



**ASSOCIAÇÃO DE MEDICINA
INTENSIVA BRASILEIRA**

Instituto
Latino Americano de

Sepsis





**ASSOCIAÇÃO DE MEDICINA
INTENSIVA BRASILEIRA**

DIRETORIA EXECUTIVA BIÊNIO 2018/2019

Presidente

Ciro Leite Mendes (PB)

Vice-Presidente

José Roberto Fioretto (SP)

Secretária Geral

Marcelo Maia (DF)

Tesoureiro

Cristiano Franke (RS)

Diretor Científico

Flavia Ribeiro Machado (SP)

Presidente-Futuro

Suzana M. Lobo (SP)

Presidente-Passado

Mirella Oliveira (PR)

AMIB

**Associação de Medicina
Intensiva Brasileira**

Rua Arminda, 93 - 7º andar – Vila Olímpia
CEP 04545-100 - São Paulo - SP
(11) 5089-2642
www.amib.org.br

Instituto
Latino Americano de

Sepse

DIRETORIA QUADRIÊNIO 2016/2019

Presidente

Luciano Azevedo (São Paulo/SP)

Vice-Presidente

Alexandre Biasi (São Paulo/SP)

Secretário

Felipe Dal Pizzol (Criciúma/SC)

Tesoureiro

Thiago Lisboa (Porto Alegre/RS)

ILAS

Instituto Latino Americano de Sepse

Rua Pedro de Toledo nº 980 cj. 94
Vila Clementino – São Paulo – SP
CEP: 04039-002
<http://www.ilas.org.br>



1. Conceitos e Epidemiologia da Sepse, 1

Introdução

Conceitos

Epidemiologia

Pontos Chave

2. Fisiopatogenia da Sepse, 11

Introdução

Resposta Normal à Infecção

Desregulação da Resposta Inflamatória e Funções
Orgânicas: Sepse

Mecanismos Geradores de Disfunção Orgânica

Pontos Chaves

3. Disfunções Orgânicas na Sepse, 19

Introdução

Disfunções Específicas

Estratégias de Triagem

Escores Prognósticos

Pontos Chaves

4. Variáveis de Perfusão no Paciente com Sepse, 25

Introdução

O Conceito de Choque

Formas de Avaliação da Perfusão Tecidual

Lactato

Pontos Chaves

5. Reposição Volêmica na Sepse, 33

Introdução

Fisiopatogenia da Hipovolemia

Tipos de Fluidos

Estratégias para Reposição Volêmica

Avaliação da Responsividade a Fluidos

Dicas para Adequada Reposição Volêmica

Pontos Chaves

6. Drogas Vasoativas na Sepse, 39

Introdução

Racional para Uso de Drogas Vasoativas

Terapia Guiada por Metas – EGDT

Principais Vasopressores e

Inotrópicos

Pontos Chaves

7. Diagnóstico do Agente Infeccioso, 49

- Introdução
- Aspectos Gerais
- Infeção Respiratória
- Infeção Urinária
- Infeção Abdominal
- Infeção de Corrente Sanguínea Associada a Cateter

8. Uso de Biomarcadores na Sepse

- Introdução
- Procalcitonina
- Proteína C Reativa
- Pontos Chaves

9. Recomendações nas Infecções no Paciente Grave: Uso de Antimicrobianos, 61

- Aspectos Gerais
- Abordagem Sindrômica
- Patógenos Específicos
- Fungos
- Pontos Chaves

10. Escolha e Otimização de Antimicrobianos, 69

- Terapia Adequada, Apropriada e Otimizada
- Fatores Relevantes na Escolha do Esquema Terapêutico Empírico
- Propriedades Físico-Químicas dos Antimicrobianos

- Cenários Clínicos que Afetam PK-PD de Antimicrobianos
- Administração Baseada em Otimização de PK-PD
- Escolha e Prescrição do Esquema Antimicrobiano
- Pontos Chaves

11. Disfunção Respiratória e Ventilação Mecânica, 77

- Introdução
- Fisiopatogenia da Disfunção Respiratória
- Estratégias Ventilatórias
- Pontos Chaves

12. Terapias Adjuvantes na Sepse, 83

- Introdução
- Controle Glicêmico
- Corticoides
- Hemocomponentes
- Terapia de Substituição Renal
- Terapia Nutricional
- Imunoglobulinas
- Pontos Chaves

13. Implementação de Protocolos Institucionais para Atendimento da Sepse, 95

- Introdução
- Os Pacotes de Tratamento
- Processo de Implementação de Protocolos
- Pontos Chaves

COORDENADORES NACIONAIS

Antonio Tonete Bafi (AMIB – São Paulo/SP)

Flávia Ribeiro Machado (ILAS – São Paulo/SP)

BOARD CONSULTIVO

Antonio Tonete Bafi – São Paulo/SP

Achilles Rohlfs Barbosa – Belo Horizonte/MG

André Miguel Japiassu – Rio de Janeiro/RJ

Flávia Ribeiro Machado – São Paulo/SP

Flávio Geraldo R de Freitas – São Paulo/SP

Rodrigo Cruvinel Figueiredo – Colatina/ES

Thiago Lisboa – Porto Alegre/RS

INSTRUTORES

Claudio Piras – Vitória/ES

Denise Machado Medeiros – Rio de Janeiro/RJ

Eduardo de Souza Pacheco – São Paulo/SP

Fernando Luiz Benevides da Rocha Gutierrez –
Rio de Janeiro/RJ

Flavio Eduardo Nacul – Rio de Janeiro/RJ

Gerson Luiz de Macedo – Vassouras/RJ

Joao Antonio Martini – Florianópolis/SC

Jorge Eduardo S.S.Pinto – Rio de Janeiro/RJ

Kelson Nobre Veras – Teresina/PI

Murillo Santucci Cesar de Assunção – São
Paulo/SP

Nelson Akamine – São Paulo/SP

Nivaldo Menezes Filgueiras Filho – Salvador/BA

Rodrigo Palácio de Azevedo – São Luis/MA

CORPO EDITORIAL DA 1ª EDIÇÃO

Alessandro Pontes Arruda – Fortaleza/CE

Alexandre Marra – São Paulo/SP

Álvaro Réa Neto – Curitiba/PR

Bruno Franco Mazza – São Paulo/SP

Cid Marcos David – Rio de Janeiro/RJ

Ederlon Alves de Carvalho Rezende – São
Paulo/SP

Eliézer Silva – São Paulo/SP

Flávia R. Machado – São Paulo/SP

Guilherme Schettino – São Paulo/SP

Hageas Fernandes – São Paulo/SP

Jorge Eduardo da Silva Soares Pinto – Rio de
Janeiro/RJ

José Luiz Gomes do Amaral – São Paulo/SP

Luiz Fernando Aranha Camargo – São Paulo/SP

Marcelo Moock – São Paulo/SP

Mirella de Oliveira – Curitiba/PR

Murillo Assunção – São Paulo/SP

Nelson Akamine – São Paulo/SP

Paulo César Ribeiro – São Paulo/SP

Reinaldo Salomão – São Paulo/SP

Suzana Lobo – São José do Rio Preto/SP

Conceitos e Epidemiologia da Sepse



OBJETIVOS

- Conhecer os conceitos atuais de sepse e choque séptico
- Elencar as vantagens e desvantagens das novas definições
- Conhecer os principais dados de incidência e mortalidade de sepse no Brasil e no mundo
- Conhecer as principais diferenças epidemiológicas entre países desenvolvidos e em desenvolvimento
- Identificar as potenciais razões para a alta letalidade por sepse no Brasil

INTRODUÇÃO

Sepse tem se tornado, ao longo dos últimos anos, o principal desafio no tratamento de pacientes gravemente enfermos. Vários são os fatores que tornam a sepse uma prioridade. Em primeiro lugar, o aumento da incidência, fazendo com que o número de casos de sepse diagnosticados a cada ano crescesse de forma significativa. Em uma revisão sistemática, incluindo somente estudos com base populacional advindos de países desenvolvidos, estimou-se quase 20 milhões de casos por ano¹. No Brasil, estima-se que cerca de 430.000 novos casos de sepse sejam diagnosticados anualmente somente nas unidades de terapia intensiva (UTI) e 30% dos leitos de terapia intensiva sejam ocupados por estes pacientes². Esse aumento de incidência é secundário ao aumento da sobrevivência de pacientes com doenças crônicas, incluindo pacientes oncológicos, ao uso de imunossuppressores, a instrumentação crescente em pacientes hospitalizados e ao melhor controle inicial de pacientes agudamente enfermos, que outrora faleciam nas primeiras horas do insulto, como, por exemplo, os pacientes politraumatizados. Em segundo lugar, sepse apresenta elevada letalidade. Essa letalidade vem se reduzindo em países desenvolvidos³, estimando-se cerca de 6 milhões de óbitos por ano¹. Entretanto, esses números espelham apenas a realidade dos países desenvolvidos. Em terceiro lugar, os custos associados ao seu tratamento são altos, representando um peso elevado dentro do orçamento das instituições.

Desta forma, é necessário conhecer os aspectos epidemiológicos da sepse, no sentido de basear o planejamento de políticas para seu controle nos

diversos níveis de acesso ao cuidado a saúde. No entanto, observa-se facilmente que muitos dos estudos epidemiológicos publicados, envolvendo pacientes sépticos, apresentam diferentes abordagens metodológicas e, por conseguinte, resultados, por vezes, discrepantes. Além das questões metodológicas, os resultados podem simplesmente refletir a organização do sistema de saúde em determinado país ou região, as limitações financeiras, o período em que os dados foram coletados e o número de leitos das unidades de terapia intensiva.

Este capítulo visa revisar os conceitos de sepse e, principalmente, descrever os dados epidemiológicos referentes a sepse em diferentes países com ênfase na realidade brasileira.

CONCEITOS

A síndrome hoje conhecida como sepse teve diversas denominações ao longo do tempo, até que a conferência de consenso, organizada pelo *American College of Chest Physicians* e pela *Society of Critical Care Medicine*, em 1991, definiu os termos síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SIRS), sepse, sepse grave e choque séptico com critérios clínicos e laboratoriais (**Tabela 1.1**).⁴

Essas definições, entretanto, foram alvo de críticas tanto por sua excessiva sensibilidade como pela falta de especificidade. A diferenciação entre síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS) e sepse, por vezes, era difícil, haja vista que nem sempre é clara a presença de foco infeccioso. Esse diagnóstico diferencial torna-se um desafio, por exemplo, em pacientes com SRIS

Tabela 1.1: Definições de síndrome de resposta inflamatória sistêmica, sepse, sepse grave e choque séptico

SRIS	Presença de pelo menos 2 dos seguintes itens: a) temperatura central > 38,3 °C ou < 36 °C b) frequência cardíaca > 90 bpm c) frequência respiratória > 20 rpm ou PaCO ₂ < 32 mmHg ou necessidade de ventilação mecânica d) leucócitos totais > 12.000/mm ³ ou < 4.000/mm ³ ou presença > 10% de formas jovens
Sepse	SRIS secundária a processo infeccioso confirmado ou suspeito, sem necessidade da identificação do agente infeccioso
Sepse grave	Presença dos critérios de sepse associada à disfunção orgânica ou a sinais de hipoperfusão. Hipoperfusão e anormalidades da perfusão podem incluir (mas não estão limitadas) hipotensão, hipoxemia, acidose láctica, oligúria e alteração aguda do estado mental
Choque séptico	Estado de falência circulatória aguda caracterizada pela persistência de hipotensão arterial em paciente séptico, sendo hipotensão definida como pressão arterial sistólica < 90 mmHg, redução de > 40 mmHg da linha de base, ou pressão arterial média < 60 mmHg, a despeito de adequada reposição volêmica, com necessidade de vasopressores, na ausência de outras causas de hipotensão

Adaptado de: Bone et al.⁴ SRIS - síndrome da resposta inflamatória sistêmica; PaCO₂ - pressão parcial de gás carbônico.

secundária a trauma ou à cirurgia de grande porte, pois o diagnóstico de eventuais complicações infecciosas era dificultado pela presença dos sinais de resposta inflamatória, em resposta à agressão anterior. Por outro lado, como já mencionado, pacientes imunossuprimidos ou com idade avançada podem manifestar disfunção orgânica, e mesmo choque séptico, sem a presença dos sinais clássicos da SRIS.

Numa tentativa de esclarecer essas definições, as mesmas sociedades reuniram-se novamente em 2001, para a segunda conferência de consenso.⁵ Elas procuraram aumentar a especificidade, acrescentando sinais e sintomas comumente encontrados em pacientes sépticos. Essa nova classificação em muito colaborou para o entendimento de diversos outros aspectos ligados às manifestações da resposta inflamatória, como a presença de balanço hídrico positivo por edema intersticial, em decorrência do aumento da permeabilidade capilar, hiperglicemia ou alterações laboratoriais, como o aumento da proteína C-reativa ou procalcitonina. Entretanto, do ponto de vista de definição, foram mantidos os conceitos anteriores.

Em 2016, a *Society of Critical Care Medicine* (SCCM) e a *European Society of Intensive Care Medicine* (ESICM) publicaram novas definições, baseadas em uma análise bastante robusta de grandes bancos de dados, basicamente americanos, na qual houve uma mudança conceitual.⁶ Sepse passou a ser definida pela presença de disfunção orgânica ameaçadora à vida secundária a resposta desregulada do hospedeiro a uma infecção. Houve modificação do critério clínico sugerido para definir a presença de disfunção orgânica. Anteriormente, a presença de apenas uma disfunção orgânica definia a

presença de sepse grave. Pelos novos critérios, definiu-se como disfunção orgânica o aumento em 2 pontos no escore *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) basal, em consequência da infecção. Esse novo critério baseou-se na identificação de uma curva *receiver operator characteristic* (ROC) mais acurada para essa variação de SOFA do que a da presença de SIRS.⁷ Também houve modificação da definição de choque séptico, agora conceituado como presença de hipotensão com necessidade de vasopressores para manter pressão arterial média \geq 65 mmHg associada a lactato \geq 2 mmol/L, após adequada ressuscitação volêmica (**Tabela 1.2**).⁸ Embora não seja parte das definições, foi também sugerido um novo escore, denominado *quick Sepsis Organ Failure Assessment* (qSOFA). A presença de duas das três variáveis que compõe esse escore, a saber, rebaixamento de nível de consciência, frequência respiratória (FR) acima de 22 ipm e pressão artéria sistólica (PAS) menor que 100 mmHg, seria preditiva de maior mortalidade entre pacientes com suspeita de sepse.

As novas definições trouxeram algumas vantagens. Primeiramente, a definição ampla da sepse como presença de disfunção orgânica por resposta desregulada à infecção foi bem recebida, já que a noção prévia de sepse provocada exclusivamente por uma resposta inflamatória do hospedeiro não é mais plausível do ponto de vista fisiopatológico. Em segundo lugar, pela primeira vez o consenso baseou-se nos dados disponíveis, e não na opinião de especialistas. Para selecionar o melhor escore, a força-tarefa utilizou dados de três grandes bases de dados dos Estados Unidos e da Alemanha. Havia algum grau de variação nessa definição e a padronização dos critérios para disfunção orgânica pode ajudar

Tabela 1.2: Definições de sepse e choque séptico, conforme consenso de 2016

Sepse	Disfunção orgânica ameaçadora à vida secundária a resposta desregulada do hospedeiro a uma infecção. Disfunção orgânica: aumento em 2 pontos no escore <i>Sequential Organ Failure Assessment</i> (SOFA) como consequência da infecção.
Choque séptico	Anormalidade circulatória e celular/metabólica secundária à sepse o suficiente para aumentar significativamente a mortalidade. Requer a presença de hipotensão com necessidade de vasopressores para manter pressão arterial média ≥ 65 mmHg e lactato ≥ 2 mmol/L após adequada ressuscitação volêmica.

na inclusão de pacientes semelhantes em estudos clínicos futuros, assim como em estudos epidemiológicos. É também possível que a utilização de variação do escore, em vez do escore propriamente dito, seja melhor por levar em consideração disfunções crônicas prévias. Em terceiro lugar, as novas definições não exigem a presença de SRIS, que não é nem sensível, nem específica para sepse. Embora os critérios para SRIS, particularmente no contexto de programas de melhoria da qualidade, continuem a ser de grande relevância como ferramenta de triagem para pacientes potencialmente infectados, eles não são fundamentais para definir a presença de sepse. Em quarto lugar está a simplificação da nomenclatura: não mais se usa sepse “grave”, mas apenas “sepse”. Com o tempo, esta será uma importante modificação para enfatizar a associação da palavra sepse a uma condição grave, em termos da promoção de melhor entendimento da sepse pelos profissionais de saúde e público leigo.

Entretanto, há também uma série de desvantagens. Primeiramente, a principal preocupação gerada pelas novas definições é a redução de sensibilidade para detectar casos que podem ter evolução desfavorável, principalmente em países de recursos limitados. Os novos conceitos limitam os critérios para disfunção orgânica e tendem a selecionar uma população com doença mais grave. Por exemplo, define-se disfunção orgânica como uma alteração de dois pontos no escore SOFA. Como lactato não faz parte do escore SOFA, e como hipotensão sem necessidade de vasopressores e escore Glasgow 13-14 valem apenas 1 ponto no SOFA, um paciente com estas variáveis não preencherá o critério estrito para diagnóstico de sepse. Em segundo lugar, o uso de variação do escore SOFA, mesmo se limitado a estudos clínicos e epidemiológicos, não é simples. O escore não é bem conhecido pelos profissionais de saúde que trabalham no pronto-socorro ou nas enfermarias, e sua aplicabilidade é complexa, pois pode demandar o cálculo do SOFA nos dias subsequentes para verificar se o paciente cumpre os critérios estritos, e necessitar de exames laboratoriais adicionais. Embora não seja a intenção, isso pode retardar o diagnóstico e o início do tratamento antibiótico. Uma terceira questão é a desvalorização de hiperlactatemia isolada na fase aguda de infecção como uma disfunção orgânica metabólica. Embora esta não fosse a intenção da força-tarefa, a exclusão do lactato como marcador importante de choque

oculto pode minar sua relevância como exame laboratorial de triagem a ser realizado em todos os pacientes com suspeita de sepse. Isto pode comprometer a detecção precoce destes pacientes graves, que têm taxas elevadas de mortalidade. Uma quarta questão é a nova definição de choque séptico, na qual se exige hiperlactatemia como componente obrigatório para a definição. Embora a presença de ambas as variáveis claramente aumente o risco de óbito, qualquer uma delas é um fator independente de risco. Além disso, como a força-tarefa não sugeriu qualquer outra opção ao lactato como marcador potencial de anormalidades metabólicas, o diagnóstico de choque séptico será difícil de avaliar em locais com baixos recursos nos quais não se dispuser de lactato. A quinta questão é o novo escore qSOFA. Entendemos que este deve ser um escore de gravidade adequado para identificar pacientes em alto risco de óbito ou permanência na UTI superior a 3 dias. Esse escore, entretanto, não foi ainda adequadamente validado, com estudos mostrando resultados discordantes⁹. A despeito disso, os autores sugeriram o qSOFA como uma ferramenta de triagem. Novos estudos mostram que o qSOFA pode ter uma baixa sensibilidade¹⁰⁻¹⁴, o que não é desejável em uma ferramenta de triagem. Em programas de melhoria de qualidade, o nosso objetivo não é identificar pacientes em risco elevado de óbito, mas, antes, identificar pacientes em elevado risco de deterioração. A utilidade deste escore ainda precisa ser determinada. É importante esclarecer que não é necessário esperar pela presença de dois critérios qSOFA para dar início ao tratamento, pois trata-se apenas de um alerta a respeito da gravidade da doença que o paciente já apresenta.

EPIDEMIOLOGIA

A despeito da sepse poder estar relacionada a qualquer foco infeccioso, as infecções mais comumente associadas à sua ocorrência são a pneumonia, a infecção intra-abdominal e a infecção urinária. Pneumonia, na maior parte dos levantamentos epidemiológicos, é o foco responsável por cerca de metade dos casos. São ainda focos frequentes a infecção relacionada a cateteres, os abscessos de partes moles, as meningites, as endocardites, entre outros. O foco infeccioso tem íntima relação com a gravidade do processo. Por exemplo, a letalidade associada à sepse de foco urinário é reconhecidamente

menor do que a de outros focos.³ Tanto infecções de origem comunitária como aquelas associadas à assistência à saúde podem evoluir para as formas mais graves, ou seja, mesmo germes amplamente sensíveis advindos da comunidade podem estar envolvidos. Nem sempre é possível identificar o agente. As hemoculturas são positivas em cerca de 30% dos casos e, em outros 30%, a identificação é possível por meio de culturas de outros sítios.¹⁵ A multirresistência bacteriana, hoje amplamente presente em nossas instituições, é uma das principais causas de aumento da incidência, embora sua relação direta com maior letalidade não esteja clara. Pacientes com germes multirresistentes, muitas vezes, trazem consigo outros determinantes de mau prognóstico. Em termos dos agentes etiológicos, tanto bactérias *Gram*-negativas como *Gram*-positivas estão implicadas. As infecções fúngicas, mormente por espécies de *Candida*, representam uma parcela menor, embora crescente, dos casos em que o agente é identificado. Não há dados recentes disponíveis sobre a nosologia mais prevalente no Brasil. Em um estudo brasileiro, contando com 75 unidades de terapia intensiva (UTI), os bacilos *Gram*-negativos foram responsáveis pela maior parte dos casos em que o agente foi identificado, seguidos dos cocos *Gram*-positivos, especificamente *Staphylococcus aureus*.¹⁶ Os fungos contribuíram com 5% dos casos. Em outra casuística, foram analisados pacientes com infecção, nem todos com sepse grave, internados em 90 UTI brasileiras.¹⁷ Nela, o isolamento do agente foi possível em metade dos casos e os agentes mais encontrados foram *Gram*-negativos (72%), seguidos de *Gram*-positivos (33,9%) e fungos (14,5%).

Antes de descrever os resultados dos estudos mais recentes abordando a epidemiologia da sepse, destacar-se-á as principais questões metodológicas que devem ser avaliadas para melhor compreender os diferentes números encontrados. Diversos fatores interferem tanto na incidência como na letalidade da sepse.¹⁸ Como já mencionado, fatores ligados ao patógeno influenciam a relação com hospedeiro, como a presença de fatores de virulência, sítio da infecção, resistência antimicrobiana e a presença de co-infecções. São fatores ligados ao hospedeiro a idade, gênero, presença de comorbidade, estilo de vida e desnutrição. Entretanto, são os fatores ligados ao sistema de saúde que possivelmente mais impactam na incidência e letalidade. Em muitos desses fatores, a inequidade presente nos sistemas de saúde interfere diretamente. Baixa cobertura vacinal, falta de condições de higiene adequadas, recursos insuficientes, acesso inadequado a terapias de sustentação da vida e a leitos de UTI, processos de cuidado de baixa qualidade, baixa percepção entre profissionais de saúde e leigos são alguns deles.

Na análise de estudos epidemiológicos, a variabilidade com que esses fatores são representados interfere diretamente nos resultados encontrados. Além disso, diferenças metodológicas são responsáveis por

alta variação nos resultados. As seguintes características deveriam ser avaliadas antes de analisar os dados epidemiológicos: a) desenho do estudo, b) definição utilizada, c) a variabilidade da doença ao longo do tempo, d) tipo de instituição; e) as unidades envolvidas (por ex: apenas UTI), f) variabilidade sazonal, g) *case-mix* e i) o período de acompanhamento.

O desenho do estudo pode ter grande impacto sobre a incidência medida em uma dada instituição. Um estudo prospectivo no qual todos os pacientes de um determinado local são avaliados diariamente provavelmente detectará todos os pacientes admitidos com sepse e aqueles que desenvolveram a doença durante o período de internação, ou seja, é possível avaliar a incidência naquela população. Os achados seriam provavelmente diferentes se um corte transversal fosse feito, como por exemplo, um estudo de prevalência de um dia. Em ambos os casos, haveria potencial impacto sazonal. Variabilidade sazonal interfere à medida que algumas infecções são mais incidentes em determinado período do ano. A definição precisa do diagnóstico de sepse também é fundamental em qualquer estudo.

A variabilidade da apresentação clínica ao longo do tempo também pode dificultar o entendimento dos dados relatados sobre incidência. Pacientes com sepse no momento da inclusão podem evoluir nos dias, ou mesmo nas horas subsequentes com choque. É, portanto, importante definir se a gravidade será avaliada no momento da apresentação clínica (ou nas primeiras 24 horas). Outra abordagem, possível em estudos de incidência, é registrar a gravidade máxima de cada caso no decorrer de toda a internação.

Os resultados podem ser influenciados por características institucionais, como fontes de financiamento ou tipo de gestão, acarretando em heterogeneidade de indicadores de qualidade assistencial. O local de coleta dos dados também pode gerar impacto nos resultados. As políticas institucionais de admissão e alta, por exemplo, alteram a incidência de sepse em unidades de terapia intensiva, bem como a gravidade e, conseqüentemente, a letalidade dos casos. Uma vez que o tratamento de pacientes com sepse e choque séptico é realizado geralmente em unidades de terapia intensiva, locais com baixa disponibilidade de leitos podem apresentar maior incidência de sepse. Dá-se a esse fenômeno o nome de incidência tratada, pois depende da disponibilidade de leitos e, por conseqüente, dos critérios de admissão em terapia intensiva. Assim, um estudo que apenas avalie pacientes admitidos nas UTIs em locais com baixa disponibilidade vai estimar de forma inadequada a mortalidade institucional a menos que os pacientes com sepse não transferidos sejam também avaliados. Essas diferenças entre populações, no caso, entre perfis de pacientes admitidos em UTI são conhecidas como *case-mix*. À medida que estas diferenças aumentem, maior será a probabilidade de se encontrar

discrepâncias no que diz respeito ao número encontrado de casos de sepse em determinadas UTIs.

Em resumo, uma vez que a abordagem metodológica varia amplamente nos estudos que relatam a incidência de sepse, comparações diretas entre estes estudos podem ser difíceis e, muitas vezes, inexatas.

De toda forma, os estudos vem mostrando claramente o aumento da incidência de sepse.¹⁹⁻²⁵ Essa incidência crescente está relacionada a diversos fatores, entre eles o aumento da população idosa e do número de pacientes imunossuprimidos ou portadores de doenças crônicas, criando uma população suscetível para o desenvolvimento de infecções graves. Além disso, a melhoria no atendimento ao trauma, levando a melhor sobrevida após o insulto inicial, e o melhor manejo de pacientes graves fazem com que as complicações infecciosas também aumentem. O crescimento da resistência bacteriana também é um fator contribuinte. Os números reais não são conhecidos e as estimativas atuais são, provavelmente, subestimadas. Entretanto, existem outras razões para o crescimento dessa incidência, que não o aumento real do número de casos. Nos últimos anos, movimentos mundiais, como a Campanha de Sobrevida à Sepse (CSS) e a *Global Sepsis Alliance* (GSA), fizeram com que a percepção do problema, por parte dos profissionais de saúde, aumentasse, gerando assim maior notificação em bases de dados hospitalares. Um fator também a ser considerado são as atuais políticas de pagamento por desempenho em alguns países do mundo. Isso faz com que haja estímulo para notificação não somente do diagnóstico infeccioso em questão, mas também das disfunções orgânicas a ele associadas.²⁶

Um dos grandes problemas, no tocante à avaliação de incidência ou de prevalência, é a falta de codificação adequada, utilizando-se a Classificação Internacional de Doenças (CID). Embora desde 2002, em sua versão 9, e também na versão atual 10, existam códigos específicos para sepse, a antiga sepse grave e choque séptico, os mesmos ainda são subutilizados, não só como diagnósticos de internação principal ou secundário, mas também enquanto causa primária ou acessória de óbito. Além disso, nem todos os países do mundo codificam de forma ampla usando a CID. Usualmente, os estudos epidemiológicos baseados em registros hospitalares consideram como sepse a inclusão de CID de doença infecciosa associada a CID de disfunção orgânica. Com base nessa estratégia, por exemplo, um estudo americano mostrou aumento significativo do número de casos de sepse grave reportado nos Estados Unidos de 415 mil, em 2003, para mais de 700 mil casos reportados em 2007.²² Adhikari et al. usaram a incidência encontrada para a população americana para estimar o número anual de casos de sepse no mundo em 15 e 17 milhões.²⁷ Essa questão se torna ainda mais complexa quando consideramos serem todas essas estimativas baseadas em estudos feitos em países

desenvolvidos. Como é fácil supor, bancos de registros hospitalares bem estruturados são encontrados em países desenvolvidos. Isso provavelmente subestima o número de casos, visto que a incidência de infecções graves tende a ser maior nas áreas mais pobres do planeta. Por outro lado, a expectativa de vida e a sobrevida de pacientes com doenças crônicas, trauma ou câncer também é menor.

O aumento da incidência e a progressiva gravidade desses pacientes faz com que os custos de tratamento também se elevem. Existem diversos estudos estimando os custos associados ao tratamento da sepse, tanto aqueles diretos, relacionados ao tratamento desses pacientes, como os indiretos, secundários a perda de capital humano.^{20,28-33} A estimativa de custo de um caso de sepse nos Estados Unidos é cerca de US\$38 mil e na Europa varia entre US\$26 mil a US\$32 mil. Os custos associados aumentaram significativamente de US\$15,4 bilhões para US\$24,3 bilhões em 2007.²⁰ Esses gastos têm íntima relação com a gravidade e o tempo de internação. Embora diversas publicações abordassem os custos envolvidos no tratamento da sepse no mundo, tais dados se restringem a países desenvolvidos. No Brasil, o estudo COSTS, feito em 2004, avaliou os custos de sepse no nosso país. A média do custo total para cada paciente foi de US\$9.632 com intervalos interquartis de US\$4.583 a US\$18.387 (intervalo de confiança de 95% – IC95%: 8.657-10.672). Esse estudo também mostrou que o custo total em sobreviventes não foi significativamente maior do que em não sobreviventes. Entretanto, como o tempo de internação foi maior em sobreviventes, o custo diário dos não sobreviventes foi mais elevado. Além disso, o padrão de custos por dia dos não sobreviventes foi crescente, ao contrário do custo decrescente encontrado para os sobreviventes. Além disso, o custo envolvido no tratamento em hospitais ligados ao SUS não diferiu daquele relativo aos pacientes ligados a saúde suplementar. Esse dado sugere que o suporte dado a esses pacientes não foi diferente entre os dois perfis de hospital. Entretanto, a letalidade hospitalar foi significativamente mais alta nos hospitais ligados ao SUS (49,1%) do que naqueles ligados à saúde suplementar (36,7%).

As dificuldades já apontadas para a estimativa de incidência de sepse fazem com que também a estimativa da mortalidade por essa causa seja complexa. Há inúmeras publicações com dados sobre mortalidade em diversos cenários. Esses dados apontam para diferenças importantes de letalidade entre países desenvolvidos e países com recursos limitados. Recentemente, foi publicada casuística da Austrália e Nova Zelândia com mais de 100 mil pacientes sépticos internados no período de 13 anos.³ Em 2012, a letalidade global da sepse era de 18% – a menor já reportada em estudos com grandes populações. Esses dados mostraram que a letalidade por sepse pode ser tão baixa quanto 5%, em pacientes com sepse de foco urinário e idade menor que 44 anos. Recentes estudos randomizados visando

avaliar a eficácia da terapia precoce dirigida por metas, nos EUA, Austrália e Inglaterra, mostraram letalidade nos grupos controle variando entre 18,6 e 29,2%.³⁴⁻³⁶ Os dados de recente revisão sistemática mostraram letalidade de 26%.¹

Por outro lado, casuísticas infelizmente pequenas e pouco representativas mostraram letalidade tão elevadas quanto 80 a 90% em países com recursos limitados, como Paquistão,³⁷ Turquia,³⁸ e Tailândia.³⁹ Já na Eslováquia, um pequeno estudo reportou letalidade de 51,2%.⁴⁰ Na China, Cheng et al. evidenciaram letalidade de 48,7%.⁴¹ Uma amostragem de 16 UTI asiáticas com 1.285 pacientes mostrou 44,5% de letalidade.⁴² Um problema comum a todos esses estudos é o pequeno número de casos e a baixa representatividade nacional, o que dificulta a sua interpretação. Recentemente, foram publicados dois estudos de melhor qualidade, mostrando letalidade por volta de 55% tanto na Turquia⁴³ como na China⁴⁴.

A grande maioria dos estudos epidemiológicos de sepse avalia apenas o paciente durante seu tempo de permanência no hospital. Entretanto, diversos estudos mostram que esses pacientes apresentam uma letalidade pós-alta elevada^{45,46}. Além da menor sobrevivência após a alta, há também evidências de redução importante na qualidade de vida, em decorrência de complicações do próprio processo de saúde-doença, das medidas terapêuticas necessárias ao tratamento da afecção, bem como do prolongado período de internação⁴⁷. Alguns estudos já mostraram ser frequente a diminuição da capacidade física secundária a perda de massa muscular com demora para retorno a independência funcional e para o trabalho. Além disso, são também relatados significantes problemas emocionais e sensoriais e déficit cognitivos importantes em decorrência da sepse⁴⁸. A equipe de saúde deve estar atenta para os riscos após a alta e preparar estratégias voltadas para minimizá-los.⁴⁹

Dados epidemiológicos brasileiros

São poucos os estudos brasileiros de caráter multicêntrico analisando as características da sepse em nosso país.^{16,50,51} O primeiro, conhecido como BASES, foi conduzido, em 2002, em 5 hospitais localizados nas Regiões Sudeste e Sul.⁵⁰ Ele incluiu todos os pacientes admitidos consecutivamente nas UTI participantes, totalizando 1.383 pacientes. A densidade de incidência para sepse foi de 57,9 episódios por 1.000 pacientes-dia, ou 30,5 episódios de sepse para cada 100 internações. A taxa de letalidade aos 28 dias foi de 47,3% para sepse grave e 52,2% para choque séptico. O estudo Sepse Brasil, conduzido pela Associação de Medicina Intensiva Brasileira, incluiu todos os pacientes internados com sepse ou que a adquiriram durante a internação em 75 UTI de 65 instituições em 17 Estados brasileiros, em 2003.¹⁶ Foram admitidos no período do estudo 3.128 pacientes e 521 desenvolveram sepse.

A taxa de letalidade na UTI (ou aos 28 dias, se a permanência fosse mais prolongada) foi de 34,4% para sepse grave e 65,3% para choque séptico. Entre outubro de 2003 e março de 2004, o estudo COSTS, conduzido pelo ILAS, avaliou 524 pacientes internados em 21 UTI brasileiras.⁵¹ A letalidade na UTI foi de 43,8%.

A maior casuística disponível no Brasil, embora não publicada, é a do ILAS, instituição envolvida no treinamento de hospitais no processo de implementação de protocolos gerenciados de sepse. O banco de dados do ILAS, construído ao longo dos últimos 13 anos, tem em 2018 quase 60 mil pacientes.⁵² O viés desses dados é inevitável, pois se tratam de instituições envolvidas em programas visando à redução de letalidade. Além disso, grande parte dos dados advém de hospitais das Regiões Sudeste e Sul, supostamente possuidoras de atendimento à saúde de melhor qualidade. Os dados do ano de 2017 mostram que a realidade continua preocupante. A letalidade global atualmente é de 29%. Existe, porém, uma diferença significativa de letalidade entre instituições ligadas ao SUS (44,8%) e aquelas ligadas à saúde suplementar (22,3%). Além disso, chama a atenção a elevada letalidade entre pacientes provenientes dos serviços de urgência e emergência da rede SUS (43,6%), em comparação com os dados da rede de saúde suplementar (17,7%). Espera-se menor letalidade nesse subgrupo de pacientes em comparação com pacientes que fazem sepse quando já internados em unidades regulares de internação ou em UTI. Essa menor letalidade se explica pela maior frequência de pacientes jovens, sem comorbidades e com infecções comunitárias, em comparação com os demais cenários em que parte importante das infecções é associada à assistência à saúde em pacientes portadores de outras doenças. Esse achado sugere que o atendimento nos setores de urgência e emergência ligados ao SUS é precário e necessita especial atenção.

Mais recentemente, o ILAS conduziu o estudo SPREAD (*Sepsis Prevalence Assessment Database*), em parceria com a *Brazilian Research in Intensive Care Network* (BRICNET), e com o apoio da Associação de Medicina Intensiva Brasileira, da Universidade Federal de São Paulo e do Instituto de Ensino e Pesquisa do Hospital do Coração.⁵³ Tratou-se de estudo multicêntrico, com o objetivo de avaliar tanto a prevalência como a letalidade por sepse grave e choque séptico em UTI brasileiras, além de informações sobre a infraestrutura necessária para o atendimento à sepse. As UTI participantes foram selecionadas aleatoriamente, de forma a se ter uma adequada representatividade de todo o país. Foram gerados extratos, conforme região geoeconômica, localização geográfica na capital ou interior, principal fonte financiadora (hospital SUS ou saúde suplementar) e número de leitos da UTI (≤ 10 leitos ou > 10 leitos). Em cada extrato foram randomicamente selecionadas 15% das UTIs. Foram incluídos 794 pacientes em 227 UTIs, totalizando 705 leitos. A prevalência dos casos de sepse

grave e choque séptico foi de 29,7% e a mortalidade foi de 55,6%, denotando a alta carga que a sepse representa para a saúde pública. De forma interessante, não houve diferença de letalidade entre UTIs públicas e privadas. Isso sugere que, quando selecionadas aleatoriamente, não haja diferenças no conjunto dessas instituições. Em contraposição, os dados do ILAS sugerem que no grupo mais diferenciado, instituições em busca de processos de melhoria de qualidade, essa diferença exista. Uma possível interpretação são as dificuldades encontradas para implementação de melhoria de qualidade, como carência de recursos, infraestrutura inadequada com acesso diferenciado a UTIs e dificuldades para treinamento dos profissionais. É possível que a população atendida nesses hospitais também seja diferente, tanto no tocante a percepção do problema e procura do sistema de saúde quanto em relação as condições de saúde e de vida. Com base no estudo SPREAD, estima-se a ocorrência de 420 mil casos de sepse tratada nas UTIs, com 230 mil óbitos. Uma das principais limitações do estudo, entretanto, foi a avaliação apenas de pacientes atendidos em UTI. A real incidência e letalidade poderiam ser melhor estimadas se todos os casos dos hospitais, atendidos no pronto socorro e unidades regulares de internação e não transferidos para UTI, tivessem sido incluídos.

Embora sejam fortes os indícios de redução da letalidade da sepse ao longo dos anos, um aumento do número total de mortes por sepse, ou seja, da mortalidade por sepse, é esperado, tendo em vista o aumento proporcional da incidência. No Brasil, em estudo analisando atestados de óbito, Taniguchi et al. mostraram um aumento do percentual de mortes por sepse de 9,8% em 2002 (96 mil mortes) para 16,5% em 2010 (187 mil mortes).⁵⁴ Esse número é subestimado, visto que o levantamento se baseou na colocação de sepse entre as causas de óbito. Quando se considerou o registro de qualquer diagnóstico relacionado à infecção, os números aumentaram significativamente para 315 mil óbitos por ano. O aumento ao longo dos anos não indica que a letalidade da sepse tenha aumentado.

Ela exprime, provavelmente, apenas o aumento da incidência associado ao aumento da percepção no país, com decorrente aumento da notificação. Recentemente, foi publicada análise dos casos atendidos pelo Sistema Único de Saúde, analisando 724.458 casos provenientes de 4.271 hospitais públicos e privados.⁵⁵ A letalidade geral foi de 46,3% e entre aqueles admitidos em UTI de 64,5%. Esses dados confirmam a situação grave da sepse no Brasil em termos de saúde pública.

PONTOS CHAVES

- Sepse é definida pela presença de disfunção orgânica ameaçadora a vida em decorrência de resposta inflamatória desregulada secundária a agressão por um agente infeccioso.
- Antes de se comparar as diferentes incidências de sepse relatadas nos principais estudos, deve-se compreender as distintas abordagens metodológicas.
- A incidência de sepse é elevada, tanto em países desenvolvidos como nos países com recursos limitados.
- No Brasil, estima-se 420 mil por ano, somente daqueles que chegam as UTIs.
- A taxa de mortalidade hospitalar por sepse grave no Brasil é de, aproximadamente, 50% nos casos tratados em UTI.
- A sepse é uma doença crônica, estando associada a alta letalidade pós-alta hospitalar, alto risco de readmissões, déficits cognitivos, psicológicos e motores.
- As razões para a alta letalidade são várias e incluem o baixo reconhecimento entre leigos e profissionais de saúde, o atraso no diagnóstico e a inadequação de tratamento, tanto em termos de recursos como de processos.



BIBLIOGRAFIA

1. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, et al. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193(3):259-272.
2. Machado FR, Cavalcanti AB, Bozza FA, et al. The epidemiology of sepsis in Brazilian intensive care units (the Sepsis PREvalence Assessment Database, SPREAD): an observational study. *Lancet Infect Dis.* 2017.
3. Kaukonen KM, Bailey M, Suzuki S, Pilcher D, Bellomo R. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000-2012. *JAMA.* 2014;311(13):1308-1316.
4. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society

- of Critical Care Medicine. *Chest*. 1992;101(6):1644-1655.
5. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*. 2003;31(4):1250-1256.
 6. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-810.
 7. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):762-774.
 8. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, et al. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):775-787.
 9. Churpek MM, Snyder A, Han X, et al. qSOFA, SIRS, and Early Warning Scores for Detecting Clinical Deterioration in Infected Patients Outside the ICU. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016.
 10. Askim A, Moser F, Gustad LT, et al. Poor performance of quick-SOFA (qSOFA) score in predicting severe sepsis and mortality - a prospective study of patients admitted with infection to the emergency department. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2017;25(1):56.
 11. Chen YX, Wang JY, Guo SB. Use of CRB-65 and quick Sepsis-related Organ Failure Assessment to predict site of care and mortality in pneumonia patients in the emergency department: a retrospective study. *Crit Care*. 2016;20(1):167.
 12. Finkelsztein EJ, Jones DS, Ma KC, et al. Comparison of qSOFA and SIRS for predicting adverse outcomes of patients with suspicion of sepsis outside the intensive care unit. *Crit Care*. 2017;21(1):73.
 13. Giamarellos-Bourboulis EJ, Tsaganos T, Tsangaris I, et al. Validation of the new Sepsis-3 definitions: proposal for improvement in early risk identification. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2017;23(2):104-109.
 14. Raith EP, Udy AA, Bailey M, et al. Prognostic Accuracy of the SOFA Score, SIRS Criteria, and qSOFA Score for In-Hospital Mortality Among Adults With Suspected Infection Admitted to the Intensive Care Unit. *JAMA*. 2017;317(3):290-300.
 15. Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2013;369(21):2063.
 16. Sales Jr HR, Souza PC, Japiassu A. Sepsse Brasil: estudo epidemiológico da sepsse em unidade de terapia intensiva. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva* 2006;18:9-17.
 17. Silva E, Dalfior Junior L, Fernandes HD, Moreno R, Vincent JL. Prevalence and outcomes of infections in Brazilian ICUs: a subanalysis of EPIC II study. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2012;24(2):143-150.
 18. Machado FR, Azevedo LCP. Sepsis: A Threat That Needs a Global Solution. *Crit Care Med*. 2018;46(3):454-459.
 19. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*. 2001;29(7):1303-1310.
 20. Lagu T, Rothberg MB, Shieh MS, Pekow PS, Steingrub JS, Lindenauer PK. Hospitalizations, costs, and outcomes of severe sepsis in the United States 2003 to 2007. *Crit Care Med*. 2012;40(3):754-761.
 21. Walkey AJ, Wiener RS, Lindenauer PK. Utilization patterns and outcomes associated with central venous catheter in septic shock: a population-based study. *Crit Care Med*. 2013;41(6):1450-1457.
 22. Wilhelms SB, Huss FR, Granath G, Sjoberg F. Assessment of incidence of severe sepsis in Sweden using different ways of abstracting International Classification of Diseases codes: difficulties with methods and interpretation of results. *Crit Care Med*. 2010;38(6):1442-1449.
 23. Gaieski DE, Edwards JM, Kallan MJ, Carr BG. Benchmarking the incidence and mortality of severe sepsis in the United States. *Crit Care Med*. 2013;41(5):1167-1174.
 24. Shen HN, Lu CL, Yang HH. Epidemiologic trend of severe sepsis in Taiwan from 1997 through 2006. *Chest*. 2010;138(2):298-304.
 25. Walkey AJ, Lagu T, Lindenauer PK. Trends in sepsis and infection sources in the United States. A population-based study. *Annals of the American Thoracic Society*. 2015;12(2):216-220.
 26. Cohen J, Vincent JL, Adhikari NK, et al. Sepsis: a roadmap for future research. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(5):581-614.
 27. Adhikari NK, Fowler RA, Bhagwanjee S, Rubenfeld GD. Critical care and the global burden of critical illness in adults. *Lancet*. 2010;376(9749):1339-1346.
 28. Brun-Buisson C, Roudot-Thoraval F, Girou E, Grenier-Sennelier C, Durand-Zaleski I. The costs of septic syndromes in the intensive care unit and influence of hospital-acquired sepsis. *Intensive Care Med*. 2003;29(9):1464-1471.
 29. Lee H, Doig CJ, Ghali WA, Donaldson C, Johnson D, Manns B. Detailed cost analysis of care for survivors of severe sepsis. *Crit Care Med*. 2004;32(4):981-985.
 30. Moerer O, Schmid A, Hofmann M, et al. Direct costs of severe sepsis in three German intensive care units based on retrospective electronic patient record analysis of resource use. *Intensive Care Med*. 2002;28(10):1440-1446.
 31. Shorr AF, Micek ST, Jackson WL, Jr., Kollef MH. Economic implications of an evidence-based sepsis protocol: can we improve outcomes and lower costs? *Crit Care Med*. 2007;35(5):1257-1262.
 32. Suarez D, Ferrer R, Artigas A, et al. Cost-effectiveness of the Surviving Sepsis Campaign protocol for severe sepsis: a

- prospective nation-wide study in Spain. *Intensive Care Med.* 37(3):444-452.
33. Talmor D, Greenberg D, Howell MD, Lisbon A, Novack V, Shapiro N. The costs and cost-effectiveness of an integrated sepsis treatment protocol. *Crit Care Med.* 2008;36(4):1168-1174.
 34. Pro CI, Yealy DM, Kellum JA, et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med.* 2014;370(18):1683-1693.
 35. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, et al. Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *N Engl J Med.* 2015;372(14):1301-1311.
 36. Investigators A, Group ACT, Peake SL, et al. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med.* 2014;371(16):1496-1506.
 37. Siddiqui S. Not “surviving sepsis” in the developing countries. *Journal of the Indian Medical Association.* 2007;105(4):221.
 38. Tanriover MD, Guven GS, Sen D, Unal S, Uzun O. Epidemiology and outcome of sepsis in a tertiary-care hospital in a developing country. *Epidemiology and Infection.* 2006;134(2):315-322.
 39. Cheng AC, Limmathurotsakul D, Chierakul W, et al. A randomized controlled trial of granulocyte colony-stimulating factor for the treatment of severe sepsis due to melioidosis in Thailand. *Clin Infect Dis.* 2007;45(3):308-314.
 40. Zahorec R, Firment J, Strakova J, et al. Epidemiology of severe sepsis in intensive care units in the Slovak Republic. *Infection.* 2005;33(3):122-128.
 41. Cheng B, Xie G, Yao S, et al. Epidemiology of severe sepsis in critically ill surgical patients in ten university hospitals in China. *Crit Care Med.* 2007;35(11):2538-2546.
 42. Phua J, Koh Y, Du B, et al. Management of severe sepsis in patients admitted to Asian intensive care units: prospective cohort study. *BMJ.* 2011;342:d3245.
 43. Baykara N, Akalin H, Arslantas MK, et al. Epidemiology of sepsis in intensive care units in Turkey: a multicenter, point-prevalence study. *Crit Care.* 2018;22(1):93.
 44. Zhou J, Tian H, Du X, et al. Population-Based Epidemiology of Sepsis in a Subdistrict of Beijing. *Crit Care Med.* 2017;45(7):1168-1176.
 45. Prescott HC, Osterholzer JJ, Langa KM, Angus DC, Iwashyna TJ. Late mortality after sepsis: propensity matched cohort study. *BMJ.* 2016;353:i2375.
 46. Ou SM, Chu H, Chao PW, et al. Long-Term Mortality and Major Adverse Cardiovascular Events in Sepsis Survivors. A Nationwide Population-based Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;194(2):209-217.
 47. Yende S, Austin S, Rhodes A, et al. Long-Term Quality of Life Among Survivors of Severe Sepsis: Analyses of Two International Trials. *Crit Care Med.* 2016;44(8):1461-1467.
 48. Iwashyna TJ, Ely EW, Smith DM, Langa KM. Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis. *JAMA.* 2010;304(16):1787-1794.
 49. Prescott HC, Angus DC. Enhancing Recovery From Sepsis: A Review. *JAMA.* 2018;319(1):62-75.
 50. Silva E, Pedro Mde A, Sogayar AC, et al. Brazilian Sepsis Epidemiological Study (BASES study). *Crit Care.* 2004;8(4):R251-260.
 51. Sogayar AM, Machado FR, Rea-Neto A, et al. A multicentre, prospective study to evaluate costs of septic patients in Brazilian intensive care units. *Pharmacoeconomics.* 2008;26(5):425-434.
 52. Institute LAS. Relatório Nacional 2014; <<http://www.ilas.org.br/upfiles/fckeditor/file/Relatório Nacional fev 2014.pdf>>. Accessed October 2014.
 53. Machado FR CA, Bozza FA, Ferreira EM, Angotti FS, Sousa JL, Caixeta N, Salomão R, Angus DC, Azevedo LCP, on behalf of the SPREAD Investigators and the Latin American Sepsis Institute Network. The epidemiology of sepsis in Brazilian intensive care units: the Sepsis PREvalence Assessment Database (SPREAD), an observational study. *Lancet Infect Dis.* 2017; in press.
 54. Taniguchi LU BA, Toscano CM, Schettino GP, Azevedo LCP. Sepsis-related deaths in an emerging country: an analysis of the Brazilian National Mortality Registry from 2002 to 2010. *Critical Care.* 2014; accepted for publication.
 55. Quintano Neira RA, Hamacher S, Japiassu AM. Epidemiology of sepsis in Brazil: Incidence, lethality, costs, and other indicators for Brazilian Unified Health System hospitalizations from 2006 to 2015. *PLoS One.* 2018;13(4):e0195873.

