variables in predicting outcome in human septic shock. **Chest 99:** 956-962, 1991.
- 24 - TERZI RGG. Acidose láctica no paciente hemodinamicamente instável. In TERZI RGG & ARAÚJO S. **Monitorização hemodinâmica invasiva**. Atheneu, São Paulo, cap. 20, p. 219-232, 1995.
- 25 - GORE DC et al. Lactic acidosis during sepsis is related to increased pyruvate production, not deficits in tissue oxygen availability. **Ann Surg 224:** 97-102, 1996.
- 26 - BOLTON CF. Sepsis and the systemic inflammatory response syndrome: neuromuscular manifestations. **Crit Care Med 24:** 1408-1416, 1996.
- 27 - TAKALA J. Splanchnic perfusion in shock. **Intensive Care Med 20:** 403-404, 1994.
- 28 - ARNOLD J et al. Tonometry to assess the adequacy of splanchnic oxygenation in the critically ill patient. **Intensive Care Med 20:** 452-456, 1994.
- 29 - RUSSEL JÁ. Gastric tonometry: does it work? **Intensive Care Med 23:** 3-6, 1997.
- 30 - FRIEDMAN G et al. Combined measurements of blood lactate concentrations and gastric intramucosal pH in patients with severe sepsis. **Crit Care Med 23:** 1184-1193, 1995.
- 31 - NUNES ALB. Objetivos terapêuticos na sepse. **Clín Bras Med Intensiva 3:** 441-453, 1996.
- 32 - HAYES MA et al. Oxygen transport patterns in patients with sepsis syndrome or septic shock: influence of treatment and relationship to outcome. **Crit Care Med 25:** 926-936, 1997.
- 33 - MEADOWS D et al. Reversal of intractable septic shock with norepinephrine therapy. **Crit Care Med 16:** 663-666, 1988.
- 34 - DUKE GJ et al. Renal support in critically ill patients: low-dose dopamine or low-dose dobutamine? **Crit Care Med 22:** 1919-1925, 1994.
- 35 - VINCENT JL et al. Dobutamine administration in septic shock: addition to a standard protocol. **Crit Care Med 18:** 689-693, 1990.
- 36 - TUCHSCHMIDT J et al. Elevation of cardiac output and oxygen delivery improves outcome in septic shock. **Chest 102:** 216-220, 1992.
- 37 - SHOEMAKER WC et al. Role of oxygen debt in the development of organ failure sepsis, and death in high-risk surgical patients. **Chest 102:** 208-215, 1992.
- 38 - HEYLAND DK et al. Maximizing oxygen delivery in critically ill patients: a methodologic appraisal of the evidence. **Crit Care Med 24:** 517-524, 1996.
- 39 - DURHAM RM et al. The use of oxygen consumption and delivery as endpoints for resuscitation in critically ill patients. **J Trauma 41:** 32-40, 1996.
- 40 - CAMPOS ACL et al. Alterações metabólicas e suporte nutricional no doente hipermetabólico. **Clín Bras Med Intensiva 1:** 21-31, 1996.
- 41 - FROST P et al. Gastric emptying in the critically ill - the way forward ? **Intensive Care Med 23:** 243-245, 1997.
- 42 - GRIFFITHS RD et al. Feeding the critically ill - should we do better ? **Intensive Care Med 23:** 246-247, 1997.
- 43 - SIMONS RK et al. Immunomodulation. In: MAULL KI; CLEVELAND HC & FELICIANO DV. **Advances in trauma and critical care**. Mosby, Chicago, p. 135-167, 1994.
- 44 - LOWRY SF. Sepsis and its complications: clinical definitions and therapeutic prospects. **Crit Care Med 22:** S1-S2, 1994.
- 45 - BONE RC. Sepsis and its complications: the clinical problem. **Crit Care Med 22:** S8-S11, 1994.
- 46 - SUFFREDINI AF. Current prospects for the treatment of clinical sepsis. **Crit Care Med 22:** S12-S18, 1994.
- 47 - EIDELMAN LA et al. New therapeutic approaches in sepsis: a critical review. **Intensive Care Med 21:** S269-S272, 1995.

Recebido para publicação em 04/03/98

Aprovado para publicação em 13/05/98