Fisiopatogenia da Sepse



OBJETIVOS

- Reconhecer as diferenças fisiopatológicas identificadas na sepse e em processos localizados de infecção
- Entender os mecanismos da imunidade e suas relações com a inflamação
- Conhecer os principais distúrbios de coagulação presentes na sepse
- Reconhecer as consequências fisiopatológicas nos órgãos e sistemas envolvidos na sepse

INTRODUÇÃO

A resposta normal do hospedeiro à infecção é um processo complexo que localiza e controla a invasão do agente infectante, enquanto inicia o reparo do tecido lesionado. Envolve a ativação de células fagocitárias circulantes e fixas, bem como a geração de mediadores pró-inflamatórios e anti-inflamatórios. Na sepse, caracteristicamente a resposta à infecção se torna desregulada e generalizada, envolvendo tecidos normais afastados do local da lesão ou infecção, com um desequilíbrio na homeostase inflamatória, assumindo padrões variados de ativação sistêmica.

As alterações da coagulação no contexto da sepse são muito frequentes. A exacerbação da coagulação que ocorre nesses pacientes, com comprometimento concomitante da anticoagulação e fibrinólise, gera consequente predomínio de trombose da microcirculação, configurando quadro de coagulação intravascular disseminada (CIVD), com consequências fisiopatológicas sistêmicas, amplificando a resposta e gerando mais disfunções em outros órgãos. Outros mecanismos geradores de disfunção orgânica são as alterações na microcirculação, apoptose celular e lesão mitocondrial.

RESPOSTA NORMAL À INFECÇÃO

A infecção depende do agente infectante quanto ao tipo do micro-organismo, a densidade de germes e sua virulência e dos mecanismos de defesa inata e adquirida, locais e sistêmicos. O ambiente em que ocorre a infecção também é importante, como a existência de tecidos isquêmicos e necrosados (**Figura 1.1**).



Figura 1.1: Fatores determinantes da resposta à infecção.

A resposta do hospedeiro a uma infecção é iniciada quando as células imunes inatas, particularmente os macrófagos, reconhecem e se ligam aos componentes microbianos. Isso pode ocorrer por vários caminhos:

- Receptores de reconhecimento de padrões (PRRs) na superfície das células imunes do hospedeiro podem reconhecer e se ligar aos padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) de micro-organismos.¹ Dentre as famílias de PRRs, os receptores Toll-like (TLRs) representam um grupo importante nesta etapa da fisiopatogenia.
- Os PRRs também podem reconhecer sinais de perigo endógenos, os chamados padrões moleculares associados a danos (DAMPs), que são liberados durante o insulto inflamatório. Os DAMPs são estruturas nucleares, citoplasmáticas ou mitocondriais, que adquirem novas funções quando liberadas no ambiente

extracelular. Exemplos de DAMPs incluem proteínas HMGB1 e S100.²

- Os receptores desencadeantes, expressos em receptores de células mieloides (TREM-1) e de lectina mielóide DAP12 (MDL-1) em células imunes do hospedeiro, podem reconhecer e se ligar a componentes microbianos.³

A ligação dos receptores da superfície celular a componentes microbianos tem múltiplos efeitos, voltados para a destruição do agente infeccioso:

- O envolvimento de TLRs desencadeia uma cascata de sinalização via ativação do fator nuclear citosólico- κ b (NF- κ b). O NF- κ b ativado move-se do citoplasma para o núcleo, liga-se a sítios de transcrição e induz a ativação de um grande conjunto de genes envolvidos na resposta inflamatória do hospedeiro, como citocinas pró-inflamatórias [TNF α] e interleucina-1 [IL-1], quimiocinas (molécula de adesão intercelular-1 [ICAM-1], molécula de adesão celular vascular-1 [VCAM-1]) e óxido nítrico.
- Os leucócitos polimorfonucleares (PMNs) tornam-se ativados e expressam moléculas de adesão que causam sua agregação e marginação ao endotélio vascular. Isto é facilitado pelo endotélio que expressa moléculas de adesão para atrair leucócitos. Os PMNs, então, passam por uma série de etapas (rolagem, adesão, diapedese e quimiotaxia) para migrar para o local da lesão.⁴ A liberação de mediadores por PMNs no local da infecção é responsável pelos sinais cardinais da inflamação local: calor e eritema devido a vasodilatação e hiperemia locais, e edema rico em proteínas devido ao aumento da permeabilidade microvascular.

Este processo é altamente regulado por uma mistura de mediadores pró-inflamatórios e anti-inflamatórios, secretados por macrófagos, desencadeados e ativados pela invasão de tecidos por bactérias.⁵

- Mediadores pró-inflamatórios: citocinas pró-inflamatórias importantes incluem o TNF α e interleucina-1 (IL-1), que compartilham um conjunto notável de efeitos biológicos. A liberação de TNF α é autócrina, enquanto citocinas e mediadores não-TNF (por exemplo, IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, fator ativador de plaquetas, interferon e eicosanóides) aumentam os níveis de outros mediadores (isto é, secreção parácrina). O ambiente pró-inflamatório leva ao recrutamento de mais PMNs e macrófagos.
- Mediadores anti-inflamatórios: as citocinas que inibem a produção de TNF α e IL-1 são consideradas citocinas anti-inflamatórias. Tais mediadores anti-inflamatórios suprimem o sistema imunológico inibindo a produção de

citocinas por células mononucleares e células T auxiliares dependentes de monócitos. Entretanto, seus efeitos podem não ser universalmente anti-inflamatórios. Como exemplos, IL-10 e IL-6 aumentam a função das células B (proliferação, secreção de imunoglobulina) e estimulam o desenvolvimento de células T citotóxicas.⁶

O equilíbrio de mediadores pró-inflamatórios e anti-inflamatórios regula os processos inflamatórios, incluindo a aderência, quimiotaxia, fagocitose de bactérias invasoras, morte bacteriana e fagocitose de detritos do tecido lesionado. Se os mediadores se equilibrarem e o insulto infeccioso inicial for superado, a homeostase será restaurada.⁷ O resultado final será a reparação e cicatrização tecidual.

DESREGULAÇÃO DA RESPOSTA INFLAMATÓRIA E FUNÇÕES ORGÂNICAS: SEPSE

Os conceitos antigos, de que a resposta inflamatória exacerbada provocava toda a cascata de eventos fisiopatológicos da sepse e que a essa resposta inflamatória exacerbada seguia-se resposta anti-inflamatória compensatória, não são mais aceitos. Atualmente, entende-se que a sepse é decorrente de fenômenos tanto pró como anti-inflamatórios, que ocorrem concomitantemente, ambos contribuindo para a destruição do agente infeccioso e reparação tecidual, bem como para lesão orgânica e predisposição a novos eventos infecciosos.

A sepse ocorre quando há desregulação dessa resposta inflamatória, com liberação de mediadores pró e anti-inflamatórios em resposta a uma infecção, ultrapassando os limites do ambiente local, levando a resposta generalizada e a disfunção orgânica.⁸

Ainda é incerto porque a resposta imune, que geralmente permanece localizada, se dissemina além do ambiente local, característica da sepse. A causa é provavelmente multifatorial e pode incluir os efeitos diretos dos micro-organismos invasores ou de seus produtos tóxicos, a liberação de grandes quantidades de mediadores pró-inflamatórios e a ativação do complemento. Além disso, alguns indivíduos podem ser geneticamente mais suscetíveis ao desenvolvimento de sepse e particularidades dos micro-organismos também podem influenciar a progressão de uma infecção para sepse, tais como os componentes da parede celular bacteriana (endotoxina, peptidoglicano, dipeptídeo de muramil e ácido lipoteicóico) e produtos bacterianos (enterotoxina estafilocócica B, toxina do choque tóxico-1, exotoxina de *Pseudomonas* A e M de estreptococos hemolíticos do grupo A).⁹ Além disso, há evidências de que a ativação do sistema complemento desempenha um papel

importante na sepse; mais notavelmente, a inibição da cascata do complemento diminui a inflamação e melhora a mortalidade em modelos animais.¹⁰

MECANISMOS GERADORES DE DISFUNÇÃO ORGÂNICA

Os principais mecanismos geradores de disfunção orgânica são a redução da oferta tecidual de oxigênio e a lesão celular. A redução da oferta tecidual de oxigênio é derivada das alterações da circulação sistêmica, regional e da microcirculação, incluindo a trombose, derivada das alterações do sistema de coagulação. A lesão celular pode ser decorrente da redução de oferta de oxigênio, mas também pode ser mediada de forma direta por outros mecanismos como disfunção mitocondrial e apoptose. Esses fatores serão abordados sucintamente.

Alterações circulatórias (sistêmica, regional e da microcirculação)

O comprometimento do sistema circulatório manifesta-se, em sua expressão mais grave, com hipotensão devida à vasodilatação difusa associada à hipovolemia relativa, decorrente do extravasamento capilar. Provavelmente, é uma consequência da liberação de mediadores vasoativos, cuja finalidade é melhorar a autorregulação metabólica, processo que combina a disponibilidade de oxigênio com as mudanças na demanda de oxigênio nos tecidos, induzindo a vasodilatação adequada. Os mediadores incluem principalmente os vasodilatadores prostaciclina e óxido nítrico (NO), que são produzidos pelas células endoteliais. Acredita-se que o NO desempenhe um papel central na vasodilatação que acompanha o choque séptico, já que a NO sintetase pode ser induzida pela incubação do endotélio vascular e do músculo liso com endotoxina.²⁹ Outro fator que pode contribuir para a persistência da vasodilatação durante a sepse é a secreção compensatória inadequada do hormônio antidiurético (vasopressina).³⁰ A vasodilatação não é a única causa de hipotensão durante a sepse. A hipotensão também pode ser devida à redistribuição do líquido intravascular. Esta é uma consequência do aumento da permeabilidade endotelial e da redução do tônus vascular arterial, levando ao aumento da pressão capilar.

Na circulação central (ou seja, coração e grandes vasos), a diminuição do desempenho ventricular sistólico e diastólico devido à liberação de substâncias depressoras do miocárdio pode ser uma manifestação precoce da sepse.³¹ Apesar disso, a função ventricular ainda pode ser capaz de usar o mecanismo de Frank Starling para aumentar o débito cardíaco, o que é necessário para manter a pressão arterial na presença de

vasodilatação sistêmica. Pacientes com doença cardíaca preexistente (por exemplo, pacientes idosos) são frequentemente incapazes de aumentar adequadamente o débito cardíaco. Na circulação regional (isto é, pequenos vasos dentro dos órgãos), há hiporresponsividade vascular, ou seja, incapacidade de vasoconstrição adequada, com consequente incapacidade de distribuir adequadamente o fluxo sanguíneo sistêmico entre os sistemas orgânicos.

A microcirculação (ou seja, capilares) está seriamente comprometida e sua recuperação pode ser o alvo mais importante na sepse. A sepse leva ao descontrole da auto-regulação e à presença de estase e microtrombos, com diminuição no número de capilares funcionais, o que causa uma incapacidade de extrair oxigênio ao máximo.³² Há heterogeneidade de fluxo, com áreas bem perfundidas ao lado de áreas sem perfusão adequada. A ativação endotelial difusa leva a edema disseminado do tecido, que é rico em proteínas. Esse edema prejudica a difusão do oxigênio. Micropartículas de células circulantes e vasculares também participam dos efeitos deletérios da inflamação intravascular induzida pela sepse.³³ Existe alteração da viscosidade sanguínea. Os eritrócitos perdem sua capacidade reológica normal de se deformar dentro da microcirculação.^{24,25} Os eritrócitos rígidos têm dificuldade em circular durante a sepse, causando heterogeneidade no fluxo sanguíneo da microcirculação e diminuição da oferta de oxigênio tecidual.

Alterações do Sistema de Coagulação

Em condições fisiológicas nosso organismo vive em pleno equilíbrio entre coagulação e anticoagulação. Diante da homeostase inflamatória alterada durante a sepse e a interação entre inflamação e coagulação, ocorrem alterações no sistema de coagulação com predomínio das funções pró-coagulantes. Essa tendência a pró-coagulação pode gerar trombose na microcirculação, hipoperfusão e, consequentemente, disfunção orgânica.

Durante um estado inflamatório, ao invés do fator tecidual (FT) estar expresso apenas em células fora da circulação, ele passa a ser expresso na superfície das células endoteliais, bem como das células inflamatórias e das plaquetas. Essa expressão é induzida pela presença de citocinas, principalmente por IL-6, de uma forma descontrolada.⁹ Esta via inicia o processo pró-trombótico referido, com trombose da microcirculação, ou seja, a coagulação intravascular disseminada.

Outra razão para a formação dessa microtrombose é o comprometimento dos mecanismos de anticoagulação e da fibrinólise. O inibidor do caminho do fator tecidual (TFPI) tem sua expressão na superfície da célula endotelial, bem como da porção solúvel no plasma, considerada insuficiente para conter o excesso de fator tecidual presente nesses pacientes.¹⁰ Os níveis plasmáticos de antitrombina (AT) também se encontram reduzidos,

por múltiplas razões: consumo secundário a ativação da cascata, redução da produção hepática, neutralização pela elastase de neutrófilos e extravasamento capilar secundário ao aumento de permeabilidade.¹¹ Além de comprometer sua ação anticoagulante, também há comprometimento de sua ação anti-inflamatória. O sistema proteína C ativada-proteína S está alterado. O processo de ativação encontra-se comprometido devido à diminuição da expressão de trombosmodulina e à presença de inibidores da ligação da trombina.¹² Além disso, a própria proteína C, em sua forma não ativada, tem seus níveis séricos comprometidos, pela redução da produção hepática e pelo consumo aumentado. Ou seja, a produção está diminuída, o processo de ativação comprometido e inibidores estão presentes em grandes quantidades. Essa redução dos níveis de proteína C e S comprometem não apenas sua atividade anticoagulante, como também sua ação anti-inflamatória e pró-fibrinolítica.

Com relação à atividade fibrinolítica, nota-se um rápido aumento quando as células endoteliais estão ativadas durante o processo inflamatório, provavelmente secundário a liberação de plasminogênio ativado (PA) por essas células. Essa resposta fibrinolítica é quase imediatamente seguida por uma onda antifibrinolítica secundária ao aumento sustentado da produção de inibidor da ativação do plasminogênio (PAI-1), muito mais pronunciado do que o aumento dos níveis de PA.^{13,14} Isso leva à inibição da ativação do plasminogênio e, conseqüentemente, diminuição dos níveis de plasmina e, portanto, da degradação da fibrina.

A contagem de plaquetas é um excelente marcador da disfunção de coagulação. É importante lembrar que, embora em termos absolutos os níveis possam estar preservados, a avaliação sequencial mostrando redução progressiva também é um sinal importante de disfunção. Cerca de 25 a 40% dos pacientes críticos, mesmo sem CIVD clinicamente reconhecida, tem seus níveis de plaquetas diminuídos.¹⁵⁻¹⁷ Pacientes críticos com plaquetopenia têm internação mais prolongada e maior mortalidade.^{16,17} Isso foi demonstrado claramente em pacientes politraumatizados.¹⁸ Além disso, a recuperação dos níveis de plaquetas durante a internação também se relaciona com prognóstico. Por tudo isso, a contagem de plaquetas é utilizada em diversos escores de disfunção orgânica como marcador de disfunção da coagulação.¹⁹⁻²⁰

A CIVD é, portanto, a expressão da disfunção da coagulação associada a sepse. Suas manifestações podem variar desde discretas alterações laboratoriais até quadros de hemorragia intratável e, como vimos, disfunção orgânica múltipla. Trata-se, pois, de uma doença paradoxal, onde podemos ter ao mesmo tempo exacerbação da coagulação e hemorragia. Como pode ser visto em alguns dos estudos clínicos em pacientes sépticos, apenas 12 a 21% dos pacientes nos grupos placebo

apresentam sangramento, apesar de, em sua maioria, preencherem critérios para o diagnóstico de CIVD.^{21,22} Portanto, o quadro predominante nos pacientes sépticos é o de hipercoagulabilidade, ou seja, trombose da microcirculação, com conseqüente disfunção orgânica. A **Figura 2.2** mostra os principais fatores envolvidos.

Moléculas do sistema de coagulação e mecanismos de inflamação estão entrelaçados em diversos pontos. Além do estímulo inicial para expressão de fator tecidual pelo endotélio ser conseqüente à presença de citocinas, as próprias células inflamatórias, macrófagos e linfócitos, passam a expressar FT em sua superfície. Esse é o disparo inicial da cascata pró-coagulante. Após o início de geração de trombina, temos novamente fonte de estímulo inflamatório, pois essa molécula tem inúmeras propriedades inflamatórias, como o aumento da expressão de p-selectina pelo endotélio, importante passo na adesão de leucócitos, atuando também como um fator quimiotático para essas células. Além disso, estimula a produção de PAF, que promove a ativação de plaquetas e de neutrófilos.²¹

Ainda dentro do contexto dessa interação, têm papel importante as moléculas da anticoagulação. Todas elas tendem a ser anti-inflamatórias indiretas por diminuírem a formação de trombina. Além disso, possuem alguns mecanismos anti-inflamatórios diretos.

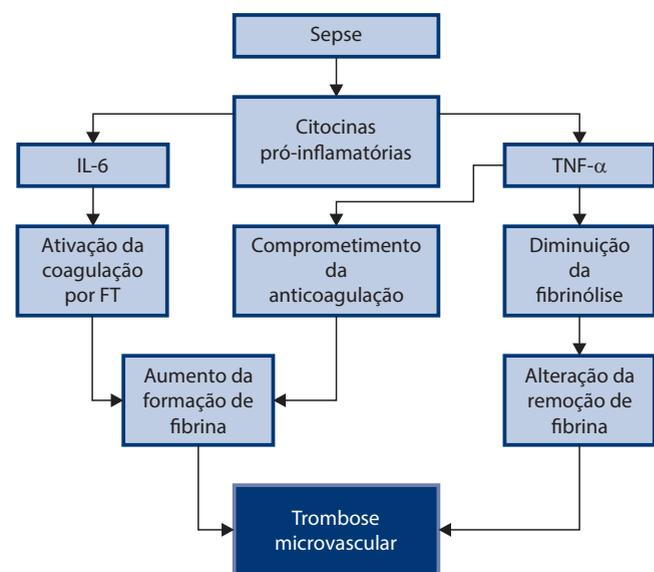


Figura 2.2: Alterações de coagulação na sepse. Ativação endotelial sistêmica, com conseqüente ativação exponencial do fator tecidual e conseqüente formação de fibrina e trombos na microcirculação. Os sistemas responsáveis pela autorregulação e controle na formação dos trombos, as moléculas anticoagulantes endógenas e a fibrinólise, estão deficitários.

Lesão celular

A lesão celular generalizada pode ocorrer quando a resposta imune se torna generalizada e atua como

uma das causas para geração de disfunção orgânica. O mecanismo preciso da lesão celular não é compreendido, mas sua ocorrência é reconhecida, uma vez que estudos de autópsia mostraram tanto lesões endoteliais como parenquimatosas disseminadas. Os mecanismos propostos para explicar a lesão celular incluem a isquemia tecidual secundária ao desbalanço entre oferta e consumo de oxigênio nos tecidos, derivada das alterações hemodinâmicas sistêmicas e da microcirculação. Entretanto, outros mecanismos parecem estar envolvidos como lesão citopática (lesão celular direta por mediadores pró-inflamatórios e/ou outros produtos de inflamação) e aumento de apoptose (morte celular programada), além de necrose e autofagia. (Figura 2.3)

Diversos mediadores pró-inflamatórios e/ou outros produtos de inflamação podem causar disfunção mitocondrial induzida por sepse, como comprometimento do transporte de elétrons mitocondriais. Há diversos mecanismos, incluindo inibição direta de complexos de enzimas respiratórias, dano por estresse oxidativo e quebra de DNA mitocondrial. Essa lesão mitocondrial leva à citotoxicidade e consequente potencial disfunção ou apoptose celular.²⁶ Assim, a lesão celular e a morte na sepse podem ser explicadas por injúria citopática, a incapacidade de utilizar o oxigênio mesmo quando presente. Mitocôndrias podem ser reparadas ou regeneradas por um processo chamado biogênese. A biogênese mitocondrial pode revelar-se um importante alvo terapêutico, potencialmente acelerando a disfunção orgânica e a recuperação da sepse.²⁷

O processo de apoptose, também chamada de morte celular programada, constitui-se de um conjunto de alterações celulares fisiológicas e morfológicas reguladas que levam à morte celular. Este é o principal mecanismo pelo qual células senescentes ou disfuncionais são normalmente eliminadas e o processo dominante pelo qual a inflamação é interrompida uma vez que a infecção tenha diminuído. Durante a sepse, as citocinas pró-inflamatórias podem retardar a apoptose em macrófagos ativados e neutrófilos, prolongando

ou aumentando a resposta inflamatória e contribuindo para o desenvolvimento de falências de múltiplos órgãos. A sepse também induz extensa apoptose de linfócitos e células dendríticas, que altera a eficácia da resposta imune e resulta em diminuição da depuração de micro-organismos invasores. A apoptose de linfócitos foi observada em autópsias na sepse animal e humana. A extensão da apoptose dos linfócitos correlaciona-se com a gravidade da síndrome séptica e com o nível de imunossupressão. A apoptose também foi observada em células parenquimatosas, células endoteliais e epiteliais. Vários experimentos em animais mostram que a inibição da apoptose protege contra a disfunção orgânica e letalidade.²⁸

PONTOS CHAVES

- O equilíbrio de mediadores pró-inflamatórios e anti-inflamatórios regula os processos inflamatórios, incluindo a aderência, quimiotaxia, fagocitose de bactérias invasoras, morte bacteriana e fagocitose de detritos do tecido lesionado. Se os mediadores se equilibrarem e o insulto infeccioso inicial for superado, a homeostase será restaurada.
- A sepse ocorre quando há desregulação dos mediadores pró e anti-inflamatórios em resposta a uma infecção, ultrapassando os limites do ambiente local e levando a uma resposta mais generalizada.
- Entende-se que a sepse é decorrente de fenômenos tanto pró como anti-inflamatórios, que ocorrem concomitantemente, ambos contribuindo para a destruição do agente infeccioso e reparação tecidual, bem como para lesão orgânica e predisposição a novos eventos infecciosos.
- A resposta na sepse é descontrolada, com comportamentos individuais, não regulada e autossustentada.
- Ainda é incerto porque a resposta imune, geralmente localizada, se dissemina além do ambiente local, característica da sepse. A causa é provavelmente multifatorial e pode incluir os efeitos diretos dos micro-organismos invasores ou de seus produtos tóxicos, a liberação de grandes quantidades de mediadores pró-inflamatórios, a ativação do complemento e susceptibilidades genéticas.
- Os principais mecanismos geradores de disfunção orgânica são a redução da oferta tecidual de oxigênio e a lesão celular. A redução da oferta tecidual de oxigênio é derivada das alterações da circulação sistêmica, regional e da microcirculação, incluindo a trombose,

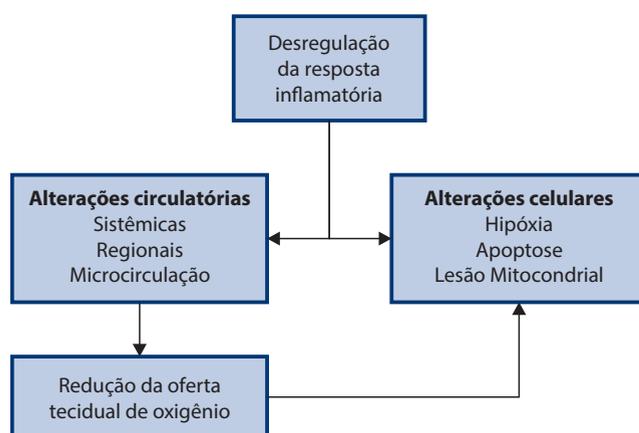


Figura 2.3: Principais mecanismos geradores de disfunção orgânica na sepse.

derivada das alterações do sistema de coagulação. A lesão celular pode ser decorrente da redução de oferta de oxigênio, mas também pode ser mediada de forma direta por outros mecanismos como disfunção mitocondrial e apoptose.

- Diante da homeostase inflamatória alterada durante a sepse e a interação entre inflamação e coagulação, ocorrem alterações no sistema de coagulação com predomínio das funções pró-coagulantes. Essa tendência a

pró-coagulação pode gerar trombose na microcirculação, hipoperfusão e, conseqüentemente, disfunção orgânica.

- A CIVD é a expressão da disfunção da coagulação associada a sepse. Suas manifestações podem variar desde discretas alterações laboratoriais até quadros de hemorragia graves (não muito frequentes) e, como vimos, predominantemente com trombose microcirculatória, contribuindo para o processo de disfunção orgânica múltipla.



BIBLIOGRAFIA

1. Cinel I, Dellinger RP. Advances in pathogenesis and management of sepsis. *Curr Opin Infect Dis* 2007; 20:345.
2. Chen GY, Nuñez G. Sterile inflammation: sensing and reacting to damage. *Nat Rev Immunol* 2010; 10:826.
3. Bouchon A, Facchetti F, Weigand MA, Colonna M. TREM-1 amplifies inflammation and is a crucial mediator of septic shock. *Nature* 2001; 410:1103.
4. Movat HZ, Cybulsky MI, Colditz IG, et al. Acute inflammation in gram-negative infection: endotoxin, interleukin 1, tumor necrosis factor, and neutrophils. *Fed Proc* 1987; 46:97.
5. Van der Poll T, Lowry SF. Tumor necrosis factor in sepsis: mediator of multiple organ failure or essential part of host defense? *Shock* 1995; 3:1.
6. Szabo G, Kodys K, Miller-Graziano CL. Elevated monocyte interleukin-6 (IL-6) production in immunosuppressed trauma patients. I. Role of Fc gamma RI cross-linking stimulation. *J Clin Immunol* 1991; 11:326.
7. Bone RC. Immunologic dissonance: a continuing evolution in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and the multiple organ dysfunction syndrome (MODS). *Ann Intern Med* 1996; 125:680.
8. Pinsky MR, Matuschak GM. Multiple systems organ failure: failure of host defense homeostasis. *Crit Care Clin* 1989; 5:199.
9. Pugin J. Recognition of bacteria and bacterial products by host immune cells in sepsis. In: *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*, Vincent JL (Ed), Springer-Verlag, Berlin 1996. p.11.
10. Riedemann NC, Guo RF, Neff TA, et al. Increased C5a receptor expression in sepsis. *J Clin Invest* 2002; 110:101.
11. Gando S, Kameue T, Morimoto Y, Matsuda N, Hayakawa M, Kemmotsu O. Tissue factor production not balanced by tissue factor pathway inhibitor in sepsis promotes poor prognosis. *Crit Care Med*. 2002 Aug;30(8):1729-34.
12. Mammen EF. Antithrombin: Its physiological importance and role in DIC. *Semin Thromb Hemos* 1998; 24(1): 19-25.
13. Fukudome K, Esmon CT. Identification, cloning and regulation of a novel endothelial cell protein C/activated protein C receptor. *J Biol Chem* 1994; 269: 26486-91.
14. Esmon C. The protein C pathway. *Crit Care Med* 2000; 28(9): S44-48.
15. Biemond BJ, Levi M, Ten Cate H et al. Plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor I release during experimental endotoxaemia in chimpanzees: effect of interventions in the cytokine and coagulation cascades. *Clin Sci* 1995; 88:587-594.
16. Baughman RP, Lower EE, Flessa HC, Tollerud DJ. Thrombocytopenia in the intensive care unit. *Chest* 1993; 104:1243-7.
17. Stephan F, Hollande J, Richard O, Cheffi A, Maier-Redelsperger M, Flahault A. Thrombocytopenia in a surgical ICU. *Chest*. 1999; 115:1363-70.
18. Vanderschueren S, De Weerd A, Malbrain M, Vankersschaever D, Frans E, Wilmer A, Bobbaers H. Thrombocytopenia and prognosis in intensive care. *Crit Care Med* 2000; 28:1871-6.
19. Gando S, Nanzaki S, Kemmotsu O. Disseminated intravascular coagulation and sustained systemic inflammatory response syndrome predict organ dysfunctions after trauma: application of clinical decision analysis. *Ann Surg*. 1999;229:121-7.

20. Akca S, Haji-Michael P, Mendonca A, Suter P, Levi M, Vincent JL. Time course of platelet counts in critically ill patients. *Crit Care Med* 2002; 30:753-6).
21. Semeraro N, Ammollo CT, Semeraro F, Colucci M. Coagulopathy of Acute Sepsis. *Semin Thromb Hemost*. 2015 Sep;41(6):650-8.
22. Semeraro N, Ammollo CT, Semeraro F, Colucci M. Sepsis, thrombosis and organ dysfunction. *Thromb Res*. 2012 Mar;129(3):290-5.
23. McGown CC, Brown NJ, Hellewell PG, Brookes ZL. ROCK induced inflammation of the microcirculation during endotoxemia mediated by nitric oxide synthase. *Microvasc Res* 2011; 81:281.
24. Piagnerelli M, Boudjeltia KZ, Vanhaeverbeek M, Vincent JL. Red blood cell rheology in sepsis. *Intensive Care Med* 2003; 29:1052.
25. Piagnerelli M, Boudjeltia KZ, Brohee D, et al. Modifications of red blood cell shape and glycoproteins membrane content in septic patients. *Adv Exp Med Biol* 2003; 510:109.
26. Harrois A, Huet O, Duranteau J. Alterations of mitochondrial function in sepsis and critical illness. *Curr Opin Anaesthesiol* 2009; 22:143.
27. Haden DW, Suliman HB, Carraway MS, et al. Mitochondrial biogenesis restores oxidative metabolism during *Staphylococcus aureus* sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176:768.
28. Coopersmith CM, Stromberg PE, Dunne WM, et al. Inhibition of intestinal epithelial apoptosis and survival in a murine model of pneumonia-induced sepsis. *JAMA* 2002; 287:1716.
29. Vincent JL, Zhang H, Szabo C, Preiser JC. Effects of nitric oxide in septic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:1781.
30. Tsuneyoshi I, Yamada H, Kakihana Y, et al. Hemodynamic and metabolic effects of low-dose vasopressin infusions in vasodilatory septic shock. *Crit Care Med* 2001; 29:487.
31. Price S, Anning PB, Mitchell JA, Evans TW. Myocardial dysfunction in sepsis: mechanisms and therapeutic implications. *Eur Heart J* 1999; 20:715.
32. Nevier R, Mathieu D, Chagnon JL, et al. Skeletal muscle microvascular blood flow and oxygen transport in patients with severe sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:191.
33. De Backer D, Donadello K, Favory R. Link between coagulation abnormalities and microcirculatory dysfunction in critically ill patients. *Curr Opin Anaesthesiol* 2009; 22:150.
34. Su CF, Kao SJ, Chen HI. Acute respiratory distress syndrome and lung injury: Pathogenetic mechanism and therapeutic implication. *World J Crit Care Med*. 2012. Apr 4;1(2):50-60.

Disfunções Orgânicas na Sepse



OBJETIVOS

- Ressaltar a importância de diagnosticar uma disfunção orgânica aguda
- Identificar as principais manifestações das disfunções orgânicas relacionadas a sepse
- Discutir as principais estratégias de triagem, suas vantagens e desvantagens
- Apresentar escores prognósticos

INTRODUÇÃO

O surgimento de nova disfunção orgânica ou agravamento de disfunção pré-existente indica gravidade, e isto é um consenso. A grande dificuldade é quantificar e definir a beira leito, na avaliação de um paciente agudamente enfermo, uma disfunção orgânica. Parece fácil, mas exige suspeição clínica e conhecimento. Este é um passo essencial na abordagem de pacientes sépticos, discriminar disfunções agudas o mais precocemente possível para desencadarmos as ações que sabidamente diminuem a morbimortalidade. A disfunção de múltiplos órgãos é o mecanismo de morte principal de pacientes sépticos, quanto maior o número de órgãos acometidos, maior a mortalidade.

DISFUNÇÕES ESPECÍFICAS

Disfunção cardiovascular

A disfunção cardiovascular é resultado de alterações patológicas que envolvem desde as mitocôndrias até os grandes vasos. A gênese da disfunção cardiovascular é multifatorial. Há injúria intrínseca de miofibrilas por citocinas, disfunção mitocondrial, distúrbio de fluxo de cálcio e desregulação autonômica. Alterações macro-hemodinâmicas, como taquicardia sinusal, hipertensão pulmonar, diminuição de retorno venoso por aumento de capacitância e diminuição de volemia absoluta, vasoplegia com diminuição de pós carga; associadas aumento de permeabilidade capilar, heterogeneidade de fluxo e formação de microtrombose, levam à disfunção perfusional e à principal

manifestação da disfunção cardiovascular: a hipotensão arterial.

Cabe aqui ressaltar que pode haver hipoperfusão sem hipotensão, mas é necessária uma pressão mínima para que ocorra perfusão. Há especificidades da disfunção cardiovascular associada a sepse: valores absolutos de débito cardíaco não significam perfusão adequada e esta variável pode estar aumentada, normal ou diminuída. O débito cardíaco poder estar aumentado na sepse, em valores absolutos, principalmente após a adequada reposição volêmica. Entretanto, esse débito pode não estar adequado ao aumento da demanda metabólica induzido pela sepse e, portanto, em números relativos, pode estar inadequado.

Além disso, pode ocorrer depressão miocárdica induzida por mediadores inflamatórios caracterizada por redução da contratilidade e diminuição da fração de ejeção. A resposta adequada a essa redução da contratilidade é a dilatação de ambos os ventrículos. Por meio desse mecanismo, o organismo consegue aumentar o volume diastólico final e, conseqüentemente, manter um volume sistólico final adequado mesmo em vigência de redução da fração de ejeção. Podem ocorrer alterações eletrocardiográficas e aumento de troponina, simulando doenças isquêmicas, porém sem lesão coronariana. A ecocardiografia, caracteristicamente, mostra déficit contrátil difuso e não segmentar, como ocorre nas situações de isquemia. Dentro do quadro de disfunção cardíaca podem ocorrer também arritmias. A disfunção miocárdica é potencialmente mais grave em pacientes portadores de cardiopatias previamente. A disfunção é reversível e a maioria dos sobreviventes apresenta complacência aumentada de câmaras cardíacas.

Disfunção respiratória

A disfunção respiratória é comum e se manifesta clinicamente com dispneia, taquipneia e disfunção de trocas gasosas.

A sepse é a principal causa de síndrome de desconforto respiratório agudo (SDRA), cujos critérios diagnósticos e de gravidade se encontram na **Tabela 3.1**. Aumento de permeabilidade com edema intersticial, diminuição de produção de surfactante, colapso alveolar, *shunt* e aumento de espaço morto, ou seja, a fisiopatogenia heterogênea e complexa, associadas a possível coexistência de disfunção miocárdica e hipervolemia após ressuscitação, dificultam a condução destes casos. Há aumento de morbimortalidade relacionados a disfunção respiratória na sepse.

Disfunção renal

A disfunção renal também é muito comum, manifesta-se com a retenção de escórias e oligúria, sendo de etiologia multifatorial. A primeira causa a ser pensada é a hipoperfusão. Mas não é incomum o desenvolvimento de disfunção renal mesmo em pacientes bem ressuscitados hemodinamicamente. Deve-se pensar na possibilidade de síndrome de compartimento abdominal, estase venosa renal, alterações capilares intra-órgão, ação direta de citotoxinas e farmacotoxicidade.

Não existe um biomarcador para auxiliar no diagnóstico precoce, os disponíveis são tardios, de alta complexidade ou de acurácia ainda não demonstrada. Existem vários escores diagnósticos para lesão renal aguda sendo um dos mais utilizados o escore KDIGO.

Não há consenso com relação ao melhor momento para iniciar, nem que dose utilizar, para terapia de substituição renal, devendo-se individualizar os casos. São exceção as indicações por hiperpotassemia, hipervolemia, acidose e uremia, consideradas emergências dialíticas.

Disfunção gastrointestinal

A disfunção do trato gastrointestinal é, muitas vezes, subestimada e não diagnosticada como disfunção orgânica. Manifesta-se por dismotilidade de trato digestório, com estase, aumento de incidência de aspiração, constipação, atrofia de mucosa, inadequação de otimização de aporte de suporte nutricional, hemorragias digestivas e aumento de risco de translocação bacteriana.

As alterações hepáticas são caracterizadas por colestase e pouca lesão hepatocelular. Há possibilidade de agravamento de coagulopatias, encefalopatias e depressão imune.

Disfunção neurológica

O quadro mais comum da disfunção neurológica relacionada a sepse é o *delirium*, caracterizado pela flutuação de nível de consciência com desatenção, pensamento desorganizado, acompanhado ou não por agitação e alteração do ritmo de sono. *Delirium* é uma disfunção orgânica e sua ocorrência está associada com aumento de mortalidade e piora cognitiva a médio prazo. Para seu diagnóstico pode ser utilizada a ferramenta do CAM-ICU (**Figura 3.1**). Não é incomum o agravamento de quadros neuropsiquiátricos pré-existentes na sepse e, nestes casos, o diagnóstico desta disfunção pode ser um desafio.

Outra manifestação de disfunção neurológica é a neuromiopia do doente crítico, agravada pela utilização de drogas como quinolonas, aminoglicosídeos, corticoides e bloqueadores neuromusculares. Manifesta-se por fraqueza muscular importante, hiporeflexia e atrofia muscular. Esta manifestação está relacionada a dificuldade de desmame da ventilação mecânica e a funcionalidade futura do paciente, sendo uma condição adquirida de grande gravidade.

O comprometimento neurológico não se limita ao período agudo da doença. Os sobreviventes, muitas vezes, desenvolvem sequelas após a alta hospitalar, tais

Tabela 3.1: Classificação de gravidade e critérios diagnóstico para SDRA

Síndrome de Desconforto Respiratório Agudo	
Tempo	Dentro de uma semana de evento clínico conhecido, ou novo evento, ou piora de sintomas respiratórios
Radiografia de tórax ^a	Opacidades bilaterais, não completamente explicadas por derrame pleural, colapso lobar ou pulmonar, ou nódulos
Origem do edema	Insuficiência respiratória não totalmente explicada por falência cardíaca ou sobrecarga volêmica. Necessário avaliação objetiva (ecocardiografia) para excluir edema hidrostático se fatores de risco não presentes
Oxigenação	
Leve	$200 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$ com PEEP ou CPAP $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$
Moderada	$100 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mmHg}$ com PEEP ou CPAP $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$
Grave	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100 \text{ mmHg}$ com PEEP $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$

FiO₂: Fração inspirada de oxigênio; PEEP: pressão expiratória final positiva; CPAP: pressão contínua de vias aéreas. A: radiografia ou tomografia de tórax; B: se altitude for maior que 1.000 m, empregar fator de correção: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_{2x}$ (pressão barométrica/760). C: pode ser liberado de forma não invasiva nos casos leves.

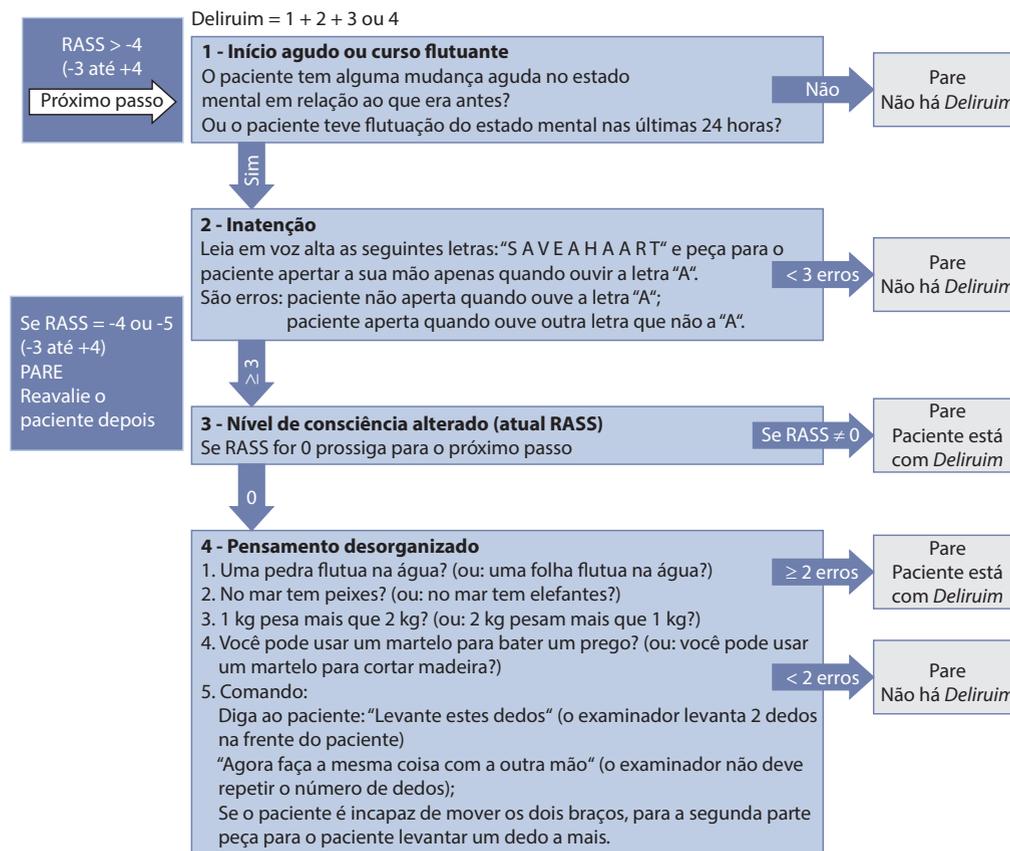


Figura 3.1: Método de avaliação da confusão mental na UTI (Confusion Assessment in the ICU - CAM-ICU). (Disponível em: http://www.mc.vanderbilt.edu/icudelirium/docs/CAM_ICU_flowsheet_Portugese_B.pdf). UTI - unidade de terapia intensiva.

como limitações motoras com comprometimento das atividades da vida diária, déficits cognitivos, comprometimento da saúde mental, caracterizado por ansiedade, depressão ou síndrome do stress pós-traumático.

Disfunção endócrina

O principal marcador de disfunção endócrina, e também marcador de gravidade da resposta inflamatória, é a hiperglicemia. Sabe-se que pacientes hiperglicêmicos, principalmente os não diabéticos, apresentam maior morbimortalidade. O controle glicêmico com insulina diminui a resposta inflamatória, o catabolismo proteico e os efeitos deletérios diretos da hiperglicemia. O controle glicêmico deve ter o objetivo de manter glicemias inferiores a 180 mg/dL.

O stress metabólico, em muitas situações, leva a disfunção suprarrenal, com insuficiência relativa ou absoluta. O diagnóstico é de suspeição clínica, pois não há metodologia laboratorial acurada. A terapia com reposição de hidrocortisona, 200 mg/dia, deve ser pensada em pacientes com deterioração hemodinâmica ou má resposta a ressuscitação hemodinâmica inicial.

Catabolismo proteico, hipertrigliceridemia e disfunções hipotálamo-hipofisárias também são descritas, com redução da produção de vasopressina.

ESTRATÉGIAS DE TRIAGEM

O dilema relacionado a estratégias de triagem para sepse é o balanço entre sensibilidade e especificidade. Sepse

é uma síndrome com definição muito mais difícil que outras emergências médicas, como acidentes vasculares cerebrais, síndromes coronarianas ou trauma. Tanto quanto nestas síndromes, o tempo para início do tratamento é essencial para otimizar o desfecho, tanto em termos de letalidade, quanto de morbidade. O reconhecimento da sepse por leigos e mesmo profissionais de saúde é, de forma geral, inadequado. As manifestações clínicas podem ser extremamente variáveis.

Idealmente, a detecção deve ser precoce, basear-se na suspeita de infecção, como por exemplo, tendo como base os critérios de síndrome de resposta inflamatória sistêmica associados a possível presença de um foco infeccioso suspeito. Logicamente, a presença de disfunção orgânica clínica também deve desencadear a suspeita de sepse. A utilização apenas de disfunção orgânica como critério de triagem irá promover o diagnóstico num estágio mais avançado da síndrome. Já a detecção de pacientes com infecção, e suspeita de sepse, pode prevenir a evolução para as formas mais graves da doença. A sensibilidade deve estar na equipe de enfermagem, ao identificar um paciente potencial, para acionamento da equipe médica. A avaliação médica, ao definir se há ou não foco infeccioso suspeito como causador da SRIS, deve ser mais específica, evitando tratamentos inadequados. Nas unidades de emergência, a utilização de estratégia de alta sensibilidade não necessariamente impõe aumento de carga de trabalho para a equipe, pois todos os pacientes deverão ser atendidos. O risco dessa estratégia é o atraso no atendimento de pacientes mais graves por falta de priorização. Já nas unidades de internação, o uso de

estratégia de alta sensibilidade pode acarretar em aumento de demanda da equipe. Uma boa alternativa é acoplar a detecção de sepse ao acionamento dos times de resposta rápida nos locais em que o mesmo está disponível. Assim, a definição da estratégia a ser utilizada vai depender do perfil de cada serviço. A coleta de exames em todos os pacientes com suspeita de sepse é fundamental, pois, nesse processo, pode-se diagnosticar disfunção orgânica (elevação de bilirrubinas, creatinina ou plaquetopenia). Dessa forma, pacientes sob suspeita de sepse serão identificados e precocemente tratados. Essa estratégia também aumenta a detecção

de hipoperfusão oculta, ou seja, pacientes que, embora possam não apresentar disfunção clinicamente perceptível (dispneia, hipotensão, rebaixamento de nível de consciência ou oligúria), efetivamente possuem níveis elevados de lactato e necessitam de ressuscitação hemodinâmica. Por outro lado, há risco de uso excessivo de antimicrobianos, com aumento de custos e de resistência bacteriana. Uma sugestão de fluxograma de triagem com uma tentativa de balancear esta questão pode ser vista na **Figura 3.2**. Um sumário das vantagens e desvantagens das estratégias de maior ou menor sensibilidade encontra-se na **Figura 3.3**.

FLUXOGRAMA DE TRIAGEM PARA PACIENTES COM SUSPEITA DE SEPSE

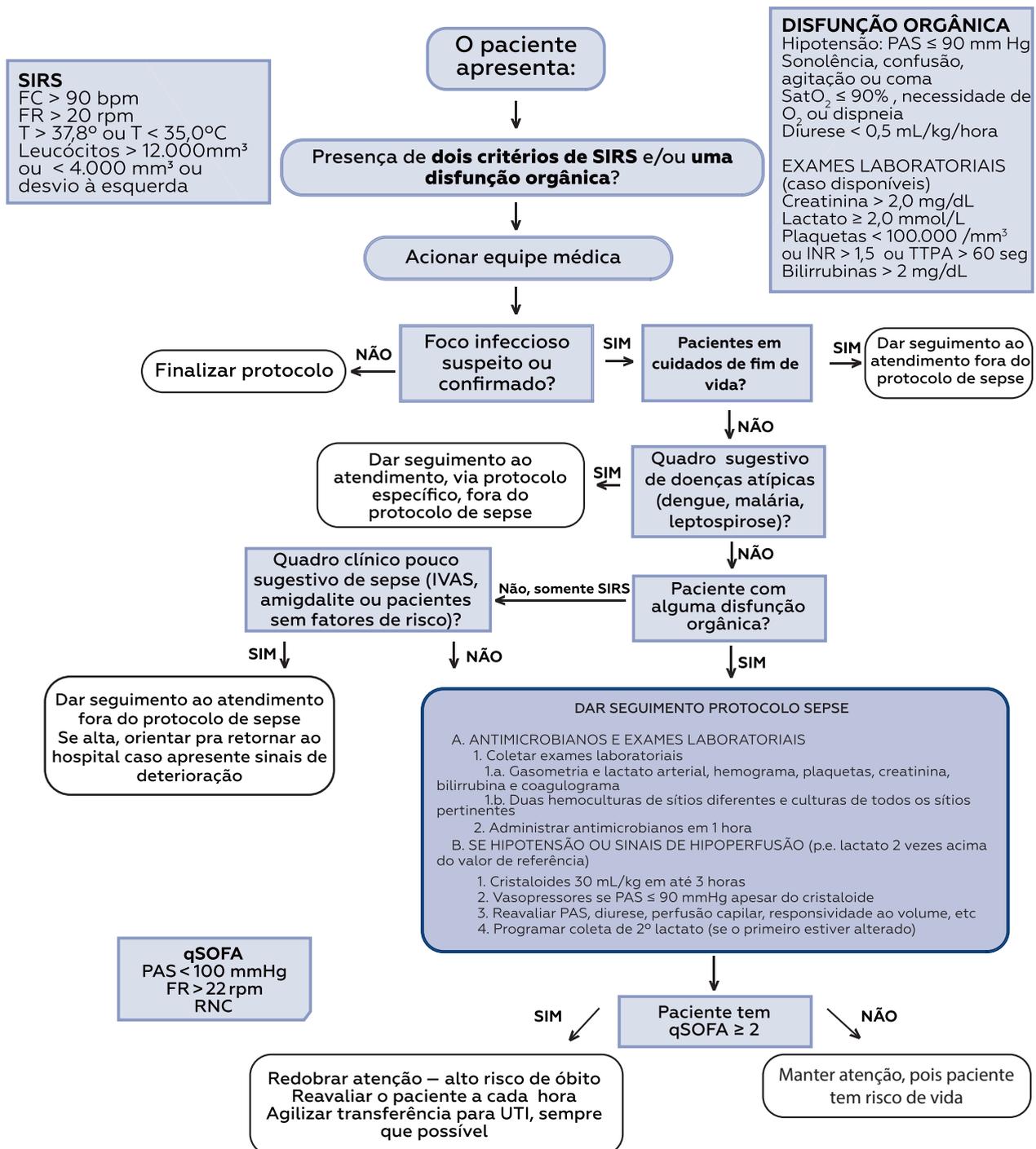


Figura 3.2: Sugestão de fluxo de atendimento para pacientes com suspeita de sepse.



Figura 3.3: Vantagens e desvantagens de estratégias de alta e baixa sensibilidade para detecção de casos de sepse.

ESCORES PROGNÓSTICOS

Escores prognósticos são ferramentas que auxiliam a transmissão de informações de pacientes entre as equipes e também discriminam objetivamente a potencialidade de gravidade dos casos. Como ferramentas, devem ser utilizadas para tal fim, e não como discriminadores de diagnósticos sindrômicos.

O escore SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*), foi desenvolvido especialmente para pacientes sépticos e deve ser utilizado sequencialmente para avaliação de disfunções orgânicas. Foi recentemente utilizado como critério clínico para caracterizar disfunções ameaçadoras a vida na nova definição de sepse. O escore detalhado encontra-se na **Tabela 3.2**.

O qSOFA (Quick Sepsis-related Organ Failure Assessment) foi criado em 2016, baseado em bancos de dados, com o intuito de identificar entre pacientes com suspeita de infecção, aqueles com alto risco de óbito ou de internação em UTI. Ou seja, é um escore de gravidade e não validado para tomada de decisões clínicas, mas não é parte de definição de sepse. Utiliza somente variáveis clínicas, a saber, frequência respiratória ≥ 22 ipm, pressão arterial sistólica ≤ 100 mmHg e rebaixamento do nível de consciência.

Ele é considerado positivo quando dois ou mais itens estão presentes.

Consideramos pontos positivos:

- Criado a partir de bancos de dados de pacientes com suspeita de infecção;
- Fácil aplicação, pois utiliza somente variáveis clínicas;
- Identifica pacientes com risco de deterioração fora de UT;

Consideramos pontos negativos:

- Dada a baixa sensibilidade, não pode ser usado como ferramenta de *screening*;
- Não validado como ferramenta para definir alocação;

Tabela 3.2: Escore *Sequential Organ Failure Assessment*

Variáveis	Pontuação				
	0	1	2	3	4
Respiratória (PaO ₂ /FiO ₂)	≥ 400	< 400	< 300	< 200 (com ventilação mecânica)	< 100 (com ventilação mecânica)
Hematológica (plaquetas $\times 10^3 - \text{mm}^3$)	≥ 500	< 150	< 100	< 50	< 20
Hepática (bilirrubina total – mg/dL)	$< 1,2$	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	> 12
Cardiovascular (PAM – mmHg) doses de medicação em $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	PAM ≥ 70 sem medicações vasoativas	PAM < 70	Dopamina ≤ 5 ou dobutamina (qualquer dose)	Dopamina > 5 ou adrenalina $\leq 0,1$ ou noradrenalina $\leq 0,1$	Dopamina > 15 ou adrenalina $> 0,1$ ou noradrenalina $> 0,1$
Neurológico (ECG)	15	13-14	10-12	6-9	< 6
Renal (creatinina – mg/dL)	$< 1,2$	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9 ou débito urinário < 500 mL/dia	5,0 ou débito urinário < 200 mL/dia

- Tem performance inadequada (pior que o SOFA) para pacientes de UTI;
- Não validado para locais de recursos limitados;
- Novos estudos mostraram resultados conflitantes mesmo para pacientes fora da UTI.

PONTOS CHAVES

- A disfunção cardiovascular se manifesta por taquicardia e hipotensão. O débito cardíaco pode estar normal, elevado ou reduzido. Miocardiodepressão pela sepse pode levar a elevação da troponina e é reversível.
- Disfunção respiratória manifesta-se basicamente por hipoxemia.
- Disfunção renal manifesta-se basicamente por oligúria.

- Disfunção gastrointestinal manifesta-se basicamente por alteração de motilidade, atrofia da mucosa com sangramento/translocação.
- Disfunção hepática manifesta-se basicamente por colestase.
- Disfunção neurológica manifesta-se basicamente por alteração do sensorio/muscular/cognição.
- Mecanismos de triagem são fundamentais para a detecção precoce, o que permite o tratamento adequado.
- O escore SOFA pode auxiliar na avaliação da gravidade das disfunções e é atualmente utilizado para definir a presença de sepse.
- O qSOFA é um escore de gravidade e não deve ser utilizado para detecção precoce.



BIBLIOGRAFIA

1. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepses Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Crit Care Med*. 2017;45(3):486-552.
2. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. 1992. *Chest*. 2009 Nov. 136(5 Suppl):e28.
3. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definition Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016 Feb 23. 315 (8):801-10.4
4. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, 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*. 1996 Jul. 22 (7):707-10.
5. Seymour CW, Liu VX, Iwashna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016 Feb 23. 315 (8):762-74.
6. Harrois A, Huet O, Duranteau J. Alterations of mitochondrial function in sepsis and critical illness. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2019 Apr. 22(2):143-9.
7. Annane D, Renault A, Brun-Buisson C, et al. Hydrocortisone plus Fludrocortisone for Adults with Septic Shock. *N Engl J Med*. 2018 Mar 1. 378(9):809-818.
8. Roy AK, Mc Gorrian C, Treacy C, Kavanaugh E, Brennan A, Mahon NG, et al. A Comparison of Traditional and Novel Definitions (RIFLE, AKIN, and KDIGO) of Acute Kidney Injury for the Prediction of Outcomes in Acute Decompensated Heart Failure. *Cardiorenal Med*. 2013 Apr. 3(1):26-37.
9. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012 Jun 20. 307 (23):2526-33.
10. Ely EW, Inouye SK, Bernard GR, et al. Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *JAMA*. 2001;286:2703-2710.

Variáveis de Perfusão no Paciente com Sepses



OBJETIVOS

- Reconhecer o estado de choque
- Interpretar as variáveis de perfusão
- Compreender a aplicabilidade das variáveis de perfusão

INTRODUÇÃO

O desenvolvimento de disfunção orgânica é o evento clínico mais relevante na sepse, pois está diretamente relacionado à morbidade e mortalidade da doença. Dada sua importância, a recente conferência de consenso promovida pela *Society of Critical Care Medicine (SCCM)* e a *European Society of Critical Care Medicine (ESICM)* definiu sepse como a “presença de disfunção orgânica ameaçadora à vida secundária à resposta desregulada do organismo à infecção”. A instabilidade hemodinâmica juntamente com a disfunção microvascular e endotelial, levando a oferta inadequada de oxigênio aos tecidos, são postulados como fatores indispensáveis para o desenvolvimento e manutenção da síndrome de disfunção de múltiplos órgãos. Entretanto, é importante destacar que os mecanismos pelos quais a sepse induz a disfunção orgânica não estão bem estabelecidos.

Apesar da hipóxia tecidual estar classicamente associada à síndrome, novos conceitos relevantes vêm mudando a compreensão do significado da disfunção orgânica no contexto da doença crítica. Primeiro, disfunção orgânica pode ocorrer na ausência de hipóxia tecidual, sugerindo que este não é um mecanismo isolado. Isso pode explicar por que os esforços terapêuticos direcionados a melhorar a perfusão tecidual apresentam resultados, por vezes, contraditórios. Segundo, a disfunção orgânica pode ocorrer na ausência de morte celular significativa, sugerindo que a falta de função não é devida a danos estruturais, mas sim a interrupção das atividades celulares habituais. Isso alimenta a hipótese de a disfunção orgânica ser uma

estratégia adaptativa à lesão inflamatória. E, por fim, o reconhecimento de que a ação do sistema imunológico contra os patógenos invasores é apenas parte dos mecanismos de defesa contra a infecção. Outros mecanismos, como a tolerância, definida como a capacidade do hospedeiro de limitar lesão celular e tecidual derivada de ação imune ou patogênica, podem conferir proteção aos órgãos.

Entretanto, o restabelecimento da perfusão tecidual é etapa essencial no tratamento precoce em pacientes com sepse. Por isso, no decorrer do capítulo a perfusão tecidual será considerada principalmente no contexto da oferta de oxigênio aos tecidos.

O CONCEITO DE CHOQUE

O conceito de choque está intimamente relacionado com a perfusão tecidual. De forma global, choque é caracterizado como uma forma de insuficiência circulatória aguda ameaçadora à vida, associada à inadequada utilização de oxigênio pelas células. É um estado em que a circulação é incapaz de fornecer oxigênio suficiente para atender às demandas dos tecidos, resultando em disfunção celular. Por essa definição, é possível que determinado paciente tenha o diagnóstico de choque com níveis de pressão arterial considerados normais, desde que tenha sinais de hipoperfusão tecidual (situação que alguns conhecem como choque compensado). Pacientes sépticos com níveis de pressão arterial normal e sinais de hipoperfusão tem pior prognóstico (**Figura 4.1**).

Conceitualmente, a presença de hipoperfusão não é suficiente para definir choque séptico.

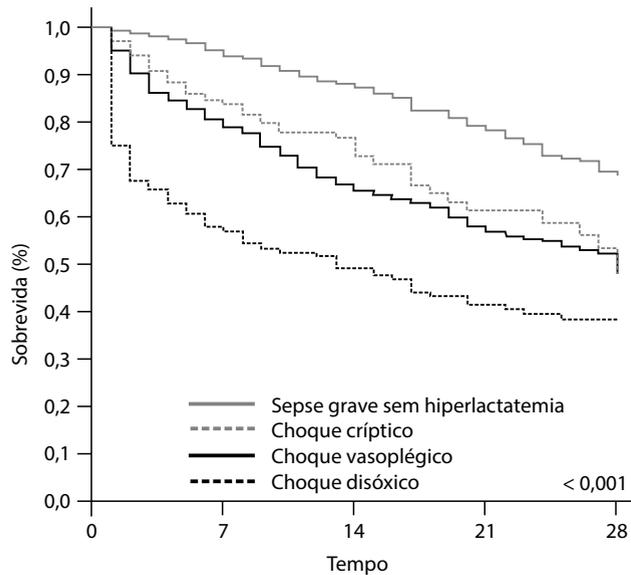


Figura 4.1: Curva de sobrevivência em 28 dias após o diagnóstico de sepse. Pacientes divididos em quatro grupos: sepse grave sem hiperlactatemia, choque críptico (sepse e hipoperfusão sistêmica), choque vasoplégico (choque séptico, porém sem hipoperfusão sistêmica) e choque disóxico (choque séptico e hipoperfusão sistêmica). Choque séptico, neste estudo, foi considerado quando a hipotensão associada à sepse foi refratária à reposição volêmica adequada, com subsequente necessidade de uso de vasopressores. Adaptado da Referência 1.

Recentemente, a *Society of Critical Care Medicine (SCCM)* e a *European Society of Critical Care Medicine (ESICM)* promoveram uma nova conferência de consenso e publicaram as novas definições de sepse, conhecidas como Sepsis 3. Definiu-se choque séptico como “um subgrupo dos pacientes com sepse que apresentam acentuadas anormalidades circulatórias, celulares e metabólicas associadas com maior risco de morte do que a sepse isoladamente”. Os critérios diagnósticos de choque séptico são a “necessidade de vasopressor para manter uma pressão arterial média acima de 65 mmHg, associada a nível sérico de lactato acima de 2 mmol/L, após a infusão adequada de fluidos”. Diferentemente dos consensos Sepsis 1 e Sepsis 2, é importante ressaltar que o atual se baseou nos dados disponíveis, e não na opinião de especialistas, embora apenas poucos votos tenham definido a favor da necessidade de ambos os critérios ao invés de qualquer um deles. Mas uma desvantagem é a exigência de hiperlactatemia como componente obrigatório para a definição, diferentemente dos consensos anteriores, nos quais a simples presença de hipotensão refratária à administração de fluidos era considerada choque. Os novos critérios assumem que pacientes com hiperlactatemia grave, porém sem hipotensão, não têm risco elevado de óbito. Embora a presença de ambas as variáveis claramente aumente o risco de óbito, qualquer uma delas é um fator independente de risco. Além disso, como a força-tarefa não sugeriu qualquer outra opção ao lactato como

marcador potencial de anormalidades metabólicas, o diagnóstico de choque séptico será difícil de avaliar em locais com baixos recursos nos quais não se dispuser de lactato. Embora o exame clínico seja uma possibilidade, não seria possível confirmar choque nessas condições. Assim, pacientes potencialmente em choque serão considerados apenas como sepse e, nestas condições, não será possível estimar com precisão as taxas de mortalidade do choque séptico.

FORMAS DE AVALIAÇÃO DA PERFUSÃO TECIDUAL

A oxigenação tecidual pode ser medida diretamente por meio de microeletrodos inseridos nos tecidos, como acontece na medida da pressão parcial de oxigênio no tecido cerebral em pacientes neurocríticos, ou indiretamente por espectrofotometria quantitativa da oxi-hemoglobina e desoxi-hemoglobina, na espectroscopia no infravermelho proximal (*near-infrared spectroscopy* – NIRS). Esses métodos, além de terem como limitação a monitorização de uma área muito limitada e a pouca disponibilidade, ainda carecem de melhor validação para uso nos estados de choque.

Medidas indiretas globais de perfusão são as mais usadas na prática clínica e serão abordadas a seguir. Eles incluem tanto marcadores clínicos quanto laboratoriais.

Exame clínico

Os três órgãos prontamente acessíveis na avaliação clínica da perfusão tecidual são: pele (grau de perfusão cutânea), rins (débito urinário) e cérebro (estado mental). Os achados no exame ajudam no diagnóstico e acompanhamento do tratamento. Entretanto, é importante destacar que são pouco específicos. É sabido que os parâmetros clínicos e macro hemodinâmicos apresentam baixa correlação com o estado da perfusão tecidual e não devem ser utilizados isoladamente.

Tempo de enchimento capilar (TEC)

O TEC é definido como o tempo necessário para que o leito capilar distal recupere a perfusão basal após uma compressão aplicada para provocar palidez. Para realizar a manobra o examinador deve aplicar digitopressão do 2º quirodáctilo do paciente por aproximadamente 20 segundos e o exame é considerado normal caso o retorno à coloração normal ocorra em até 4,5 segundos. Tempos maiores estão relacionados à hipoperfusão tecidual e maior chance de disfunções orgânicas. Está em andamento o estudo ANDROMEDA, que busca comparar o uso do tempo de enchimento capilar nas primeiras horas de ressuscitação com a mensuração do lactato sérico. Esse estudo pode fornecer importantes informações para a otimização

hemodinâmica nesses pacientes, haja vista se tratar de uma técnica não invasiva, que dispensa a necessidade de laboratório, podendo ser aplicada em locais com recursos escassos.

Temperatura da pele

A temperatura da pele é melhor avaliada quando o examinador utiliza o dorso da mão ou dos dedos, uma vez que estas áreas são mais sensíveis à percepção da temperatura. Os pacientes são considerados como tendo extremidades frias, se todas as extremidades examinadas forem consideradas frias ou se, na ausência de doença vascular periférica, as extremidades dos membros inferiores forem frias, apesar da dos membros superiores permanecerem quentes. Alterações de temperatura mantidas apesar da ressuscitação hemodinâmica inicial também estão associadas à hiperlactatemia e piora das disfunções orgânicas.

Escore Mottling (livedo)

O *mottling* (livedo) da pele é definido como a presença de uma coloração marmóreo-acinzentada com padrão irregular e rendilhado, que geralmente se inicia na topografia dos joelhos e é decorrente da vasoconstrição heterogênea dos pequenos vasos, refletindo alterações na microcirculação. A sua avaliação objetiva foi realizada por Ait-Oufella e colaboradores, que analisaram a relação entre a presença de *mottling* e sobrevida de pacientes sépticos. Os autores avaliaram a extensão do rendilhamento do joelho em direção à periferia de forma a estabelecer um escore que variava entre 0 e 5, em que 0 representava um paciente sem *mottling* e 5 um com acometimento além da região inguinal (**Figura 4.2**). Após seis horas da inclusão, a presença de oligúria, o nível de lactato e o escore *mottling* estiveram fortemente associados à mortalidade em 14 dias, independente da hemodinâmica sistêmica. O estudo também mostrou que escores mais altos estavam

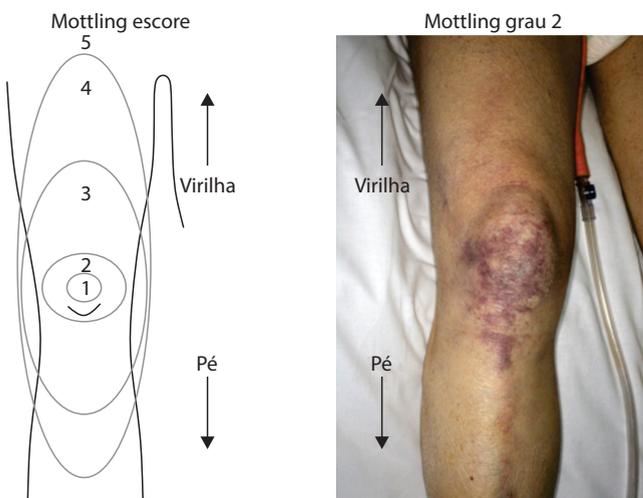


Figura 4.2: Escore Mottling. Na figura está exemplificado um Mottling escore grau 2.

associados à mortalidade mais precoce e que a redução no escore após ressuscitação volêmica predizia melhor prognóstico.

Oximetria venosa

A saturação venosa mista de oxigênio (SvO_2) reflete o total de sangue oxigenado que retorna para o coração direito pela drenagem de sangue no átrio direito, pela veia cava superior, veia cava inferior, seio coronário e rede de Tebesius. A SvO_2 é mensurada em amostra de sangue coletada da artéria pulmonar. O sangue venoso oriundo de várias partes do organismo começa a se homogeneizar no átrio direito e, à medida que progride em direção aos pulmões, torna-se cada vez mais homogêneo. Ao chegar na artéria pulmonar, o sangue venoso de todas as partes do organismo encontra-se totalmente "misturado", ou seja, homogeneizado por completo, recebendo, assim, a denominação de "sangue venoso misto". A $SvcO_2$, por sua vez, corresponde à saturação de oxigênio pela hemoglobina do sangue, que se encontra na desembocadura da veia cava superior no átrio. A $SvcO_2$ reflete a quantidade de oxigênio que retorna ao coração direito oriunda dos membros superiores, do pescoço e da cabeça. As condições que levam a sua alteração estão na **Figura 4.3**.

Em indivíduos saudáveis, a SvO_2 é 2-3% maior do que a $ScvO_2$ porque a parte inferior do corpo extrai menos oxigênio que a parte superior do corpo, fazendo com que a saturação da veia cava inferior seja maior. Isso é decorrente dos rins e fígado receberem uma alta proporção de débito cardíaco, mas terem um consumo de oxigênio baixo em relação a oferta. Além disso, a SvO_2 também reflete a extração de oxigênio da musculatura cardíaca, órgão com alta taxa de extração. Em estados de choque, essa relação muda e a $ScvO_2$ pode exceder os valores de SvO_2 em até 8%. Isso ocorre porque a circulação esplâncnica e renal está reduzida, e há um aumento na extração de O_2 nesses tecidos. No choque séptico, o consumo regional de O_2 do trato gastrointestinal aumenta. Por outro lado, o fluxo para o coração e o cérebro é mantido. Portanto, $ScvO_2$ é um

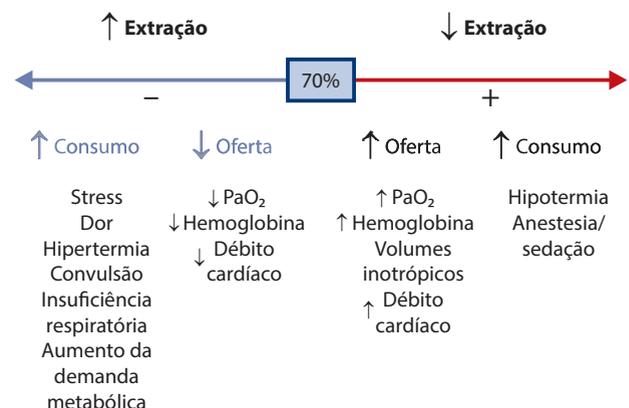


Figura 4.3: Condições que levam a alteração na saturação venosa central de oxigênio.

guia menos confiável para SvO_2 em pacientes graves. Apesar de não serem numericamente semelhantes, as variações da SvO_2 são acompanhadas pela $ScvO_2$, de tal forma que a $ScvO_2$ pode ser usada para monitorização em pacientes graves.

Assumindo que a saturação arterial de oxigênio se encontra constante, a SvO_2 apresenta relação direta com o débito cardíaco (**Figura 4.4**). Além do débito cardíaco (fluxo sistêmico), a SvO_2 apresenta relação inversa com a taxa de extração de oxigênio (TEO_2). A TEO_2 , por sua vez, representa a quantidade de oxigênio que as células conseguem extrair a partir de uma determinada quantidade de oxigênio que lhes é ofertada e representa a relação entre o consumo (VO_2) e a oferta de O_2 (DO_2).

A DO_2 está relacionada ao fluxo sanguíneo e à quantidade de oxigênio que se encontra ligada à hemoglobina e dissolvida no plasma, sendo definida como a quantidade de oxigênio que chega às células para atender a demanda metabólica do organismo. A quantidade de oxigênio que as células consomem se relaciona com a capacidade de extração celular de oxigênio. Dessa forma, o VO_2 é definido pela quantidade de oxigênio utilizada pelas células para a produção de energia para suprir a demanda metabólica. Fisiologicamente, todas as vezes em que houver redução da DO_2 , haverá um aumento da extração tecidual de oxigênio para manter o VO_2 estável (**Figura 4.4**). Nessa situação, é esperado que a SvO_2 diminua, visto que ela representa o total de sangue oxigenado que retorna da circulação sistêmica para o coração direito e reflete o balanço entre o VO_2 e a DO_2 . Porém, quando reduções da DO_2 forem acompanhadas paralelamente pela diminuição do VO_2 , inicia-se mecanismo de anaerobiose para atender à demanda metabólica do organismo. Nesse cenário, o

aumento da extração de oxigênio não é capaz de suprir e nem de manter as necessidades metabólicas dependentes de oxigênio. Quando esse processo se inicia, a DO_2 é chamada de DO_2 crítica e se estabelece a dependência entre VO_2/DO_2 .

Em pacientes sépticos com hipotensão refratária a fluidos ou com hiperlactatemia (≤ 4 mEq/l), Rivers e colaboradores mostraram que a terapia precoce guiada por metas hemodinâmicas (EGDT), visando restaurar e manter a $ScvO_2 > 70\%$, foi associada a menor taxa de mortalidade em 28 dias. Entretanto, três estudos multicêntricos de larga escala, publicados em 2014 e 2015 (ProCESS, ARISE, ProMISE), não conseguiram reproduzir os mesmos resultados. Desde então, a utilidade da EGDT tendo como alvo a $ScvO_2$ vem sendo questionada. Entretanto, é necessário destacar que nos estudos mais recentes a $ScvO_2$ era mais alta (próxima a 70%), os pacientes menos graves e com menor mortalidade. Além disso, a $ScvO_2$ ainda fornece informações importantes sobre o equilíbrio entre o transporte de oxigênio e a demanda de oxigênio, especialmente nos casos mais graves e que não respondem inicialmente a terapia.

LACTATO

Apesar da complexidade das vias bioquímicas relacionadas à cinética do lactato sérico, este apresenta melhor poder de discriminação em relação ao prognóstico de pacientes graves, quando comparado com outras variáveis derivadas da oxigenação tecidual – DO_2 e VO_2 . É imperativo uma correta interpretação dos níveis séricos de lactato, para elucidar os mecanismos fisiopatológicos que produziram sua elevação e as vias pelas quais se poderia interferir nestes mecanismos.

O lactato é o produto final da glicólise anaeróbia, produzido normalmente numa taxa de 1 mmol/kg/hora, especialmente no músculo esquelético, intestino, cérebro e eritrócitos circulantes. O lactato gerado nestes tecidos pode ser extraído pelo fígado e convertido à glicose (via gliconeogênese) ou pode ser utilizado como substrato primário para oxidação, ou seja, fonte de energia (**Figura 4.5**).

A reação para a glicólise anaeróbia é a seguinte:



A reação produz lactato, não o ácido láctico. É necessária a hidrólise do ATP para fornecer íons de hidrogênio para converter lactato em ácido láctico. A concentração normal de lactato no sangue é inferior a 2 mmol/L, em repouso, e até 5 mmol/L durante o exercício. Inúmeras condições podem propiciar hiperlactatemia, incluindo privação de oxigênio (hipóxia tecidual), infusão de adrenalina, deficiência de tiamina, alcalose

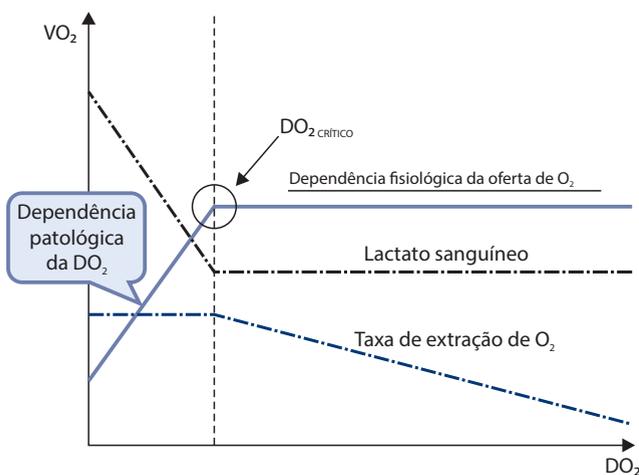


Figura 4.4: Dependência fisiológica da oferta de O_2 . Quando a queda na DO_2 atinge o ponto de $DO_{2 \text{ CRÍTICO}}$, o VO_2 começa a cair linearmente à queda da DO_2 , e como a TEO_2 já atingiu sua máxima capacidade de compensação, a demanda metabólica de O_2 deixa de ser atendida, iniciando-se a aquisição de energia pela síntese de lactato.

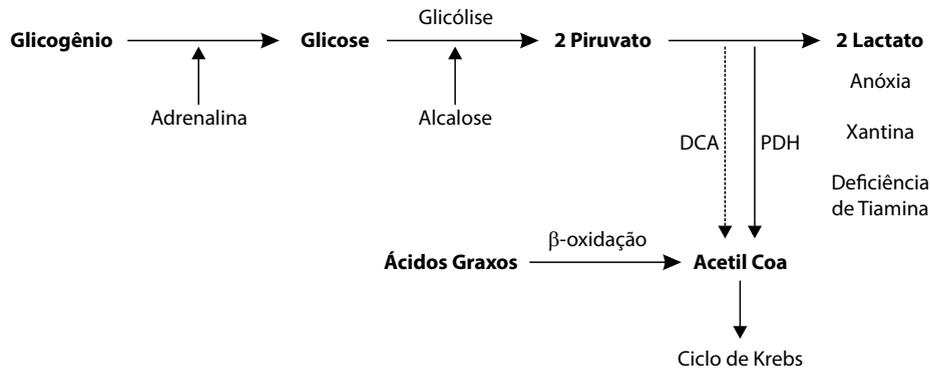


Figura 4.5: Fisiologia e metabolismo do lactato.

(metabólica ou respiratória), disfunção hepática e intoxicação por nitroprussiato.

A hipoperfusão tecidual, com hipóxia tecidual e celular, aumenta os níveis de lactato por aumentar a glicólise anaeróbia. Isso tem como objetivo a manutenção da produção energética celular adequada, pois sem oxigenação adequada para manter a homeostase da produção de ATP, o organismo utiliza a síntese de lactato para este fim. O estado de choque, como dito anteriormente, é o principal responsável por esta situação. O mecanismo de hipóxia tecidual também é responsável pelo aumento dos níveis de lactato na intoxicação por nitroprussiato (cianeto).

A sepse pode causar hiperlactatemia por vários motivos:

- Hipoperfusão tecidual - hipóxia tecidual, com maior frequência na fase inicial do choque séptico;
- Inibição (disfunção) da enzima piruvato desidrogenase (PdH) – essa enzima inicia a oxidação do piruvato na mitocôndria, produzindo acetil-coa;
- Glicólise aumentada e aumento da saturação mitocondrial, por elevação da demanda metabólica.

Estes dois últimos fatores explicam a hiperlactatemia na sepse mesmo na ausência de hipóxia tecidual. A infusão de adrenalina também pode contribuir para o aumento da glicólise. A tiamina serve como cofator para a enzima piruvato desidrogenase, portanto, sua deficiência pode ser acompanhada de hiperlactatemia. A alcalose intracelular aumenta a atividade de enzimas pH-dependentes na via glicolítica que promovem a produção de lactato. Este é mais um dos motivos a ser considerado no sentido de se evitar a terapêutica com álcalis durante hiperlactatemia.

Finalmente, hiperlactatemia pode ser secundária à disfunção hepática, por redução da depuração de lactato. Isoladamente, entretanto, essa não parece ser uma causa frequente. Disfunção hepática também colabora para a hiperlactatemia observada nos pacientes sépticos, porém a evolução dos valores de lactato pode auxiliar, visto que o esperado é a lentidão no clareamento.

Níveis sempre em elevação, sem sinais de estabilização, devem ser considerados como um sinal de alerta.

Assim, lactato sérico aumentado não significa necessariamente hipóxia tecidual, embora esse seja o principal mecanismo de hiperlactatemia nos pacientes com choque. Devemos dividir a síndrome do choque em duas categorias:

- Síndromes de baixo fluxo (débito cardíaco deprimido - choque cardiogênico, hipovolêmico, obstrutivo e, eventualmente, choque séptico);
- Síndromes com alto fluxo (débito cardíaco elevado – choque séptico, anafilático e secundário à insuficiência adrenal aguda).

Nas síndromes de baixo fluxo, a hiperlactatemia é por hipóxia tecidual. Neste caso, estão presentes achados que traduzem baixa oferta de oxigênio aos tecidos. Observam-se sinais clínicos de baixa perfusão tecidual, como diminuição do nível de consciência (por vezes agitação), da diurese, do enchimento capilar e, a *posteriori*, hipotensão arterial. Do ponto de vista laboratorial, encontra-se aumento do déficit de base, da diferença venoarterial de oxigênio e de dióxido de carbono, bem como diminuição da SvO₂, em paralelo com a queda do débito cardíaco. Ainda nesta fase, observa-se uma dependência estrita do consumo em relação à oferta de oxigênio. A hiperlactatemia persistente nestes pacientes é sinal de mau prognóstico devido ao vínculo fisiopatológico entre hiperlactatemia e hipóxia tecidual persistente – um dos “motores” da disfunção de múltiplos órgãos.

Nas síndromes de alto fluxo, em virtude da interação de vários componentes fisiopatológicos propiciando hiperlactatemia, a interpretação clínica dos níveis de lactato merece alguns cuidados. Nas fases iniciais da ressuscitação, possivelmente encontraríamos hipóxia tecidual e dependência do consumo em relação à oferta de oxigênio. Assim, nas primeiras 48-72 horas o lactato sérico elevado é um sinal de mau prognóstico. Em contrapartida, após esta fase, em que o índice cardíaco foi restaurado, a saturação venosa mista de oxigênio supera 70% e, habitualmente, o comportamento da oferta e do consumo de oxigênio são imprevisíveis, o lactato sérico pode ser normal mesmo na vigência de

disfunção orgânica galopante. Em outras palavras, o poder prognóstico do nível sérico do lactato perde em acurácia, ou seja, lactato normal não significa sobrevida, mas se elevado pode ser um sinal de alerta, sendo importante intervir para excluir hipoperfusão tecidual. No entanto, independente do mecanismo preponderante da hiperlactatemia, hipóxia tecidual, inibição da piruvato desidrogenase, hipermetabolismo ou diminuição da depuração hepática, a mesma sinaliza atividade patológica. Assim, nestes pacientes, o nível sérico de lactato é especialmente útil nas fases iniciais, devendo ser analisado com cautela *a posteriori*.

Níveis séricos elevados de lactato por mais de 24 h (**Figura 4.6**) estão associados com alta taxa de mortalidade, em torno de 89%.

A sensibilidade e especificidade de uma única dosagem de lactato sérico como marcador de hipoperfusão tecidual tem sido arduamente debatida. Entretanto, dosagens seriadas parecem ter maior poder em discriminar o prognóstico em termos da evolução para disfunção de múltiplos órgãos e mortalidade, além de serem úteis como alvo terapêutico. Assim, a mensuração sérica do lactato deve estar disponível em todas as instituições e constar na avaliação rotineira dos pacientes com suspeita de sepse.

O *clearance*, ou clareamento, de determinada molécula é sua remoção de uma unidade de volume numa unidade de tempo, geralmente expressa em mililitros por minuto. No caso do lactato, as alterações séricas refletem um balanço entre a produção e remoção por excreção e metabolismo. Falar em “clareamento de lactato” quando se descreve a redução do nível sérico pode não ser tecnicamente adequado. Na prática clínica, acredita-se que a variação dos níveis de lactato ao longo do tempo reflita principalmente uma mudança na produção. Entretanto, o clareamento verdadeiro em pacientes sépticos parece significativamente menor, o que pode responder por parte da elevação dos níveis séricos. É importante ressaltar que o metabolismo inter e intracelular do lactato é complexo e nossa compreensão da fisiologia do lactato no choque ainda é limitada.

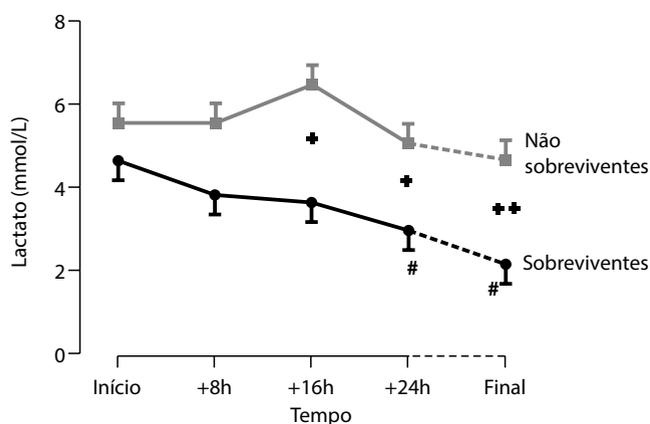


Figura 4.6: Lactime, curva seriada de lactato com o decorrer do tempo.

Independente dos mecanismos, uma série de estudos conduzidos na década de 80 demonstrou que a normalização do lactato em pacientes com choque séptico estava associada a um melhor desfecho. Surgiu então o termo clareamento, popularizado em 2004 com Nguyen e colaboradores num estudo onde a redução dos níveis de lactato em pacientes com sepse seis horas após admissão no pronto atendimento foi associada à redução de mortalidade. Posteriormente, Jones e colaboradores, em 2010, utilizaram pela primeira vez o conceito de clareamento como alvo terapêutico, objetivando uma redução de pelo menos 10% para direcionar a ressuscitação na sepse. Embora com uma série de limitações, esse estudo sugeriu que a utilização do clareamento de lactato não seria inferior a otimização, tendo a ScvO₂ como meta de tratamento. Jansen e colaboradores também utilizaram o lactato como alvo terapêutico em pacientes em choque em estudo randomizando e mostraram redução de letalidade no grupo em que se visava a redução de 20% nos níveis de lactato. Novamente, o estudo apresentava diversas limitações. Meta-análises dos estudos até hoje publicados sugerem benefício na utilização do clareamento do lactato como meta terapêutica. Apesar de todas as limitações e da heterogeneidade dos estudos, a Campanha de Sobrevivência à Sepse recomenda a coleta de lactato como um dos itens do pacote da 1ª hora. Além disso sugere que, nos pacientes com hiperlactatemia, a ressuscitação deva prosseguir até que haja melhora dos níveis de lactato.

Entretanto, é importante ter em mente que a hiperlactatemia tem vários mecanismos e que o uso de intervenções para aumentar a oferta de oxigênio pode não se aplicar a todos. Assim, é possível que, após a reversão da hipoperfusão, haja manutenção da hiperlactatemia mediada por outras causas. Nessa situação, persistir na otimização hemodinâmica almejando a normalização de lactato pode resultar em tratamento excessivo, com supraotimização, e prejudicar o paciente. Atenção especial deve ser dada nas situações em que todos os demais sinais de hipoperfusão já foram resolvidos e somente persistem os níveis elevados de lactato.

Gradiente venoarterial de CO₂

O gradiente venoarterial de CO₂, muitas vezes, é interpretado como um marcador de perfusão tecidual. Entretanto, a hipóxia tecidual não é o principal determinante dos gradientes de CO₂. Já está bem estabelecido por estudos clínicos e experimentais que o CO₂ tecidual não se eleva nos casos de hipóxia, desde que o fluxo sanguíneo local esteja preservado para “lavar” o CO₂ resultante do metabolismo anaeróbico. Por outro lado, o fluxo sanguíneo baixo pode elevar os níveis locais de CO₂ pelo fenômeno de estagnação, mesmo que não haja hipóxia tecidual.

Os estados de baixo fluxo desempenham papel fundamental no aumento dos gradientes de CO_2 . Um gradiente aumentado sugere que o débito cardíaco é baixo ou o fluxo da microcirculação não é suficiente para lavar o CO_2 produzido, mesmo na presença de débito cardíaco normal.

O gradiente de CO_2 sistêmico é estabelecido pela coleta simultânea de sangue venoso misto (via distal do cateter de artéria pulmonar) e arterial. É esperado uma diferença de 2 a 5 mmHg. A substituição do sangue venoso misto pelo venoso central (colhido do cateter venoso central) é aceitável.

Assim, na presença de sinais clínicos e laboratoriais de má perfusão tecidual, um gradiente venoarterial de CO_2 aumentado deve estimular o uso de intervenções que levem a aumento do débito cardíaco. Nos casos em que não há sinais de má perfusão, um gradiente aumentado significa que o fluxo sanguíneo não é suficiente para "lavar" o CO_2 produzido, mesmo que o débito cardíaco esteja normal. Esta condição pode estar associada a aumento na demanda global de oxigênio e, por sua vez, aumento na produção de CO_2 . O uso de intervenções para aumentar o débito cardíaco pelo risco de hipóxia tecidual é controverso.

Já nas situações em que há sinais de má perfusão e o gradiente venoarterial de CO_2 está normal, o uso de intervenções para aumentar o débito cardíaco pode não ser efetivo.

Integração dos marcadores de perfusão

Com a disponibilidade de vários marcadores de perfusão tecidual, é necessário sistematizar a interpretação conjunta de todos eles (**Figura 4.7**). É importante ressaltar que o uso isolado de um único marcador tem pouco valor.

PONTOS CHAVES

- Define-se a presença de choque séptico em pacientes com sepse que apresentam acentuadas anormalidades circulatórias, celulares e metabólicas, associadas com maior risco de morte do que a sepse isoladamente.
- A avaliação da perfusão tecidual deve envolver variáveis clínicas e laboratoriais.
- Os parâmetros clínicos, saturação venosa central, gradiente venoarterial de CO_2 e os níveis séricos de lactato devem ser avaliados conjuntamente e monitorizados no decorrer do tratamento.

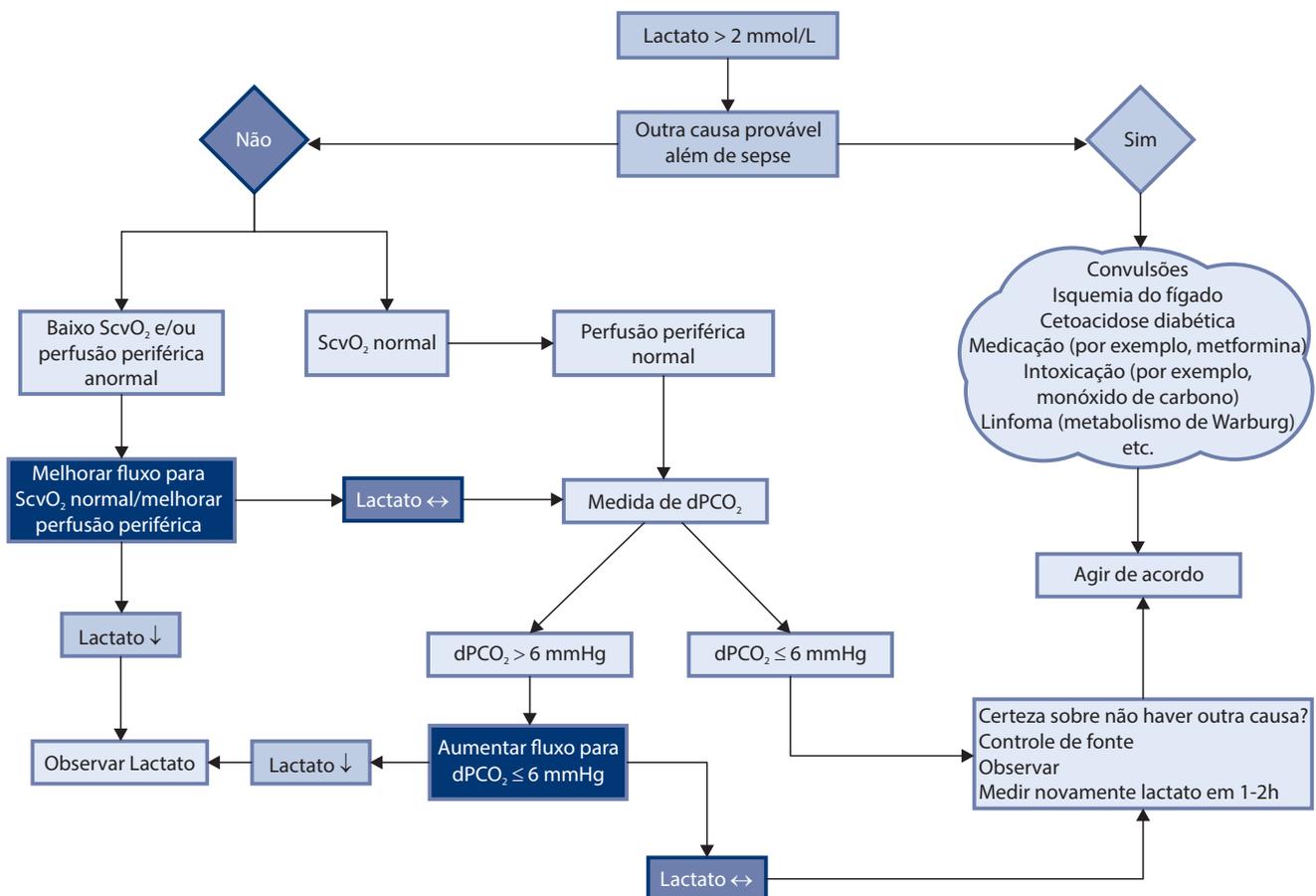


Figura 4.7: Interpretação conjunta dos marcadores de perfusão tecidual.



BIBLIOGRAFIA

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW et. al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016 Feb 23;315(8):801-10.
2. Pool R, Gomez H, Kellum JA. Mechanisms of Organ Dysfunction in Sepsis. Crit Care Clin. 2018 Jan;34(1):63-80.
3. Machado FR, Assunção MS, Cavalcanti AB, et. al. Getting a consensus: advantages and disadvantages of Sepsis 3 in the context of middle-income settings. Rev Bras Ter Intensiva. 2016 Oct-Dec;28(4):361-365.
4. Ranzani OT, Monteiro MB, Ferreira EM. Reclassifying the spectrum of septic patients using lactate: severe sepsis, cryptic shock, vasoplegic shock and dysoxic shock. Rev Bras Ter Intensiva. 2013 Oct-Dec;25(4):270-8.

Reposição Volêmica na Sepse



OBJETIVOS

- Discutir a fisiopatologia da hipovolemia na sepse e o racional para repor fluidos na sepse
- Abordar as estratégias de reposição volêmica na sepse com ênfase na precocidade e a otimização da hipoperfusão
- Conhecer os principais fluidos, suas vantagens e desvantagens com base nas evidências atuais
- Discutir os métodos de avaliação à responsividade da reposição volêmica

INTRODUÇÃO

A reposição volêmica é tema controverso e capítulo essencial na restituição de perfusão tecidual em indivíduos em estado de choque. A volemia é extremamente difícil de ser mensurada em indivíduos enfermos e o comportamento de grandes e pequenos vasos é variável tanto do ponto de vista macro/micro hemodinâmico quanto de permeabilidade e funcionalidade. É um desafio otimizar a perfusão sem cometer iatrogenias, tanto do ponto de vista de excesso quanto de restrição de oferta de fluidos, balanceando a utilização de vasopressores. A precocidade é essencial na restauração da perfusão e este é o objetivo da reposição de fluidos na sepse.

FISIOPATOGENIA DA HIPOVOLEMIA

A quantidade de água corporal total em indivíduos saudáveis é de 60% do peso corporal total, dividida em espaço intracelular (40%) e extracelular (20%). O fluido extracelular ainda se divide em espaço intersticial (15%) e intravascular (5%). Ou seja, nossa volemia efetiva é de aproximadamente 4 litros em uma pessoa de 60 kg.

Estes compartimentos são separados por membranas celulares e capilares. A resposta inflamatória desregulada da sepse, com liberação de citocinas pró-inflamatórias, leva a mudanças no comportamento destas membranas, com extravasamento capilar, uma das principais causas de hipovolemia relativa, devida à perda de conteúdo intravascular para o interstício. Soma-se a este efeito das citocinas inflamatórias a vasodilatação

com aumento de capacitância vascular e agravamento da hipovolemia relativa, sendo esta uma das principais causas de hipotensão arterial. A hipovolemia absoluta é resultado de aumento de perdas insensíveis, por febre, taquicardia, sudorese e, também, pela diminuição de ingestão, comum a pessoas gravemente enfermas, e tanto mais acentuada nos extremos de idade.

A hipovolemia é causa de déficit de oferta de oxigênio aos tecidos e, por consequência, da perpetuação de hipóxia tecidual. A oferta de oxigênio é expressa pela fórmula:

$$DO_2 = DC \times (Hb \times SaO_2 \times 1,34) + (0,0031 \times PaO_2)$$

Onde:

DO_2 = oferta de oxigênio

DC = débito cardíaco

Hb = hemoglobina

SaO_2 = saturação arterial de oxigênio em decimal

PaO_2 = pressão arterial de oxigênio (mmHg)

Baseado nessa fórmula, podemos deduzir que intervenções terapêuticas no débito cardíaco, nos níveis de hemoglobina e no suporte ventilatório, são a base para a correção da oferta de oxigênio para os tecidos. Como o evento fisiopatológico circulatório inicial na hipovolemia é a redução do retorno venoso (pré-carga), a reposição volêmica é a forma principal da sua normalização. Ou seja, para otimização de fluxo, a variável volemia ou pré-carga ventricular é essencial.

O volume sistólico depende de pré-carga do ventrículo esquerdo (VE) e contratilidade miocárdica, seguindo o que mostra a curva de Frank-Starling (**Figura 5.1**).

Observando o comportamento diverso destas duas situações, podemos perceber a dificuldade na definição de em qual ponto da curva se encontra um paciente a beira leito. Sabe-se que somente 50% dos pacientes graves respondem com aumento do débito cardíaco após reposição volêmica e somente os respondedores irão, potencialmente, dela se beneficiar. Mesmo diante desta dificuldade, o racional para reposição volêmica vigorosa existe, mas a possibilidade de estarmos frente a um paciente não respondedor ressalta a importância de utilizarmos todas as ferramentas disponíveis para uma terapia adequada.

TIPOS DE FLUIDOS

As diversas soluções disponíveis para reposição volêmica encontram-se listadas abaixo:

Cristaloides isotônicos

Os cristaloides isotônicos distribuem-se de modo uniforme no extracelular. Três quartos da solução cristalóide infundida se acomoda no interstício. Seu efeito hemodinâmico máximo ocorre ao final da administração,

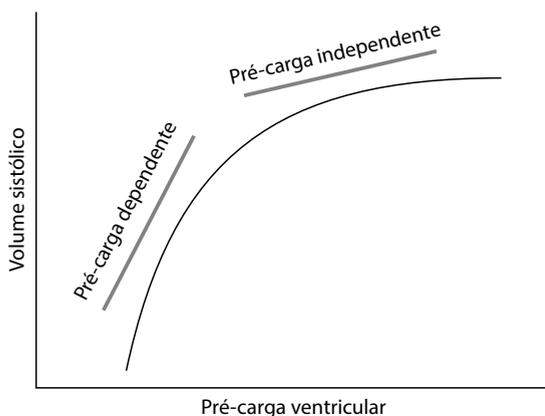


Figura 5.1: Curva de Frank Starling.

Tabela 5.1: Composição das principais soluções de cristaloides isotônicos

Cristaloide	Eletrólitos (mEq/L)						
	Sódio	Cloro	Potássio	Bicarbonato	Cálcio	Acetato	Gluconato
NaCl 0,9%	154	154	-	-	-	-	-
Ringer	147	155	4	-	5	-	-
Ringer lactato	130	109	4	28*	3	-	-
Plasmalyte	140	96	4	28	-	27	23

Oferecido na forma de lactato, que rapidamente é transformado no fígado em bicarbonato.

mas tem curta duração. Por isso, são necessários grandes volumes para que o objetivo final (intravascular com volemia normalizada) seja atingido.

Os cristaloides podem ser a solução salina isotônica (SSI) ou soluções mais balanceadas, com composição mais próximas do plasma. As características das soluções cristaloides estão descritas na **Tabela 5.1**.

Soluções coloides

A expansão volêmica produzida por estas soluções deve-se basicamente à pressão colóide-oncótica que geram, resultando em expansão volêmica mais rápida, com uso de menores volumes. Entretanto, esse efeito é mais evidente em pacientes com a barreira endotelial íntegra. Estudos mais recentes não têm mostrado os benefícios esperados em termos da redução do volume utilizado em comparação com as soluções cristaloides, sugerindo que alteração da permeabilidade capilar também acarreta na perda para o espaço extra vascular das soluções coloides, tornando-se mais difícil a previsão da duração do efeito expansor de uma determinada solução. Os coloides podem ser proteicos (albumina) ou não proteicos. Suas características principais encontram-se disponíveis na **Tabela 5.2**.

A albumina humana possui efeito expansor plasmático eficiente, atuando na pressão colóide-oncótica para sua normalização no intravascular. Entretanto, no doente séptico, o importante é o gradiente de pressão colóide-oncótica entre o intravascular e o interstício e não o valor plasmático absoluto. Como nesse subgrupo de pacientes a albumina passa facilmente para o interstício, esse gradiente é anulado.

As soluções de amidos sintéticos e dextran estão relacionadas a alterações na coagulação e a lesão renal. Entre todos os coloides sintéticos, as gelatinas possuem o menor efeito expansor. Relato de reações anafiláticas são descritos com todos os coloides, sendo mais comuns com o dextran, seguido das gelatinas.

A recomendação da Campanha de Sobrevivência a Sepse (SSC) é para que a ressuscitação volêmica inicial seja feita com cristaloides balanceados ou solução salina isotônica. Embora alguns estudos observacionais e

Tabela 5.2: Características dos principais coloides utilizados para expansão plasmática

Coloide	Peso molecular médio (kDa)	Capacidade hidrófila* (mL)	Pressão coloido-oncótica (mmHg)	Duração do efeito expansor (horas)
Albumina	70	14-15	80	12-24
Gelatinas	35	14-15		12-24
Dextran 40	40	20-25		6
Dextran 70	70	20-25	58	12-24
HES 6%/0,4	130	16-17	34	6-8

meta-análises tenham sugerido a superioridade das soluções balanceadas em termos de redução de lesão renal e mesmo sobrevida, não havia evidência suficiente da superioridade das soluções balanceadas. O racional para essa superioridade se baseava na hiperclorêmia, mais frequente com o uso de solução salina. Essa hiperclorêmia poderia levar à acidose hiperclorêmica e à vasoconstrição renal, com consequente redução da perfusão cortical e da filtração glomerular. Entretanto, não está claro que a uso de solução salina efetivamente leve a hiperclorêmia. De forma interessante, o acetato das soluções balanceadas não parece estar relacionado a cardiotoxicidade, como se esperava. Um outro aspecto frequentemente discutido é o uso de fluidos contendo lactato. Entretanto, o lactato presente nestas soluções não gera impacto clínico, sendo rapidamente metabolizado. Embora o custo do Ringer lactato seja similar ao da solução salina, soluções como plasmalyte têm custo mais elevado.

Assim, não havia estudos clínicos randomizados que amparassem uma recomendação para utilização dessas soluções em detrimento da solução salina. O maior estudo randomizado feito até aquele momento, um estudo de fase 2, não mostrou diferença entre os tipos de cristaloides avaliados. Além desse estudo, havia também resultados conflitantes encontrados em meta-análises de estudos observacionais. Recentemente, um novo estudo randomizado em *cluster* em paciente gravemente enfermos foi concluído. Nesse estudo, os pacientes que utilizaram plasmalyte tiveram melhores desfechos: redução de lesão renal, de necessidade de terapia substitutiva renal e letalidade. Entretanto, além da magnitude do efeito ter sido pequena, questões metodológicas, inclusive o desenho em *cluster*, deixam dúvidas sobre a questão. Há estudos em andamento, com randomização individual, que devem responder de forma definitiva a essa pergunta.

O uso de coloides não proteicos, tanto gelatinas como amidos, não é recomendado. Diversos estudos observacionais já apontavam para a associação entre letalidade, lesão renal e o uso de amidos, mesmo os de nova geração com menor peso molecular. Novos estudos randomizados mostraram maior letalidade nos pacientes que usaram amidos ou aumento de lesão renal, apesar da

ausência de malefício em termos de letalidade. Com isso, a recomendação da SSC é para não se utilizar amidos em pacientes com sepse (recomendação forte). Já em relação as gelatinas, embora os estudos existentes sugiram malefício, não há estudos randomizados com poder suficiente para avaliação de letalidade. Assim, a SSC também sugere não usar, embora seja uma recomendação fraca.

A SSC sugere o uso de albumina na ressuscitação volêmica precoce de paciente que receberam grandes volumes de cristaloides (recomendação fraca). Como já mencionado, a suposta vantagem de se utilizar albumina seria o uso de menores volumes para um mesmo efeito expansor. No estudo SAFE, o maior estudo randomizado conduzido em pacientes críticos, o volume administrado aos pacientes do grupo albumina foi significativamente menor do que os do grupo cristaloides. Entretanto, nem sempre essa potencial vantagem se confirma na prática clínica. Embora o estudo SAFE não tenha mostrado diferença entre os dois grupos, especificamente no subgrupo de pacientes com choque séptico houve redução de letalidade com o uso de albumina. Meta-análises, posteriormente, também sugeriram que pode haver vantagens nesse subgrupo de pacientes. Usualmente, nesses estudos foi utilizada albumina isotônica a 4%. No nosso mercado só é disponibilizada albumina a 20%. Se desejarmos manipular uma solução hipertônica de albumina 20% para uma solução isotônica por diluição, em uma bancada de UTI, corremos riscos de contaminação e todas as técnicas habituais de preparação devem ser respeitadas.

ESTRATÉGIAS PARA REPOSIÇÃO VOLÊMICA

A reposição volêmica é usualmente a primeira medida de ressuscitação hemodinâmica em pacientes sépticos, embora eventualmente possa ser concomitante ao uso de aminas vasopressoras. Entretanto, a reposição volêmica inadequada ou mal indicada pode levar a iatrogenias, como edema intersticial, com consequente redução de extração de oxigênio periférico e redução da troca alveolar, comprometimento de função

de órgãos, como por exemplo, congestão venosa renal, síndrome compartimental e disfunção celular.

Assim, a reposição de fluidos deve ser reservada a pacientes com indicação clara, aqueles com sinais de hipoperfusão ou hipotensos, na fase inicial de ressuscitação e, principalmente, a pacientes que apresentam ganho de fluxo ou pressão de perfusão, ou seja, fluidorresponsivos. Antes de fazer a reposição volêmica devemos fazer duas perguntas:

1. O paciente precisa de reposição de fluidos (há sinais de hipoperfusão)?
2. O paciente responde a reposição de fluidos (o volume sistólico é pré-carga dependente)?

Historicamente, a ressuscitação hemodinâmica de pacientes com sepse modificou-se com a publicação em 2001 do estudo de terapia precoce dirigida por metas, conhecida como EGDT, da autoria de Rivers e cols. Nesse estudo, com uma casuística pequena, um protocolo instituído nas primeiras 6 horas do diagnóstico da sepse baseado na reposição volêmica, uso de transfusão sanguínea e dobutamina, visando a otimização da pressão venosa central (PVC), da pressão arterial média (PAM) e da saturação venosa de oxigênio (SvO₂) resultou em redução de letalidade. Novos estudos (PROCESS, PROMISSE e ARISE) avaliando o papel desse protocolo de otimização mostraram resultados negativos, ou seja, a protocolização do cuidado em comparação com o cuidado usual não afetou a mortalidade. Se, por um lado, a relevância da otimização de SvO₂ pode ser questionada, é importante frisar que a qualidade da assistência prestada a esses pacientes foi muito diferente do que hoje se vê no nosso e em outros países emergentes e com recursos limitados. A mortalidade dos grupos controle foi muito baixa – em torno de 18% nos estudos ProCESS e ARISE, mostrando que o cuidado usual desses países já atingiu um nível de excelência. Essa necessidade de precocidade no tratamento do paciente séptico foi bastante influenciada pelo estudo inicial de Rivers et cols. De toda forma, o resultado desses estudos levou à modificação das diretrizes da SSC, que em suas versões anteriores recomendava a utilização do EGDT.

Atualmente a SSC recomenda a reposição volêmica em pacientes sépticos com hipoperfusão, caracterizada por um lactato duas vezes superior ao valor máximo de referência ou hipotensos. Recomenda-se iniciar a infusão de 30 mL/kg de peso com cristaloídes na primeira hora após o diagnóstico da disfunção orgânica e hipoperfusão. Recomenda-se ainda que, em circunstâncias de deterioração hemodinâmica ou ausência de otimização de parâmetros perfusionais, fluidos adicionais possam ser necessários, após adequada avaliação. Embora amplamente utilizada, essa recomendação da SSC traz em si controvérsia. Há críticas em relação à adoção de quantidade fixa de volume a ser administrado aos pacientes com hipoperfusão

em contraposição com uma abordagem mais individualizada. A estratégia baseada em pacotes tem tanto vantagens como desvantagens. A principal vantagem é a administração de uma quantidade mínima de fluidos em pacientes com claros sinais de hipoperfusão, evitando os potenciais malefícios da hipovolemia persistente e o uso excessivo de drogas vasoativas. Tal conduta é recomendada principalmente quando avaliações dinâmicas de responsividade não estão acessíveis ou sua realização pode atrasar uma ressuscitação volêmica efetiva. Isso se torna ainda mais relevante em locais como pronto-socorros e unidades de internação regular, onde grande parte dos pacientes com sepse é diagnosticada, e locais onde o treinamento da equipe não é adequado. Essa quantidade de fluidos não representa risco significativo e inúmeros estudos observacionais, tipo antes e depois, mostraram impacto positivo da adoção dos pacotes da SSC. Existem evidências de baixa letalidade relacionada a reposição de fluidos em volumes ainda maiores (70 mL/kg) nas 6 primeiras horas de diagnóstico. Por outro lado, não há estudos randomizados que comparem diretamente diferentes estratégias e um desenho como esse seria complexo, considerando que uma das potenciais vantagens da estratégia de volume fixo inicial é exatamente em locais com limitações de recursos e qualificação de pessoal. Por outro lado, essa estratégia pode também resultar na administração de fluidos em pacientes que não sejam fluidorresponsivos. A estratégia de volume ofertado individualizado é recomendada em serviços onde é factível a avaliação à responsividade precoce, ou em pacientes cronicamente enfermos com novos episódios de hipoperfusão e já previamente monitorizados. Exemplo característico seriam os pacientes cronicamente graves, internados em terapia intensiva por longo período e já com acúmulo de balanços positivos. A defesa das duas estratégias é pertinente, pois se por um lado a correção da oferta de oxigênio é mandatória, por outro lado o excesso de fluidos está associado a pior prognóstico.

Um dos receios associados à reposição volêmica é a deterioração da insuficiência respiratória por piora do extravasamento capilar nos pulmões. Entretanto, não há evidências que sustentem a estratégia fluidorrestritiva na fase inicial de síndrome de desconforto respiratório agudo, quando há claros sinais de hipoperfusão. Tal premissa segue o racional de que a hipovolemia em pacientes sépticos é grave, grande parte é fluidorresponsivo na fase hiperaguda e a hipoperfusão deve ser corrigida o quanto antes, sob risco de amplificação e perpetuação da hipóxia tecidual. Eventualmente, pacientes com insuficiência respiratória vão necessitar intubação orotraqueal e ventilação mecânica para tratar possível hipoxemia durante o curso da reposição volêmica e a equipe deve estar atenta para possível deterioração, a fim de não se retardar esse procedimento. Pacientes portadores de insuficiência renal

oligo-anúricos também podem receber reposição inicial, pois a hipovolemia relativa pode estar presente.

AVALIAÇÃO DA RESPONSABILIDADE A FLUIDOS

Considerando a necessidade de adequar da melhor forma a reposição volêmica evitando tanto a hipovolemia como o excesso de fluidos, métodos capazes de prever fluidorresponsividade têm sido buscados. Os métodos “estáticos” falham nessa previsão, porque avaliam somente a pré-carga e não a resposta cardíaca a infusão de fluidos. Para vencer essas limitações, métodos dinâmicos têm sido propostos e vem sendo validados. A SSC recomenda a utilização de métodos dinâmicos de avaliação de responsividade sempre que disponíveis.

De forma resumida, eles se baseiam na resposta do sistema circulatório a variações controladas de pré-carga. Reproduz-se no paciente um desafio hídrico por meio de manobras que aumentam o retorno venoso, como durante a fase expiratória da ventilação mecânica e na elevação passiva dos membros inferiores. As variações do volume sistólico (ou variáveis correlatas, como pressão de pulso e fluxo aórtico) e variações no diâmetro da veia cava, induzidas por alterações do retorno venoso, são utilizadas para formular diversos índices.

A fluidorresponsividade deve ser definida como o incremento ao débito cardíaco entre 10% a 15% após a infusão de 500 mL de cristaloides, ou após elevação passiva de membros inferiores, que deve gerar aumento de aproximadamente 300 mL da volemia, quando realizada na técnica adequada. O padrão ouro para avaliar a fluidorresponsividade é a medida direta de débito cardíaco. Caso não esteja disponível ou não seja opção a medida direta ou indireta de débito cardíaco, podemos utilizar sinais fisiológicos dinâmicos que fortemente sugerem fluido responsividade. São eles:

1. Variação de pressão de pulso sistólico, na inspiração e expiração, na curva de pressão arterial média (PAM), maior que 13% em pacientes em ventilação mecânica (VM).
2. Variação de diâmetro de cava maior que 12% ao ultrassom (US) nos pacientes em VM.
3. Variação acentuada da curva de pressão venosa central (PVC), caracterizada por uma queda de 3 mmHg na fase inspiratória sob ventilação espontânea.
4. Sinais indiretos a beira leito de elevação de débito cardíaco após infusão de fluidos, tais como aumento de PAM, diminuição de frequência cardíaca (FC), aumento de débito urinário e elevação de saturação venosa de oxigênio (SvO₂).

Embora a acurácia seja baixa, a PVC ou a pressão de artéria pulmonar ocluída (POAP) muito baixas em

pacientes com sinais de hipoperfusão podem predizer fluidorresponsividade, a despeito de não serem medidas dinâmicas, nem objetivos terapêuticos. Entretanto, podem ser utilizados como limites de segurança.

Mesmo sendo mais precisos, os métodos dinâmicos também possuem limitações. Por exemplo, a variação da pressão de pulso (Δ PP), índice que vem sendo usado com frequência cada vez maior na prática clínica, assim como outros índices que se baseiam na variação do volume sistólico induzido pela ventilação mecânica, só foi validada em pacientes sem arritmias, bem adaptados a ventilação mecânica e usando volume corrente de 8 mL/Kg.

DICAS PARA ADEQUADA REPOSIÇÃO VOLÊMICA

1. Em pacientes não respondedores, a infusão de fluidos pode gerar iatrogenia.
2. Fluidos devem ser considerados como qualquer droga, a diferença entre remédio e veneno pode ser a dose.
3. Fluidos podem ser utilizados para manutenção, reposição ou ressuscitação volêmica, todas estas situações devem ser avaliadas diariamente e, se mantidas sem real necessidade, implicam em iatrogenia.
4. Monitorar até quando? Lembrar sempre de retirar dispositivos invasivos.

PONTOS CHAVES

- A hipovolemia, relativa ou absoluta, é frequente nos pacientes com sepsis em sua fase inicial e contribui para a hipoperfusão e redução da oferta tecidual de oxigênio.
- Pacientes devem receber fluidos na fase inicial de ressuscitação quando houver sinais de hipoperfusão.
- Após a fase inicial, reposição adicional só deve ser feita se ainda houver hipoperfusão e após avaliação de fluidorresponsividade.
- Excesso de fluidos está associada a pior prognóstico.
- A reposição volêmica deve ser feita com cristaloides.
- Não há ainda evidências conclusivas da superioridade de soluções balanceadas sobre solução salina.
- A albumina pode ser utilizada, embora não haja evidência de superioridade em relação aos cristaloides.
- Gelatinas e amidos não devem ser utilizados.



BIBLIOGRAFIA

1. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Crit Care Med.* 2017;45(3):486-552.
2. Rochwerg B, Alhazzani W, Gibson A, et al. Fluid type and the use of renal replacement therapy in sepsis: a systematic review and network meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2015;41(9):1561-1571.
3. Kawano-Dourado L, Zampieri FG, Azevedo LCP, et al. Low- Versus High-Chloride Content Intravenous Solutions for Critically Ill and Perioperative Adult Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Anesth Analg.* 2018;126(2):513-521.
4. Young P, Bailey M, Beasley R, et al. Effect of a Buffered Crystalloid Solution vs Saline on Acute Kidney Injury Among Patients in the Intensive Care Unit: The SPLIT Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2015;314(16):1701-1710.
5. Self WH, Semler MW, Wanderer JP, et al. Balanced Crystalloids versus Saline in Noncritically Ill Adults. *N Engl J Med.* 2018;378(9):819-828.
6. Semler MW, Self WH, Wanderer JP, et al. Balanced Crystalloids versus Saline in Critically Ill Adults. *N Engl J Med.* 2018;378(9):829-839.
7. Patel A, Laffan MA, Waheed U, Brett SJ. Randomised trials of human albumin for adults with sepsis: systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis of all-cause mortality. *BMJ.* 2014;349:g4561.
8. Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med.* 2012;367(20):1901-1911.
9. Moeller C, Fleischmann C, Thomas-Rueddel D, et al. How safe is gelatin? A systematic review and meta-analysis of gelatin-containing plasma expanders vs crystalloids and albumin. *J Crit Care.* 2016;35:75-83.
10. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2001;345(19):1368-1377.
11. Investigators A, Group ACT, Peake SL, et al. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med.* 2014;371(16):1496-1506.
12. Investigators P, Yealy DM, Kellum JA, et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med.* 2014;370(18):1683-1693.
13. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, et al. Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *N Engl J Med.* 2015;372(14):1301-1311.
14. Malbrain ML, Marik PE, Witters I, et al. Fluid overload, de-resuscitation, and outcomes in critically ill or injured patients: a systematic review with suggestions for clinical practice. *Anaesthesiology intensive therapy.* 2014;46(5):361-380.

Drogas Vasoativas na Sepse



OBJETIVOS

- Apresentar as metas a serem alcançadas durante ressuscitação inicial de pacientes com sepse e choque séptico, enfatizando o racional para emprego das drogas vasoativas
- Apresentar as principais propriedades das drogas vasoativas e inotrópicas disponíveis
- Discutir as evidências e recomendações para emprego das drogas vasoativas e inotrópicas na sepse

INTRODUÇÃO

O choque é uma condição comum em unidades de terapia intensiva (UTI), afetando cerca de um terço dos pacientes. Os pacientes com choque séptico experimentam uma série de alterações cardiovasculares que levam ao comprometimento da perfusão tecidual e disfunções orgânicas. Como consequência da resposta inflamatória presente na sepse, observa-se vasodilatação, hipovolemia relativa e absoluta, depressão miocárdica e má distribuição da microcirculação. Com frequência, mesmo após reposição volêmica, persistem a hipotensão arterial e sinais de hipoperfusão.

O suporte hemodinâmico precoce e adequado é essencial para evitar piora e perpetuação das disfunções orgânicas. Se a hipotensão é grave, ou se persiste apesar da administração de fluidos, o uso de vasopressores é indicado. É prática aceitável administrar um vasopressor temporariamente, enquanto a ressuscitação volêmica está em curso, com o objetivo de descontinuar, se possível, após a hipovolemia ter sido corrigida. Na presença de disfunção cardíaca, está recomendado o uso de inotrópicos.

RACIONAL PARA USO DE DROGAS VASOATIVAS

Drogas vasoativas são frequentemente usadas no ambiente de terapia intensiva, já que o choque circulatório pode acometer até um terço dos pacientes que necessitam de cuidados intensivos. O choque séptico é o mais frequente, com 62% dos casos, seguido pelo

cardiogênico (16%) e hipovolêmico (16%), conforme demonstrou o estudo SOAP II, que incluiu 1.679 pacientes com choque circulatório randomizados para uso de noradrenalina ou dopamina.

Os agonistas adrenérgicos são drogas vasoativas de primeira linha como vasoconstritores devido ao seu rápido início de ação, alta potência e meia-vida curta, o que permite o ajuste fácil da dose. Agem por meio dos receptores adrenérgicos no coração e vasos sanguíneos. Os receptores alfa 1, presentes no músculo liso dos vasos, aumentam a resistência vascular sistêmica (RVS) por vasoconstrição arteriolar mesentérica, renal e de pele. Dado seu efeito de vasoconstrição venosa, também redistribuem o sangue da periferia e da circulação mesentérica para a circulação central. Os receptores beta 2 exercem efeitos opostos aos dos alfa 1, tendendo a reduzir o tônus vascular, de forma a promover vasodilatação, principalmente na musculatura esquelética. Os receptores beta 1 no miocárdio e, em menor extensão, os beta 2, aumentam a frequência e contratilidade cardíaca.

Drogas com propriedades vasopressoras são usadas primariamente para restaurar a pressão arterial, por meio de vasoconstrição arteriolar (receptores alfa 1), enquanto drogas inotrópicas são usadas primariamente para aumentar o débito cardíaco (DC), por meio do aumento da contratilidade e frequência cardíaca (FC) (receptores beta 1 e 2). Sabendo-se que o DC está diretamente relacionado com o volume sistólico (VS) e a FC ($DC = VS \times FC$), fica fácil perceber o papel desta última variável nesse contexto. Porém, não se pode esquecer que frequências muito elevadas são prejudiciais e podem levar a redução do DC, caso gerem limitação do enchimento diastólico.

A maioria das drogas adrenérgicas usadas clinicamente combinam efeitos na contratilidade cardíaca e no tônus vascular. Conhecer as propriedades de cada uma é importante para correta indicação. Na prática, é conveniente lembrar que os efeitos esperados para cada droga são teóricos e pode haver grande variabilidade na resposta entre os pacientes, que depende da reserva cardiovascular, fisiopatologia do choque, uso concomitante de outras drogas e da própria resposta individual. A **Figura 6.1** representa esquematicamente as principais drogas vasopressoras e inotrópicas disponíveis, divididas pelos seus mecanismos de ação predominante, como vasoconstritora, vasodilatadora ou inotrópica.

		Efeitos inotrópicos	
		Sim	Não
Efeito na resistência vascular	Vasoconstrição	Noradrenalina Adrenalina Dopamina	Vasopressina Fenilefrina
	Vasodilatação	Dobutamina Milrinone	Vasodilatadores Nitroglicerina Nitroprussiato

Figura 6.1: Divisão didática das principais drogas vasoativas e inotrópicas, contemplando seus principais efeitos hemodinâmicos.

Em condições fisiológicas normais, o fluxo sanguíneo tecidual se mantém constante e com diferentes velocidades e pressões de perfusão entre os órgãos, cada qual recebendo a quantidade ideal que necessita para manter a demanda metabólica. O fluxo pode aumentar ou diminuir para atender esta necessidade. Quem determina o fluxo de sangue é a necessidade metabólica de cada órgão. Esta capacidade intrínseca é conhecida como autorregulação. Contudo, em condições extremas de hipotensão ou hipertensão, o fluxo passa a ser dependente da pressão de perfusão e não mais da capacidade de autorregulação local. Nesse ponto, o organismo não consegue mais direcionar o fluxo conforme a demanda. Nos casos de hipotensão, há vasoconstrição sistêmica e aumento do débito cardíaco, mediados pelo sistema simpático na tentativa de corrigir a perfusão tecidual. Áreas com mais receptores adrenérgicos (pele e musculatura esquelética) sofrem mais vasoconstrição. Essa resposta parece maléfica, mas direciona o fluxo de sangue para órgãos nobres como cérebro, coração e rins, tecidos com menor quantidade de receptores alfa adrenérgicos. Se o mecanismo compensatório não for suficiente e a hipotensão persistir, haverá disfunção dos órgãos não perfundidos adequadamente. Por isso, em condições de extrema hipotensão passa a ser importante a restauração da pressão arterial.

Uma pressão arterial média (PAM) ≥ 65 mmHg é recomendada durante a fase inicial de otimização hemodinâmica no choque séptico. Entretanto, há poucos estudos disponíveis para corroborar essa recomendação. Essa falta de dados disponíveis é refletida na grande variedade de metas para a PAM adotadas em estudos que envolvem pacientes sépticos. A meta de pressão arterial > 65 mmHg no choque séptico tem como base o princípio da autorregulação do fluxo sanguíneo. Há estudos sugerindo que, se o débito cardíaco for mantido constante, o fluxo de sangue para os tecidos não se altera até que a pressão arterial caia abaixo de um valor crítico. Quando a pressão se aproxima desse valor crítico, qualquer redução adicional da pressão arterial prejudicará o fluxo de sangue tecidual. Como diferentes órgãos têm limiares críticos distintos, a pressão arterial ideal a ser atingida permanece indeterminada.

Diversos estudos prospectivos pequenos investigaram os efeitos de diferentes alvos de PAM em pacientes com choque séptico. Varpula e colaboradores, em um estudo retrospectivo, mostrou que valores de PAM < 65 mmHg, particularmente nas primeiras 48 horas, associaram-se com maior mortalidade. Em contrapartida, um pequeno estudo desenhado por LeDoux e colaboradores não mostrou melhora da perfusão tecidual nas variações de PAM entre 65 e 80 mmHg. Em 2005, Bourgoin e colaboradores investigaram alvos pressóricos na sepse, induzindo aumento da PAM de 65 para 85 mmHg. A intervenção não melhorou o consumo de oxigênio sistêmico, o fluxo sanguíneo na microcirculação da pele, a perfusão esplâncnica ou função renal e foi associada a índice de trabalho sistólico ventricular esquerdo mais alto e aumento da exposição a catecolaminas.

Em 2014, Asfar e colaboradores, por meio de um estudo multicêntrico, randomizado, prospectivo, realizado em várias UTIs da França, o SEPSISPAM, incluíram 776 pacientes com choque séptico, buscando avaliar o impacto de dois alvos da PAM (65-70 mmHg e 80-85 mmHg) na mortalidade em 28 dias. Não houve diferença de mortalidade entre os grupos. Como evento adverso, a incidência de fibrilação atrial foi maior nos pacientes randomizados para o grupo pressão alta em comparação com pacientes do grupo PAM baixa. Em análises de subgrupo, os pacientes sem alterações cardiovasculares prévias randomizados para o alvo de PAM em torno de 65-70 mmHg tiveram menor evolução para disfunção orgânica múltipla. Já em pacientes previamente hipertensos randomizados para o alvo entre 80-85 mmHg de PAM, houve menor ocorrência de disfunção renal e necessidade de terapia renal substitutiva (TRS).

Após a publicação do estudo SEPSISPAM, um artigo de revisão sistemática reuniu as evidências disponíveis sobre níveis de pressão em pacientes com choque séptico. Leone e colaboradores analisaram 12 estudos randomizados, tendo em sua maioria utilizado como alvo mínimo de PAM 65 mmHg e desfechos duros. Essa

revisão não mostrou vantagens na utilização de níveis pressóricos mais elevados. Entretanto, na população de pacientes previamente hipertensos ou com doença renal crônica instalada, encontrou-se associação na utilização de valores de PAM em torno de 75-85 mmHg e menor risco de disfunção renal.

Considerando as evidências disponíveis, a Campanha de Sobrevivência a Sepse (SSC) recomenda, nos pacientes que evoluem com choque séptico, o alvo de PAM na fase inicial em torno de 65-70 mmHg. Fica a ressalva para eventuais individualizações em pacientes previamente hipertensos, idosos, com aterosclerose e disfunção renal crônica, podendo ser considerados valores discretamente mais altos (~80 mmHg), dada a possibilidade de redução do risco de evolução para TRS. Cabe atenção aos potenciais efeitos colaterais decorrentes do uso de doses mais altas de drogas vasoativas, especialmente as taquiarritmias.

A escolha inicial de drogas vasoativas em pacientes com sepse é frequentemente individualizada e determinada por fatores adicionais, incluindo a presença de condições coexistentes que contribuem para o choque (por exemplo, insuficiência cardíaca), arritmias, isquemia de órgãos ou disponibilidade de agentes. Por exemplo, em pacientes muito taquicárdicos e com acidez (fibrilação atrial, taquicardia sinusal > 150 bpm), os agentes que não apresentam efeitos cronotrópicos (por exemplo, vasopressina) podem ser preferidos para não piorar a taquicardia e poder reduzir o tempo de enchimento diastólico e, conseqüentemente, o DC. Da mesma forma, a dopamina pode ser aceitável naqueles com bradicardia significativa, desde que com baixo risco de arritmias.

TERAPIA GUIADA POR METAS – EGDT

Em 2001, Rivers e colaboradores publicaram um dos trabalhos mais citados e conhecidos em nossa área, intitulado *Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock*. O estudo comparou dois protocolos de ressuscitação precoce em pacientes sépticos com PAS < 90 mmHg (após 20-30 mL de fluidos) e/ou lactato \geq 4 mmol/L. O grupo que recebeu o tratamento guiado por metas hemodinâmicas, obtidas por meio de monitorização invasiva, visando uma saturação venosa central de oxigênio (SvCO₂) acima de 70% por meio de fluidos, concentrado de hemácias e dobutamina apresentou menor mortalidade hospitalar comparado ao grupo controle (30,5% versus 46,5%, p = 0,009).

Baseado nesse estudo de centro único, a terapia precoce guiada por metas (EGDT) logo se tornou padrão de atendimento em todo o mundo. Tornou-se parte importante das recomendações da SSC de 2004, 2008 e 2012. No entanto, sempre existiram preocupações a respeito dos fundamentos que embasam a EGDT, além das questões inerentes às limitações do estudo.

O uso da pressão venosa central (PVC) para guiar a reposição de fluidos é um dos pontos mais polêmicos no algoritmo de tratamento da EGDT. Já está bem demonstrado que a PVC não é capaz de prever a resposta a infusão de fluidos. Guiar a reanimação pela PVC pode levar a quantidade desnecessária de fluidos. Além disso, com base nos atuais conhecimentos, os níveis de PVC recomendados pelo algoritmo podem não ser seguros dado a baixa capacidade preditiva dessa variável. Pacientes com esses limites podem estar hipovolêmicos e a hipervolemia pode se associar a piora da microcirculação, lesão renal aguda e até mesmo aumento da letalidade. O uso liberal de transfusão de concentrado de hemácias é outro ponto passível de crítica. Além de ter efeito questionável em aumentar a oferta de oxigênio, já foi recentemente demonstrado em pacientes com choque séptico que o uso liberal não traz ganhos em termos de mortalidade, eventos isquêmicos e terapia de suporte. O uso de dobutamina também não é isento de riscos.

Treze anos depois do estudo do Dr. Rivers, foram publicados dois grandes estudos, o ProCESS (*Protocolized Care for Early Septic Shock*) e o ARISE (*Australasian Resuscitation In Sepsis Evaluation*), demonstrando que EGDT não melhorou o prognóstico dos pacientes com sepse grave e choque séptico. Na sequência, em 2015, foi publicado o ProMISe (*Trial of Early, Goal-Directed Resuscitation*) que, assim como os anteriores, também mostrou o não benefício do protocolo de ressuscitação guiada por metas. O ProMISe foi um estudo randomizado, multicêntrico, não cego e controlado, realizado em hospitais britânicos que de rotina não utilizavam a terapia de ressuscitação guiada por metas. Os pacientes elegíveis eram randomizados para receberem EGDT (protocolo de 6 horas de ressuscitação) ou a terapêutica usual. Com o desfecho primário de analisar a mortalidade em 90 dias, os investigadores incluíram 1.260 pacientes (em 56 hospitais) e não encontraram diferença significativa de mortalidade entre os dois grupos (29,5% no grupo EGDT e 29,2% no grupo do tratamento convencional).

Em consequência às publicações do ProCESS, ARISE e ProMISe, a SSC reconheceu que as medidas de PVC e SvCO₂ não são necessárias para todos os pacientes com choque séptico, sendo recomendadas como ferramentas adicionais de avaliação perfusional/hemodinâmica.

Em uma recente meta-análise publicada em 2017, 3.723 pacientes em 138 centros de 7 países foram analisados. A mortalidade em 90 dias foi similar para EGDT (462 de 1.852 pacientes [24,9%]) e *usual care* (475 de 1.871 pacientes [25,4%]); OR 0,97 (95% IC, 0,82-1,14; P = 0,68). EGDT foi associada com maior tempo de permanência em terapia intensiva (5,3 \pm 7,1 versus 4,9 \pm 7,0 dias, P = 0,04) e suporte cardiovascular (1,9 \pm 3,7 versus 1,6 \pm 2,9 dias, P = 0,01) quando comparada à terapia usual.

PRINCIPAIS VASOPRESSORES E INOTRÓPICOS

Noradrenalina

Trata-se de um agonista alfa-adrenérgico e atua como um potente vasopressor exógeno, apresentando algum efeito beta-adrenérgico. Aumenta a resistência vascular sistêmica e, conseqüentemente, a pressão de perfusão (efeito alfa), e tem efeito discreto na contratilidade miocárdica via estimulação dos receptores beta 1 e alfa, ou por melhora da perfusão coronariana, com pequeno efeito cronotrópico positivo. Alguns trabalhos não demonstraram efeito benéfico sobre o índice sistólico, considera-se, portanto, como sendo alfa seu efeito hemodinâmico predominante. Aumenta o trabalho sistólico do ventrículo esquerdo, sem efeito significativo sobre a pressão ocluída da artéria pulmonar.

Seus efeitos nos pacientes sépticos têm sido amplamente estudados. Como já comentado, seu emprego está indicado em pacientes hipotensos, após adequada restauração da pré-carga, com expansão volêmica agressiva ou em circunstâncias com hipotensão arterial ameaçadora à vida, tendo como principal objetivo aumentar a pressão arterial média. Vale ressaltar que, nessas situações, é possível iniciar noradrenalina mesmo em veia periférica, enquanto o acesso profundo é providenciado. É importante citar seu potencial efeito deletério sobre o aumento excessivo na pós-carga, principalmente na vigência de disfunção miocárdica.

Os estudos que suportam a noradrenalina como agente único de primeira linha no choque séptico são derivados de numerosos ensaios que compararam o vasopressor a outros. Esses ensaios compararam noradrenalina com outros agentes como dopamina, fenilefrina, vasopressina, terlipressina e adrenalina. No estudo SOAP II, um ensaio clínico controlado, randomizado e duplo-cego, a dopamina não apresentou vantagem sobre a noradrenalina como agente vasopressor de primeira linha, induziu a mais arritmias e foi associada a aumento de mortalidade em 28 dias entre os pacientes com choque cardiogênico. Uma meta-análise incluindo estudos que compararam dopamina e noradrenalina em pacientes com sepse evidenciou maior mortalidade nos pacientes que usaram dopamina.

Embora nestes estudos não foram demonstradas diferenças significativas na mortalidade, tempo de internação na UTI ou hospital, ou incidência de insuficiência renal, duas meta-análises publicadas em 2012 demonstraram aumento da mortalidade entre pacientes com choque séptico que receberam dopamina em comparação àqueles que receberam noradrenalina (53% *versus* 48%). Embora as causas de morte nos dois grupos não tenham sido diretamente comparadas, ambas as meta-análises identificaram eventos arrítmicos

cerca de duas vezes mais frequentes nos pacientes que usaram dopamina do que com noradrenalina. O melhor efeito vasopressor e os resultados desses estudos sustentam a recomendação para uso da noradrenalina em detrimento da dopamina como droga de escolha diante da hipotensão persistente à reposição volêmica, no manejo do choque séptico.

As vantagens da noradrenalina sobre as demais drogas podem ser resumidas da seguinte forma: tem potente efeito vasopressor, equivalente ao da adrenalina e fenilefrina; diferentemente da adrenalina, não altera de forma significativa os níveis de lactato e, portanto, não interfere no seguimento do seu clareamento durante a ressuscitação; diferentemente da dopamina e da adrenalina, aumenta o débito cardíaco sem elevar a frequência cardíaca e, portanto, sem aumentar significativamente o consumo de oxigênio pelo miocárdio; e, diferentemente da fenilefrina, age não somente nos receptores α_1 mas, também, nos β_1 e, por isso, preserva a função cardíaca ao mesmo tempo em que exerce seu efeito na pós carga. Assim, as diretrizes da SSC recomendam fortemente o uso de noradrenalina como vasopressor de primeira escolha no choque séptico.

Por outro lado, as drogas adrenérgicas em geral, e não somente a noradrenalina, tem sido cada vez mais implicadas na gênese de diversos efeitos indesejáveis no organismo. Elas têm como potenciais efeitos colaterais não somente os já bem conhecidos como a vasoconstrição esplâncnica indesejável, por vasoconstrição excessiva, a taquicardia, as taquiarritmias e o aumento do stress oxidativo. Efeitos mais sutis, como a exacerbação da resposta procoagulante, alterações endocrinológicas, aumento da replicação bacteriana, a modulação da resposta imune, com redução da imunidade inata e adaptativa, tem sido cada vez mais descritos. Com isso, uma nova tendência tem crescido, a estratégias poupadores de catecolaminas nas unidades de terapia intensiva, visando reduzir o uso dessas drogas. Fazem parte dessa estratégia a busca por novas drogas vasopressoras não adrenérgicas.

Dopamina

Trata-se da molécula precursora imediata da noradrenalina, na via das catecolaminas endógenas. Interage com receptores adrenérgicos e dopaminérgicos. Quando utilizada em doses inferiores a 4 mcg/kg/min, tem efeito basicamente dopaminérgico, propiciando vasodilatação dos leitos arteriais renais e esplâncnicos. Na dose entre 5 a 10 mcg/kg/min, atua nos receptores beta-adrenérgicos elevando débito cardíaco. Em doses superiores a 10 mcg/kg/min, tem efeito vasoconstrictor arterial e venoso, por atuação nos receptores alfa-adrenérgicos, ocasionando aumento da pressão arterial, venosa central e da pressão ocluída da artéria pulmonar. A dopamina pode exercer efeitos na função endócrina por alterar o eixo

hipotálamo-hipofisário e há estudos sugerindo que possa afetar, também, a função imune.

Os efeitos hemodinâmicos sistêmicos da dopamina nos pacientes sépticos estão bem estabelecidos: aumento da pressão arterial por aumento do índice cardíaco, principalmente por aumento do índice sistólico, com menor efeito sobre a frequência cardíaca. Em doses elevadas, por vasoconstrição arterial e venosa. Seus efeitos sobre a perfusão esplâncnica têm sido estudados, mas os trabalhos têm resultados variáveis. Em dose dopaminérgica, aumenta o fluxo esplâncnico de maneira significativa, mas sem efeito equivalente sobre o consumo de oxigênio na região. Apesar de aumentar o fluxo, pode diminuir o pHi, talvez por efeito direto nas células da mucosa gástrica.

Como já exposto, nos estudos que compararam a dopamina à noradrenalina no choque, especialmente o SOAP II e as meta-análises subsequentes, a incidência de eventos arritmogênicos foi maior no grupo que usou dopamina, com consequente potencial maior mortalidade. Baseado nisso, não se recomenda o uso de dopamina como droga de primeira linha no manejo da hipotensão presente no choque séptico. Além disso, a utilização de dopamina em dose dopaminérgica, para proteção renal não está indicada. Diversas publicações demonstraram a ausência de efeito benéfico sobre a função renal. A SSC sugere seu uso, baseado em baixa qualidade de evidência, como vasopressor alternativo à noradrenalina somente em casos selecionados, ou seja, em pacientes onde o risco de taquiarritmias é baixo e que estejam com bradicardia relativa ou absoluta.

Adrenalina

É uma catecolamina endógena potente, liberada pela adrenal, em resposta à estimulação simpática, com ação dose dependente. Tem efeito sobre receptores beta 1 e 2, com potencial de melhorar a contratilidade miocárdica em baixas doses.

Alguns estudos experimentais, e mesmo estudos fisiológicos em pacientes, sugeriram que a adrenalina diminuiria o fluxo sanguíneo esplâncnico, com aumento da produção do pCO₂ intramucoso gástrico e diminuição do pHi. Entretanto, esses achados não foram confirmados em estudos clínicos e não há evidências claras de prejuízo da perfusão esplâncnica. É associada ao aumento sistêmico e regional da concentração de lactato, por mecanismo ainda não elucidado, provavelmente devido ao aumento da produção na via glicolítica.

No estudo de Annane e cols., foi demonstrado que não há diferença nos desfechos e segurança entre adrenalina e noradrenalina associada a dobutamina para a condução de pacientes em choque séptico. Uma meta-análise de 4 estudos randomizados não mostrou superioridade de uma droga sobre a outra, embora todos os estudos sejam de baixa qualidade.

Em resumo, a adrenalina aumenta a pressão arterial e o débito cardíaco em pacientes não responsivos a outros agentes vasopressores, mas não é considerada droga de primeira escolha por alterar o metabolismo do lactato dificultando o seguimento desse parâmetro de perfusão. Além disso, embora não claramente demonstrando, pode interferir no fluxo esplâncnico e desencadear taquiarritmia. Porém, nos casos de choque refratário à noradrenalina, a adrenalina pode ser utilizada. A SSC coloca como sugestão seu uso nos casos em que se deseja reduzir a dose de noradrenalina ou otimizar seu efeito vasopressor, com nível de evidência baixo.

Fenilefrina

É um agonista alfa-adrenérgico seletivo; aumenta a pressão arterial sistêmica e promove vasoconstrição dos vasos de capacitância venosa, com potencial de produzir vasoconstrição esplâncnica. Sua utilização no choque séptico tem sido restrita pelo potencial de reduzir o débito e a frequência cardíaca nesta população de pacientes. Uma meta-análise avaliou sua utilização, mas conclusões não foram possíveis dada a baixa qualidade dos estudos analisados. Até que novos estudos estejam disponíveis, seu uso não é recomendado.

Vasopressina, terlipressina e selepressina

A vasopressina é hormônio antidiurético, secretado pelo hipotálamo, com ação vasoconstritora e vasoestabilizadora. No choque séptico, após uma breve fase de elevação, sua concentração volta aos níveis normais o que representa uma redução relativa, haja vista que na presença de hipotensão espera-se níveis elevados. Essa deficiência de vasopressina pode ter implicações prognósticas.

A vasopressina tem ação vasoconstritora por sua ação sobre os receptores V1, presentes nas células musculares vasculares, e sua ação antidiurética mediada por sua atuação nos receptores V2, situados no sistema de ductos coletores renais. Além disso, também por ação no receptor V2, possui efeitos hemostáticos por liberação de fator de von Willebrand e pode levar a vasodilatação paradoxal por liberação de óxido nítrico. Sua dose é de 0,01 a 0,04 unidades/min. Ela produz aumento isolado da resistência vascular periférica e pode levar a redução do DC em pacientes com disfunção ventricular, devido ao aumento significativo da pós-carga.

O estudo VASST randomizou pacientes com choque séptico para receber noradrenalina associada a vasopressina (0,03 UI/min) e somente noradrenalina. Não houve diferença na mortalidade entre os grupos na análise *intention to treat*. Entretanto, a análise de subgrupo, com base na estratificação pré-inclusão de acordo com a dose de noradrenalina utilizada, mostrou

que a sobrevida em pacientes que recebiam doses de noradrenalina inferiores a 15 µg/min no momento da randomização foi maior no grupo vasopressina (26,5% × 35,7%, p = 0,05), sugerindo que talvez a droga deva ser associada a noradrenalina em uma fase mais precoce do choque e não em uma fase mais avançada (choque refratário). É importante salientar que o racional para a esta estratificação pré-inclusão foi baseado no potencial benefício em pacientes com doses elevadas de noradrenalina. Não houve diferença significativa em termos de eventos adversos entre os grupos, a despeito de uma tendência para maior incidência de parada cardíaca no grupo da noradrenalina isolada e uma tendência para maior incidência de isquemia digital no grupo da vasopressina.

Recentemente, o estudo VANISH, num desenho fatorial com uso de corticosteroides, randomizou pacientes com choque séptico para receber vasopressina ou noradrenalina. Não foi possível mostrar diferença entre os grupos usando noradrenalina ou vasopressina em termos do desfecho primário, dias livres de lesão renal. Entretanto, os pacientes randomizados para o grupo da vasopressina tiveram menos necessidade de terapia renal substitutiva, sugerindo que novos estudos são necessários para avaliar o real papel dessa droga no choque séptico.

Efeitos adversos anteriormente relatados da droga, como isquemia mesentérica, isquemia cutânea e de polpas digitais, parecem ser mais frequentes quando doses mais elevadas são utilizadas e os novos estudos, com uso de doses mais baixas, não mostram claramente diferenças em relação a noradrenalina. Nas últimas recomendações da SSC, uma meta-análise não mostrou superioridade da vasopressina em relação a noradrenalina. Por outro lado, essa medicação também não se mostrou inferior. De toda forma, a recomendação da SSC continua sendo o uso de noradrenalina como droga de primeira escolha. Entretanto, a SSC sugere a adição de vasopressina (até 0,03 U/min) com o objetivo de elevar a pressão arterial média até o alvo em casos de refratariedade, com nível moderado de evidência. Esse nível de evidência é superior ao considerado para o uso de adrenalina, haja vista termos mais estudos com vasopressina do que com adrenalina.

Por outro lado, uma outra indicação da SSC para o uso de vasopressina seria o efeito poupador de drogas adrenérgicas. Como já discutido, julga-se hoje que o uso excessivo de drogas adrenérgicas possa ser nocivo. Assim, a adição de drogas que utilizam outros receptores pode ser benéfica em termos de reduzir potenciais efeitos deletérios das drogas adrenérgicas. Nesse sentido, a SSC sugere o uso de vasopressina, com nível moderado de evidência, para a redução de noradrenalina.

A terlipressina não está recomendada por seu efeito de longa duração, não sendo titulável. Além disso, alguns estudos mostram significativa redução do

débito cardíaco, o que não é desejável nesses pacientes.

Algumas evidências experimentais sugeriram que o uso de um agonista V1A seletivo poderia ser superior à vasopressina em pacientes com choque séptico. A selepressina, é um V1A agonista seletivo desenvolvido com esse fim. Suas vantagens potenciais são a falta de ação sobre o receptor V2. Isso impede alguns dos efeitos fisiológicos da vasopressina como sua ação antidiurética. Além disso, não ocorre a liberação de fator de von Willebrand, também mediada pelo receptor V2, e as potenciais consequências na coagulação. O estímulo ao receptor V2 pode também levar à vasodilatação, efeito não desejável em pacientes com choque. Estudos fisiológicos mostraram que o uso de telepressina estava associado a menor extravasamento capilar durante o choque séptico do que quando vasopressina era utilizada. Estudos de fase 2 mostraram resultados promissores com o uso de selepressina. O estudo de fase 3 foi interrompido precocemente. Os resultados ainda não foram publicados.

Angiotensina 2

Até recentemente, somente duas classes de medicamentos podiam ser utilizadas para o tratamento do choque distributivo, de uma forma geral, e do choque séptico em especial: as catecolaminas e a vasopressina. Dadas as inúmeras restrições dos agentes dessas classes, a busca por opções fazia-se necessária.

A ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona leva a produção de angiotensina 2, um potente vasopressor, que age ao se ligar em receptores específicos, levando a produção de aldosterona e a vasoconstrição, com liberação concomitante de vasopressina. Recentemente, o estudo ATHOS 3 avaliou o potencial da angiotensina 2 como vasopressor em pacientes com choque distributivo. Os pacientes foram randomizados para receber essa medicação ou placebo em adição a noradrenalina (ou outro vasopressor) com o intuito de verificar se haveria melhora dos níveis pressóricos e redução das doses do vasopressor. O desfecho primário era a resposta em termos de pressão arterial média, 3 horas após o início da infusão. Houve melhora dos níveis pressóricos nos pacientes randomizados para a angiotensina em comparação com aqueles randomizados para o grupo placebo, sem aumento nos eventos adversos. Com base nesses resultados, a angiotensina 2 foi liberada para uso comercial nos Estados Unidos e em outros países, embora não esteja ainda disponível no Brasil.

Dobutamina

É uma catecolamina sintética com especial afinidade sobre os receptores beta-adrenérgicos. No miocárdio atua sobre os receptores B1, promovendo inotropismo e cronotropismo positivos e na parede

vascular sobre receptores B₂, resultando em vasodilatação. As alterações hemodinâmicas secundárias a infusão de dobutamina são o aumento da frequência cardíaca e do índice cardíaco e a diminuição da resistência vascular sistêmica. Pode determinar hipotensão em pacientes hipovolêmicos, bem como taquiarritmias. A dose varia de 5 a 20 mcg/kg/min.

A maioria dos pacientes com choque séptico não apresenta comprometimento da função cardíaca ou, se apresenta, mecanismos compensatórios permitem que haja acoplamento entre oferta e consumo de oxigênio. Em alguns pacientes, vários mecanismos contribuem para a presença de depressão miocárdica: injúria intrínseca de miofibrilas por citocinas, disfunção mitocondrial, distúrbio de fluxo de cálcio e desregulação autonômica. Pode haver redução absoluta ou relativa do débito cardíaco, com redução da contratilidade e diminuição da fração de ejeção. Em ambas as situações, o uso de inotrópicos está indicado e a dobutamina é uma das opções. A resposta adequada a essa redução da contratilidade é a dilatação de ambos os ventrículos. Por meio desse mecanismo, o organismo consegue aumentar o volume diastólico final e, conseqüentemente, manter um volume sistólico final adequado mesmo em vigência de redução da fração de ejeção.

Não há estudos randomizados que amparem seu uso e os desfechos estudados foram fisiológicos. Dos estudos clínicos que avaliaram os efeitos da dobutamina nos pacientes sépticos, a maioria foi em associação com outros agentes vasoativos, como o estudo da associação entre noradrenalina e dobutamina em comparação com adrenalina. Pode-se imputar à dobutamina dois importantes efeitos: aumento do débito cardíaco e da oferta de oxigênio e aumento do fluxo sanguíneo regional, este último por aumento do débito ou por ação local da droga. Embora os estudos conhecidos como EGDT tenham utilizado dobutamina para otimização de SvO₂ e não tenham mostrado malefício, seu uso não é isento de riscos. Especialmente, estratégias visando supraotimização de débito cardíaco estão contraindicadas.

Ainda assim, a SSC sugere utilizar dobutamina como inotrópico de primeira linha em pacientes com evidência de hipoperfusão que já tenham recebido expansão volêmica adequada e estejam com a pressão arterial média otimizada com o uso de agentes vasopressores. Se iniciada, a dose de vasopressores deve ser titulada conforme o alvo de perfusão e descontinuada ou reduzida frente a piora da hipotensão ou presença de arritmias.

Inibidores da fosfodiesterase

São drogas que têm efeito inotrópico positivo e ação vasodilatadora, diminuindo a resistência vascular sistêmica, com conseqüente hipotensão arterial.

Estas drogas aumentam as concentrações de adenosina monofosfato cíclico (AMPC) intracelulares, sem ligação agonista com receptores beta adrenérgicos, com ação farmacológica dependente da atividade da proteínquinase.

Alguns estudos experimentais mostraram que estas drogas possuem a propriedade de inibir a produção de TNF, TNF- α e interleucina 1, com efeito anti-inflamatório. Em ensaio clínico com pacientes idosos submetidos a cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea, a utilização de enoximone associou-se à diminuição da liberação de mediadores inflamatórios, melhora da função renal, aumento do pH e diminuição do gap PCO₂ da mucosa. De uma forma geral, os inibidores de fosfodiesterase (milrinona, amrinona ou enoximone) tem papel restrito no tratamento do choque séptico, dado ao potencial efeito vasodilatador com conseqüente hipotensão. Sua utilização pode ser considerada em associação com drogas adrenérgicas para casos específicos.

Levosimendan

Levosimendan é um inotrópico que melhora a contratilidade miocárdica por sensibilização cálcio/troponina C, sem mediação adrenérgica; com efeito vasodilatador pela ação nos canais de potássio sensíveis a adenosina trifosfato (ATP). Inicialmente, houve grande entusiasmo com a publicação em 2002 do estudo LIDO, que demonstrou aumento da sobrevida em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva quando tratados com levosimendan comparado a dobutamina. Porém, ensaios clínicos posteriormente, Revive-II e Surviver, não conseguiram demonstrar o mesmo benefício.

Nos pacientes com choque séptico, Morelli e colaboradores demonstraram seu papel potencial em pacientes com miocardiodepressão da sepse, ao sugerir melhora do *clearance* de creatinina, lactato arterial, débito urinário e delta de CO₂ no grupo que recebeu levosimendan e noradrenalina, quando comparado ao grupo que recebeu dobutamina e noradrenalina. Outros estudos com pequeno número de pacientes sugeriram benefícios em desfechos clínicos com o uso da medicação em pacientes com sepse.

Entretanto, um estudo recentemente publicado, o LEOPARDS não confirmou os potenciais benefícios do levosimendan na sepse. Tratou-se de um ensaio multicêntrico, randomizado, duplo-cego europeu que comparou a utilização de levosimendan com placebo para redução de disfunção orgânica em pacientes com choque séptico. A droga do estudo foi iniciada tardiamente, em média 16h após o diagnóstico de choque séptico. O estudo não mostrou diferença em termos de evolução da disfunção orgânica ou letalidade. No entanto, o levosimendan associou-se a maior dificuldade de desmame de vasopressor e maior incidência de arritmias supraventriculares. Discute-se o início tardio como um

possível limitante do seu benefício, assim como a ausência de avaliação da função cardíaca nos pacientes. Entretanto, existem outras possíveis causas relacionadas a própria atividade vasodilatadora característica da droga, além do efeito persistente da medicação, face a relativa curta duração da miocardiodepressão apresentada por esses pacientes.

Considerando as evidências atuais, a SSC não recomenda sua utilização na sepse, mantendo-se a dobutamina como inotrópico de primeira escolha.

PONTOS CHAVES

- Quando a reposição volêmica apropriada não restaurar a pressão arterial (PAM < 65mmHg), a terapia com agentes vasopressores deve ser iniciada. O uso de vasopressores pode ser necessário transitariamente em circunstâncias com hipotensão ameaçadora à vida, mesmo antes de completar a reposição volêmica. Uma vez reestabelecidas a pressão arterial e/ou perfusão, o vasopressor deve ser progressivamente descontinuado.
- Recomenda-se o uso de noradrenalina como vasopressor de escolha no choque séptico;
- Sugere-se associar a vasopressina (até a dose de 0,03 U/min) ou a epinefrina ao tratamento padrão com noradrenalina, no intuito de aumentar a pressão arterial média (sendo o nível de evidência maior para a vasopressina) ou associar a vasopressina para diminuir a dose da noradrenalina;
- Sugere-se o uso de dopamina como alternativa a noradrenalina em pacientes selecionados: pacientes com bradicardia absoluta ou relativa, com baixo risco de taquiarritmias;
- Dopamina em baixa dose para proteção renal não é recomendada;
- Dobutamina pode ser considerada em pacientes com evidência de hipoperfusão persistente apesar de hidratação venosa adequada e uso de vasopressores. Se iniciada, a dose de vasopressores deve ser titulada conforme o alvo de perfusão e descontinuada ou reduzida frente a piora da hipotensão ou presença de arritmias;
- Sugere-se que todos os pacientes em tratamento vasopressor tenham um acesso venoso central para infusão contínua da droga e uma via arterial para medida invasiva da pressão arterial tão logo seja viável sua instalação.



BIBLIOGRAFIA

1. Andreis DT, Singer M. Catecholamines for inflammatory shock: a Jekyll-and-Hyde conundrum. *Intensive Care Med.* 2016;42(9):1387-1397.
2. Levy B, Fritz C, Tahon E, Jacquot A, Auchet T, Kimmoun A. Vasoplegia treatments: the past, the present, and the future. *Crit Care.* 2018;22(1):52.
3. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Crit Care Med.* 2017;45(3):486-552.
4. LeDoux D, Astiz ME, Carpati CM, et al: Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. *Crit Care Med* 2000; 28:2729–2732.
5. Asfar P, Meziani F, Hamel JF, et al. High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. *N Engl J Med.* 2014;370(17):1583-1593.
6. Lamontagne F, Meade MO, Hebert PC, et al. Higher versus lower blood pressure targets for vasopressor therapy in shock: a multicentre pilot randomized controlled trial. *Intensive Care Med.* 2016;42(4):542-550.
7. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al: Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345:1368–1377.
8. Arise Investigators A, Group ACT, Peake SL, et al. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med.* 2014;371(16):1496-1506.
9. Process Investigators CI, Yealy DM, Kellum JA, et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med.* 2014;370(18):1683-1693.
10. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, Harrison DA, Sadique MZ, Grieve RD, Jahan R, Harvey SE, Bell D, Bion JF, Coats TJ, Singer M, Young JD, Rowan KM; ProMISe Trial Investigators. Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *N Engl J Med.* 2015 Apr 2;372(14):1301-11.

11. De Backer D, Biston P, Devriendt J, et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med* 2010; 362:779.
12. De Backer D, Aldecoa C, Njimi H, Vincent JL. Dopamine versus norepinephrine in the treatment of septic shock: a meta-analysis*. *Crit Care Med* 2012; 40:725.
13. Patel GP, Grahe JS, Sperry M, et al. Efficacy and safety of dopamine versus norepinephrine in the management of septic shock. *Shock* 2010; 33:375.
14. Myburgh JA, Higgins A, Jovanovska A, et al. A comparison of epinephrine and norepinephrine in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2008; 34:2226.
15. Annane D, Vignon P, Renault A, et al. Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: a randomised trial. *Lancet*. 2007;370(9588):676-684.
16. Morelli A, Ertmer C, Rehberg S, et al. Phenylephrine versus norepinephrine for initial hemodynamic support of patients with septic shock: a randomized, controlled trial. *Crit Care* 2008; 12:R143.
17. Russel JA et al: Vasopressin versus Norepinephrine Infusion in Patients with Septic Shock. *N Engl J Med* 2008;358:877-87.
18. Gordon AC, Mason AJ, Thirunavukkarasu N, et al. Effect of Early Vasopressin vs Norepinephrine on Kidney Failure in Patients With Septic Shock: The VANISH Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 316:509.
19. Morelli A, Ertmer C, Rehberg S, et al. Continuous terlipressin versus vasopressin infusion in septic shock (TERLIVAP): a randomized, controlled pilot study. *Crit Care* 2009; 13:R130.
20. Havel C, Arrich J, Losert H, et al. Vasopressors for hypotensive shock. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; :CD003709.
21. Vasu TS, Cavallazzi R, Hirani A, et al. Norepinephrine or dopamine for septic shock: systematic review of randomized clinical trials. *J Intensive Care Med* 2012; 27:172.
22. Bellomo R, Chapman M, Finfer S, et al: Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: A placebo-controlled randomised trial. Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Clinical Trials Group. *Lancet* 2000; 356:2139-2143.
23. Khanna A, English SW, Wang XS, et al. Angiotensin II for the Treatment of Vasodilatory Shock. *N Engl J Med*. 2017;377(5):419-430.
24. Morelli A, De Castro S, Teboul JL et al: Effects of levosimendan on systemic and regional hemodynamics in septic myocardial depression. *Intensive Care Med* 2005; 31:638-644.
25. Gordon AC, Mason AJ, Thirunavukkarasu N, et al. Effect of Early Vasopressin vs Norepinephrine on Kidney Failure in Patients With Septic Shock: The VANISH Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;316(5):509-518.

Diagnóstico do Agente Infeccioso



OBJETIVOS

- Conhecer os principais focos de infecção responsáveis pela sepse
- Entender como é possível estabelecer se a infecção é a causa primária da resposta inflamatória sistêmica
- Conhecer as principais técnicas para diagnóstico do agente infeccioso
- Interpretar os achados microbiológicos
- Conhecer novas técnicas para diagnóstico rápido do agente
- Definir medidas importantes para controle do foco infecciosos

INTRODUÇÃO

O diagnóstico de infecção em um paciente séptico é de fundamental importância. Embora nem sempre seja fácil detectar o foco primário, esta deve ser uma preocupação constante para o controle da sepse. A correta individualização do local primário do processo infeccioso possibilita a realização de exames específicos que podem conduzir a identificação dos microrganismos responsáveis. A conduta terapêutica, incluindo a antimicrobiana, vai diferir, substancialmente, de acordo com o local da infecção primária e a não identificação deste local possibilitará maior probabilidade de erro terapêutico. Vários trabalhos mostram que a escolha inicial inadequada do esquema antimicrobiano pode levar a aumento significativo da taxa de mortalidade em pacientes sépticos.

Mesmo quando se identifica um microrganismo numa hemocultura, por exemplo, a definição do sítio primário da infecção permite associar a presença desse agente ao local afetado, permitindo melhor vigilância epidemiológica e a maior possibilidade de acerto em casos posteriores.

Estudos diagnósticos são mais específicos e com maior probabilidade de conduzir a resultados satisfatórios quando se conhece onde deve ser intensificada a investigação. Dependendo desse local primário da infecção, podem existir medidas específicas a serem tomadas no controle da fonte. O diagnóstico infeccioso é importante também do ponto de cirúrgico. Assim, a localização de coleções ou a descoberta de cateteres infectados, por exemplo, possibilitam o tratamento adequado do paciente com remoção do foco.

Considerando as evidências existentes, apontaremos como conduzir ao diagnóstico infeccioso nas infecções graves e as condutas a ser tomadas para seu controle local.

ASPECTOS GERAIS

Todos os pacientes com sepse devem ser submetidos à coleta de culturas dos sítios sob suspeita clínica de serem o foco em questão (*best practice statement*). Não se deve colher culturas de todos os sítios indiscriminadamente, somente daqueles pertinentes ao foco sob suspeita, para evitar confusão diagnóstica. É fundamental coletar as culturas antes da administração de antibioticoterapia para aumentar a sensibilidade do exame. Isso é particularmente importante no tocante a hemoculturas. A recomendação é o uso de terapia antimicrobiana de amplo espectro e todos os esforços devem ser feitos para a identificação do agente infeccioso, de forma a permitir o descalonamento. Entretanto, a necessidade de aumentar a sensibilidade do exame deve ser contraposta ao benefício da antibioticoterapia na primeira hora, ou seja, não pode haver atraso significativo na administração de antimicrobianos secundários à dificuldade na coleta de culturas. Culturas mais difíceis de obter, como lavado broncoalveolar, líquidos de abscessos e punções articulares, não se qualificam para a recomendação de coleta antes da terapia antimicrobiana. O descalonamento adequado é a base das políticas de *stewardship* e está associado a menor chance de resistência, redução de eventos adversos e redução de custos.

Além da coleta específica dos sítios sob suspeita, todos os pacientes devem colher hemoculturas,

pois 30 a 50% dos pacientes sépticos apresentam hemoculturas positivas, ainda que o foco primário não seja a corrente sanguínea. Alguns focos, como pulmão e infecção abdominal, estão mais frequentemente associados com a presença de bacteremia. A presença de bactérias na corrente sanguínea pode ser rapidamente resolvida, com a mesma se tornando estéril de minutos a horas após a primeira dose de antimicrobianos, por isso a coleta anterior aumenta a chance de positividade. Os serviços devem estar organizados para prover, o mais rápido possível, os resultados de hemocultura de forma a propiciar o rápido descalonamento da terapia. Usualmente, o crescimento de microrganismos implicados na gênese da bacteremia ocorre dentro das primeiras 48 horas, embora o resultado só possa ser considerado negativo após 5 dias. Microrganismos reconhecidamente de crescimento lento são as bactérias HACEK (*Haemophilus*, *Aggregatibacter*, *Cardiobacterium*, *Eikenella* e *Kingella*), espécies de *Brucella*, *Mycobacterium* e fungos.

Deve-se coletar duas amostras de sangue periférico, com volume de pelo menos 20 mL, cada uma de um sítio de venopunção diferente, após a correta desinfecção da pele, para pacientes sem cateter vascular. Deve-se coletar, idealmente, um frasco para aeróbios e outro para anaeróbios. As culturas podem ser coletadas ao mesmo tempo, para evitar atrasos, haja vista que não se tem clara demonstração de melhora da sensibilidade com intervalo entre as coletas e isso provocaria atraso na administração de antimicrobianos ou perda de sensibilidade. As culturas coletadas de cateter têm maior risco de contaminação e devem ser evitadas. Germes colonizantes típicos, isolados somente em apenas um dos frascos de hemocultura, não devem ser valorizados como agentes de infecção. São eles os estafilococos coagulase-negativo, *Streptococcus viridans*, *Diphtheroids*, *Bacillus spp* e outros que não *B. anthracis*.

Recentemente, técnicas alternativas e mais rápidas para a detecção do agente antimicrobiano foram desenvolvidas numa tentativa de suplantar as limitações das hemoculturas em termos de falta de sensibilidade e demora nos resultados, tanto para detectar esses agentes diretamente no sangue coletado como para identificação mais rápida após crescimento nas hemoculturas coletadas por métodos tradicionais. Além disso, muitas dessas técnicas podem identificar padrões de resistência, o que permite melhor adequação da terapia antimicrobiana. Entretanto, devido a diversas limitações, nenhuma dessas técnicas tem sido utilizada clinicamente em larga escala.

Uma das técnicas mais utilizadas hoje é a identificação utilizando a ionização por dessorção a laser assistida por matriz, cuja sigla em inglês é MALDI (*Matrix Assisted Laser Desorption Ionization*), seguido pela detecção em um analisador do tipo tempo de voo, sigla TOF (do inglês *time of flight*). Essa técnica consiste na

colocação do material biológico, após crescimento em hemoculturas tradicionais, em uma placa onde existe uma matriz polimérica. Após irradiação com laser, ocorre vaporização e ionização de diversas moléculas. Essas moléculas são levadas a um detector e a identificação baseia-se, primariamente, no tempo de chegada a esse detector (*time of flight*), pois cada espécie tem tempo diferente.

São também conhecidas as técnicas de detecção de DNA de microrganismos por reação em cadeia de polimerase (PCR). Como há muitos patógenos potencialmente envolvidos, essas técnicas são feitas de forma multiplex, possibilitando a identificação de múltiplos patógenos.

As vantagens potenciais dessas novas tecnologias são a rapidez na identificação do agente e a disponibilização mais rápida do antibiograma, o que permite rever as condutas clínicas e promover adequações, quando necessário. Por outro lado, são potenciais desvantagens a contaminação por excesso de sensibilidade, os custos potencialmente mais elevados e a ausência de estudos que tenham demonstrado, de forma definitiva, sua custo-efetividade em programas de *stewardship*. Algumas das técnicas disponíveis para detecção diretamente do sangue também apresentam problemas em termos de baixa sensibilidade e limitação dos patógenos passíveis de identificação. Já aquelas que são utilizadas para detecção após cultivo tradicional perdem em termos de tempo para identificação, haja vista que dependem da etapa anterior de crescimento tradicional. Além disso, os custos podem ser elevados por se agregarem aos da hemocultura tradicional.

INFECÇÃO RESPIRATÓRIA

Infecção do trato respiratório é a causa mais comum de sepse em todo o mundo. Confirmar a presença de infecção, identificar corretamente o agente infeccioso e tomar medidas locais de controle são passos importantes no tratamento de uma sepse por infecção respiratória.

Pacientes com pneumonia comunitária grave devem ser submetidos a coleta de hemoculturas e espécime respiratório para determinação do exame direto (Gram) e cultura (escarro ou aspirado traqueal, se estiver entubado). No caso do escarro, deve-se avaliar a qualidade do mesmo antes de proceder com os exames específicos. Em pacientes de áreas endêmicas ou durante surtos, deve ser feita a pesquisa de antígeno de *Legionella* na urina. A pesquisa de antígeno para *Streptococcus pneumoniae* também está indicada. Outros testes podem ser avaliados, como sorologias para *Mycoplasma* e *Legionella*, reação em cadeia de polimerase (PCR) para *Legionella*, *Mycoplasma* e pneumococo. Os pacientes com derrame pleural significativo podem ser

submetidos a toracocentese diagnóstica, principalmente se houver suspeita de empiema. Caso seja sugestivo, deve-se pesquisar etiologia viral, principalmente o *Influenza*. A técnica diagnóstica recomendada para confirmação laboratorial de *Influenza* é PCR em tempo real em aspirado de nasofaringe, pois concentra maior número de células, ou o *swab* combinado de nasofaringe e da orofaringe. As técnicas de imunofluorescência direta têm baixa sensibilidade. Culturas para vírus e painéis para a identificação de múltiplos vírus estão também disponíveis.

Já o diagnóstico de pneumonia associada a assistência à saúde é mais complexo (**Quadro 7.1**). Mesmo pacientes atendidos nos serviços de emergência podem ter pneumonia por agentes usualmente relacionados a infecções nosocomiais e a suspeição diagnóstica, pela presença de fatores de risco, tais como internações recentes ou dialise, é importante para que a antibioticoterapia seja feita de forma adequada. Os exames a serem colhidos, nesses casos, são basicamente os mesmos, ou seja, hemoculturas e espécimes respiratórios.

Quadro 7.1: Características da pneumonia associada a assistência à saúde

Pneumonia associada a assistência à saúde
Presença de fatores de risco
Pode se apresentar nos serviços de emergência
Pneumonia adquirida no hospital
Desenvolvida após 48 horas da admissão e não em incubação no momento da admissão hospitalar
Pneumonia associada a VM
Pneumonia após 48 horas de VM

Entretanto, o desafio diagnóstico é bem maior quando se trata de pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV). O diagnóstico da PAV não é uma tarefa simples em um paciente grave, em ventilação mecânica. Os achados mais comumente associados a pneumonias, como febre, leucocitose, escarro purulento e redução de transparência pulmonar na radiografia podem estar presentes por outros motivos no paciente ventilado mecanicamente. Deve-se suspeitar de PAV em todo os pacientes com novo infiltrado radiológico associado a febre, secreção purulenta, leucocitose e piora de oxigenação. Em pacientes com síndrome de desconforto respiratório agudo (SDRA), a suspeita deve ser aumentada. Não está claro o papel do CPIS modificado para o diagnóstico de PAV nem dos biomarcadores procalcitonina e proteína C reativa, de forma que os consensos mais recentes não recomendam sua utilização.

Febre pode acontecer por várias situações diferentes em um paciente grave. Tromboflebite, infarto do miocárdio, insuficiência adrenal, hipertireoidismo, efeito de drogas, absorção de coleções sanguíneas,

procedimentos invasivos, entre outros, podem ser causas de febre. Por outro lado, pacientes gravemente enfermos podem fazer processo infeccioso sem apresentar febre. A própria definição de febre é mal conceituada no paciente internado em terapia intensiva. A aferição ideal da temperatura corporal é a realizada de forma central, porém a medição axilar é realizada na maioria dos hospitais brasileiros, pela sua maior praticidade.

Uma radiografia de tórax anteroposterior, com aparelho portátil, deve ser realizada em todo paciente suspeito de pneumonia. Apesar da presença de condensações pulmonares não ser específica, aumenta a probabilidade diagnóstica. O ultrassom pulmonar pode contribuir para o diagnóstico diferencial, bem como a tomografia computadorizada.

O estabelecimento da etiologia das infecções do trato respiratório em pacientes de terapia intensiva é importante para permitir o desescalamento da terapia empírica inicialmente instituída. Como em todos os pacientes com suspeita de sepsis, hemocultura deve ser colhida antes da administração de antibióticos, da mesma forma que as amostras de secreção respiratória. A detecção isolada de alguma bactéria em amostras do trato respiratório não é suficiente. Deve-se encaminhar essas amostras para o laboratório de microbiologia com intervalo de até duas horas da realização da coleta. A especificidade desses exames é baixa, principalmente das secreções traqueais. Consequentemente, devem ser feitas culturas semiquantitativas, utilizando-se pontos de corte diferenciados. O exame de escolha, por se tratar de um método não invasivo, é a coleta de aspirado traqueal. Como a possibilidade de contaminação é maior, o ponto de corte também deve ser mais elevado. Considera-se relevante o crescimento de 10^5 - 10^6 UFC (unidades formadoras de colônia). Os métodos invasivos podem ser indicados em situações especiais. Os pontos de corte, dada a menor possibilidade de contaminação, são mais baixos:

- Lavado broncoalveolar (BAL): 10^4 ;
- Lavado broncoalveolar as cegas: 10^4 ; e
- Escovado brônquico (PSB) protegido: 10^3 .

O valor preditivo negativo da secreção traqueal, em pacientes sem uso de antimicrobianos, é bastante elevado para o diagnóstico de pneumonia. No entanto, estudos clínicos randomizados comparando abordagem diagnóstica invasiva (obtido por broncoscopia) *versus* não invasiva (baseado em aspirado traqueal) não mostraram diferenças em relação a desfechos dos pacientes com PAV.

Deve-se obter o líquido pleural sempre que possível para os pacientes que apresentem infiltrado pulmonar adjacente ou alguma outra razão para suspeita de infecção. O material deve ser examinado para coloração de Gram, cultura, contagem leucocitária, glicose, pH, DHL e dosagem de proteínas.

É importante ressaltar que o diagnóstico de PAV clinicamente relevante e aquele utilizado para fins epidemiológicos e seguimento pelas comissões de controle de infecção hospitalar nem sempre são concordantes. Por vezes, pacientes com suspeição clínica devem ser tratados com terapia antimicrobiana mesmo que não preencham os critérios adequados e atualmente válidos para diagnóstico de infecção relacionada a assistência à saúde. A necessidade de uniformizar esses critérios para gerar taxas comparáveis entre as instituições também fez com que se tornasse mais difícil sua utilização para manejo a beira leito da suspeita de pneumonia.

INFECÇÃO URINÁRIA

A presença de bactéria na urina ocorre com frequência em pacientes de terapia intensiva, uma vez que o uso de sonda vesical de demora, indicada para melhor avaliação do débito urinário, é comum. Como é sabido, a infecção do trato urinário (ITU) está relacionada ao uso destes dispositivos intravesicais.

Conceitua-se como ITU relacionada a assistência à saúde a que apresenta os seguintes critérios:

- Apresenta pelo menos UM dos seguintes sinais e sintomas, sem outras causas reconhecidas:
 - Febre (Temperatura: $>38^{\circ}\text{C}$);
 - Dor suprapúbica ou lombar.

e

- Possui cultura de urina positiva com até duas espécies microbianas com $\geq 10^5$ UFC/mL. No caso de *Candida* spp, considerar qualquer crescimento.

Não há necessidade de monitorização microbiológica de rotina. Cultura da ponta da sonda vesical não deve ser realizada. Deve-se coletar a urina dos pacientes com sonda vesical, da sua porção final e não da bolsa coletora, para a realização de urocultura. O material precisa ser transportado para o laboratório o mais rápido possível, a fim de evitar multiplicação bacteriana, e o mesmo precisa ser refrigerado, caso exista a possibilidade de ocorrer demora no transporte por tempo superior a uma hora.

INFECÇÃO ABDOMINAL

O controle cirúrgico de um foco infeccioso na sepse é parte importante no tratamento. Como regra geral, um paciente com coleção intra-abdominal ou área necrosada necessita de uma intervenção cirúrgica como parte da terapêutica.

Hemoculturas devem ser colhidas em casos suspeitos de sepse abdominal. Também devem ser colhidas culturas de feridas suspeitas de infecção.

O diagnóstico de imagem mais importante para infecções intra-abdominais é a tomografia de abdome, embora a ultrassonografia possa ajudar em casos selecionados, devido ao baixo custo e à facilidade de realização à beira do leito. As técnicas de imagem podem ser utilizadas para guiar punções diagnósticas e terapêuticas. Toda coleção anormal intra-abdominal deve ser puncionada e drenada, e o material coletado deve ir para exame microbiológico. A drenagem percutânea, guiada por método de imagem, tem se mostrado tão eficiente como a laparotomia e deve ser o procedimento de escolha. Em casos de diagnóstico difícil e de maior complexidade técnica ou em reintervenções, esta última se impõe.

Deve-se lembrar que a coleta de secreção de drenos e feridas não é adequada e, usualmente, reflete apenas colonização. A coleta deve ser feita em locais previamente estéreis, por punção ou por drenagem, com devida antisepsia prévia do local. Deve-se coletar quantidade suficiente de amostra para que todos os exames possam ser feitos. Em um abscesso, é ideal coletar amostras tanto de seu conteúdo como uma amostra da parede, sempre que possível, pois o crescimento do agente etiológico na secreção purulenta é dificultado pela ação dos leucócitos que destroem as evidências de invasão bacteriana.

Uma das principais causas de diarreia em pacientes hospitalizados e, principalmente, em pacientes de UTI, é a infecção por *Clostridium difficile*. Em alguns casos, principalmente em pacientes mais debilitados, essa infecção pode levar a casos graves, com sepse e choque. Assim, seu diagnóstico e tratamento precoce constituem, hoje, uma ferramenta importante para a redução da letalidade por sepse em terapia intensiva.

A incidência de infecção por *C. difficile* vem aumentando por mais pacientes estarem submetidos a intervenções que constituem fatores de risco, tais como o uso de antimicrobianos de amplo espectro, protetores gástricos, longa permanência na terapia intensiva e idade avançada. A doença é mediada pela produção de toxinas, portanto, a simples presença da bactéria não é sinal da doença. Isso tem implicações diagnósticas, visto que o isolamento do agente, na ausência da detecção de toxina, não constitui diagnóstico da infecção. Uma nova cepa, a NAP1/BI/027, tem alta virulência, com produção elevada de toxinas.

A detecção do *Clostridium* pode ser feita por coprocultura, mas esse método é pouco utilizado dada a demora do resultado, entre 48-96 horas. Além disso, o isolamento em cultura não implica na presença de cepa produtora de toxina, pois o carreamento assintomático é frequente. O método mais comumente utilizado é a pesquisa da toxina A e B diretamente nas fezes, por métodos imunoenzimáticos (ELISA), embora a sensibilidade seja baixa, com falha na detecção de cerca de 40% dos casos. Para melhora da sensibilidade e da

especificidade, pode-se dosar a produção de toxinas após a cultura, embora isso implique em demora no resultado do exame.

Mais recentemente, métodos baseados em detecção de material genético (DNA) por reação em cadeia de polimerase (PCR) têm sido utilizados. Esses testes permitem a detecção dos genes produtores de toxinas A ou B, inclusive da presença da cepa BI/NAP1/027, o que tem implicações terapêuticas, haja vista que redução de recorrência com o uso de fidaxomicina foi relatada apenas nas cepas não-BI/NAP1/027. Recentemente, foi desenvolvido o teste para detecção de antígenos da bactéria, o glutamato desidrogenase (GDH). Esse teste deve ser utilizado juntamente com a detecção de toxina A e B, como parte de um algoritmo de dois passos, pois o uso de técnicas baseadas na detecção de antígenos da bactéria e mesmo de genes produtores da toxina é altamente sensível, o que pode levar a diagnóstico excessivo de cepas pouco patogênicas na ausência de toxina livre nas fezes. Por outro lado, outras técnicas menos sensíveis podem retardar o diagnóstico. Na prática, em pacientes sintomáticos, a detecção tanto por ELISA como por PCR deve desencadear o tratamento, de acordo com as recentes diretrizes da *Infectious Diseases Society of America* (IDSA). Da mesma forma, o valor preditivo negativo de técnicas de PCR é elevado.

INFEÇÃO DE CORRENTE SANGUÍNEA ASSOCIADA A CATETER

A utilização de acesso venoso central é fundamental para o tratamento de pacientes graves internados em unidades de terapia intensiva. Pacientes de UTI podem apresentar febre relacionada à presença do cateter central. Pode existir infecção no local da punção ou infecção sistêmica a partir de contaminação da parte intravascular do cateter.

Há várias técnicas para se fazer diagnóstico de infecção de corrente sanguínea associada a cateter, com ou sem a permanência do mesmo. Deve-se considerar que a retirada do cateter é a regra na suspeita ou confirmação de bacteremia relacionada ao cateter. Pacientes com sepse, sem outro foco aparente, devem ter seus cateteres venosos retirados ou trocados, independente da presença de sinais flogísticos no sítio de punção.

A técnica mais frequentemente utilizada é a de Maki, que pressupõe a retirada do cateter. Os 5 cm distais devem ser enviados o mais rapidamente possível para o laboratório. É importante ter atenção no tamanho da peça enviada para cultivo, pois trata-se de cultura semiquantitativa. O resultado é considerado positivo quando há o crescimento de mais do que 15 UFC. Assim, tanto tamanhos menores quanto maiores podem comprometer a acurácia do exame. As vantagens dessa técnica são a facilidade na execução, a facilidade

na padronização da técnica e sua disponibilidade na maioria dos laboratórios de microbiologia. Há, entretanto, algumas desvantagens, como a necessidade de retirada do cateter e a necessidade de se obter hemocultura pareadas, para evitar interpretação errônea de colonização do cateter. Deve-se coletar duas amostras de sangue periférico por venopunção para realização de culturas e não utilizar o cateter suspeito para obtenção das amostras. Além disso, há problemas de sensibilidade, pois há relato de bacteremias com < 15 UFC no cultivo do cateter. Constitui uma limitação importante o fato de apenas infecções da superfície externa do cateter serem passíveis de diagnóstico, o que é uma limitação importante, haja vista que o lúmen interno pode ser responsável por até 30% dos casos.

Técnicas que mantem o cateter são eventualmente utilizadas em pacientes com sepse, para cateter de longa permanência ou para pacientes com dificuldade de acesso venoso. Pode-se coletar amostra de sangue pelo cateter suspeito e outra amostra por venopunção. As culturas quantitativas de amostras de sangue periférico e de sangue pelo cateter central com uma relação maior do que 5:1, ou seja, 5 vezes mais colônias de microrganismos presentes no sangue coletado pelo cateter central em relação ao sangue periférico, sugerem fortemente infecção de corrente sanguínea relacionada a cateter. Entretanto, poucos laboratórios realizam culturas quantitativas de sangue. Uma opção é a monitoração do tempo de crescimento das culturas pareadas periféricas e do cateter sob suspeita. Um diferencial de tempo ≥ 2 horas entre elas sugere fortemente infecção de corrente sanguínea relacionada ao cateter.

Outras recomendações de destaque:

- Enviar para cultura tanto o introdutor quanto a ponta do cateter de Swan-Ganz, em caso de suspeita de infecção relacionada a cateter.
- Não se recomenda a realização de culturas de rotina dos líquidos infundidos pelo cateter, a não ser que exista forte evidência epidemiológica.
- Não realizar rotineiramente a troca de cateter através de fio-guia. Essa técnica deve ser usada apenas quando houver mau funcionamento no cateter sem sinais de infecção.
- Não há recomendação para remoção de cateter passado sob condições de emergência, a não ser que haja quebra das técnicas de antisepsia.

Em pacientes com infecção de corrente sanguínea, após a remoção do cateter colonizado, deve ser feita investigação para endocardite bacteriana, tromboflebite séptica ou outra infecção metastática naqueles que persistem com bacteremia, fungemia ou sem melhora clínica por 48-72 horas, mesmo com o tratamento empírico adequado.

PONTOS CHAVE

- Colher hemoculturas em todos os pacientes com suspeita de sepse antes do início da antibioticoterapia.
- Devem ser colhidas culturas de todos os sítios pertinentes, na dependência do foco de infecção. Não postergar a terapia antimicrobiana nos pacientes com sepse, uma vez que essa medida diminui mortalidade.
- Em pacientes com CAP, devem ser colhidas hemoculturas e, sempre que possível, amostras de secreções respiratórias.
- Pneumonia associada a ventilação mecânica deve ser suspeitada em todos os pacientes com novo infiltrado radiológico, associada a febre, alteração de leucócitos e alteração da secreção traqueal ou piora da troca gasosa.
- Em pacientes sépticos, o cateter central deve ser sempre removido na suspeita de infecção de corrente sanguínea associada a cateter.
- Em pacientes com suspeita de PAV, devem ser colhidas hemoculturas e culturas de espécimes respiratórios, preferencialmente aspirado traqueal, com culturas semiquantitativas.
- O exame de escolha para diagnóstico de infecção intra-abdominal é a tomografia, embora o ultrassom possa ser útil em pacientes com condições difíceis de transporte.
- *Clostridium difficile* pode ser diagnóstico por diversas técnicas. Somente a detecção de toxinas tem baixa sensibilidade.



BIBLIOGRAFIA

1. Miller JM, Binnicker MJ, Campbell S, et al. A Guide to Utilization of the Microbiology Laboratory for Diagnosis of Infectious Diseases: 2018 Update by the Infectious Diseases Society of America and the American Society for Microbiology. Clin Infect Dis. 2018.
2. Mwaigwisya S, Assiri RA, O'Grady J. Emerging commercial molecular tests for the diagnosis of bloodstream infection. Expert Rev Mol Diagn. 2015;15(5):681-692.
3. Wunderink RG, Waterer G. Advances in the causes and management of community acquired pneumonia in adults. BMJ. 2017;358:j2471.
4. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. Clin Infect Dis. 2016;63(5):e61-e111.
5. Hooton TM, Bradley SF, Cardenas DD, et al. Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2010;50(5):625-663.
6. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2010;50(2):133-164.
7. Leffler DA, Lamont JT. Clostridium difficile infection. N Engl J Med. 2015;372(16):1539-1548.
8. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). Clin Infect Dis. 2018;66(7):e1-e48.

Uso de Biomarcadores na Sepse



OBJETIVOS

- Conhecer princípios básicos sobre biomarcadores
- Conhecer as características dos dois principais biomarcadores na sepse, a proteína C reativa (PCR) e a procalcitonina (PCT)
- Conhecer as evidências que amparam o uso da PCR e da PCT para auxiliar no diagnóstico de sepse e introdução de antibioticoterapia, bem como para auxiliar na definição da duração da terapia antimicrobiana

INTRODUÇÃO

Biomarcadores são definidos como substâncias ou características que, de forma objetiva, podem ser usadas como medida e avaliação das funções biológicas normais, processos patológicos ou da resposta farmacológica a uma intervenção terapêutica. São usados para várias finalidades, sendo as mais frequentes as descritas no **Quadro 8.1**.

Quadro 8.1: Finalidades dos biomarcadores

Triagem – Permite identificar pacientes com risco aumentado de desfechos desfavoráveis, de forma a permitir intervenções profiláticas ou tratamento precoce. Devem ter alta sensibilidade e especificidade. O balanço entre sensibilidade e especificidade depende do objetivo a ser atingido.

Diagnóstico – Permite estabelecer o diagnóstico de uma determinada doença, ou fazê-lo de forma mais rápida, mais acurada ou mais barata.

Estratificação de risco – Identificar, dentro de um grupo de pacientes, aqueles com risco aumentado para um determinado desfecho.

Monitoração e seguimento – Permitir o seguimento da resposta a uma determinada terapia ou intervenção, tanto no tocante à dose como à duração.

Adaptado de Marshall et al - Biomarkers of sepsis Crit Care Med 2009; 37:2290

Um biomarcador deveria ter determinadas características, que fariam dele um instrumento ideal.

Entretanto, dada a pluralidade de suas finalidades, uma determinada variável dificilmente contemplaria todas essas características. Na sepse, dada a diversidade em termos de perfil dos pacientes, agentes etiológicos, ambientes em que se dá a infecção e, portanto, as múltiplas formas de interação entre os três componentes desse tripé, dificilmente teremos um biomarcador ideal. Biomarcadores deveriam ser baratos, disponíveis, fáceis de usar e interpretar, consistentes e reprodutíveis ao longo de todo o espectro clínico da doença que pretender marcar e ter seus resultados rapidamente disponíveis de forma a permitir que decisões clínicas tempo-dependentes sejam tomadas em tempo hábil. É também importante que tenham boa sensibilidade e especificidade, de forma a detectar a doença em questão e a diferenciá-la de outras patologias. A detecção precoce é importante; por isso, dentro da evolução clínica da doença, é importante que ele seja dinâmico, ou seja, que haja aumento imediato, logo na fase inicial, seguida de redução também rápida. Deve ser uma variável contínua e não discreta, permitindo selecionar de forma adequada níveis de corte. Isso também facilita o estabelecimento de correlações prognósticas, tanto com a gravidade da doença como com mortalidade. Outra característica ideal é a capacidade de ser novamente útil em episódios repetidos da patologia.

Infelizmente, não existe um biomarcador ideal para a sepse, que atenda a todas essas características. Diversos biomarcadores já foram testados, com finalidades diversas, tanto para diagnóstico, como prognóstico ou seguimento de tratamento (**Quadro 8.2**). Os biomarcadores, no contexto da sepse, têm sido utilizados de várias formas. As mais relevantes para a prática clínica são a facilitação do diagnóstico, procurando discernir

entre infecção e a presença de resposta inflamatória secundária a outras agressões não infecciosas, e o seguimento do tratamento, procurando reduzir o tempo de terapia antimicrobiana. Nesse contexto, embora ainda haja controvérsias, os dois mais utilizados são a proteína C reativa e a procalcitonina.

Quadro 8.2: Exemplos de biomarcadores já testados com finalidades diversas na sepse

Proteína C reativa - PCR
Procalcitonina - PCT
Interleucina 6 - IL6
Fator de necrose tumoral - TNF
<i>Macrophage migration inhibitory factor</i> - MIF
<i>Heart-type fatty acid-binding protein</i> - HFABP
<i>Triggering receptor expressed on myeloid cells 1</i> - TREM 1
<i>Neutrophil gelatinase-associated lipocalin</i> - NGAL
<i>Transforming growth factor beta</i> - TGFb
<i>Pancreatic stone peptide/regenerating peptide</i> - PSP/reg
<i>High mobility group box 1</i> - HMGB1
Lipopolissarídeo - LPS
<i>Tissue factor pathway inhibitor</i> - TFPI
<i>Plasminogen activator inhibitor type-1</i> - PAI-1
Peptídeo natriurético atrial - ANP
Peptídeo natriurético tipo B - BNP
Interleucina 10 - IL10
Interleucina 1 - IL1
Troponina
<i>Ischemia Modified Albumin</i> - IMA
Fator nuclear $\kappa\beta$ (kappa-beta)

Há diversas vantagens no uso abreviado de antimicrobianos. Além da redução de custos e toxicidade, há redução de complicações relacionadas com o uso excessivo, como infecções por *Clostridium difficile*, e surgimento de resistência bacteriana. Por outro lado, também há riscos potenciais no uso curto de antimicrobianos. A eficácia terapêutica pode ficar comprometida, principalmente em algumas subpopulações de pacientes, como imunossuprimidos ou com infecções por germes multirresistentes. O comprometimento da eficácia terapêutica também pode contribuir para a geração de resistência bacteriana e aumento de letalidade. O ponto central é se realmente seria necessário um biomarcador para orientar a introdução e suspensão de antibiótico ou se apenas o

senso clínico, na percepção da resolução dos sinais de infecção, seria suficiente.

PROCALCITONINA

A procalcitonina é um peptídeo precursor da calcitonina, produzido por células parafoliculares da tireoide e células neuroendócrinas do pulmão e intestino, em resposta a estímulo pró-inflamatório. Embora não seja específica, ela é produzida particularmente em resposta a estímulos de origem bacteriana, principalmente por células pulmonares e intestinais. Sua secreção se inicia de 2-4 horas após o estímulo inicial, atingindo o pico em 12-24 horas. Tem como uma de suas vantagens o fato da queda ser abrupta, após a cessação do estímulo, com meia-vida estimada de 22-35 horas.

O papel da procalcitonina na redução do tempo de uso de antimicrobianos em pacientes críticos vem sendo continuamente avaliado. Um dos principais estudos, o PRORATA, teve como objetivo estabelecer a efetividade de um algoritmo baseado na procalcitonina para reduzir a exposição aos antibióticos. Nesse estudo aberto, foram randomizados 621 pacientes com expectativa de permanecer na UTI mais de 3 dias e com suspeita de infecções bacterianas para os grupos de estratégia guiada por procalcitonina ou cuidados usuais. Os desfechos foram a mortalidade em 28 e 60 dias. Não houve diferença na letalidade entre os grupos e os pacientes do grupo guiado pela procalcitonina tiveram mais dias sem antibióticos do que os do grupo controle. Entretanto, o estudo foi criticado pelo uso prolongado de antibióticos no grupo controle, em média 14,3 dias, em comparação a 11,6 no grupo da procalcitonina. Ou seja, a redução média de 2,7 dias, na verdade, dentro dos nossos conhecimentos atuais, poderia ter sido obtida com menor manejo clínico desses pacientes, sem a necessidade de um biomarcador.

Mais recentemente, um outro estudo, conduzido por De Jong e colaboradores, avaliou, de forma aberta, multicêntrica e randomizada, 1.575 pacientes adultos, admitidos na UTI com diagnóstico de infecção que tivessem recebido a primeira dose de antibióticos há menos de 24 horas. A procalcitonina era mensurada diariamente e os antibióticos deveriam ser suspensos se os níveis caíssem abaixo de 80% do valor de pico, se estivessem abaixo de 0,5 µg/L ou a critério do médico assistente. Houve redução significativa do uso de antibióticos em termos do número de doses utilizadas. De forma diferente do estudo PRORATA, houve redução do tempo de uso de antibioticoterapia de 7 para 5 dias, ou seja, o grupo controle utilizou tempo já reduzido de antibióticos. Houve também redução de letalidade no grupo guiado por procalcitonina.

Recentemente, foi publicada meta-análise de 26 estudos randomizados visando avaliar a eficácia e segurança da procalcitonina para guiar a antibioticoterapia em

pacientes com infecção respiratória. Os autores encontraram letalidade significativamente menor nos grupos guiados por procalcitonina, assim como uma redução significativa do tempo de exposição a antibióticos (média de 2,4 dias, com 5,7 no grupo procalcitonina e 8,1 no grupo controle) e dos eventos adversos relacionados a antibióticos. Meta-análises anteriores já haviam sugerido os mesmos benefícios.

Por outro lado, também recentemente, Chu e colaboradores publicaram um estudo retrospectivo, avaliando o uso de procalcitonina no mundo real, de forma pragmática e não no contexto de estudos clínicos. Eles incluíram 20.750 pacientes, em 107 hospitais, correspondendo a aproximadamente 20% de todos os pacientes com sepse hospitalizados em UTIs americanas. Os pacientes cujos níveis de procalcitonina foram dosados tiveram maior duração de antibioticoterapia, bem como maior incidência de infecção por *Clostridium difficile*, sem alteração na letalidade.

Essas discrepâncias nos resultados de estudos podem ser explicadas por diferenças entre as populações, nos desenhos dos estudos e na forma como os mesmos são conduzidos. As limitações de estudos com biomarcadores são inúmeras. O percentual de pacientes excluídos é elevado, o que reduz a validade interna e externa dos mesmos. Os desvios de protocolos são frequentes, com baixa aderência ao fluxograma estabelecido. Há inconsistência nas práticas clínicas nos estudos, com vieses quando se compara à vida real. Um dos exemplos mais marcantes é, como já apontado, a duração de tratamento no grupo controle, muito prolongada em alguns dos estudos publicados. A duração, por vezes longa, está em desacordo com o que hoje se considera *standard of care*, mas não necessariamente a duração curta está inserida na prática clínica de muitos locais, ou seja, não faz parte do *usual care*. Além disso, nem sempre esses estudos reportam as demais práticas consideradas *standard of care* em termos de terapia antimicrobiana, ou seja, tempo para início, adequação, aderência a princípios de farmacocinética e farmacodinâmica. Essa terapia otimizada deveria estar equilibrada em ambos os braços de um estudo randomizado e é importante que esse resultado seja mostrado. Do mesmo modo, o perfil da população estudada pode diferir em termos de gravidade, presença de comorbidade e tempo de evolução da doença no momento em que a primeira amostra do biomarcador é coletada. Também é importante considerar o papel diferenciado do biomarcador em alguns subgrupos, a elevada taxa de falsos negativos e a falta de amplitude dos níveis de procalcitonina, principalmente nos casos em que a primeira dosagem é muito baixa, o que faz com que o algoritmo guiado pela procalcitonina não seja seguido. Existem subpopulações onde a dosagem é inadequada ou controversa, como em pacientes com lesão renal aguda e em terapia substitutiva renal, pacientes com episódios recorrentes de infecção, imunossuprimidos e neutropênicos.

A Campanha de Sobrevivência a Sepse (SSC) sugere que a mensuração dos níveis de procalcitonina possa ser usada para auxiliar na descontinuação de antibióticos empíricos em pacientes que, inicialmente, pareciam ter sepse mas, subsequentemente, tinham evidência clínica limitada de infecção. A SSC também sugere que a mensuração dos níveis de procalcitonina possa ser usada para auxiliar na redução do tempo de terapia antimicrobiana em pacientes com sepse, com nível de evidência considerado fraco.

Após a publicação das diretrizes, foi publicado o estudo PROACT. Nesse estudo, aberto, multicêntrico e randomizado, os autores procuraram avaliar o efeito de um protocolo baseado em procalcitonina para indicar o início de terapia em pacientes com suspeita de infecção de trato respiratório inferior, nos quais os médicos estivessem em dúvida se havia ou não necessidade de iniciar terapia. Foram randomizados 1.656 pacientes para os braços guiado por PCT ou para a terapia usual. Além dos níveis de procalcitonina, nesse grupo também foram adotadas estratégias para otimizar a implementação adequada do protocolo, como educação das equipes e mecanismos de auditoria e *feedback*. Os resultados não mostraram diferenças entre os grupos no tocante ao desfecho primário, dias de uso de antibióticos ou em termos de ocorrência de eventos adversos. Esse estudo foi um importante acréscimo no arsenal de evidências sobre o uso de biomarcadores para estabelecimento da necessidade de tratamento com antimicrobianos. Alguns dados são interessantes. No grupo do cuidado usual, mesmo sem ter acesso aos valores de procalcitonina, os médicos prescreveram menos vezes antibióticos para os pacientes com níveis mais baixos, o que sugere que o quadro clínico desses pacientes foi suficiente para amparar a decisão clínica. Isso, juntamente com a tendência atual de restringir o uso de antimicrobianos e reduzir seu período de uso, pode ter minimizado o impacto da intervenção. Por outro lado, algumas limitações do estudo devem ser apontadas. Em geral, o uso de antibióticos foi baixo, com menos de 40% dos pacientes recebendo antimicrobianos no pronto-socorro. O fato de o estudo mimetizar condições reais de implementação e não ser mandatório pode ter reduzido a aderência a fluxograma do grupo da procalcitonina. Além disso, a disponibilidade de técnicas auxiliares para rápida detecção do agente era baixa nas instituições participantes e seu auxílio pode ser importante.

PROTEÍNA C REATIVA

A proteína C reativa (PCR) é sintetizada predominantemente no fígado e apresenta boa correlação com outros marcadores, como IL6 e TNF- α , que tem ação reguladora de sua secreção. Foi identificada pela primeira vez em 1930, no soro de pacientes com pneumonia, pela capacidade de precipitar frações de

polissacarídeo, chamadas de fração C, do *Streptococcus pneumoniae*. Pertence à família das pentraxinas, proteínas que se mantiveram preservadas ao longo da evolução dos vertebrados, sugerindo seu papel na resposta imunológica inata.

Os níveis de PCR sobem sempre que houver um processo inflamatório em evolução e sua concentração depende da intensidade do estímulo. Os níveis não são alterados por terapia de substituição renal, sendo influenciados apenas por intervenções que interfiram no processo inflamatório que gerou a alteração. Os níveis de PCR encontram-se elevados na maioria dos quadros infecciosos. Infecções bacterianas, fúngicas invasivas e alguns quadros virais estão associados com aumento significativo no nível sérico de PCR, mesmo em pacientes com deficiência imunológica. Tuberculose e outras infecções crônicas, como hanseníase, estão associadas com discretas elevações de PCR. Trauma, grandes cirurgias, queimaduras e necrose tecidual também estão associadas a aumentos de PCR, dificultando o diagnóstico diferencial. Sua secreção se inicia cerca de 4-6 horas após o estímulo inicial, dobrando em 8h, com pico em 36-48h. Tem queda abrupta após cessar o estímulo inicial, com meia-vida estimada de 18-20 horas.

Apesar dos estudos diagnósticos terem mostrado uma grande dispersão na distribuição de valores de PCR, o uso de PCR está melhor descrito na avaliação dinâmica da evolução clínica de pacientes com infecções graves. Em pneumonia nosocomial, Pova et al. avaliaram pacientes com pneumonia associada a ventilação mecânica e descreveram que a queda de 60% no 4º dia de evolução estava associada com melhor prognóstico, com melhor performance comparada com evolução de febre e leucograma, sem influência da presença de infecção prévia, presença de síndrome de desconforto respiratório agudo ou motivo da ventilação mecânica. Além disso, houve associação entre a queda nos níveis de PCR com antibioticoterapia empírica adequada, sugerindo o

uso deste biomarcador para avaliação da evolução e resolução clínica de um quadro infeccioso pulmonar grave.

Entretanto, a literatura ainda é limitada. Os estudos usualmente são pequenos e não há estudos randomizados com significativo número de pacientes, ou seja, com poder suficiente para permitir analisar seu real papel na sepse. Já foram publicadas algumas meta-análises, com resultados inconclusivos. Assim, as recomendações da SSC restringem-se ao uso da procalcitonina e apenas mencionam a proteína C reativa com uma eventual alternativa. Um estudo brasileiro, entretanto, merece menção. Trata-se de estudo aberto, randomizado, em que 96 pacientes com sepse ou choque foram randomizados para dois braços: em um deles, a antibioticoterapia era descontinuada guiada por procalcitonina e, no outro, por proteína C ativada. Não houve diferença na duração da antibioticoterapia no primeiro episódio de infecção. A taxa de adesão às intervenções do estudo foi elevada. Embora o número de pacientes analisados seja pequeno, os achados são interessantes, haja vista a diferença de custo entre os dois exames. A proteína C reativa deveria ser alvo de novos estudos, com casuística ampliada e poder suficiente para estabelecer, de maneira mais adequada, seu papel na sepse.

PONTOS CHAVES

- As evidências para a utilização de biomarcadores para o diagnóstico de sepse são restritas.
- A procalcitonina pode auxiliar na redução do tempo de antibióticos.
- Em relação à procalcitonina, não há dados robustos de custo efetividade.
- A PCR tem menor custo e maior disponibilidade que a PCT, entretanto as evidências para sua utilização são mais restritas, sendo necessário mais estudos.



BIBLIOGRAFIA

1. Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;375(9713):463-474.
2. Chu DC, Mehta AB, Walkey AJ. Practice Patterns and Outcomes Associated With Procalcitonin Use in Critically Ill Patients With Sepsis. *Clin Infect Dis*. 2017;64(11):1509-1515.
3. de Jong E, van Oers JA, Beishuizen A, et al. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(7):819-827.
4. Huang DT, Yealy DM, Filbin MR, et al. Procalcitonin-Guided Use of Antibiotics for Lower Respiratory Tract Infection. *N Engl J Med*. 2018;379(3):236-249.
5. Lisboa T, Salluh J, Pova P. Do we need new trials of procalcitonin-guided antibiotic therapy? *Crit Care*. 2018;22(1):17.

6. Marshall JC, Reinhart K, International Sepsis F. Biomarkers of sepsis. *Crit Care Med.* 2009;37(7):2290-2298.
7. Oliveira CF, Botoni FA, Oliveira CR, et al. Procalcitonin versus C-reactive protein for guiding antibiotic therapy in sepsis: a randomized trial. *Crit Care Med.* 2013;41(10):2336-2343.
8. Povoia P, Salluh JI. Biomarker-guided antibiotic therapy in adult critically ill patients: a critical review. *Ann Intensive Care.* 2012;2(1):32.
9. Schuetz P, Wirz Y, Sager R, et al. Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on mortality in acute respiratory infections: a patient level meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(1):95-107.
10. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Crit Care Med.* 2017;45(3):486-552.

Recomendações nas Infecções no Paciente Grave: Uso de Antimicrobianos



OBJETIVOS

- Revisar as recomendações da terapia antimicrobiana para os pacientes com sepse.
- Discutir sobre a terapia antimicrobiana para as síndromes clínicas e grupos de patógenos mais relevantes.

ASPECTOS GERAIS

A terapia antimicrobiana constitui o principal pilar no tratamento da sepse. Assim, os princípios gerais para sua utilização devem ser de amplo conhecimento para todos os responsáveis pelo primeiro atendimento a estes pacientes, bem como para os responsáveis pela continuidade do atendimento. Princípios gerais de tratamento podem ser encontrados nas recomendações da Campanha de Sobrevivência a Sepse (SSC).

A SSC recomenda a administração de antibióticos endovenosos, de largo espectro, assim que possível e dentro de uma hora do reconhecimento da sepse (recomendação forte). Idealmente, devem ser colhidas culturas antes da administração, desde que isso não atrase o início dos antimicrobianos (recomendação forte). Deve ser dada preferência para antimicrobianos que possam ser administrados em *bolus*; um bom exemplo são os betalactâmicos. Recomenda-se também que sejam considerados os princípios de farmacocinética e farmacodinâmica, tratados em capítulo específico. Embora as evidências para os benefícios da administração rápida de antimicrobianos sejam mais contundentes nos pacientes mais graves, com choque, existem vários estudos observacionais mostrando que mesmo em pacientes sem choque a administração na primeira hora associa-se a melhor desfecho. Recentemente, Seymour e colaboradores publicaram a casuística do estado de Nova York e mostraram claramente o benefício da administração dentro da primeira hora. Muitas críticas têm sido feitas a essa recomendação, sugerindo que a premência de administrar antimicrobianos leva ao uso excessivo, com pacientes que parecem infectados recebendo medicação sem a necessária avaliação

da real presença de foco infeccioso. Isso se torna ainda mais grave em locais onde a aderência aos pacotes de tratamento é mandatória e está associada a valores de reembolso, como nos Estados Unidos. Sabe-se que o uso excessivo de antimicrobianos está associado a diversos efeitos potencialmente nocivos ao ambiente e ao indivíduo. Pode haver aumento dos índices de resistência bacteriana na instituição e aumento de custos. Em termos do indivíduo, os efeitos colaterais dos medicamentos são apenas uma parte do problema, haja vista que a modificação da microbiota e o aumento da incidência de infecção por *Clostridium difficile* são riscos potenciais. Entretanto, políticas adequadas de *stewardship* e descalonamento agressivo, e suspensão nos casos onde se afasta a presença de infecção, podem de modo eficaz controlar o potencial uso excessivo. Dentro dessa linha, a SSC também recomenda a não utilização de antimicrobianos profiláticos em pacientes com estados inflamatórios de origem não infecciosa, como pancreatite grave ou queimaduras.

A terapia antimicrobiana inicial empírica deve ser realizada com um ou mais antibióticos com espectro para os patógenos supostamente causadores da doença infecciosa, incluindo não só bactérias, mas também fungos e vírus. A terapia empírica de amplo espectro deve ser utilizada nos pacientes com sepse ou choque séptico, com o objetivo de oferecer melhor cobertura antimicrobiana precoce para o paciente. Na escolha da terapia de amplo espectro, deve-se considerar os seguintes critérios: o foco primário da infecção, o potencial patógeno associado, a suscetibilidade dos patógenos conforme o local de aquisição da infecção (hospital ou comunidade), infecções prévias e uso recente de antimicrobianos. Outros fatores que podem

influenciar na escolha e doses do antibiótico incluem susceptibilidade específica do paciente (ex.: presença de imunodeficiências), toxicidade específica das drogas (ex.: risco de nefrotoxicidade) e presença de disfunção orgânica (ex.: alteração do *clearance* do antibiótico).

A adequada terapia antimicrobiana realizada precocemente diminui mortalidade em pacientes com sepse e choque séptico, além de associar-se a menores custos e redução de reinternação hospitalar. Terapia inadequada é mais frequente em pacientes infectados por germes resistentes. Em um cenário de aumento da resistência, eventualmente, o esquema terapêutico empírico deve incluir mais de uma droga para maximizar as possibilidades de cobertura antimicrobiana adequada. Dentro desse cenário, são dadas as recomendações mais atuais para o tratamento de infecções graves em pacientes com fatores de risco para germes multirresistentes. O uso de monoterapia deve estar reservado para situações em que dados da microbiota local permitam a prescrição de uma droga única com uma probabilidade muito alta de cobertura empírica adequada, o que parece cada vez mais longe da realidade. Portanto, deve-se diferenciar a terapia combinada com intuito sinérgico da terapia combinada apenas aditiva em que há necessidade de múltiplas drogas para garantir cobertura. Uma vez identificado o patógeno responsável pela infecção, o tratamento antimicrobiano deve ser direcionado considerando-se a melhor opção para o foco definido, e a sensibilidade do agente detectado em antibiograma e teste de concentração inibitória mínima (MIC) do antibiótico, as características do paciente e do fármaco e a minimização do risco de indução de resistência. Embora haja controvérsias, a SSC também recomenda que se avalie o descalonamento da terapia empírica combinada mesmo com as culturas negativas, se houver melhora clínica significativa, considerando-se eventualmente a baixa probabilidade de alguns agentes estarem envolvidos.

Também alvo de controvérsia, a SSC recomenda o uso de terapia empírica combinada para pacientes com choque séptico e não para aqueles sem choque, aqui significando utilizar mais de uma droga com conhecida ação para um patógeno potencialmente envolvido. O racional dessa recomendação seria prover redução mais rápida da carga bacteriana nos pacientes mais graves e, com isso, reduzir o potencial gerador de resposta inflamatória. Em uma tentativa de minimizar o uso excessivo de antimicrobianos decorrente da recomendação para terapia combinada nos pacientes com choque, a SSC também enfatiza a necessidade de descalonamento. Como o racional para a terapia combinada seria a redução da carga bacteriana no início da infecção, recomenda-se que, assim que haja sinais de compensação clínica, um dos antimicrobianos seja suspenso, tanto no caso de infecções em que o agente foi isolado como naquelas em que as culturas foram negativas. A recomendação baseia-se em alguns estudos e em

uma revisão sistemática que apontou menor letalidade. Entretanto, os estudos incluídos nessa revisão tinham grande heterogeneidade, dificultando a interpretação adequada dos resultados. A *Infectious Disease Society of America* (IDSA) publicou recentemente documento com argumentos fortes contra essa recomendação. Assim, permanece controverso. Entendemos que, em alguns cenários específicos, onde a incidência de germes multirresistentes pode ser elevada e, dada a gravidade do paciente, pode ser justificável a introdução de terapia combinada empírica visando um mesmo agente. Exemplo seria a cobertura empírica em casos de pneumonia associada a ventilação mecânica em unidades com elevada incidência de *Klebsiella sp* resistente a carbapenêmicos. Em pacientes graves, seria aceitável, ou mesmo recomendável, na opinião de alguns especialistas, a introdução empírica de regime contendo polimixina e carbapenêmicos, associados à vancomicina para cobertura de Gram-positivos.

Em relação à duração da terapia antimicrobiana, a recomendação é utilizar, de uma maneira geral, terapia por 7 a 10 dias. Logicamente, tempos mais prolongados podem ser necessários para pacientes com resposta clínica protraída, aqueles com imunodeficiência, foco não controlado, bacteremia por *Staphylococcus aureus* e infecções por fungos ou vírus. Mesmo alguns germes multirresistentes podem necessitar cursos mais prolongados. Embora alguns estudos mostrem que é seguro a redução do tempo de tratamento, a qualidade dos mesmos é limitada. Assim, deve-se ter cuidado com a adoção de tempos muito curtos na ausência de boa resposta clínica. Por outro lado, infecções como as do trato urinário e intra-abdominais, com foco controlado e boa evolução clínica, podem ser tratadas por tempo ainda mais reduzido, como 5 dias.

No restante deste capítulo, abordaremos o processo de escolha do antimicrobiano nas síndromes clínicas e principais grupos de patógenos e descreveremos as principais opções terapêuticas.

ABORDAGEM SINDRÔMICA

Infecções respiratórias

A pneumonia adquirida na comunidade (PAC) e sua forma mais grave de apresentação, a PAC grave (PACG), constitui-se na principal causa de morte secundária a infecção no nosso meio. Estima-se que 10-20% dos episódios de PAC vão necessitar de cuidados intensivos, dos quais metade evoluirá com choque circulatório e quase 4/5 necessitarão suporte ventilatório por insuficiência respiratória. A mortalidade, a despeito da disponibilidade de antimicrobianos, permanece inaceitavelmente elevada, podendo chegar a mais de 50% em algumas séries. Dada a baixa taxa de identificação microbiológica, o tratamento dos episódios de pneumonia comunitária grave costuma ser empírico. É

importante que haja conhecimento da flora microbiana local para que as recomendações internacionais possam ser adaptadas à realidade local. Algumas das opções terapêuticas recomendadas estão descritas no **Quadro 9.1**.

Quadro 9.1: Antibioticoterapia recomendada para pneumonia comunitária grave

<p>Betalactâmico (cefotaxima, ceftriaxone ou ampicilina/sulbactam) + azitromicina ou fluoroquinolona respiratória.</p>
<p>Se alergia a penicilina: fluoroquinolona respiratória + aztreonam.</p>
<p>Se <i>Pseudomonas</i> é uma preocupação: Um agente antipseudomonas (piperacilina/tazobactam, cefepime, imipenem ou meropenem) + ciprofloxacina ou levofloxacina (750 mg) ou Betalactâmico + aminoglicosídeo e azitromicina ou Betalactâmico + aminoglicosídeo e fluoroquinolona</p>
<p>Se CA-MRSA for considerado: adicione vancomicina ou linezolida/clindamicina (efeito antitoxina)</p>

CA-MRSA – *community – acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus*

Algumas particularidades devem ser consideradas: considerar cobertura de *Pseudomonas aeruginosa* em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) ou doença pulmonar estrutural. Em pacientes com HIV/SIDA, a cobertura empírica com sulfametoxazol/trimetoprim permanece importante, dada a alta prevalência de *Pneumocystis jirovecii* nessa população. Em pacientes com suspeita de infecção por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina adquirida na comunidade (CA-MRSA), a cobertura com clindamicina ou linezolida parece interessante pelo efeito antitoxina de Panton-Valentine (PVL), que parece estar associada à maior virulência e patogenicidade das cepas. Além disso, em pacientes vindos da comunidade, porém, com infecção associada a cuidados de saúde e fatores de risco para resistência, a cobertura de Gram-negativos com altas taxas de resistência bacteriana deve ser uma preocupação, independente da presença de ventilação mecânica.

Já na pneumonia nosocomial, as decisões terapêuticas devem seguir os dados da flora microbiana local. Diversos estudos já demonstraram a

diversidade de etiologia quando comparados diferentes centros e a incapacidade de diretrizes externas de melhorar desfecho clínico. Além disso, dados do exame direto das secreções (Gram) podem colaborar na decisão a respeito da cobertura antimicrobiana. Na ausência dos fatores de risco para resistência bacteriana, o tratamento pode incluir opções de espectro menos amplo, pensando em patógenos com menor potencial de resistência bacteriana como *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ou *Staphylococcus aureus* sensível a meticilina (MSSA). Drogas como ampicilina-sulbactam, cefuroxima, oxacilina ou mesmo levofloxacina podem ser utilizadas variando em função de dados da microbiologia local e de políticas de uso de antimicrobianos específicas de cada centro.

Na presença de fatores de risco para resistência, a cobertura deve ser ampliada para patógenos com maior potencial para resistência bacteriana, como *Pseudomonas aeruginosa*, Enterobacteriaceae (incluindo produtores de betalactamases de espectro ampliado), MRSA e *Acinetobacter spp.*, por exemplo. O esquema deverá então incluir drogas como cefepime, piperacilina-tazobactam, carbapenêmicos, vancomicina e aminoglicosídeos, com combinações destes agentes em função dos padrões locais de resistência. A exposição aos antimicrobianos e, conseqüentemente, seu uso inadequado, constitui-se no principal fator associado ao risco de desenvolvimento de resistência.

Em pacientes de menor gravidade, ou seja, sem disfunção orgânica associada à infecção e sem fatores de risco para germes multirresistentes (MRSA ou *Acinetobacter/Pseudomonas*), o esquema empírico pode incluir um betalactâmico com inibidor de betalactamases, uma cefalosporina de 3ª geração ou uma fluoroquinolona respiratória, levofloxacina ou moxifloxacina.

No paciente com fatores de risco, temos diversas opções, entretanto o fator fundamental deve ser o perfil de resistência da instituição em questão. Como política geral, se poderia sugerir o uso de cefalosporinas de 4ª geração associada a aminoglicosídeo ou fluoroquinolona, ou um betalactâmico antipseudomona associado a aminoglicosídeo ou fluoroquinolona ou um carbapenêmico. Na presença de indicação de tratamento para *Acinetobacter*, considerar o uso de polimixina B, em função do perfil de resistência local.

Já em pacientes com sepse/choque séptico, como já pontuado, a cobertura deve ser ampla. Assim, em princípio, os pacientes devem receber empiricamente cobertura para MRSA (com vancomicina ou linezolida), exceto em ambientes com baixa prevalência (< 10%) de MRSA, ou quando a coloração de Gram não mostrar evidencia de Gram-positivos. Vale ressaltar a necessidade de coleta adequada, ou seja, antes do início da antibioticoterapia, tanto de hemoculturas como de espécimes respiratórios para que seja possível o descolnamento o mais precoce possível.

Infecções intra-abdominais

O princípio mais importante no tratamento das infecções intra-abdominais é o controle do foco. As peritonites primárias (peritonite bacteriana espontânea) têm um manejo particular, que envolve o uso de cefalosporinas de terceira/quarta geração ou betalactâmico com inibidor de betalactamase, de acordo com perfil microbiológico local. Nas peritonites secundárias/terciárias, o atraso no controle do foco está associado com piores desfechos no paciente com sepse e choque séptico. Neste cenário, a terapia antimicrobiana acaba sendo uma terapia adjuvante. A escolha da melhor opção terapêutica depende da gravidade do paciente, da lesão suspeita ou documentada e da presença de fatores de risco para patógenos resistentes. Não existe superioridade de um esquema terapêutico sobre outro, havendo múltiplos esquemas terapêuticos possíveis neste cenário.

Em pacientes com infecções não complicadas adquiridas na comunidade com controle do foco, as opções incluem o uso de monoterapia com betalactâmicos com inibidores de betalactamase (amoxicilina + clavulanato, ampicilina + sulbactam), ertapenem, tigeciclina ou fluoroquinolona ou cefalosporinas de 2ª e 3ª geração (ceftriaxone, cefuroxima, cefazolina, cefotaxima) associadas a anaerobicida como metronidazol ou clindamicina.

Pacientes com alto risco de patógenos resistentes devem receber piperacilina + tazobactam ou carbapenêmico na terapia empírica, buscando cobrir Gram-negativos e anaeróbios. Eventualmente, associação com aminoglicosídeo pode ser necessária para garantir uma cobertura empírica mais ampla. Se houver necessidade de cobrir *Enterococcus* ou MRSA, vancomicina pode ser utilizada. Em unidades com alta prevalência de *Enterococcus* resistente à vancomicina (VRE), linezolidina ou daptomicina são alternativas terapêuticas para cobrir Gram-positivos.

A cobertura empírica de *Candida sp* em infecção intra-abdominal é controversa, ficando mais restrita a pacientes com múltiplos fatores de risco (múltiplas cirurgias abdominais, acesso venoso central, uso prévio de antimicrobianos, uso de nutrição parenteral), com decisão individualizada. Para a cobertura antifúngica, o uso de fluconazol ainda é possível, mas depende do perfil microbiológico do centro. Em centros com crescente prevalência de *Candida* não-albicans, o uso empírico de equinocandinas está recomendado. Ainda, o uso de anfotericina B permanece uma alternativa terapêutica, embora com perfil de efeitos adversos mais desfavorável.

Infecções de trato urinário

A cobertura de patógenos urinários vindos da comunidade classicamente envolvia o uso de betalactâmicos com baixos níveis de resistência e altas taxas de resposta. Entretanto, nos últimos anos, um

aumento na prevalência de Gram-negativos produtores de betalactamases de espectro estendido e o uso excessivo de fluoroquinolonas em ambiente ambulatorial tem aumentado o desafio da escolha terapêutica empírica nestes pacientes. Em episódio de ITU complicada nosocomial, o conhecimento do perfil microbiológico local é fundamental para orientar o tratamento, que pode eventualmente requerer o uso de antimicrobianos de amplo espectro como piperacilina-tazobactam, carbapenêmicos ou até colistimetato (polimixina E) para cobrir *Enterobacteriaceae* multirresistentes. Alternativas como fosfomicina têm sido necessárias em alguns casos específicos, em que *Enterobacteriaceae* isoladas na urina apresentam resistência a todos os antimicrobianos testados.

Meningites

O manejo antimicrobiano dos pacientes com meningite vindos da comunidade envolvia cobertura de patógenos específicos como *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* e *H. influenzae*. Felizmente, os níveis de resistência destes patógenos permanecem baixos em nosso meio, o que permite o uso de ceftriaxone ou cefepima (eventualmente associado com vancomicina) como tratamento empírico adequado para estes pacientes. Em pacientes com ventriculite nosocomial, o perfil microbiológico do centro deve ser considerado. Com mais frequência, tem-se isolado patógenos como MRSA, *Acinetobacter spp* e *Enterobacteriaceae* multirresistentes em pacientes com ventriculite. Nestes casos, o uso de esquemas de amplo espectro envolvendo ceftazidima, carbapenêmicos, aminoglicosídeos, polimixina e, eventualmente, a infusão intratecal de antibiótico, pode ser necessário.

PATÓGENOS ESPECÍFICOS

Gram-positivos

Staphylococcus aureus resistente a metilina (MRSA)/ *Enterococcus* resistente à vancomicina (VRE)

O tratamento de infecções por Gram-positivos resistentes, como MRSA e VRE, ganhou uma série de alternativas terapêuticas nos últimos anos. Para o manejo de infecções graves por MRSA, a recomendação primária ainda é o uso de vancomicina. A vancomicina é ativa contra estreptococos, enterococcus, estafilococos – incluindo os resistentes à oxacilina–, *Listeria monocytogenes*, *Clostridium difficile* e *C. perfringens*. Não atua sobre bacilos Gram-negativos, micobactérias, fungos e anaeróbios Gram-negativos. Pode ser sinérgica com a rifampicina e aminoglicosídeos no tratamento de infecções por estafilococos, enterococcus e estreptococos. É uma alternativa aos betalactâmicos, em pacientes

alérgicos a esses antibióticos, em infecções graves por *S. aureus*, estreptococos e *Enterococcus*, como endocardites. É a escolha no tratamento de infecções por *S. aureus* ou *Staphylococcus* coagulase negativos, resistentes à oxacilina, como infecções em próteses (válvulas cardíacas, enxertos vasculares e shunts neurocirúrgicos ou de hemodiálise), endocardites, meningites pós neurocirurgias e peritonite pós-diálise peritoneal, infecções de corrente sanguínea relacionada a cateter, pneumonia hospitalar, assim como para o tratamento empírico de pacientes neutropênicos febris.

Os eventos adversos mais comuns são: febre, calafrios, flebites associadas ao período de infusão, nefrotoxicidade e síndrome do “homem vermelho” associada à velocidade de infusão, devendo-se diluir a droga e infundir mais lentamente. Uma das vantagens da vancomicina é a possibilidade de monitorização dos níveis séricos da droga, permitindo o ajuste da dose em função dos níveis verificados. O nível de vale recomendado é entre 15-20 mg/L, embora em infecções pulmonares possa chegar a 25 mg/L para melhorar a penetração tecidual. Além disso, isso permite a detecção de risco de falha terapêutica, quando não se obtém os níveis terapêuticos desejados ou risco de toxicidade, quando os níveis superam aqueles recomendados. O alto risco de nefrotoxicidade ou a falha em obter níveis séricos adequados faz com que alternativas como linezolida (principalmente em pneumonia nosocomial) e daptomicina (infecções de corrente sanguínea) sejam alternativas ao seu uso em pacientes com MRSA. A daptomicina não deve ser utilizada em pacientes com suspeita de pneumonia, pois é inativada pelo surfactante pulmonar, não sendo uma alternativa terapêutica nesta síndrome clínica. Além disso, em pacientes com MRSA e MIC para vancomicina superior a 1,0, o aumento de risco de falha terapêutica justificaria a opção por outra droga, embora o fenômeno de *MIC creep* tenha impacto clínico incerto, com resultados conflitantes na literatura.

Nos pacientes com VRE, a resistência à vancomicina faz com que linezolida e daptomicina sejam as alternativas mais viáveis para o tratamento destes pacientes.

Gram-negativos

Produtores de Amp-C

Citrobacter, *Enterobacter*, *Serratia*, *Providencia*, *Morganella* e *Aeromonas* são patógenos com especial importância na decisão terapêutica pela possibilidade de expressarem Amp-C, mecanismo de resistência que impede o uso de diversos betalactâmicos (cefalosporinas de 1ª, 2ª e 3ª geração e aminopenicilinas), deixando como alternativa terapêutica, entre os betalactâmicos, apenas as cefalosporinas de 4ª geração (cefepima) ou carbapenêmicos. O uso mais intenso de polimixina, nos últimos anos, em virtude da crescente resistência de *Enterobacteriaceae*, tem feito aumentar, por seleção, as

prevalências de *Serratia* e *Providencia* em ambientes de cuidados intensivos, tornando o reconhecimento deste grupo de patógenos mais relevante na prática clínica, bem como suas implicações para escolha terapêutica.

Produtores de betalactamases de espectro estendido (BLEE)

O desenvolvimento de betalactamases por parte dos patógenos acompanha o desenvolvimento de antimicrobianos betalactâmicos ao longo da história. Sua descrição tem uma relação temporal com o aumento no uso de cefalosporinas de 3ª geração nos anos 80. São codificadas e transmitidas via plasmídeo e são mais comuns em Enterobactérias como *Klebsiella pneumoniae* e *Escherichia coli*. Hidrolizam penicilinas, aztreonam e as cefalosporinas, embora sejam inativas contra os carbapenêmicos. O aumento da sua prevalência no ambiente hospitalar está associado a um incremento na necessidade de se usar carbapenêmicos na terapêutica empírica, uma vez que, embora sensíveis *in vitro*, eventualmente, a betalactâmicos com inibidor de betalactamase, a resposta *in vivo* é inferior aos carbapenêmicos e há risco elevado de desenvolvimento de resistência durante o tratamento. Fluoroquinolonas, aminoglicosídeos ou tigeciclina podem ser alternativas em pacientes selecionados, em função do foco e do perfil microbiológico do isolado.

Produtores de carbapenemase

A resistência a carbapenêmicos representa o maior problema atual no manejo antimicrobiano do paciente crítico. Trata-se de um grande desafio terapêutico, pois a escolha se torna restrita e os desfechos associados a estas infecções bastante ruins. A resistência a carbapenêmicos pode se dar por perda de porinas ou por aumento da expressão de bombas de efluxo, no entanto o principal mecanismo, pela sua prevalência e pelo risco de transmissibilidade via plasmídeos, são as carbapenemases. As carbapenemases mais comuns em nosso meio são a KPC, NDM e grupo OXA. As carbapenemases hidrolisam todos os betalactâmicos atualmente disponíveis. Em pacientes com infecções graves por patógenos que expressam essas carbapenemases, as opções terapêuticas restringem-se a polimixinas, tigeciclina e aminoglicosídeos. O tratamento para este tipo de infecção costuma ser combinado, com combinações que podem incluir polimixina + carbapenêmico, polimixina + aminoglicosídeo, ou mesmo 3 drogas ao mesmo tempo, com acréscimo de tigeciclina, ou eventualmente até dois carbapenêmicos ao mesmo tempo, combinando ertapenem com outro carbapenêmico, dada a maior afinidade da carbapenemase KPC pelo ertapenem, buscando com isso saturar a ação da carbapenemase. Este esquema pode ter maior utilidade em cenários de MICs relativamente baixos para carbapenêmicos ou em cenário de resistência a polimixinas. Não parece haver

superioridade na comparação de qualquer destes esquemas sobre outro. Mais recentemente, cefalosporinas associadas a avibactam, um novo inibidor de betalactamase com efeito sobre a carbapenemase do tipo KPC, foram lançadas no mercado com bom potencial para ser uma alternativa terapêutica para o tratamento destes pacientes. No entanto, a cobertura de carbapenemas do tipo NDM, por exemplo, continua insuficiente.

Acinetobacter

O aumento da resistência do *Acinetobacter* nos últimos anos tem limitado as opções terapêuticas para este patógeno. Ampicilina-subactam permanece ativa contra algumas cepas. No entanto, a imensa maioria dos casos requer o uso de carbapenêmicos para o adequado tratamento. No caso de resistência a carbapenêmico, o uso de polimixinas (B ou E) parece a única alternativa terapêutica. Em países onde há disponibilidade, o uso de fosfomicina EV pode ser uma alternativa adequada. Apesar da sensibilidade *in vitro*, o uso de tigeciclina em monoterapia parece associado a resultados subótimos, especialmente em pacientes criticamente doentes. Recente ensaio clínico randomizado comparou o uso de colistimetato em monoterapia *versus* a terapia combinada colistimetato + carbapenêmico em *Acinetobacter* multirresistente e não mostrou benefício do uso de terapia combinada para o manejo de infecções graves causadas por este patógeno.

FUNGOS

Candida

A cobertura das infecções fúngicas por *Candida*, especialmente das candidemias, passou por mudanças recentes. A mudança epidemiológica, com aumento crescente na prevalência de *Candida não-albicans* em comparação com *C. albicans* e a implicação microbiológica desta mudança, que envolve um aumento importante na resistência aos azoles – especialmente fluconazol, previamente droga de escolha pra boa parte das infecções graves – e, conseqüente, necessidade

de utilizar drogas de espectro mais amplo, modificou boa parte das recomendações no sentido de priorizar o uso de equinocandinas (caspofungina, micafungina e anidulafungina) como drogas de primeira escolha no tratamento de candidíase invasiva e candidemia em pacientes sépticos. Além disso, um potencial benefício associado a ação no biofilme fúngico e o perfil de toxicidade mais favorável em comparação com a anfotericina contribuíram para o estabelecimento das equinocandinas como primeira escolha no tratamento das infecções por *Candida* em pacientes com infecções graves. Importante mencionar a necessidade de retirada dos acessos vasculares como parte importante do tratamento dos pacientes com candidemia, a necessidade de avaliação de fundo de olho e exclusão da presença de endocardite fúngica – pelas implicações terapêuticas-, além da necessidade de tratamento prolongado, que deve se estender por 14 dias após resultado da primeira hemocultura negativa para fungos.

PONTOS CHAVES

- A SSC recomenda a administração de antibióticos endovenosos, de largo espectro, assim que possível e dentro de uma hora do reconhecimento da sepse (recomendação forte).
- A terapia antimicrobiana inicial empírica deve ser realizada com um ou mais antibióticos com espectro para os patógenos supostamente causadores da doença infecciosa, incluindo não só bactérias, mas também fungos e vírus.
- A escolha da terapia de amplo espectro deve considerar o foco primário da infecção, o potencial patógeno associado, a suscetibilidade dos patógenos conforme o local de aquisição da infecção (hospital ou comunidade), infecções prévias e uso recente de antimicrobianos.
- Particularidades associadas a diferentes focos infecciosos e patógenos específicos devem ser consideradas na abordagem terapêutica do paciente séptico.



BIBLIOGRAFIA

1. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, Kumar A, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017 Mar;43(3):304-377. doi: 10.1007/s00134-017-4683-6. Epub 2017 Jan 18.
2. Timsit JF, Rupp M, Bouza E, Chopra V, Kärpänen T, Laupland K, et al. A state of the art review on optimal practices to prevent, recognize, and manage complications associated with intravascular devices in the critically ill. *Intensive Care Med.* 2018 May 12. doi: 10.1007/s00134-018-5212-y. [Epub ahead of print].

3. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis*. 2016 Sep 1;63(5):e61-e111. doi: 10.1093/cid/ciw353. Epub 2016 Jul 14.
4. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016 Feb 15;62(4):e1-50. doi: 10.1093/cid/civ933. Epub 2015 Dec 16.
5. Porreca AM, Sullivan KV, Gallagher JC. The Epidemiology, Evolution, and Treatment of KPC-Producing Organisms. *Curr Infect Dis Rep*. 2018 May 5;20(6):13. doi: 10.1007/s11908-018-0617-x.
6. Rodríguez-Baño J, Gutiérrez-Gutiérrez B, Machuca I, Pascual A. Treatment of Infections Caused by Extended-Spectrum-Beta-Lactamase, Amp-C, and Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae. *Clin Microbiol Rev*. 2018 Feb 14;31(2). pii: e00079-17. doi: 10.1128/CMR.00079-17. Print 2018 Apr.
7. Jacobs DM, Safir MC, Huang D, Minhaj F, Parker A, Rao GG. Triple combination antibiotic therapy for carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: a systematic review. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2017 Nov 25;16(1):76. doi: 10.1186/s12941-017-0249-2.
8. Chibabhai V, Nana T, Bosman N, Thomas T, Lowman W. Were all carbapenemases created equal? Treatment of NDM-producing extensively drug-resistant Enterobacteriaceae: a case report and literature review. *Infection*. 2018 Feb;46(1):1-13. doi: 10.1007/s15010-017-1070-8. Epub 2017 Sep 15.
9. Wright H, Bonomo RA, Paterson DL. New agents for the treatment of infections with Gram-negative bacteria: restoring the miracle or false dawn? *Clin Microbiol Infect*. 2017 Oct;23(10):704-712. doi: 10.1016/j.cmi.2017.09.001. Epub 2017 Sep 8.
10. Bassetti M, Giacobbe DR, Giamarellou H, Viscoli C, Daikos GL, Dimopoulos G, et al. Critically Ill Patients Study Group of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Disease (ESCMID); Hellenic Society of Chemotherapy (HSC) and Società Italiana di Terapia Antinfettiva (SITA). Management of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* infections. *Clin Microbiol Infect*. 2018 Feb;24(2):133-144. doi: 10.1016/j.cmi.2017.08.030. Epub 2017 Sep 9.
11. Paul M, Daikos GL, Durante-Mangoni E, Yahav D, Carmeli Y, Benattar YD, et al. Colistin alone versus colistin plus meropenem for treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2018 Apr;18(4):391-400. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30099-9. Epub 2018 Feb 16.
12. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, et al. Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis*. 2011 Feb 1;52(3):e18-55. doi: 10.1093/cid/ciq146. Epub 2011 Jan 4. Erratum in: *Clin Infect Dis*. 2011 Aug 1;53(3):319.
13. Barbier F, Lisboa T, Nseir S. Understanding why resistant bacteria are associated with higher mortality in ICU patients. *Intensive Care Med*. 2016 Dec;42(12):2066-2069. doi: 10.1007/s00134-015-4138-x. Epub 2015 Nov 12.
14. Rello J, Lisboa T, Koulenti D. Respiratory infections in patients undergoing mechanical ventilation. *Lancet Respir Med*. 2014 Sep;2(9):764-74. doi: 10.1016/S2213-2600(14)70171-7. Epub 2014 Aug 20.
15. Montravers P, Blot S, Dimopoulos G, Eckmann C, Eggimann P, Guirao X, et al. Therapeutic management of peritonitis: a comprehensive guide for intensivists. *Intensive Care Med*. 2016 Aug;42(8):1234-47. doi: 10.1007/s00134-016-4307-6. Epub 2016 Mar 16.

Escolha e Otimização de Antimicrobianos



OBJETIVOS

- Discutir a importância da antibioticoterapia empírica adequada e como otimizá-la
- Discutir critérios para escolha adequada do tratamento antimicrobiano
- Discutir conceitos de farmacocinética e farmacodinâmica e seu impacto na decisão terapêutica

TERAPIA ADEQUADA, APROPRIADA E OTIMIZADA

Classicamente, a sensibilidade *in vitro* do agente etiológico era considerada a referência na avaliação da eficácia antibiótica no tratamento de infecções graves, definindo o tratamento apropriado. Entretanto, esse conceito, ainda que importante, mostrou-se insuficiente para obter uma terapêutica otimizada, com desfechos clínicos favoráveis. Recentemente, propôs-se uma definição mais ampla de terapêutica antimicrobiana adequada, em que a sensibilidade *in vitro*, juntamente com a dose administrada no intervalo apropriado com monitorização dos níveis e da resposta clínica, é levada em consideração. Um avanço nessa classificação da antibioticoterapia em apropriada e adequada incluiu o conceito de terapia otimizada, definindo-se como tratamento apropriado aquele que leva em consideração a administração precoce de uma droga efetiva *in vitro*; enquanto o tratamento adequado leva em conta aspectos físico-químicos da droga, tais como solubilidade e concentração/penetração tecidual; e, por fim, uma terapia otimizada inclui estratégias que utilizam as características de farmacocinética/farmacodinâmica das drogas para buscar melhores desfechos clínicos.

O conceito de terapia adequada inclui características do fármaco e da infecção que permitem que as concentrações de antibiótico no sítio da infecção sejam as adequadas para o patógeno cuja sensibilidade *in vitro* foi confirmada. Dentro desse conceito, a quantidade de droga (dose) que poderá atingir o sítio de infecção irá se correlacionar com seu efeito farmacológico. Por exemplo, para atingir as concentrações necessárias

no pulmão, sistema nervoso central ou medula, algumas características das drogas, assim como da presença de barreiras fisiológicas nesses tecidos, devem ser consideradas. Essas barreiras podem afetar a distribuição e penetração do antibiótico no tecido-alvo e, com isso, sua concentração é afetada.

Portanto, é fundamental levar em consideração as características da droga e da infecção, além da sensibilidade *in vitro* do patógeno, na avaliação da adequação de uma terapêutica antimicrobiana. Com isso, a melhora nos resultados clínicos e a minimização dos riscos e da emergência de resistência bacteriana virão, fundamentalmente, de estratégias de uso mais adequado e otimizado das drogas disponíveis nesse momento. O grande desafio está em desenhar políticas de uso racional de antimicrobianos, não só em relação à indicação de uso, mas principalmente no que diz respeito ao uso otimizado, maximizando os efeitos com o objetivo de obter efetividade clínica e considerando minimizar a exposição, com o objetivo de diminuir o impacto ecológico. Com relação aos patógenos potencialmente resistentes, especialmente gram-negativos, estratégias que promovem heterogeneidade de prescrição parecem ter um efeito na redução da emergência de resistência.

FATORES RELEVANTES NA ESCOLHA DO ESQUEMA TERAPÊUTICO EMPÍRICO

Exposição prévia a antibióticos

A administração de antibióticos possui importante efeito na flora microbiana do ambiente e do paciente, podendo colaborar com a indução e emergência

de cepas resistentes. Demonstrou-se o efeito do uso prévio de antibióticos na etiologia da pneumonia nosocomial, resultando em maior prevalência de patógenos potencialmente multirresistentes como *Staphylococcus aureus* resistente a vancomicina (MRSA) e *Pseudomonas aeruginosa*, e piores desfechos naqueles pacientes que haviam recebido antibióticos durante a internação. Esse efeito é mais significativo quando antibióticos de amplo espectro são utilizados de maneira indiscriminada, com impacto na flora hospitalar e no paciente.

Duração da hospitalização e internação prévia

Hospitalização prolongada e internação prévia aumentam o risco de colonização por patógenos potencialmente multirresistentes. Pacientes vindos da comunidade com alta hospitalar recente apresentam maior risco de infecção por patógenos resistentes e passagem pela UTI nos últimos 180 dias é fator de risco independente para bacteremia por patógenos multirresistentes.

Presença de dispositivos invasivos

Intubação traqueal, cateteres intravasculares e sondagem vesical em pacientes criticamente doentes também aumentam o risco de infecções por patógenos potencialmente multirresistentes.

Microbiota local

O conhecimento da microbiota local é fundamental para a escolha do esquema antibiótico, aumentando a probabilidade de um tratamento apropriado. Diversos estudos demonstraram diferenças significativas na presença de patógenos e perfil de resistência entre diferentes centros e, inclusive, entre diferentes unidades em um mesmo centro.

Esses dados sugerem uma limitação importante para recomendações gerais ou diretrizes no que concerne ao tratamento antimicrobiano, principalmente para infecções nosocomiais. Ao invés disso, soluções locais, baseadas nos dados da instituição, são a melhor alternativa para aumentar a probabilidade de um tratamento apropriado.

PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS DOS ANTIMICROBIANOS

Os antibióticos exibem grandes diferenças em suas características físico-químicas. Essas características podem ser determinantes nos processos de distribuição e eliminação das drogas no paciente criticamente doente.

Os antibióticos são geralmente classificados de acordo com uma perspectiva química, em função de

sua afinidade com a água, dividindo-se em hidrofílicos ou lipofílicos (**Figura 10.1**).

Deve-se tomar conhecimento dessas características, pois a distribuição e eliminação dos antimicrobianos são amplamente afetadas por elas. Por exemplo, antimicrobianos hidrofílicos são dotados de um volume de distribuição que se relaciona com o volume extravascular com penetração importante em área com alta concentração de água, o que evidencia as limitações no paciente séptico, no qual o volume extravascular está comumente aumentado. Por outro lado, as drogas lipofílicas podem se dissolver através das membranas celulares dos lipídios e, dessa forma, atingem o compartimento intracelular com concentrações maiores. Isso resulta, ainda, em um aumento significativo no volume de distribuição aparente, em razão de um sequestro no tecido adiposo.

Farmacocinética

Farmacocinética é o estudo do resultado de uma dose de um fármaco na sua concentração plasmática e tecidual. Os principais parâmetros farmacocinéticos estão descritos a seguir:

- $C_{máx}$: pico de concentração após uma dose única;
- $t_{máx}$: tempo após a administração até atingir a $C_{máx}$;
- Volume de distribuição (Vd): volume aparente de fluido que contém a dose total administrada na mesma concentração que a plasmática;
- Clearance (CL): quantificação da eliminação irreversível do fármaco por metabolismo e/ou excreção;
- Meia-vida de eliminação ($t_{1/2}$): tempo necessário para que a concentração plasmática caia pela metade. A meia-vida é um parâmetro derivado do clearance e do volume de distribuição;
- Ligação proteica: medida a partir da ligação do fármaco às proteínas plasmáticas (principalmente albumina e α_1 -glicoproteína). Depende do equilíbrio entre a afinidade da

Hidrofílicos	Lipofílicos
Betalactâmicos	Fluoroquinolonas
Aminoglicosídeos	Macrolídeos
Glicopeptídeos	Lincosamidas
Linezolid	Tetraciclina e tigeciclina
Daptomicina	Daptomicina
Polimixinas	Rifampicina
	Metronidazol
	Azoles
	Equinocandinas

Figura 10.1: Classificação dos antibióticos conforme a solubilidade.

proteína, a concentração da droga e a concentração proteica;

- AUC_{0-24h} : Área total sob a curva concentração-tempo ao longo de 24 horas.

Farmacodinâmica e índices de PK-PD

Farmacodinâmica é o estudo da relação entre a concentração do fármaco e seu efeito farmacológico. O estudo da farmacodinâmica é, entretanto, de difícil realização, uma vez que as concentrações no sítio de infecção são difíceis de serem obtidas na maioria das vezes. Com base na relação entre a farmacocinética e a farmacodinâmica, encontra-se o estudo das características de PK/PD.

Os índices de PK/PD mais úteis para o entendimento do uso de antimicrobianos em doentes críticos são:

- $f_{T>CIM}$: tempo entre um intervalo de doses em que a concentração plasmática excede a concentração inibitória mínima (CIM) da bactéria;
- C_{max}/CIM : razão entre a concentração de pico e a CIM da bactéria;
- AUC_{0-24}/CIM : razão entre a área total sob a curva concentração-tempo ao longo de 24 horas e o CIM da bactéria.

Tomando as características de PK/PD como aliça, pode-se classificar os antibióticos didaticamente em duas categorias:

- Tempo-dependente: sua atividade depende do tempo em que as concentrações plasmáticas são mantidas acima da CIM bacteriana ($f_{T>CIM}$).
- Concentração-dependente: sua atividade se correlaciona com a magnitude do pico de concentração obtido e se mede pela C_{max}/CIM .

A **Figura 10.2** representa a curva concentração-tempo de uma droga administrada em bolus e descreve os parâmetros de PK-PD.

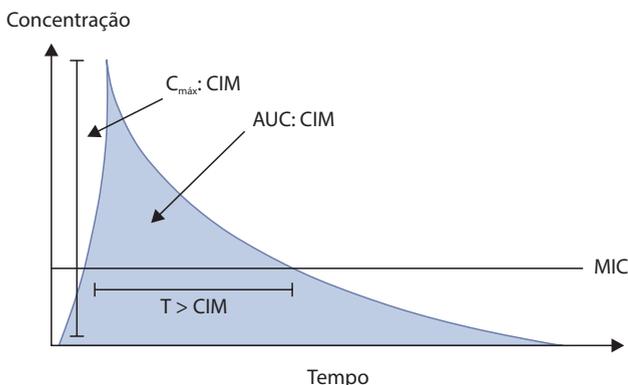


Figura 10.2: Características de PK-PD de uma droga administrada em bolus.

Existem ainda antimicrobianos cujo comportamento é misto, em que a concentração e o tempo são determinantes da capacidade bactericida, sendo sua atividade medida pela AUC_{0-24}/CIM . A vancomicina é um exemplo de antimicrobiano que exibe essas características em algumas circunstâncias, entretanto, do ponto de vista didático, faz sentido considerar as duas classes descritas acima. Além disso, é importante considerar as concentrações obtidas no sítio de infecção ou variações na concentração derivadas de alterações no volume de distribuição das drogas em função de condições clínicas, aumento do *clearance* (*hiperclearance*) de creatinina e *status* hiperdinâmico. Ainda, embora a preocupação primária seja a cura clínica, dados sugerem que alguns esquemas de administração, além da combinação de drogas, podem minimizar a emergência de resistência.

CENÁRIOS CLÍNICOS QUE AFETAM PK-PD DE ANTIMICROBIANOS

Pacientes críticos apresentam-se com sua homeostase alterada. Mudanças na função orgânica decorrentes da resposta inflamatória sistêmica derivada de um insulto infeccioso são amplamente reconhecidas em um ambiente de cuidados intensivos. A velocidade de evolução e a gravidade das diversas disfunções orgânicas relacionam-se diretamente aos desfechos nas UTI. Para entender como as alterações decorrentes das disfunções orgânicas podem afetar os aspectos de PK/PD, a seguir, serão discutidos alguns cenários clínicos em que isso se torna mais evidente (**Figura 10.3**).

Aspectos hemodinâmicos

Corrigida a hipovolemia relativa inicial, os pacientes tipicamente apresentam-se com um aumento significativo de débito cardíaco. Além disso, são características do quadro de desregulação da resposta inflamatória a vasodilatação e aumento de permeabilidade capilar, levando à perda de fluido e proteínas plasmáticas para o compartimento extravascular. O aumento de débito cardíaco pode resultar em um aumento do *clearance* das drogas. Ademais, as alterações de perfusão tecidual em órgãos responsáveis pela eliminação e/ou metabolismo dessas drogas podem estar aumentadas, levando a alterações na distribuição e a aumento do *clearance*. A perda de líquidos para o extravascular gera aumento do volume de distribuição daquelas drogas hidrofílicas e a perda de proteínas para o terceiro espaço pode afetar a concentração dos antimicrobianos por alteração nas condições de ligação proteica. A hipoperfusão tecidual pode comprometer a adequada penetração do antimicrobiano no foco da infecção, condição fundamental para um tratamento adequado. Em relação a esse cenário, há estudos demonstrando que a penetração tecidual de betalactâmicos em infusão

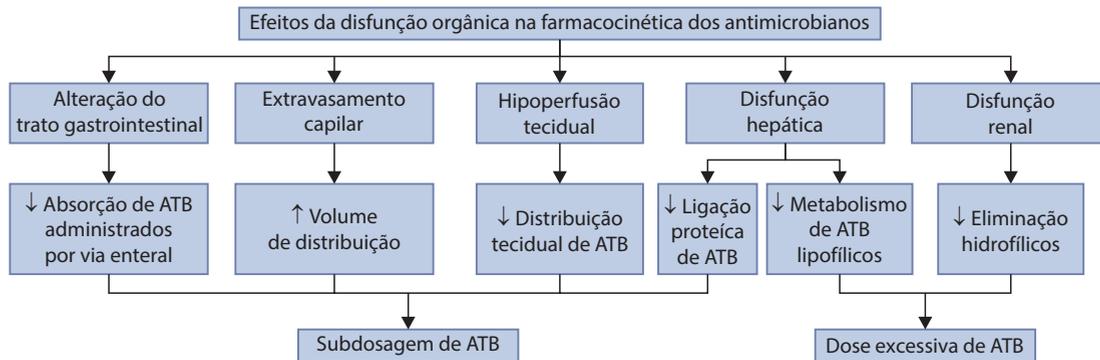


Figura 10.3: Alterações do paciente crítico que afetam a concentração de antimicrobianos. Adaptada de Ulldemolins M, Roberts JA; 2012.

continua mostra-se consistentemente mais elevada em comparação a regimes de infusão em *bolus*.

Disfunção gastrointestinal

Comprometimento da absorção gastrointestinal em pacientes críticos é um fenômeno bem descrito. Relaciona-se à hipoperfusão do trato gastrointestinal, a qual resulta em redução da absorção de nutrientes e de drogas administradas pela via entérica.

Disfunção renal

No paciente séptico, diversas situações evoluem com disfunção renal. A sepse pode induzir e precipitar disfunção renal aguda, porém múltiplos insultos nefrotóxicos estão presentes. Avaliação e estratificação adequada da função renal nesses pacientes é fundamental, uma vez que o metabolismo e a excreção de diversos antimicrobianos ocorrem por essa via.

Entretanto, a presença de *clearance* aumentado de creatinina na fase inicial do choque séptico e a imprevisibilidade do comportamento das concentrações em pacientes com hemodiálise contínua ou hemodiafiltração em equipamentos de alta performance, como os atualmente utilizados nas UTI, gera um *clearance* por vezes até aumentado (suprafisiológico) de alguns fármacos. Concentrações séricas reduzidas foram verificadas em estudos clínicos que avaliaram esses doentes, nos quais indicou-se fortemente não haver necessidade de correção de doses.

Disfunção hepática

Disfunção hepática pode surgir no paciente séptico por meio da hipoperfusão, do dano inflamatório ou do uso de drogas hepatotóxicas e pode comprometer a capacidade metabólica do órgão e o *clearance* de algumas drogas, inclusive os antimicrobianos. O efeito da hipoproteïnemia na excreção renal de antimicrobianos também deve ser considerado quando se define a dose de drogas com alta ligação proteica, como ceftriaxona, por exemplo.

ADMINISTRAÇÃO BASEADA EM OTIMIZAÇÃO DE PK-PD

Antibióticos tempo-dependentes

Para obter o melhor resultado clínico dos antibióticos tempo-dependentes, deve-se manter sua concentração no sítio-alvo acima do CIM da bactéria causadora da infecção durante o maior período de tempo entre as doses. As classes de antimicrobianos mais representativas desse grupo são os betalactâmicos e carbapenêmicos. Esquemas de administração contínua ou estendida aumentam a chance de se manter concentrações de 4 a 5 vezes em relação à CIM pela porcentagem de tempo necessária para otimizar a resposta microbiológica e clínica, atingindo $t > CIM$ superiores a 90%. Dados de estudos epidemiológicos como DALI e intervenções como BLING I e II, além de recentes meta-análises, sugerem que a otimização pode melhorar a capacidade de atingir a concentração desejada de antibióticos, embora o benefício clínico ainda esteja pendente de confirmação em estudos futuros.

Antibióticos concentração-dependentes

Nessas drogas, o melhor perfil de atividade se associa à concentração de pico ou à concentração máxima obtida ($C_{máx}$). Aminoglicosídeos constituem a classe mais representativa desse mecanismo. O parâmetro que define a ação é a relação $C_{máx}/CIM$. Em diversos estudos, o uso de aminoglicosídeos em dose única diária se mostrou mais eficaz, com minimização do risco de toxicidade quando comparada a múltiplas doses.

Antibióticos concentração-dependentes com tempo-dependência

Neste grupo "misto", os efeitos dependem da relação da AUC/CIM , na qual AUC depende da $C_{máx}$ e também do tempo acima da CIM. Fluoroquinolonas e a linezolida são antimicrobianos que utilizam esse

mecanismo. Para o uso de ciprofloxacina, por exemplo, $AUC_{24}/CIM > 125$ está associada a melhores desfechos em pacientes criticamente doentes.

ESCOLHA E PRESCRIÇÃO DO ESQUEMA ANTIMICROBIANO

Início rápido, adequado e otimizado (*Right time, right drug, right dose*)

Início precoce

Diversos estudos mostram o impacto negativo de um tratamento empírico inadequado nos resultados clínicos. Além disso, atraso no início da antibioticoterapia também se associa com piores desfechos. Deve-se administrar antibióticos endovenosos, de largo espectro em até uma hora do diagnóstico, após obtenção de culturas. Cada hora de atraso no início da antibioticoterapia no paciente em sepse/choque séptico implica aumento no risco de desfecho desfavorável. A SSC recomenda a administração de antimicrobianos EV assim que possível, após o diagnóstico e dentro de uma hora, tanto para pacientes com sepse como choque séptico (Recomendação Forte, moderado nível de evidência).

Terapia adequada

A antibioticoterapia inicial deve ser ampla o suficiente para pegar todos os prováveis agentes infecciosos. A escolha do agente deve estar baseada na síndrome clínica, comorbidades, uso prévio de antibióticos, no perfil PK-PD da droga, penetração tecidual, e nos fatores de risco desse indivíduo para patógenos potencialmente resistentes (**Quadro 10.1**), o que determinará um espectro de cobertura mais ou menos amplo; e na flora microbiológica local, em infecções nosocomiais ou associadas aos cuidados de saúde. Deve-se considerar as alterações e características de PK-PD dos fármacos no momento da prescrição, pois podem levar a dois impactos fundamentais: o primeiro trata das concentrações reduzidas, que levarão à penetração tecidual limitada, baixa concentração no sítio de infecção, pouca confiabilidade na capacidade bactericida estimada a partir das concentrações inibitórias mínimas dos patógenos isolados e, por conseguinte, uma resposta clínica

Quadro 10.1: Fatores de risco para infecção por patógenos potencialmente resistentes em pacientes críticos

Hospitalização ≥ 5 dias
Internação prévia há menos de 90 dias
Identificação prévia de germe multirresistente
Hemodiálise nos últimos 30 dias
Imunossupressão

insatisfatória ou subótima; e o segundo diz que a exposição de um patógeno a concentrações subletais de um antimicrobiano condiciona a expressão e emergência de resistência.

Terapia combinada

A efetividade do uso de terapia combinada no paciente crítico vem passando por distintas fases nos últimos anos. Embora predominasse, principalmente nos anos 1980 e 1990, a ideia de potencial benefício por efeito sinérgico de duas drogas, análises mais recentes questionaram esse racional.

As recomendações que incluíam o uso de terapia combinada para o tratamento de infecções nosocomiais baseavam-se também no potencial de ampliação do espectro associado ao uso de mais de uma droga. Em um cenário de aumento da resistência, eventualmente, o esquema terapêutico empírico deve incluir mais de uma droga para maximizar as possibilidades de cobertura antimicrobiana adequada. Dentro desse cenário, são dadas as recomendações mais atuais para o tratamento de infecções graves em pacientes com fatores de risco para germes multirresistentes. O uso de monoterapia deve estar reservado para situações em que dados da microbiota local permitam a prescrição de uma droga única com uma probabilidade muito alta de cobertura empírica adequada, o que parece cada vez mais longe da realidade. Portanto, deve-se diferenciar a terapia combinada com intuito sinérgico da terapia combinada apenas aditiva em que há necessidade de múltiplos agentes para garantir cobertura. A última edição da SSC tenta sumarizar a situação de uso de mais de uma droga antimicrobiana, diferenciando terapia combinada (ideia de sinergia) e terapia múltipla (vários agentes para assegurar cobertura antimicrobiana adequada).

Estudos observacionais mais recentes sugerem potencial benefício no uso empírico de terapia combinada, de acordo com a gravidade do paciente. Esse benefício seria significativo no subgrupo de pacientes mais graves, com sepse e choque séptico. Esse efeito parece ser independente da cobertura empírica. Isso sugere que, talvez, em alguns subgrupos de pacientes, a erradicação mais precoce e agressiva com uso de mais de uma droga possa estar associada a melhores desfechos clínicos. Recentemente, em pacientes com infecções causadas por patógenos multirresistentes, como as enterobactérias resistentes a carbapenêmicos, o uso de terapia combinada de polimixina com aminoglicosídeos, carbapenêmicos ou tigeciclina parece associado a melhor desfecho clínico.

A SSC recomenda terapia empírica de amplo espectro com um ou mais antimicrobianos em pacientes com sepse ou choque séptico para cobrir todos os agentes prováveis (incluindo bactérias, possíveis fungos ou vírus) (terapia múltipla) (Recomendação forte); embora

a recomendação de uso de dois antibacterianos de classes distintas orientados a um patógeno provável (terapia combinada) para o manejo inicial do choque séptico não esteja tão clara (recomendação fraca, baixa qualidade de evidência) e seja alvo de controvérsias.

Prescrição ótima

A maioria dos dados da literatura e das doses sugeridas para uso de antimicrobianos não foi desenhada ou testada em estudos que incluíssem pacientes criticamente doentes. Com isso, o risco de concentrações inadequadamente reduzidas, dadas as alterações de volume de distribuição presentes principalmente na fase inicial (primeiras 48 a 72 horas) da sepse, é elevado. Deve-se utilizar não apenas doses, mas regimes que permitam a máxima capacidade bactericida, com redução rápida da carga bacteriana, minimizando, assim, o tempo de exposição ao antimicrobiano e, conseqüentemente, reduzindo o risco de emergência de resistência. A SSC recomenda que as doses de antibióticos sejam otimizadas baseado em aspectos PK-PD em paciente sépticos (*Best practice statement* – BPS). Algumas alternativas de prescrição baseadas nessa visão estão sumarizadas na **Tabela 10.2**.

Descalonamento e suspensão precoces

Uma vez disponíveis os resultados das análises microbiológicas, é fundamental que haja a redução de espectro para cobrir de uma maneira específica o patógeno isolado e diminuir a exposição desnecessária a antimicrobianos de espectro mais amplo. O uso de estratégia de descalonamento se mostrou uma estratégia segura, que não se associa a piora no desfecho clínico em pacientes com sepse. A SSC recomenda que o espectro da terapia antimicrobiana empírica seja reduzido assim que haja identificação do patógeno e a

sensibilidade for estabelecida e/ou que seja percebida melhora clínica (*Best practice statement* - BPS).

Em relação à suspensão do tratamento, o uso de tempo padrão para tratamento, por exemplo, 7 ou 14 dias, é uma estratégia que vem se mostrando inadequada. Diversos estudos têm mostrado boa evolução em pacientes com suspensão de tratamento com 3-5 dias em diferentes situações clínicas. A SSC sugere não estender a duração do tratamento além de 7-10 dias para a maioria das infecções (recomendação fraca). Uma abordagem mais racional inclui o uso de parâmetros de resposta clínica, como resolução da febre, leucocitose ou uso de biomarcadores (proteína C reativa ou procalcitonina), que permitam avaliar a evolução clínica e resposta ao tratamento do paciente séptico, com conseqüente interrupção do tratamento antimicrobiano. O uso de procalcitonina é sugerido pela SSC para dar suporte à suspensão ou redução do tratamento antimicrobiano em pacientes sépticos (recomendação fraca, baixo nível de evidência).

PONTOS CHAVES

- A escolha da terapia empírica deve se basear em características do paciente (uso prévio de antibióticos, síndrome clínica, resposta do hospedeiro), do patógeno (perfil da microbiota) e da droga (características PK-PD).
- A otimização da terapia é recomendada para aumentar a probabilidade de obter concentração adequada de antimicrobianos no paciente séptico.
- Descalonamento e suspensão precoce da terapia são seguros e permitem uma menor exposição a antimicrobianos, minimizando risco de emergência de resistência.

Tabela 10.2: Esquemas de administração baseados em aspectos de otimização de PK-PD em pacientes críticos

Antibiótico	Esquema
Ampicilina-sulbactam	3,0 g, EV, a cada 6 h
Amicacina	15-20 mg/kg, EV, em dose única diária
Cefepima	2,0 g, EV, a cada 8 h, em infusão de 3 h
Gentamicina	7 mg/kg, EV, em dose única diária
Imipeném	500 mg, EV, a cada 6 h ou 1g, EV, a cada 8 h
Levofloxacino	500 mg, EV, a cada 12 a 24 h ou 750 mg/dia
Linezolida	600 mg, EV, a cada 12 h
Meropeném	1-2 g, EV, a cada 8 h em infusão de 3 h
Piperacilina-tazobactam	4,5 g, EV, a cada 6/8 h em infusão de 4 h
Vancomicina	Dose de ataque de 25-30 mg/kg, seguida de 15-20 mg/kg a cada 12 h, visando manter o nível sérico pré-dose de 15-20 µg/mL ou a infusão contínua em situações de resgate.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017 Mar;43(3):304-377. doi: 10.1007/s00134-017-4683-6. Epub 2017 Jan 18.
2. Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis.* 1998;26:1-10.
3. Kollef MH. Inadequate antimicrobial treatment: an important determinant of outcome for hospitalized patients. *Clin Infect Dis.* 2000;31(Suppl 4):S131-8.
4. Koulenti D, Lisboa T, Brun-Buisson C, et al. Spectrum of practice in the diagnosis of nosocomial pneumonia in patients requiring mechanical ventilation in European intensive care units. *Crit Care Med.* 2009;37(8):2360-8.
5. Kumar A, Roberts D, Woods KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med.* 2006;34:1589-96.
6. Kumar A, Zarychanski R, Light B, et al. Early combination antibiotic therapy yields improved survival compared with monotherapy in septic shock: a propensity-matched analysis. *Crit Care Med.* 2010;38:1773-85.
7. Nicasio AM, Eagye YJ, Nicolau DO, et al. Pharmacodynamic-based clinical pathway for empiric antibiotic choice in patients with ventilator-associated pneumonia. *J Crit Care.* 2010;25:69-77.
8. Niederman MS. Use of broad-spectrum antimicrobials for the treatment of pneumonia in seriously ill patients: maximizing clinical outcomes and minimizing selection of resistant organisms. *Clin Infect Dis.* 2006;42(S2): S72-81.
9. Pea F, Viale P. The antimicrobial therapy puzzle: could pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships be helpful in addressing the issue of appropriate pneumonia treatment in critically ill patients? *Clin Infect Dis.* 2006;42(12):1764-71.
10. Pea F, Viale P, Pavan F, et al. Pharmacokinetic considerations for antimicrobial therapy in patients receiving renal replacement therapy. *Clin Pharmacokinet.* 2007;46(12):997-1038.
11. Rello J, Ulldemolins M, Lisboa T, et al. Determinants of choice and prescription patterns in empiric antibiotic therapy for HAP/VAP. *Eur Respir J.* 2011;37(6):1332-9.
12. Roberts JA, Lipman J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Crit Care Med.* 2009;37:840-51.
13. Stein GE, Wells EM. The importance of tissue penetration in achieving successful antimicrobial treatment of nosocomial pneumonia and complicated skin and soft tissue infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: vancomycin and linezolid. *Curr Med Res Opin.* 2010;26(3):571-88.
14. Taccone FS, Laterre PF, Dugernier T, et al. Insufficient β -lactam concentrations in the early phase of severe sepsis and septic shock. *Crit Care.* 2010;14:R126.
15. Trouillet JL, Chastre J, Vuagnat A, et al. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug resistant bacteria. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;57:531-9.
16. Ulldemolins M, Lisboa T, Rello J. First do no harm. Frequently forgotten factors in empirical antimicrobial treatment. In: Chiche JD, Moreno R, Putensen C, Rhodes A. Patient safety and quality of care in intensive care medicine. Berlin: Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft (MWV); 2009.
17. Ulldemolins M, Nuvials X, Palomar M, et al. Appropriateness is critical. *Crit Care Clin.* 2011;27:31-50.
18. Varghese JM, Roberts JA, Lipman J. Antimicrobial pharmacokinetic and pharmacodynamic issues in the critically ill with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Clin.* 2011;27:19-34.
19. Vincent JL, Rello J, Marshall J, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA.* 2009;302:2323-9.
20. Vogelaers D, De Bels D, Foret F, et al. Patterns of antimicrobial therapy in severe nosocomial infections: empiric choices, proportion of appropriate therapy, and adaptation rates: a multicentre, observational survey in critically ill patients. *Int J Antimicrob Agents.* 2010;35(4):375-81.

Disfunção Respiratória e Ventilação Mecânica



OBJETIVOS

- Identificar os mecanismos da falência respiratória na sepse
- Discutir os princípios gerais da ventilação mecânica
- Revisar os conceitos e fisiopatogenia da síndrome de desconforto respiratório agudo
- Rever as principais estratégias ventilatórias na sepse

INTRODUÇÃO

Os pacientes sépticos geralmente irão requerer algum grau de suplementação de oxigênio para manter o balanço entre oferta e consumo tecidual de oxigênio, quer seja para manter a saturação arterial de hemoglobina adequada ou como terapêutica devido ao aumento do trabalho respiratório com consumo excessivo de oxigênio, como em situações de acidose metabólica grave com consequente alcalose respiratória. Cerca de 24% necessitarão de ventilação mecânica em algum momento do curso da síndrome.¹

Destes pacientes que utilizarão ventilação mecânica, uma parte irá desenvolver síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), sendo a sepse a principal causa de SDRA, respondendo por 75% dos casos, podendo ser de origem pulmonar (59,4%) ou extrapulmonar (16%), decorrente da ação de mediadores inflamatórios de outro foco infeccioso a distância.²

FISIOPATOGENIA DA DISFUNÇÃO RESPIRATÓRIA

As manifestações da disfunção respiratória na sepse compreendem uma fase inicial com estimulação dos centros respiratórios, aumento do trabalho muscular respiratório, aumento do volume minuto e, consequentemente, diminuição da PaCO_2 . Estas alterações podem ser decorrentes da presença de febre e pelo próprio aumento da demanda metabólica do organismo, com aumento do consumo de O_2 e, consequentemente, aumento da produção de CO_2 . A musculatura

respiratória, com trabalho aumentado, sofre a influência dos mediadores inflamatórios, alterações perfusio-nais e aumento da demanda de oxigênio. Esses fatores diminuem a endurância (capacidade de resistência à fadiga) dessa musculatura, podendo levar à falência da contração e hipoventilação pulmonar com hipoxemia, retenção de CO_2 , com consequente fadiga muscular e predisposição à formação de colapsos pulmonares que agravam a hipoxemia. Dessa maneira, o suporte de oxigênio e, eventualmente, suporte ventilatório, estaria indicado com o objetivo de auxiliar o trabalho da musculatura enfraquecida e para poupar o consumo de oxigênio desses músculos, permitindo que a oferta (DO_2) e o consumo de oxigênio (VO_2) sejam priorizados por outros órgãos.

A desregulação da resposta inflamatória no pulmão pode levar à SDRA, tanto quando o foco infeccioso é o pulmão como em decorrência da infecção em outros locais. A definição de SDRA foi revisada em 2012 e, desde então, adotamos os critérios de Berlim para o diagnóstico sindrômico e classificação da síndrome, sendo o seu resumo disponível na **Tabela 11.1**.³

Resumidamente, os mecanismos fisiopatológicos podem ser divididos em duas fases: exsudativa e proliferativa. A primeira, nos primeiros 7 dias de evolução, é caracterizada por edema intersticial e alveolar, bem como pela formação de membranas hialinas. Os macrófagos ativados levam à liberação de mediadores inflamatórios e quemocinas, com consequente acúmulo de outras células inflamatórias. Há perda da barreira, com edema intersticial e intra-alveolar. Na análise anatomopatológica há predomínio de membranas hialinas, alteração das substâncias surfactantes, colapso alveolar e

Tabela 11.1: Classificação de gravidade e critérios diagnóstico para SDRA

Síndrome de Desconforto Respiratório Agudo	
Tempo	Dentro de uma semana de evento clínico conhecido, ou novo evento, ou piora de sintomas respiratórios.
Radiografia de tórax ^a	Opacidades bilaterais, não completamente explicadas por derrame pleural, colapso lobar ou pulmonar, ou nódulos.
Origem do edema	Insuficiência respiratória não totalmente explicada por falência cardíaca ou sobrecarga volêmica. Necessário avaliação objetiva (ecocardiografia) para excluir edema hidrostático, se fatores de risco não presentes.
Oxigenação	
Leve	$200 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$ com PEEP ou CPAP $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$
Moderada	$100 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mmHg}$ com PEEP ou CPAP $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$
Grave	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100 \text{ mmHg}$ com PEEP $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$

FiO₂: Fração inspirada de oxigênio; PEEP: pressão expiratória final positiva; CPAP: pressão contínua de vias aéreas. A: radiografia ou tomografia de tórax; B: se altitude for maior que 1.000 m, empregar fator de correção: PaO₂/FiO_{2x} (pressão barométrica/760). C: pode ser liberado de forma não invasiva nos casos leves.

microtromboses. Em decorrência do colapso alveolar há redução do volume corrente efetivo. As áreas colapsadas aumentam o *shunt* (curto-circuito) arteriovenoso pulmonar. Nos pulmões, as áreas que sofrem ação da gravidade são chamadas de áreas dependentes e, potencialmente, são áreas mais susceptíveis a serem lesadas.

A segunda fase, proliferativa, caracteriza-se pela resolução do edema pulmonar, seguida pelo reestabelecimento da arquitetura e função alveolar com proliferação de pneumócitos do tipo II, infiltração intersticial por miofibroblastos e deposição de colágeno. Esse processo de reparação é essencial para a recuperação da função pulmonar. Em pacientes com doença prolongada sob ventilação mecânica, pode haver uma terceira fase, mais tardia, a fibrótica, caracterizada por alteração da arquitetura pulmonar normal, fibrose difusa e formação de cistos.

Na SDRA, é fundamental a abertura das unidades aéreas colapsadas utilizando métodos ventilatórios com pressão positiva, níveis de pressão expiratória final (PEEP) e a posição prona. A mecânica ventilatória é alterada pela diminuição da complacência pulmonar, tanto estática quanto dinâmica. As zonas com relação V/Q aumentadas ou diminuídas podem ser alteradas pela otimização hemodinâmica e variação do débito cardíaco, com repercussões sobre a troca gasosa.

Entretanto, a ventilação mecânica pode levar à injúria pulmonar induzida pela ventilação mecânica pelo uso de volume corrente alto, levando à hiperdistensão das unidades alveolares e risco de barotrauma. É possível que haja lesão pelo mecanismo de abrir e fechar os alvéolos ciclicamente, o que lesa os pneumócitos tipo II proporcionando menor produção de surfactante. Portanto, na SDRA é importante, além de melhorar a oxigenação e ventilação, proteger os pulmões enquanto

os mesmos se recuperam, ao utilizar volume corrente baixo e níveis de PEEP adequados para garantir a permanência das unidades alveolares abertas.

A ventilação mecânica com pressão positiva produz alterações importantes na hemodinâmica. O aumento da pressão intratorácica, principalmente se aplicadas pressões elevadas na via aérea, atua sobre as veias cava superior e inferior, diminuindo o retorno venoso ao coração. Ao diminuir o retorno venoso pela veia cava inferior, promove aumento da pressão venosa em território esplâncnico, diminuindo a pressão de perfusão nos órgãos extratorácicos, podendo agravar as disfunções orgânicas. Além disso, ocorre aumento da pós-carga de ventrículo direito, o que leva à diminuição do débito cardíaco, visto que os corações direito e esquerdo trabalham em série. No pulmão, a pressão positiva pode modificar a distribuição do fluxo sanguíneo por aumento da pressão alveolar, compressão de arteríolas e vênulas pulmonares alterando regionalmente as relações da pressão arterial, pressão alveolar e a pressão venosa nas zonas de West. Dessa forma, as zonas tipo II e III podem ser modificadas para tipo I por esses mecanismos.

ESTRATÉGIAS VENTILATÓRIAS

Ajuste de volume corrente e pressões

Desde a publicação do artigo por Amato et al, em 1998, a estratégia para a ventilação mecânica para pacientes com SDRA vem sendo revisada periodicamente, com ênfase na chamada estratégia de ventilação protetora, que consiste em limitar o volume corrente pelo peso predito do paciente em 6 mL/kg e pressão de platô em 30 cmH₂O.⁴ O volume corrente deve ser calculado pelas fórmulas a seguir:

Homens (kg): $50,0 + [(0,91 \times \text{altura em cm}) - 152,4]$

Mulheres (kg): $45,5 + [(0,91 \times \text{altura em cm}) - 152,4]$

O estudo ARMA, publicado no ano de 2000, demonstrou que esta estratégia, quando comparada a ventilação mecânica usual com 12 mL/kg de peso predito e pressão de platô ≤ 50 cmH₂O, foi capaz de reduzir a mortalidade dos pacientes com SDRA, sendo desde então esta a recomendação para todos os pacientes em ventilação mecânica com SDRA ou com fatores de risco, como os pacientes sépticos. Devido a estes parâmetros ventilatórios, admite-se que o paciente apresente hipercapnia permissiva, desde que o pH arterial se mantenha $\geq 7,15$, o que pode requerer a aumento da frequência respiratória para até 35 ipm. Em pacientes selecionados, e em situações de urgência, pode ser necessário o uso de bicarbonato de sódio para manter o pH. O aumento da PaCO₂ pode elevar a pressão intracraniana, aumentar a frequência cardíaca e reduzir o débito cardíaco. Assim, a hipercapnia deve ser evitada em pacientes com hipertensão intracraniana, acidose metabólica grave e comprometimento da função cardíaca. Portanto, recomenda-se que em todos os pacientes sépticos em ventilação mecânica com SDRA seja adotada a estratégia de ventilação protetora.⁵ As diretrizes da Campanha de Sobrevivência a Sepse (SSC) colocam essa recomendação como forte, especificamente para os pacientes com SDRA. Entretanto, essas diretrizes reconhecem que o volume corrente em pacientes pode requerer ajuste individual, em decorrência de parâmetros como esforço respiratório, presença de acidose metabólica e complacência pulmonar. Não há consenso se nesses casos é fundamental a manutenção do VC abaixo de 6 mL/kg, desde que mantido o limite da pressão de platô ≤ 30 cmH₂O, embora haja evidências de benefício com a redução progressiva do VC. A SSC coloca como recomendação fraca o uso de baixos volumes correntes, sempre que possível, em pacientes sem SDRA. Outro ajuste importante nos parâmetros ventilatórios é o controle da pressão de distensão (*driving pressure*) destes pacientes, sendo este, até o momento, um marcador de pior desfecho quando seu valor é ≥ 15 cmH₂O.⁸ Estudos testando efetivamente se uma estratégia baseada em redução da pressão de distensão é factível ainda não foram realizados.

Ajuste da pressão expiratória final positiva (PEEP) e manobras de recrutamento

Outro ponto de importância na ventilação mecânica nos pacientes sépticos é o ajuste do PEEP ideal, usado tanto para melhorar a troca gasosa como para prevenção do colapso alveolar, protegendo, potencialmente, as unidades alveolares da lesão secundária ao mecanismo de abrir e fechar ciclicamente. Até o momento, não existem evidências que sustentem a utilização de valores elevados em todos os pacientes. Embora as evidências não sejam contundentes, a SSC sugere a utilização de PEEP elevada em pacientes com SDRA moderada a grave (recomendação fraca). Três estudos (ARDSnet, ALVEOLI e LOVS) compararam duas estratégias de PEEP pré-definidas não demonstrando melhores desfechos no grupo que utilizou PEEP mais elevada.⁶ Entretanto, uma meta-análise individual sugeriu que, embora não houvesse benefícios no conjunto dos pacientes com SDRA, aqueles com doença moderada ou grave se beneficiaram da estratégia de PEEP mais elevada enquanto os com doença leve tiveram aumento de letalidade.

Há diversas formas de se fazer o ajuste da PEEP, não havendo clareza de qual é a mais adequada. Uma forma potencial é o ajuste da PEEP conforme a melhor complacência pulmonar, o que sugere o melhor ajuste entre a reversão do colapso e a hiperdistensão. Uma das formas mais usuais, atualmente, é o ajuste conforme a necessidade de melhora na troca gasosa, utilizando-se a tabela de PEEP/FiO₂ derivada do estudo ARDSnet (**Figura 11.1**), tanto para pacientes com SDRA leve como moderada/grave, tendo como meta uma saturação de oxigênio arterial entre 88 a 95%.

As manobras de recrutamento visando a reversão do colapso alveolar antes do ajuste da PEEP e melhora da troca gasosa faziam parte da rotina de muitas unidades. As diretrizes da SSC, publicadas em 2016, sugeriam sua utilização para tratamento de hipoxemia refratária em casos selecionados. Embora estudos iniciais tenham sugerido o benefício com o uso dessa manobra, os riscos potenciais existiam, principalmente o de hiperdistensão alveolar, comprometimento hemodinâmico e pneumotórax. O recente estudo randomizado ART, publicado em 2017, demonstrou aumento da mortalidade no grupo

FiO ₂	30%	40%	40%	50%	50%	60%	70%	70%	70%	80%	90%	90%	90%	100%
PEEP	5	5	8	8	10	10	10	12	14	14	14	16	18	18-24
FiO ₂	30%	30%	40%	40%	50%	50%	50-80%	80%	90%	90%	100%			
PEEP	12	14	14	16	16	18	20	22	22	22	22-24			

Figura 11.1: Curva PEEP/FiO₂ para pacientes com síndrome de desconforto respiratório leve (curva superior) ou moderada/grave (curva inferior).

que utilizou manobra de recrutamento com PEEP elevada e ajuste do PEEP ideal conforme a complacência, quando comparado com a estratégia sem recrutamento utilizando a tabela de ajuste de PEEP conforme descrita acima para o grupo de PEEP baixa, utilizada no estudo ARDSNET.⁷ Assim, não se recomenda mais o uso de manobras de recrutamento. Apesar do desenho, cálculo amostral e execução adequados, algumas críticas foram feitas ao estudo. Entre elas o fato de grande parte dos pacientes não ter se beneficiado da manobra de recrutamento com melhora de oxigenação e complacência. Entretanto, tratando-se de um desenho pragmático, o baixo percentual de pacientes recrutáveis apenas reflete a realidade da dinâmica da SDRA. Eventualmente, manobras para identificação de pacientes respondedores ao recrutamento podem ser desenvolvidas no futuro, o que não reduz a complexidade de um novo estudo com tamanho amostral adequado para avaliação de letalidade, haja vista esses pacientes serem menos frequentes.

Ventilação em posição prona

Outra manobra de recrutamento pulmonar que pode ser realizada é a colocação do paciente em posição prona, com o intuito de melhorar as trocas gasosas e prevenir lesão pulmonar induzida pela ventilação mecânica. A SSC recomenda sua utilização em pacientes com SDRA e relação pO_2/FiO_2 abaixo de 150. Para pacientes com SDRA que apresentem relação $PaO_2 \leq 150$, já em ventilação protetora, com $FiO_2 \geq 60\%$, na fase inicial da SDRA, ou seja, nas primeiras 36 horas. O estudo PROSEVA demonstrou que a utilização da posição prona, por no mínimo 16 horas seguidas, é capaz de não só melhorar a oxigenação mas também reduzir a mortalidade destes pacientes, sendo recomendado para esta população.⁹ Uma meta-análise recente confirmou esses achados. Entretanto, a manobra não é isenta de riscos e deve ser evitada em pacientes que apresentem risco elevado de desenvolver reações adversas quando da mudança de posição. São potenciais complicações da posição prona a desintubação não programada, o deslocamento de sondas e cateteres e o aumento da incidência de úlceras de pressão. Para colocar o paciente em posição prona, a equipe deve estar treinada e em número suficiente de pessoas para executar a manobra.

Outras estratégias

Bloqueadores neuromusculares em terapia intensiva têm como uma de suas principais indicações o acoplamento à ventilação mecânica. A assincronia entre ventilador e paciente pode levar a aumento do trabalho respiratório com fadiga muscular, hiperinsuflação dinâmica, comprometimento hemodinâmico e piora das trocas gasosas. O bloqueio neuromuscular melhora a assincronia, reduz as pressões inspiratórias e, potencialmente, melhora a complacência pulmonar, além de

reduzir o consumo de oxigênio ao poupar a musculatura respiratória. Em pacientes com SDRA e relação $PaO_2/FiO_2 \leq 150$, a utilização de bloqueador neuromuscular contínuo por 48 horas (cisatracúrio) em dose fixa resultou em melhoria da mortalidade, sem aumento nos potenciais eventos adversos, como por exemplo, a incidência de fraqueza muscular adquirida na UTI.¹⁰

Para os pacientes com SDRA, a SSC recomenda uma estratégia restritiva a infusão de fluidos, quando já passada a fase de ressuscitação inicial e não há mais sinais de hipoperfusão tecidual. Essa recomendação baseia-se em estudo randomizado onde, nos pacientes submetidos a estratégia restritiva, foi observado melhora no tempo de ventilação mecânica, redução do tempo de internação na UTI e no hospital, sem diferença na letalidade.¹¹ Entretanto, o seguimento a longo prazo desses pacientes mostrou que aqueles submetidos ao controle restrito evoluíram com maior incidência de déficit cognitivo. Esse estudo justifica a não adoção de estratégia restritiva nos pacientes com sinais de hipoperfusão, haja vista que a segurança dessa estratégia nesse grupo de pacientes não foi demonstrada.

O uso de ventilação mecânica não invasiva deve ser individualizado, não havendo recomendações formais por parte da SSC, porém esta prática não deve atrasar a intubação de um paciente com insuficiência respiratória aguda e com sinais clínicos de hipoperfusão.

Todos os pacientes que estejam aptos ao desmame de ventilação mecânica devem ser submetidos a um teste diário de ventilação espontânea, seja com redução abrupta da pressão de suporte ou teste de tubo T. Além disso, recomenda-se a utilização de protocolo de desmame de ventilação mecânica em cada serviço de UTI.

A cabeceira elevada (decúbito entre 30-45 graus) faz parte do pacote de prevenção de aspiração e pneumonia associada a ventilação mecânica nos pacientes sépticos, devendo fazer parte da rotina dos cuidados diários.

PONTOS CHAVES

- Grande parte dos pacientes sépticos desenvolve SDRA como parte do quadro de disfunção orgânica associada a sepse.
- Esses pacientes devem ser ventilados com estratégia protetora, com volume corrente baixo (no máximo 6 mL/kg) associado à limitada pressão de platô inspiratório (≤ 30 cmH₂O).
- Em pacientes com SDRA moderada e grave, sugere-se o uso de PEEPs mais elevadas.
- Não se recomenda o uso de estratégias de recrutamento alveolar com altos níveis de PEEP.
- Atenção a níveis de $\Delta P > 15$ cmH₂O.
- Recomenda-se posição prona para pacientes com $PaO_2/FiO_2 < 150$.

- Sugere-se o uso de bloqueadores neuromusculares para pacientes com relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$.
- Manter decúbito elevado a 30-45 graus.
- Usar estratégia restritiva de balanço hídrico, se ausência de hipoperfusão.
- Descontinuar ventilação mecânica assim que possível.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Relatório nacional: protocolo gerenciado de sepse e choque séptico. 2005-2016. www.ilas.org.br.
2. Bellani, G. et al. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *JAMA*. 2016;315(8):788-800.
3. Rubenfeld, G. D. et al. Acute Respiratory Distress Syndrome. The Berlin Definition. *JAMA*. 2012;307(23):2526-2533.
4. Amato, M.B.P. et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1998;338:347-54.
5. Brower, R.G. et al. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000;342:1301-8.
6. Brower, R.G. et al. Higher versus Lower Positive End-Expiratory Pressures in Patients with the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* 2004;351:327-36.
7. Cavalcanti, A. B. Et al. Effect of Lung Recruitment and Titrated Positive End-Expiratory Pressure (PEEP) vs Low PEEP on Mortality in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;318(14):1335-1345.
8. Amato, M. B. P. et al. Driving Pressure and Survival in the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* 2015; 372:747-55.
9. Guérin, C. et al. Prone Positioning in Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* 2013;368:2159-68.
10. Papazian, L. et al. Neuromuscular Blockers in Early Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* 2010;363:1107-16.
11. Wiedermann, H. P. et al. Comparison of Two Fluid-Management Strategies in Acute Lung Injury. *N Engl J Med* 2006;354:2564-75.
12. Rhodes, A. et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Crit Care Med* 2017; 45:486-552.

Terapias Adjuvantes na Sepse



OBJETIVOS

- Revisar conceitos e recomendações atuais relacionadas às seguintes terapias adjuvantes: controle glicêmico, uso de corticoides, hemocomponentes, terapia substitutiva renal, terapia nutricional e imunoglobulinas
- Reconhecer as principais evidências para o emprego das terapias adjuvantes no cenário da sepse
- Apresentar as recomendações da Campanha de Sobrevivência a Sepse nesses tópicos discutidos

INTRODUÇÃO

Como previamente abordado, a fisiopatologia da sepse baseia-se na desregulação da resposta inflamatória sistemicamente, com comprometimento multiorgânico e consequentes sinais e sintomas decorrentes destas disfunções orgânicas.

Diante disso, durante o tratamento do paciente com sepse, além de toda ênfase já dada à fase de restauração da perfusão tecidual e de todos os processos diretos necessários no combate aos patógenos envolvidos, existem medidas terapêuticas paralelas importantes responsáveis pelo equilíbrio metabólico, eletrolítico, imunológico e nutricional do paciente séptico. O sucesso do tratamento da lesão sistêmica desencadeada pela sepse requer, de forma imperativa, o envolvimento de medidas de suporte clínico intensivo que sejam seguras e não deletérias aos órgãos e sistemas já lesionados.

É nesse contexto que discutiremos brevemente as principais recomendações referentes às terapias adjuvantes, tais como: controle glicêmico, o uso racional de corticoide e de hemocomponentes, a terapia nutricional e a terapia de substituição renal nos pacientes em tratamento da sepse.

CONTROLE GLICÊMICO

A hiperglicemia do paciente crítico é consequência da resistência insulínica gerada pelas catecolaminas, pelo cortisol e glucagon plasmáticos, além da intensa gliconeogênese e glicogenólise muscular e hepática. Apesar de ser um estado adaptativo, a hiperglicemia

quando não controlada tem impacto negativo no prognóstico dos pacientes em estado grave.

Pacientes diabéticos ambulatoriais demoram anos para desenvolver disfunções orgânicas associadas à hiperglicemia, provavelmente pela capacidade das células de se protegerem da sobrecarga de glicose por meio de *downregulation* dos transportadores de glicose. Por outro lado, pacientes críticos apresentam lesão celular aguda associada à sobrecarga de glicose, mesmo quanto submetidos à hiperglicemia moderada e por curto período de tempo.^{3,6} Vários mediadores inflamatórios, que estão aumentados nas doenças agudas, além da hipoxemia, promovem *upregulation* de transportadores de glicose que independem da insulina (ex.: GLUT 1, 2 ou 3) em vários tecidos, tais como os hepatócitos, células da mucosa intestinal, célula tubular renal, células endoteliais e neurônios, permitindo que a célula entre em equilíbrio direto com o nível elevado de glicose extracelular. Entretanto, a toxicidade da glicose ocorre também naqueles tecidos onde a captação de glicose é mediada por transportadores dependentes de insulina, provavelmente por estresse oxidativo causado pelo aumento da produção mitocondrial de superóxidos. O controle da hiperglicemia com o uso da insulina pode proteger a ultraestrutura e a função mitocondrial em hepatócitos de pacientes críticos, o que parece estar relacionado com a prevenção da disfunção orgânica múltipla nesses pacientes.

A hiperglicemia inibe a capacidade fagocítica de monócitos em animais, inativa imunoglobulinas, além de diminuir a função de neutrófilos e a atividade bactericida intracelular. O uso da insulina tem também efeito modulatório na resposta inflamatória sistêmica do paciente crítico, diminuindo a produção de mediadores

inflamatórios, enquanto a cascata anti-inflamatória é estimulada. Estes efeitos imunológicos negativos da hiperglicemia e, por outro lado, a ação anti-inflamatória da insulina, parecem desempenhar um papel fundamental na diminuição do risco de infecção e na morbidade e mortalidade de pacientes críticos. Podemos esperar que estes benefícios também ocorram nos pacientes sépticos submetidos ao controle glicêmico.

Vários estudos vêm tentando demonstrar benefícios do controle glicêmico na redução da mortalidade dos pacientes críticos, incluindo os pacientes com sepse. Entretanto, não foi possível demonstrar claros efeitos benéficos na mortalidade. É possível que a hiperglicemia seja somente um mero marcador de gravidade e não uma causa real de morbimortalidade. Alguns estudos mostraram benefícios em desfechos secundários, como diminuição do tempo de internação em unidade de terapia intensiva (UTI) e hospitalar, do tempo de ventilação mecânica, menores taxas de insuficiência renal aguda, diminuição das complicações infecciosas e prevenção da polineuropatia do doente crítico. Por outro lado, nos estudos em que se buscou um alvo glicêmico mais restrito, também houve maior incidência de hipoglicemia. É sabido que a hipoglicemia tem efeitos nocivos agudos, por vezes irreversíveis, em especial no sistema nervoso central.

Foi a partir dos benefícios demonstrados de um estudo publicado em 2001, conduzido em pacientes cirúrgicos, que o controle glicêmico de forma intensiva passou a ser recomendado para tratamento de pacientes críticos em geral. Neste estudo, os pacientes randomizados para o grupo cujo intervalo alvo de glicemia era entre 80-110 mg/dL tiveram menor mortalidade do que aqueles randomizados para o grupo convencional, cujo intervalo alvo era de 180-200 mg/dL. Anos após esta publicação, em 2006, o mesmo grupo de pesquisadores avaliou o controle glicêmico intensivo em pacientes exclusivamente clínicos, sem demonstrar redução de letalidade. Houve, entretanto, melhora em diversos desfechos secundários, mas aumento da incidência de hipoglicemia.

Desde então, outros ensaios clínicos randomizados foram realizados em diferentes populações de pacientes clínicos, cirúrgicos, mistos e sépticos com níveis menos rigorosos de glicemia no grupo de controle glicêmico intensivo (110-140 mg/dL até 140-180 mg/dL).

O estudo multicêntrico VISEP avaliou, num desenho fatorial com uma intervenção hemodinâmica, o uso de insulina terapêutica na sepse. Esse estudo comparou o grupo intervenção com nível de glicemia alvo de 80-110 mg/dL ao controle glicêmico convencional (glicemia alvo de 180 a 200 mg/dL). O braço de intervenção do ensaio foi interrompido precocemente, pois constatou-se aumento significativo da taxa de hipoglicemia (12,1 *versus* 2,1%) e eventos adversos graves (10,9 contra 5,2 por cento). O estudo Glucontrol multicêntrico,

que randomizou 1.101 doentes críticos (clínicos e cirúrgicos) para intervenção de controle glicêmico intensivo com alvo de 80-110 mg/dL ou controle glicêmico convencional (glicose alvo de 140-180 mg/dL, também foi encerrado antecipadamente devido a uma alta taxa de violações não intencionais do protocolo. A análise demonstrou um aumento significativo na taxa de hipoglicemia no grupo controle intensivo (8,7 *versus* 2,7%). Esses e os demais estudos mostraram que, nos grupos de controles mais restritivos da glicemia, a ocorrência de hipoglicemia é frequente. Sabe-se que ela pode levar a convulsões, dano cerebral, depressão e arritmias cardíacas. A hipoglicemia também está associada como aumento do risco de morte.

Em 2009, foi publicado o maior ensaio multicêntrico investigando o controle glicêmico intensivo, o NICE-SUGAR, que randomizou 6.104 pacientes clínicos e cirúrgicos para nível alvo mais restrito de glicemia de 81-108 mg/dL ou controle glicêmico convencional (glicemia alvo < 180 mg/dL). Embora o grupo controle glicêmico convencional tenha sido definido apenas por um alvo de glicose no sangue máximo, a infusão de insulina foi reduzida e, então, descontinuada se o nível de glicose no sangue caísse abaixo de 144 mg/dL. O grupo com controle mais restrito teve uma glicemia significativamente menor (115 *versus* 144 mg/dL), e a mortalidade significativamente maior em 90 dias (27,5 *versus* 24,9 por cento, *odds ratio* 1,14, IC95% 1,02-1,28). Além disso, teve uma incidência significativamente maior de hipoglicemia grave (6,8 *versus* 0,5 por cento), definida como glicemia < 40 mg/dL.

Com base nesse estudo e em diversas meta-análises publicadas posteriormente, durante a fase inicial do tratamento do paciente séptico é recomendação forte da Campanha de Sobrevivência à Sepse o início do controle glicêmico com insulina endovenosa após duas medidas consecutivas de glicemia acima de 180 mg/dL, objetivando-se manter os níveis entre 140-180 mg/dL. É imperativo, ao longo da infusão contínua de insulina endovenosa, o controle glicêmico a cada 1-2 horas ajustado por algum protocolo, de preferência de forma automatizada, a fim de se alcançar um ajuste fino da glicemia, minimizando grandes variabilidades. Alguns estudos sugeriram que a variação glicêmica ao longo do dia também está associada a pior prognóstico.

A mensuração da glicemia *point of care* do paciente em crítico instável, com variações sustentadas da glicemia, é recomendada por meio do uso de sangue arterial, colhido do sistema de pressão arterial invasiva caso este esteja disponível. O resultado inadequado, quando o sangue é obtido por meio da coleta convencional da glicemia capilar periférica, pode ser explicado pela ação das drogas vasopressoras, pela anemia do doente crítico e a hemodiluição. A avaliação da glicemia capilar deve ser interpretada de forma criteriosa, pois tende a hiperestimar a glicemia real, com falha do

diagnóstico de hipoglicemia. Deve ser, sempre quando necessário, confirmada por amostra de sangue enviada ao laboratório de bioquímica de referência.

Em suma, estados de hipoglicemia, hiperglicemia (≥ 180 mg/dL) e as grandes variações da glicemia ao longo do tratamento do paciente séptico e dos pacientes críticos em geral, estão associadas com aumento da mortalidade. A preocupação na acurácia da determinação a beira leito da glicemia e a implantação de protocolos de fácil gerenciamento, preferencialmente automatizados, são ferramentas importantes para um controle glicêmico seguro e preciso nessa população.

CORTICOIDES

Os corticoides têm sido utilizados como terapia adjuvante para choque séptico há mais de 40 anos. No entanto, a incerteza quanto à sua segurança e eficácia permanece. Os relatos de possíveis efeitos adversos associados aos glicocorticoides, incluindo a superinfecção, o comprometimento da capacidade de cicatrização, sangramento gastrointestinal e os efeitos metabólicos e neuromusculares agravaram essa insegurança.

Alguns marcos dessa discussão incluem os ensaios randomizados e controlados, conduzidos na década de 1980, mostrando que o uso de doses elevadas de metilprednisolona (30 mg/kg de peso corporal) foi associado a maior morbidade e mortalidade. Por essa razão, seu uso em doses elevadas não é indicado.

Desde então, havia controvérsia quanto ao uso de baixas doses de hidrocortisona (200-300 mg/dia) nos pacientes com choque séptico. Os corticoides inibem pontos-chaves da resposta inflamatória, podendo atuar na síntese de citocinas e quimiocinas, na apoptose e na resposta de células T. Além disso, são capazes de estabilizar a membrana do lisossoma, diminuir a reatividade vascular e a ativação e lesão de células endoteliais, do sistema do complemento, adesão e agregação de granulócitos e liberação de radicais livres.

Diversas substâncias presentes na sepse associam-se com maior resistência periférica aos corticoides ou reduzem sua produção. A endotoxina e o fator de necrose tumoral-alfa (TNF), um dos principais mediadores inflamatórios, inibem a síntese adrenal de corticoides. Citocinas e outras moléculas pró-inflamatórias inibem a liberação do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) da pituitária e impedem sua ligação aos seus receptores.

As citocinas podem alterar a função do receptor de glicocorticoide (GR) em vários tipos celulares, como as células T, monócitos e macrófagos, células brônquicas e hepatócitos. Na célula, o fator nuclear (NF)- κ B, distribuído no citoplasma, é ativado por sinais inflamatórios, enquanto os receptores de GR são ativados pelo glicocorticoide endógeno ou exógeno. Estas duas moléculas têm efeitos diametralmente opostos, a primeira

estimulando e a segunda inibindo a resposta inflamatória. O NF- κ B e o GR- α podem reprimir-se mutuamente por meio de uma interação proteica, impedindo a ligação ao DNA e atividade de transcrição um do outro. A ativação de um fator de transcrição em excesso em um dos lados dirige a resposta celular para o aumento (NF- κ B predomina) ou diminuição (GR- α predomina) de mediadores inflamatórios.

De fato, o processo primário da inflamação se baseia no desequilíbrio entre atividade excessiva do NF- κ B e deficiente do GR- α , mecanismo este que explica a resistência aos corticoides endógenos, mesmo na presença de níveis elevados. A presença de resistência periférica aos corticoides foi demonstrada na SARA e no choque séptico. A suplementação de corticoides aumenta as atividades mediadas pelo GR, com concomitante redução da ligação NF- κ B ao DNA e consequente redução da transcrição do TNF e IL-1, o que resulta na queda destes e de outros mediadores inflamatórios, das disfunções orgânicas e dos efeitos da citocinas no eixo hipotálamo-pituitário-adrenal.

O uso de corticoides em baixas doses promove a reversão das alterações hemodinâmicas induzidas pelo choque. Os efeitos dos corticoides no tônus vascular ocorrem por inúmeros mecanismos descritos que incluem a alteração do metabolismo das prostaglandinas, ações na transdução de sinais, transporte de sódio e cálcio, modulação de receptores da angiotensina, endotelina e de mineralocorticoides e inibição do óxido nítrico. Estudos controlados e randomizados com baixas doses de corticoides em pacientes com choque séptico relataram reversão do choque e redução do uso de drogas vasopressoras. A pressão arterial média e a resistência vascular sistêmica aumentam com o uso de hidrocortisona em pacientes com choque séptico.

Em 2002, foi publicado por Annane e colaboradores um estudo multicêntrico, placebocontrolado, conduzido em 300 pacientes com choque séptico refratário, avaliando o uso de 50 mg de hidrocortisona a cada 6 horas e 50 μ g de fludrocortisona uma vez ao dia por sete dias. Uma significativa melhora da sobrevivência aos 28 dias foi observada em pacientes não-responsivos ao teste de estímulo agudo com corticotropina e na população geral, mas não nos responsivos. A proporção de pacientes não-responsivos (77%) foi muito maior do que a de responsivos (23%). A taxa de mortalidade foi de 63% no grupo placebo e 53% no grupo tratado com hidrocortisona. As taxas de eventos adversos foram similares nos dois grupos. Este estudo sugeriu que o uso de hidrocortisona reduz o risco de morte em pacientes com choque séptico e insuficiência adrenal aguda. Entretanto, esse estudo apresentava diversas limitações, entre eles o pequeno número de pacientes analisados.

Em 2008, foi publicado o estudo Corticus, multicêntrico, randomizado, controlado, duplo-cego o qual não demonstrou melhora na sobrevivência dos pacientes

em choque séptico, mesmo naqueles não respondedores ao teste com corticotropina. Há algumas diferenças importantes entre o estudo francês e o estudo Corticus, que poderiam explicar essa diferença. Primeiro, os pacientes do estudo francês eram mais graves, com SAPS II mais elevado, em relação ao Corticus. Isso, possivelmente, foi decorrente do critério de inclusão no estudo, pois era necessário apresentar pressão sistólica menor que 90 mmHg por pelo menos 1 hora, a despeito da reposição com fluidos e uso de vasopressor, além de pelo menos mais uma disfunção orgânica. No estudo Corticus, o critério se restringia à necessidade de vasopressor por hipotensão refratária a reposição volêmica. Em decorrência da maior gravidade, o grupo placebo apresentou maior mortalidade em 28 dias (estudo francês – 61% × Corticus – 32%). Segundo, no estudo francês iniciou-se a corticoterapia de forma precoce em relação ao Corticus, em até 8 horas do preenchimento dos critérios de inclusão, enquanto no Corticus indivíduos poderiam ser incluídos até 72 horas. Terceiro, no estudo Corticus foi administrado apenas hidrocortisona, enquanto no estudo foi francês associou-se fludrocortisona. Entretanto, hoje se entende como desnecessária essa administração, devido à absorção variável durante o estado de choque. Vários outros estudos, com menor número de pacientes, foram publicados e 17 meta-análises já procuraram responder a essa questão, com resultados contraditórios.

Em 2018, o NEJM publicou dois ensaios clínicos randomizados, multicêntricos e controlados, investigando o uso de glicocorticoides em baixa dosagem para pacientes clínicos e cirúrgicos com diagnóstico de choque séptico. O tamanho da amostra combinada, mais de 5.000 pacientes, superou os estudos anteriores.

O ensaio ADRENAL comparou o uso de hidrocortisona (200 mg/dia), administrada em infusão contínua, ao placebo durante 7 dias ou até à morte/alta. O estudo APROCCHSS comparou pacientes que receberam 7 dias de hidrocortisona (200 mg/dia) mais fludrocortisona (50 µg comprimido/dia), em bolus, com aqueles que não receberam (grupo placebo). Os resultados, em termos de desfecho primário, para os dois ensaios diferiram: no ADRENAL, não houve diferença significativa na mortalidade aos 90 dias (com hidrocortisona (27,9%) e 28,8% com placebo ($P = 0,50$); no APROCCHSS, foi de 43,0% com hidrocortisona mais fludrocortisona *versus* 49,1% com placebo ($P = 0,03$). Nos desfechos secundários, ambos os estudos indicaram que a hidrocortisona estava associada a um aumento no número de dias livres de choque e interrupção mais rápida da ventilação mecânica. As taxas de eventos adversos graves foram baixas, com maior risco de hiperglicemia com doses de glicocorticoides em bolus intermitente e possível aumento de fraqueza muscular.

As populações desses estudos diferiram em vários aspectos, podendo justificar alguns dos resultados.

Novamente, de forma similar ao ocorrido anteriormente entre o estudo francês e o Corticus, os critérios de inclusão eram diferentes. No estudo ADRENAL, os pacientes necessitavam estar em ventilação mecânica e em uso de vasopressor há pelo menos 4 horas. Já os pacientes do APROCCHSS, além de estarem em uso de uma dose mínima de vasopressor de 0,25 µg/kg/min, precisavam pontuar 3 ou 4 pontos em pelo menos dois sistemas do escore SOFA. Essa diferença nos critérios de inclusão levou a seleção de pacientes mais graves no estudo APROCCHSS, denotado pela diferença de letalidade nos grupos placebo de ambos os estudos (ADRENAL:28,8 e APROCCHSS: 49,1%). Havia um percentual maior de pacientes cirúrgicos no estudo ADRENAL (31,5% *versus* 18,3%) e estudos anteriores indicam que a cirurgia induz um estado imunossupressor Th2. É possível que nessa situação os glicocorticoides aumentem o risco de infecções secundárias, além de dificultar a cicatrização de feridas. Os pacientes do estudo ADRENAL também apresentaram menores taxas de terapia de substituição renal (12,7% *versus* 27,6%), infecção sanguínea (17,3% *versus* 36,6%), infecção pulmonar (35,2% *versus* 59,4%), infecção do trato urinário (7,5 % *versus* 17,7%) e maior taxa de infecção abdominal (25,5% *versus* 11,5%). Os estudos usaram ferramentas diferentes para avaliar a gravidade da doença (SAPS II e APACHE II). Outras diferenças entre os estudos podem ter contribuído para os resultados. A administração contínua da medicação pode ter comprometido seu efeito. Os pacientes do ADRENAL receberam a medicação mais tardiamente, o que também pode ter reduzido a eficácia. Duas meta-análises já foram publicadas incluindo os resultados desses estudos, com resultados conflitantes. Entretanto, novamente os critérios para seleção dos estudos a serem incluídos na meta-análise foram diversos.

A Campanha de Sobrevivência a Sepse, em 2016, ainda não considerando os resultados publicados em 2018, não recomenda o uso de hidrocortisona intravenosa de rotina para o tratamento do choque séptico com adequada ressuscitação volêmica e uso de vasopressores. O uso pode ser considerado em pacientes hemodinamicamente instáveis, a despeito das estratégias de otimização hemodinâmicas anteriores, na dose de 200 mg de hidrocortisona por dia.

Em conclusão, não há ainda uma resposta definitiva. Os resultados do APROCCHSS e os benefícios dos desfechos secundários no estudo ADRENAL sugerem que o uso de corticoides no choque séptico seja benéfico e não esteja associado com eventos adversos significativos. Entretanto, aguarda-se a publicação dos desfechos de longo prazo desses estudos. É possível que a redução do tempo de ventilação mecânica e de UTI tenha influência benéfica nesses desfechos e não haja novos eventos adversos. Isso reforçaria os benefícios da utilização.

HEMOCOMPONENTES

O uso racional de hemocomponentes é também de fundamental importância no tratamento dos pacientes críticos com diagnóstico de sepse. A sepse é considerada uma doença sistêmica, em que há envolvimento da ativação e lesão endotelial com consequente consumo de plaquetas, fatores de coagulação e de proteínas responsáveis pelo equilíbrio entre a formação e a lise do trombo. A correção da coagulopatia e das suas consequências, quando tratadas de formas inadequadas, pode gerar danos irreversíveis e piorar o prognóstico dos pacientes. A administração indiscriminada de hemocomponentes como concentrado de hemácias, plasma fresco, plaquetas e crioprecipitado potencializam a ativação da coagulação no paciente séptico, além de submeter os órgãos e tecidos aos efeitos inflamatórios deletérios gerados pelos antígenos presentes nos hemocomponentes. Diante desse cenário, é importância o conhecimento de quando e como transfundir hemocomponentes na sepse.

Outras desvantagens observadas em pacientes que recebem transfusões são decorrentes dos diversos efeitos adversos e indutores de disfunções orgânicas gerados por substâncias presentes nos hemocomponentes. A transfusão sanguínea está associada à transmissão de doenças, imunomodulação e consequente predisposição a infecções nosocomiais (*transfusion-related immunomodulation*, TRIM), lesão pulmonar induzida por transfusão (TRALI), toxicidade por citrato, insuficiência renal aguda e estados de hipervolemia (*transfusion-related cardiac overload*, TACO). É possível que todos esses malefícios citados sejam minimizados, ou até extintos, com o uso crescente dos hemocomponentes sintéticos. Entretanto, ainda não existem estudos nos grupos populacionais de pacientes sépticos que validem e justifiquem esta indicação.

A anemia dos doentes internados nas unidades de terapia intensiva é de causa multifatorial. Ela está relacionada a coletas seriadas de sangue, deficiência relativa de ferro, perdas sanguíneas decorrentes de procedimentos invasivos, hemólise, estase na microcirculação e sangramentos ocultos, principalmente do trato gastrointestinal. A anemia é um fator prognóstico de gravidade e o simples ato de transfundir não reduz o risco de evolução desfavorável. Isto vem sendo demonstrado pelos estudos que comparam grupos liberais e grupos restritivos em relação à transfusão de hemácias nos pacientes críticos.

Em 1999, um grupo de pesquisadores demonstrou a ausência de benefício de se buscar níveis de hemoglobina em torno de 10-12 g/dL quando comparado a 7,0-9,0 g/dL nos pacientes graves em geral. A partir deste trabalho, vêm sendo publicados estudos em diversos grupos populacionais de doentes críticos, inclusive sépticos, confirmando a terapia restritiva

como sendo a mais adequada mesmo quando se aplica níveis mais baixos de hemoglobina no grupo liberal 8,0-9,0 g/dL. Rivers *et al*, em 2001, ao contrário do que foi exposto anteriormente, incluiu na sua estratégia de terapia precoce dirigida por metas (EGDT) a otimização dos níveis de hemoglobina e hematócrito (HT \geq 30%) em pacientes com sinais de hipoperfusão e mostrou redução de letalidade no grupo de pacientes sépticos que se apresentavam na fase aguda de ressuscitação volêmica. Entretanto, como se tratava de um pacote com diversas intervenções, o impacto específico da transfusão de hemácias não pôde ser determinado. Além disso, três grandes estudos posteriormente falharam em mostrar superioridade da estratégia EGDT em relação a terapia usual. Em 2014, a publicação de um ensaio clínico randomizado (TRISS), especificamente em pacientes sépticos, consagrou a teoria restritiva de hemoglobina em torno de 7,0 g/dL, pois não houve superioridade da estratégia liberal em relação a estratégia restritiva. Entretanto, vale ressaltar que os pacientes não necessariamente se encontravam na fase aguda de ressuscitação ou com sinais de hipoperfusão e aqueles randomizados para a estratégia liberal foram mantidos com níveis mais elevados de hemoglobina durante todo o período de internação na UTI.

Assim, das conclusões dos estudos sobre a superioridade da terapia restritiva em relação à transfusão sanguínea nos pacientes é importante ressaltar a indicação da terapia mais liberal nos casos que envolvem hipoxemia grave, hemorragia e síndrome coronariana aguda.

Atualmente, é considerada recomendação forte pela Campanha de Sobrevivência a Sepse a transfusão de concentrado de hemácias somente quando estas estão abaixo de 7,0 g/dL em adultos, reservadas as situações de hipoxemia grave, síndrome coronariana aguda e hemorragia.

Ainda na tentativa de minimizar a anemia no paciente séptico, alguns trabalhos tentaram, sem sucesso, demonstrar benefício com a administração de eritropoietina. É também recomendação forte pela Campanha de Sobrevivência a Sepse não indicar eritropoietina para tratamento da anemia relacionada à sepse devido aos riscos inerentes à medicação (Ex.: eventos trombóticos) e ausência de impacto na redução da mortalidade.

Quanto à correção dos distúrbios de coagulação inerentes a sepse, é bem fundamentado o uso de plasma, crioprecipitado e plaquetas somente nas situações de sangramento ativo decorrentes da coagulopatia como disfunção orgânica.^{22,25} A infusão desses hemocomponentes, com o objetivo de correção das provas laboratoriais de coagulação, sem apresentação clínica de sangramento, serve como combustível para trombose na microcirculação e piora das disfunções orgânicas. É, portanto, recomendação da Campanha

de Sobrevivência a Sepse não utilizar plasma fresco congelado para correção de distúrbios laboratoriais de coagulação, ficando reservado o seu uso apenas nos sangramentos ativos ou quando houver programação de procedimentos invasivos.

A transfusão de plaquetas é indicada pela Campanha de Sobrevivência a Sepse quando estas estão abaixo de $10.000/\text{mm}^3$, mesmo na ausência de sangramento. Nos casos considerados de risco importante para sangramento, a recomendação é manter níveis maiores que $20.000/\text{mm}^3$. No sangramento ativo e pacientes em programação de cirurgias e procedimentos invasivos, buscar níveis plaquetários acima de $50.000/\text{mm}^3$.

TERAPIA DE SUBSTITUIÇÃO RENAL

A disfunção renal está presente na maioria dos pacientes com diagnóstico de sepse e choque séptico. É de causa multifatorial, sendo a lesão endotelial glomerular, a baixa perfusão renal, a toxicidade medicamentosa e a própria lesão séptica no parênquima os principais responsáveis pela insuficiência renal na sepse. Por ter múltiplas causas em sua fisiopatologia não há, até o momento, um tratamento específico que ajude a restaurar a funcionalidade renal. Na prática, o melhor controle da disfunção renal é minimizar os danos causados aos rins durante o tratamento do paciente com sepse.

Quando o controle de danos não é suficiente e há prejuízo significativo da função renal, a terapia de substituição renal se torna inevitável. A hemodiálise é a terapia de escolha e conhecer o melhor momento de início, a modalidade e a dose mais adequada tornam o tratamento mais eficaz.

Quando ao tipo de terapia dialítica, embora numerosos estudos não randomizados tenham relatado uma tendência não significativa para uma melhor sobrevivência usando métodos contínuos, duas meta-análises demonstraram a ausência de diferenças significativas na mortalidade hospitalar entre pacientes que receberam terapia de substituição renal contínua ou intermitente. Esta ausência de benefício aparente de uma modalidade sobre a outra persiste mesmo quando a análise é restrita aos ensaios randomizados. Até o momento, cinco ensaios randomizados prospectivos foram publicados, sendo que quatro não encontraram diferença significativa na mortalidade e o único que encontrou possível benefício para terapia contínua apresentava grande desbalanço entre os grupos randomizados, limitando sua interpretação. Entretanto, é possível que os métodos contínuos permitam melhor estabilidade hemodinâmica, embora mesmo nesse quesito haja resultados discordantes entre os estudos.

Quando à avaliação da dose de diálise praticada, dois ensaios multicêntricos e randomizados que compararam a dose de reposição renal também não

mostraram benefício de uma dosagem de substituição renal mais agressiva. Uma metanálise dos pacientes com sepse, contemplando todos os RCTs relevantes ($n = 1.505$), não demonstrou relação significativa entre a dose e a mortalidade.

Com relação ao momento de indicação e início da terapia de substituição renal, considerando de um lado uma indicação mais precoce, logo após a instalação da lesão renal, baseada no momento da identificação da oligúria ou aumento da creatinina, em comparação com a terapia mais "tardia", considerando critérios clássicos de indicação de diálise, dois RCTs relevantes foram publicados em 2016. Os estudos não incluíram predominantemente pacientes sépticos, limitando sua interpretação no escopo da nossa abordagem. Entretanto, além de seus resultados divergirem quanto aos benefícios no aumento da sobrevida, houve sinais de malefício, com aumento do uso de diálise e aumento das infecções da linha central no grupo submetido a diálise precoce. Os critérios de inclusão e o tempo de início de terapia renal diferiram nos dois ensaios. Diante destes resultados, com a incerteza sobre os benefícios na mortalidade e considerando a possibilidade de danos (por exemplo, infecções de linha central), pondera-se o equilíbrio de risco e benefício contra o início precoce da terapia dialítica. Até o presente, diante das evidências, os efeitos indesejáveis e os custos parecem superar as consequências desejáveis da terapia precoce.

As últimas diretrizes da Campanha de Sobrevivência a Sepse sugerem que tanto a modalidade contínua quanto a intermitente (convencional) podem ser utilizadas dentre as formas de terapia de substituição renal. Reforça, quando disponível, a indicação da terapia contínua de substituição renal nos pacientes sépticos que se apresentem com instabilidade hemodinâmica. É também recomendação que o início do tratamento tenha como referência as indicações formais de terapia dialítica e se mostra contrária às indicações baseadas apenas no controle dos níveis séricos de creatinina ou oligúria em separados.²⁹⁻³⁰ Não há diferença de mortalidade quando se leva em consideração a dose de fluxo usada nas sessões de hemodiálise contínua, sendo a dose típica em torno de 20-25 mL/kg/h.

TERAPIA NUTRICIONAL

A desnutrição presente nos pacientes em estado crítico está associada a maior tempo de internação hospitalar, maior incidência de infecções relacionadas a assistência à saúde, retardo na cicatrização de feridas e elevada mortalidade. Praticamente todos os indivíduos em estado grave, em especial o paciente com sepse, experimentam no decorrer de seu tratamento algum grau de desnutrição. A impossibilidade do uso do trato gastrointestinal em sua plenitude, a intolerância alimentar, o jejum necessário para exames e procedimentos

cirúrgicos, o íleo metabólico prolongado, dentre outros, são fatores que desafiam a equipe assistencial no combate à desnutrição. Enquanto os estudos em animais de laboratório trazem evidências sólidas da importância da nutrição e da utilização farmacológica de nutrientes na sepse, os trabalhos realizados em seres humanos são mais escassos e trazem conclusões variáveis. É provável que nutrir o doente grave seja realmente importante e que a manipulação nutricional farmacológica tenha sentido, porém é difícil confirmar essa teoria em uma população tão heterogênea e com tantas variáveis que dificultam a interpretação dos resultados.

A terapia nutricional no paciente crítico está associada à melhora da cicatrização, diminuição da resposta catabólica e melhora da estrutura e da função do trato gastrointestinal. Há associação com melhor prognóstico de forma global, incluindo redução de tempo de internação e custos hospitalares. Entretanto, a terapia nutricional não é desprovida de riscos. A terapia nutricional enteral aumenta o resíduo gástrico e pode, em algumas situações, elevar o risco de pneumonia aspirativa por aumento da colonização bacteriana. A terapia nutricional parenteral exclusiva associa-se à atrofia da mucosa do trato gastrointestinal e ao aumento do risco de complicações infecciosas em algumas publicações.

As diversas formas de mensuração da composição corpórea a beira leito podem auxiliar na avaliação nutricional inicial, no cálculo do objetivo calórico/proteico a ser administrado e na eficácia do suporte nutricional ao longo do tempo. Dentre as formas de mensuração da composição corpórea, podemos citar a antropometria e a bioimpedância. O cálculo do gasto energético por meio de fórmulas leva em consideração dados antropométricos (peso, altura e idade) e os relacionam com o consumo de oxigênio e gás carbônico medido. Na prática clínica, é recomendado que todos os pacientes admitidos em estado crítico sejam avaliados quanto ao risco nutricional e tenham suas metas calóricas e proteicas calculadas.

A nutrição enteral é a via de preferência e deve ser iniciada de forma precoce nas primeiras 24-48 horas a partir do diagnóstico de sepse, sendo o alvo proteico/calórico atingido preferencialmente nas primeiras 48-72 horas. É razoável uma progressão mais lenta, durante a primeira semana, nos pacientes intolerantes. Uma meta-análise publicada em 2016 por Gunnar Elke et al, incluindo 18 trabalhos randomizados, com 3.347 pacientes analisados, não observou diferença de mortalidade comparando o uso da via enteral à via parenteral. Entretanto, o uso da dieta enteral associou-se com menor incidência de complicações infecciosas e tempo de permanência na UTI. A interpretação deve ser cautelosa, pois existe heterogeneidade e viés nos estudos, mas reforça o uso preferencial da via enteral nos pacientes com trato gastrointestinal funcional e tolerante.

Sugere-se que no cenário de comprometimento hemodinâmico ou instabilidade, a terapia enteral deve

ser suspensa até que o paciente se encontre ressuscitado e/ou com sinais de melhora da perfusão. O início pode ser considerado com precaução em pacientes submetidos à desmame dos vasopressores. O estudo NUTRIREA-2, publicado no *The Lancet* em 2018, comparou o uso da **nutrição enteral e parenteral precoce** em pacientes com choque séptico e em ventilação mecânica. O estudo foi realizado em 44 hospitais da França, com 2.410 pacientes incluídos. Os participantes foram randomizados para receber nutrição enteral (n = 1.202) ou parenteral (n = 1.208), ambas visando metas normocalóricas (20-25 kcal/kg/dia) dentro de 24 h após a intubação. Não houve diferença de mortalidade no 28º dia (37% no grupo enteral *versus* 35% no grupo parenteral – p = 0,33). A incidência acumulada de pacientes com infecção adquirida na UTI também não diferiu entre os grupos (14% *versus* 16% – p = 0,25). Em comparação com o grupo parenteral, o enteral apresentou maior incidência de pacientes com vômitos (34% *versus* 20% – p < 0,0001), diarreia (36% *versus* 33% – p = 0,009), isquemia intestinal (2% *versus* < 1% – p = 0,007) e pseudo-obstrução aguda do cólon (1% *versus* < 1% – p = 0,04). O estudo conclui que a nutrição enteral precoce não reduziu a mortalidade ou o risco de infecções secundárias nesta população grave, com choque e ventilação mecânica, mas foi associada a um maior risco de complicações digestivas, em comparação com a parenteral. Entretanto, uma das críticas ao estudo foi a progressão rápida do volume ofertado da terapia nutricional, atingindo 20-25 kcal/kg nas primeiras 24 horas após a intubação. Nos períodos de convalescência, já na fase de recuperação das disfunções orgânicas, progredir a oferta calórico/proteica, atingindo as metas propostas torna-se mais factível e seguro, em especial nas populações com grave comprometimento orgânico inicial pela sepse e sinais de intolerância à tentativa de progressão. Entretanto, a necessidade dessa progressão rápida nas fases iniciais da ressuscitação é controversa.

O estudo EDEN, publicado em 2012, realizado pelo grupo ARDSnet, incluiu 1.000 pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo. Estes pacientes foram randomizados para receber dieta plena (25-30 kcal/kg/dia) ou dieta trófica (240-480 kcal/dia) até o 6º dia. Como programado, conseguiu-se obter diferença entre os grupos quanto ao aporte nutricional recebido e 90% dos pacientes ainda estavam em ventilação mecânica no 6º dia. Como desfecho primário, não houve diferença de mortalidade entre as estratégias adotadas, porém observou-se aumento das complicações gastrointestinais no grupo que recebeu na dieta plena. O estudo PermiT, publicado posteriormente, confirmou a segurança da hiponutrição permissiva na primeira semana de internação, em pacientes previamente nutridos. Assim, na fase inicial do quadro séptico, a nutrição trófica (10-20 kcal/h ou 500 kcal/dia) permite o uso do trato gastrointestinal de forma segura. As diretrizes da Campanha de Sobrevivência à Sepse sugerem preferencialmente

o alcance da meta calórica em torno de 25 kcal/kg/dia ainda na primeira semana de tratamento, assim como o alvo proteico em torno de 1,5 g/kg/dia de proteínas. Há estudos que demonstram ausência de alteração na mortalidade em casos com baixas ingestas calóricas em detrimento da manutenção dos alvos proteicos recomendados, o que pode sugerir a meta proteica como o principal pilar da nutrição dos pacientes críticos.

A nutrição parenteral não é recomendada durante a primeira semana de tratamento como complementação da nutrição enteral nos casos em que não se atingiu o alvo calórico/proteico. Os pacientes com baixo risco nutricional, com o estado nutricional adequado e baixa gravidade da doença atual (por exemplo, escore NRS 2002 ≤ 3 ou NUTRIC ≤ 5), que não podem manter a ingestão oral ou enteral voluntária adequada, não necessitam de terapia nutricional especializada suplementar durante a primeira semana de internação em UTI.

O uso de suplementação de micronutrientes (selênio, zinco e outros antioxidantes), assim como de agentes imunomoduladores (arginina, glutamina e EPA/DHA), não é recomendado pela Campanha de Sobrevivência a Sepse. De um modo geral, não há evidência suficiente de benefício com o uso dessas medicações. O estudo REDOX, randomizado, multicêntrico, publicado em 2013, avaliou, em um desenho fatorial com o uso de antioxidantes, o uso de glutamina endovenosa e enteral em altas doses comparados com placebo. Foram incluídos 2.223 pacientes em 40 UTIs no Canadá, EUA e Europa. O grupo com administração precoce de glutamina apresentou maior mortalidade. Alguns autores relatavam que níveis elevados de glutamina se associavam com mortalidade mais elevada. Quanto à infusão de antioxidantes, não houve diferença significativa de mortalidade ou de outros desfechos, em comparação ao placebo.

É imperativo, desde o início do tratamento dos pacientes com sepse/choque séptico, e principalmente naqueles em ventilação mecânica invasiva com necessidade da nutrição enteral, a prescrição de medidas que reduzam o risco de aspiração e intolerância gastrointestinal. Dentre estas práticas, incluem-se a manutenção da cabeceira elevada, a infusão contínua da dieta enteral, a higiene oral com clorexidina e a implantação de protocolos institucionais gerenciados que ditem as estratégias de oferta nutricional nos pacientes críticos.

IMUNOGLOBULINAS

Pesquisas no âmbito experimental sugerem que o uso das imunoglobulinas pode ter efeitos benéficos na opsonização, na proteção contra as endotoxinas liberadas pela ação dos antibióticos, na prevenção da ativação inespecífica do sistema complemento e também ação na neutralização de endotoxinas. Estudos em seres

humanos que tentaram associar concentrações séricas de imunoglobulinas com prognóstico não demonstraram resultados significativos. Algumas meta-análises, sendo a mais recente publicada pela Cochrane em 2013, diferenciam os estudos com utilização das imunoglobulinas intravenais policlonais padrão (IVIgG) daqueles usando IG policlonal enriquecida com imunoglobulina M (IVIgGM). Nos 10 estudos com IVIgG (1.430 pacientes), os resultados foram limitados pela grande heterogeneidade nos estudos. Apesar dos resultados sugerirem uma possível redução de mortalidade, quando excluídos os estudos de baixa qualidade a recente análise da Cochrane não mostrou redução de mortalidade.

Da mesma forma, outra revisão sistemática publicada por Laupland et al encontrou uma redução significativa na mortalidade com o uso do tratamento com IVIg (OR, 0,66; 95% CI, 0,53-0,83 – $p < 0,005$). Quando apenas os estudos de alta qualidade foram agrupados, os resultados não foram mais significativos (OR, 0,96); OR para mortalidade 0,96 (95% CI, 0,71-1,3 – $p = 0,78$).

Entre as evidências publicadas, o principal estudo que avaliou a imunoglobulina na sepse sugere que a terapia não traz benefício. Trata-se de um ensaio randomizado multicêntrico que incluiu 624 pacientes com sepse, sem redução da mortalidade em 28 dias em comparação ao placebo.

Portanto, a Campanha de Sobrevivência a Sepse 2016 não recomenda a administração de imunoglobulinas como medida terapêutica nos pacientes com sepse e/ou choque séptico. No entanto, trata-se de uma recomendação fraca, considerando que as atuais evidências não permitem uma recomendação forte contrária ao uso. Na verdade, as evidências disponíveis sugerem benefício, mas a qualidade dos estudos é baixa. Como o custo da medicação é elevado, a relação entre benefício comprovado e custo envolvido não é adequada no momento. Novos estudos randomizados multicêntricos são necessários para avaliar a real eficácia de preparações de imunoglobulina policlonal intravenosa em pacientes com sepse. Aquelas enriquecidas com IgM se mostraram mais promissoras.

PONTOS CHAVES

- Recomenda-se uma abordagem protocolizada para o controle glicêmico em pacientes críticos com sepse, com início da administração de insulina quando os níveis consecutivos de glicose no sangue forem > 180 mg/dL, buscando manter a glicemia entre 140-180 mg/dL e evitar e minimizar hipoglicemias.
- Sugere-se o uso de sangue arterial em vez de sangue capilar no controle da glicemia em medidores de glicose, caso os pacientes estejam monitorados com cateteres arteriais.

- Após a publicação dos estudos mais recentes, o uso de hidrocortisona intravenosa no tratamento de pacientes com choque séptico parece ser benéfico na dose de 200 mg por dia, administrada em bolus.
- Recomendamos a transfusão de hemácias apenas nos pacientes com concentração de hemoglobina < 7,0 g/dL, na ausência de circunstâncias atenuantes, como isquemia miocárdica, hipoxemia grave ou hemorragia aguda.
- Não se recomenda a transfusão rotineira de outros produtos sanguíneos visando a correção de distúrbios de coagulação laboratoriais, na ausência de sangramento ativo ou necessidade de realização de procedimentos.
- Sugere-se não utilizar imunoglobulinas intravenosas em pacientes com sepse ou choque séptico.
- Tanto a terapia de substituição renal contínua como intermitente podem ser utilizadas em pacientes com sepse e lesão renal aguda. Sugere-se o uso de terapias contínuas para facilitar o gerenciamento do equilíbrio de fluidos em pacientes sépticos hemodinamicamente instáveis.
- Recomenda-se iniciar a nutrição enteral precoce em pacientes críticos com sepse ou choque séptico, com parâmetros perfusionais estáveis e trato gastrointestinal disponível.
- Não se recomenda a administração de nutrição parenteral precoce sozinha ou nutrição parenteral suplementar em combinação com dieta enteral, tolerando os primeiros 7 dias após a instalação da doença, nos pacientes de baixo risco nutricional.
- Não há indicação para utilização de suplementação com antioxidantes ou imunomodulação nutricional.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Langouche L, Van den Berghe G. Glucose metabolism and insulin therapy. *Crit Care Clin* 2006;22:119-129.
2. Turina M, Fry D, Polk Jr H. Acute hyperglycemia and the inmate immune system: clinical cellular and molecular aspects. *Crit care Med* 2005;33: 1624-1633.
3. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al: Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345:1359-1367.
4. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, et al: Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006; 354:449-461.
5. Finfer S, Blair D, Bellomo R, et al: Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2009;360(13):1283-1297.
6. Arabi YM, Dabbagh OC, Tamim HM, et al: Intensive versus conventional insulin therapy: a randomized controlled trial in medical and surgical critically ill patients. *Crit Care Med* 2008; 36:3190-3197 449.
7. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al; German Competence Network Sepsis (SepNet): Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008; 358:125-139 450.
8. De La Rosa Gdel C, Donado JH, Restrepo AH, et al: Strict glycaemic control in patients hospitalised in a mixed medical and surgical intensive care unit: a randomised clinical trial. *Crit Care*. 2008;12(5):R120 451.
9. Annane D, Cariou A, Maxime V, et al: Corticosteroid treatment and intensive insulin therapy for septic shock in adults: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;303(4):341-348 453.
10. Kalfon P, Giraudeau B, Ichai C, et al; CGAO-REA Study Group: Tight computerized versus conventional glucose control in the ICU: a randomized controlled trial. *Intensive Care Med* 2014; 40:171-181 454.
11. Preiser JC, Devos P, Ruiz-Santana S, et al: A prospective randomised multi-centre controlled trial on tight glucose control by intensive insulin therapy in adult intensive care units: the Glucontrol study. *Intensive Care Med* 2009; 35:1738-1748.
12. Zhang RH, W; Li, T et al: Evaluation of optimal goal of glucose control in critically ill patients. *Chinese J Clin Nutr*. 2008;16:204-208.
13. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008; 358:125.

14. Preiser JC, Devos P, Ruiz-Santana S, et al. A prospective randomised multi-centre controlled trial on tight glucose control by intensive insulin therapy in adult intensive care units: the Glucontrol study. *Intensive Care Med* 2009; 35:1738.
15. Dowdy DW, Dinglas V, Mendez-Tellez PA, et al. Intensive care unit hypoglycemia predicts depression during early recovery from acute lung injury. *Crit Care Med* 2008; 36:2726.
16. Hermanides J, Bosman RJ, Vriesendorp TM, et al. Hypoglycemia is associated with intensive care unit mortality. *Crit Care Med* 2010; 38:1430.
17. NICE-SUGAR Study Investigators for the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group and the Canadian Critical Care Trials Group, Finfer S, Chittock D, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients with traumatic brain injury: long-term follow-up of a subgroup of patients from the NICE-SUGAR study. *Intensive Care Med* 2015; 41:1037.
18. Friedrich JO, Chant C, Adhikari NK: Does intensive insulin therapy really reduce mortality in critically ill surgical patients? A reanalysis of meta-analytic data. *Crit Care* 2010; 14:324.
19. Ling Y, Li X, Gao X: Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Intern Med* 2012; 23:564–574.
20. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock. *Crit Care Med* 2016.
21. Annane D, Sebille V, Charpentier C, et al: Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002; 288:862–871.
22. Keh D, Sprung CL. Use of corticosteroid therapy in patients with sepsis and septic shock: an evidence-based review. *Crit Care Med*. 2004; 32(11 Suppl):S527-33.
23. Goldstein JM, Roos D, Weisman G, et al: Influence of corticosteroids on human polymorphonuclear leukocyte function in vitro: Reduction of lysosomal enzyme release and superoxide production. *Inflammation* 1976; 1:305–315.
24. Flower RJ, Blackwell GJ: Anti-inflammatory steroids induce biosynthesis of a phospholipase A2 inhibitor which prevents prostaglandin generation. *Nature* 1979; 278:456–459.
25. Hammerschmidt DE, White JG, Craddock PR, et al: Corticosteroids inhibit complement-induced granulocyte aggregation: A possible mechanism for their efficacy in shock states. *J Clin Invest* 1979; 63:798–803.
26. Jacob HS, Craddock PR, Hammerschmidt DE, et al: Complement-induced granulocyte: An unsuspected mechanism of disease. *N Engl J Med* 1980; 302:789–794.
27. Marik PE, Zaloga GP: Adrenal insufficiency during septic shock. *Crit Care Med* 2003; 31:141– 145 39.
28. Oelkers W: Adrenal insufficiency. *N Engl J Med* 1996; 335:1206–1212.
29. Bouachour G, Tirot P, Gouello JP, et al: Adrenocortical function during septic shock. *Intensive Care Med* 1995; 21:57–62.
30. Sprung CL, Annane D, Keh D et al: Hydrocortisone Therapy for Patients with Septic Shock. *N Engl J Med* 2008;358:111-24.
31. Venkatesh B, Finfer S, Cohen J, Rajbhandari D, Arabi Y, Bellomo R, Billot L, Correa M, Glass P, Harward M, Joyce C, Li Q, McArthur C, Perner A, Rhodes A, Thompson K, Webb S, Myburgh J; ADRENAL Trial Investigators and the Australian–New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. Adjunctive Glucocorticoid Therapy in Patients with Septic Shock. *N Engl J Med*. 2018 Mar 1;378(9):797-808.
32. Annane D, Renault A, Brun-Buisson C, Megarbane B, Quenot JP, Siami S, Cario, A, Forceville X, Schwebel C, Martin C, Timsit JF, Misset B, Ali Benali M, Colin G, Souweine B, Asehnoune K, Mercier E, Chimot L, Charpentier C, François B, Boulain T, Petitpas F, Constant JM, Dhonneur G, Baudin F, Combes A, Bohé J, Loriferne JF, Amathieu R, Cook F, Slama M, Leroy O, Capellier G, Dargent A, Hissem T, Maxime V, Bellissant E; CRICS-TRIGGERSEP Network. Hydrocortisone plus Fludrocortisone for Adults with Septic Shock. *N Engl J Med*. 2018 Mar 1;378(9):809-818.
33. Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, et al: A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med*. 2014;370(18): 1683–1693.
34. Holst LB, Haase N, Wetterslev J, et al; TRISS Trial Group; Scandinavian Critical Care Trials Group: Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock. *N Engl J Med* 2014; 371:1381–1391.
35. Vincent JL, Sakr Y, Creteur J. Anemia in the intensive care unit. *Can J Anesth* 2003; 50 (6): S5359. 2.
36. Vincent JL, Baron JF, Reinhart K, et al. Anemia and blood transfusion in critically ill patients. *JAMA* 2002; 288: 1499-1507. 3.
37. Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, et al. The CRIT Study: Anemia and blood transfusion in the critically ill – Current clinical practice in the United States. *Crit Care Med* 2004; 32: 39-52.
38. Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *N Engl J Med* 1999; 340: 409-417.
39. Rivers EP, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345: 1368-1377.
40. Ludhmila A. Hajjar, Jean-Louis Vincent, et al. Transfusion Requirements After Cardiac Surgery The TRACS Randomized Controlled Trial *JAMA*, October 13, 2010—Vol 304.

41. Sibylle A, Kozek-Langenecker, Aamer B, Ahmed, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2017; 34:332–395.
42. Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, et al; EPO Critical Care Trials Group: Efficacy of recombinant human erythropoietin in critically ill patients: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288:2827–2835 318.
43. Corwin HL, Gettinger A, Rodriguez RM, et al: Efficacy of recombinant human erythropoietin in the critically ill patient: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Crit Care Med* 1999; 27:2346–2350.
44. Liumbruno G, Bennardello F, Lattanzio A, et al; Italian Society of Transfusion Medicine and Immunohaematology (SIMTI) Work Group: Recommendations for the transfusion of plasma and platelets. *Blood Transfus* 2009; 7:132–150.
45. Augustine JJ, Sandy D, Seifert TH, et al: A randomized controlled trial comparing intermittent with continuous dialysis in patients with ARF. *Am J Kidney Dis* 2004; 44:1000–1007.
46. John S, Griesbach D, Baumgärtel M, et al: Effects of continuous haemofiltration vs intermittent haemodialysis on systemic haemodynamics and splanchnic regional perfusion in septic shock patients: a prospective, randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16:320–327.
47. Mehta RL, McDonald B, Gabbai FB, et al; Collaborative Group for Treatment of ARF in the ICU: A randomized clinical trial of continuous versus intermittent dialysis for acute renal failure. *Kidney Int* 2001; 60:1154–1163.
48. Gaudry S, Hajage D, Schortgen F, et al; AKIKI Study Group: Initiation Strategies for Renal-Replacement Therapy in the Intensive Care Unit. *N Engl J Med* 2016; 375:122–133.
49. Zarbock A, Kellum JA, Schmidt C, et al: Effect of Early vs Delayed Initiation of Renal Replacement Therapy on Mortality in Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury: The ELAIN Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 315:2190–2199.
50. Bellomo R, Cass A, Cole L, et al: Intensity of continuous renalreplacement therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2009;361(17):1627–1638.
51. Palevsky PM, Zhang JH, O'Connor TZ, et al: Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med*. 2008;359(1):7–20.
52. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critical Ill Patient; *The Journal of Parenteral and Enteral Nutrition and Critical Care Medicine*; 14 January 2016.
53. National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network, Rice TW, Wheeler AP, Thompson BT, Steingrub J Hite RD, Moss M, Morris A, Dong N, Rock P. Initial trophic vs full enteral feeding in patients with acute lung injury: the EDEN randomized trial. *JAMA*. 2012 Feb 22;307(8):795-803.
54. Lewis SR, Schofield-Robinson OJ, Alderson P, Smith AF. Enteral versus parenteral nutrition and enteral versus a combination of enteral and parenteral nutrition for adults in the intensive care unit. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Jun 8;6:CD012276.
55. Heyland D, Muscedere J, Wischmeyer PE, Cook D, Jones G, Albert M, Elke G, Berger MM, Day AG; Canadian Critical Care Trials Group. A randomized trial of glutamine and antioxidants in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2013 Apr 18;368(16):1489-97.
56. Arabi YM, Aldawood AS, Haddad SH, et al; PermiT Trial Group: Permissive Underfeeding or Standard Enteral Feeding in Critically Ill Adults. *N Engl J Med* 2015; 372:2398–2408.
57. Werdan K, Pilz G, Bujdoso O, et al; Score-Based Immunoglobulin Therapy of Sepsis (SBITS) Study Group: Score-based immunoglobulin G therapy of patients with sepsis: the SBITS study. *Crit Care Med* 2007; 35:2693–2701.
58. Alejandria MM, Lansang MA, Dans LF, Mantaring JB 3rd: Intravenous immunoglobulin for treating sepsis, severe sepsis and septic shock. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(9):CD001090.
59. Soares MO, Welton NJ, Harrison DA, et al: An evaluation of the feasibility, cost and value of information of a multicentre randomised controlled trial of intravenous immunoglobulin for sepsis (severe sepsis and septic shock): incorporating a systematic review, metaanalysis and value of information analysis. *Health Technol Assess* 2012; 16:1–186.
60. Laupland KB, Kirkpatrick AW, Delaney A: Polyclonal intravenous immunoglobulin for the treatment of severe sepsis and septic shock in critically ill adults: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2007; 35:2686–2692.
61. Pildal J, Gøtzsche PC: Polyclonal immunoglobulin for treatment of bacterial sepsis: a systematic review. *Clin Infect Dis* 2004; 39:38–46.
62. Kreymann KG, de Heer G, Nierhaus A, et al: Use of polyclonal immunoglobulins as adjunctive therapy for sepsis or septic shock. *Crit Care Med* 2007; 35:2677–2685.
63. hankar-Hari M, Culshaw N, Post B, et al: Endogenous IgG hypogammaglobulinaemia in critically ill adults with sepsis: systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2015; 41:1393–1401.
64. Turgeon AF, Hutton B, Fergusson DA, et al: Meta-analysis: intravenous immunoglobulin in critically ill adult patients with sepsis. *Ann Intern Med* 2007; 146:193–203.

Implementação de Protocolos Institucionais para Atendimento da Sepse



OBJETIVOS

- Conhecer a Campanha Mundial de Sobrevivência a Sepse
- Conhecer as evidências que amparam a implementação de protocolos de sepse
- Descrever os passos da implantação de protocolo gerenciado

INTRODUÇÃO

A sepse é uma das maiores causas de letalidade em hospitais brasileiros. Sua incidência elevada, a alta letalidade, o impacto a longo prazo e os custos envolvidos fazem dessa doença um problema de saúde pública e resultaram na aprovação pela Organização Mundial de Saúde, em 2017, de uma resolução visando sua prevenção, diagnóstico e tratamento adequados. Esses fatos, por si só, justificariam o planejamento de ações voltadas à redução da mortalidade.

Um dos principais desafios da medicina atual é definir como implantar intervenções à beira-leito que transformem o volumoso conjunto de novos conhecimentos em benefício aos pacientes. A maior dificuldade não é a ausência de dados relevantes para o tratamento da sepse, mas sim como aplicá-los de modo sistematizado e com metodologia que possa ser extensiva a qualquer hospital. As recomendações que se seguem obedecem a estes princípios, destacando sobretudo os aspectos logísticos da operação, mais que a relevância clínica de cada intervenção.

A prática assistencial, aplicada da forma tradicional, tem se mostrado pouco eficiente neste aspecto. De outro lado, os resultados do emprego de protocolos clínicos que guiam os cuidados assistenciais em diversas doenças têm mostrado uma significativa melhora na efetividade do trabalho médico. Assim, adotamos os princípios gerais do gerenciamento de projetos para tornar efetivo o processo de implantação dos protocolos de atendimento a sepse.

A Campanha de Sobrevivência à Sepse (SSC, em inglês) tem como objetivo a redução da mortalidade

por sepse. Seguidamente são publicadas diretrizes para o tratamento adequado dos pacientes em sepse, abrangendo diversos aspectos da medicina intensiva, tendo sido a última versão publicada em 2016. Além disso, a Campanha estabeleceu pacotes de tratamento agrupando intervenções que podem auxiliar no tratamento adequado.

As novas diretrizes da CSS recomendam fortemente que todas as instituições tenham estratégias para a detecção de pacientes com sepse e tentem instituir programas de melhoria da qualidade de atendimento, baseados em indicadores bem definidos. As atuais evidências demonstram que a efetiva implementação de protocolos assistenciais gerenciados, baseados nessas diretrizes, tem impacto na evolução desses pacientes. Diversos estudos, tipo antes e depois, já demonstraram a associação existente entre a implementação de protocolos e o aumento da adesão aos pacotes e redução da letalidade.

O ILAS, organização sem fins lucrativos, fundada em 2005 com o objetivo de melhorar a qualidade assistencial aos pacientes sépticos, vem auxiliando, de forma gratuita, instituições interessadas no processo de implementação de protocolos de diagnóstico e tratamento da sepse, com base em pacotes de tratamento da SSC. Uma das publicações derivadas desse processo reporta a casuística de uma rede de hospitais privados, em parceria com o ILAS. Utilizando a estratégia de implementação do instituto, obteve-se redução importante da letalidade ao longo dos trimestres do processo (de 55% para 26%). Uma cuidadosa análise farmacoeconômica mostrou que o processo, além de efetivo, economizava custos, em termos de anos de

vida salva com qualidade. Em termos absolutos, os custos de internação de um paciente foram reduzidos de US\$29,3 mil para US\$17,5 mil no último trimestre avaliado. O ILAS também publicou recentemente sua casuística inicial, com 21 mil pacientes de 63 instituições, mostrando aumento de adesão aos itens dos pacotes e redução da letalidade. Entretanto, a redução de letalidade só foi sustentada em hospitais privados, indicando as dificuldades que podem estar envolvidas no processo de implementação de protocolos gerenciados.

OS PACOTES DE TRATAMENTO

A precocidade na identificação e no diagnóstico da disfunção orgânica e, conseqüentemente, seu tratamento, estão diretamente relacionados com o prognóstico do paciente. Uma vez diagnosticada a sepse, ou o choque séptico, condutas que visam a estabilização do paciente são prioritárias e devem ser tomadas imediatamente, dentro das primeiras horas. Dentro do processo de implementação de protocolos, deve ser possível mensurar a aderência aos itens desses pacotes, gerando indicadores de qualidade reprodutíveis e confiáveis. Por meio da auditoria de dados de aderência a cada intervenção individual e da aderência ao pacote como um todo, além das taxas de letalidade, é possível medir o progresso de implantação, incluindo o *benchmarking* com outras instituições, e direcionar as políticas institucionais de melhoria assistencial.

Os pacotes da CSS, de 3 e 6 horas, publicados em 2016, continham seis intervenções diagnósticas e terapêuticas selecionadas entre as diretrizes, criando, assim, prioridades no tratamento inicial da doença (**Quadro 13.1**). O primeiro deles deve ser implementado nas primeiras 3 horas. Após essa fase inicial, no grupo de pacientes mais graves, com choque séptico ou hiperlactatemia, devem ser tomadas medidas adicionais, em

termos de ressuscitação hemodinâmica, ainda dentro das primeiras 6 horas.

Vale esclarecer que os pacotes foram modificados em decorrência da publicação de novos estudos avaliando o papel da otimização da pressão venosa central (PVC) e da saturação venosa central de oxigênio (SvcO₂). Esses estudos não mostraram superioridade do protocolo guiado por metas em relação a prática habitual. O resultado desses estudos levou à modificação do pacote de 6 horas, apontada no **Quadro 13.2**. Entendeu-se que era necessária a reavaliação do paciente, do ponto de vista hemodinâmico, dentro das 6 primeiras horas. Entretanto, ela não se limita à otimização da PVC e SvcO₂. Podem também ser usados parâmetros como sinais vitais, tempo de enchimento capilar, presença de lvedo, diurese e nível de consciência. No tocante à avaliação de volemia, foram incluídos os métodos dinâmicos de avaliação de responsividade à volume.

Em 2018, os pacotes de 3 e 6 horas foram revistos. Basicamente, se extinguiram os pacotes de 3 e 6 horas, criando-se um novo pacote, de 1 hora. Os componentes desse pacote reproduziam aqueles do pacote de 3 horas, a saber, coleta de lactato, coleta de hemoculturas, administração de antimicrobianos e início da reposição volêmica aos pacientes com indicação. Entretanto, trazia-se para a primeira hora o início do vasopressor, item pertencente anteriormente ao pacote de 6 horas. Os demais componentes do pacote de 6 horas, nova coleta de lactato para os pacientes com hiperlactatemia inicial, agora deve ser feita em 2 a 4 horas, portanto, embora mencionada no novo pacote de 1 hora, não faz parte do mesmo. Já a reavaliação do *status* volêmico e de perfusão do paciente em choque foi extinta. Os autores deixam claro que se deve iniciar a ressuscitação hemodinâmica na primeira hora, mas não necessariamente todas as medidas precisariam estar completas neste período.

As razões para a mudança são várias. Houve compatibilização com as diretrizes da SSC, pois o novo

Quadro 13.1: Pacotes de 3 e de 6 horas para manejo dos pacientes com sepse ou choque séptico – 2016

Pacote de 3 horas

- Coleta de lactato sérico para avaliação do estado perfusional;
- Coleta de hemocultura antes do início da terapia antimicrobiana;
- Início de antimicrobiano, de largo espectro, por via endovenosa, na primeira hora do tratamento;
- Reposição volêmica agressiva precoce em pacientes com hipotensão ou lactato acima de 2 vezes o valor de referência.

Pacote de 6 horas (para pacientes com hiperlactatemia* ou hipotensão persistente)

- Uso de vasopressores para manter pressão arterial média acima de 65 mmHg;
- Reavaliação do *status* volêmico e da perfusão tecidual;
- Nova mensuração de lactato para pacientes com hiperlactatemia inicial.

* Hiperlactatemia é definida por valores duas vezes acima do valor de referência. Adaptado de Dellinger et al.

pacote atende as diretrizes já delineadas, visto que já se recomendava claramente o alvo de uma hora para a administração de antimicrobianos. Como a recomendação era a coleta de culturas antes dessa administração, estava implícita a expectativa dessa coleta nesse intervalo de tempo. Há, entretanto, fatores importantes geradores de confusão e de difícil implementação. Nem sempre o paciente está hipotenso no momento da instalação do quadro séptico, o que dificulta a utilização da primeira hora de forma homogênea entre os itens do pacote. Há, também, pontos claramente negativos. Havia grande dificuldade na avaliação do indicador de reavaliação. Ele foi interpretado pelo *Centers for Medicare & Medicaid Services* dos Estados Unidos como aderente apenas quando todos os seus itens eram cumpridos e não apenas alguns deles, como originalmente sugerido pela CSS. Isso tornou sua aplicação nos Estados Unidos muito difícil. Assim, o pacote foi revisado e esse indicador excluído. Por outro lado, a extinção desse item traz como potencial efeito deletério a perda de seguimento do paciente. A formulação adequada desse indicador, com diversas opções sendo consideradas adequadas, torna o mesmo bastante útil em termos de mensurar a qualidade institucional. Além disso, reforça a ideia de ser necessário manter o cuidado com o paciente séptico pelas primeiras horas. Uma das críticas prévias aos pacotes era exatamente o foco excessivo nas horas iniciais, com perda da linha de cuidado e do seguimento do paciente. Ao focar apenas na hora inicial de atendimento, o risco de perda de seguimento pode se acentuar. Com a modificação dos pacotes, o ILAS adotou novos indicadores, descritos detalhadamente no **Quadro 13.2**.

PROCESSO DE IMPLEMENTAÇÃO DE PROTOCOLOS

O processo de implementação se divide em duas fases, delineadas a seguir. Na primeira fase, as condições para implementação do protocolo devem ser verificadas, e aquelas não conformes precisam ser corrigidas. Todo o material necessário é desenvolvido nessa fase. Após a finalização de todos esses itens, a instituição está pronta para o início da implementação e da coleta de dados (fase 2). A intervenção se baseia na instituição de programas de melhoria de qualidade com estabelecimento de planos de ação com base na detecção de falhas em processos e potenciais pontos de melhoria. Os diversos facilitadores e as barreiras para o sucesso da implementação devem ser identificados. Entre os instrumentos utilizados para a melhoria estão campanhas para aumento da percepção do problema, a identificação e empoderamento de líderes locais, a capacitação e treinamento contínuo da equipe, a instituição de *check lists*, auditoria com coleta de indicadores de qualidade nos diferentes setores hospitalares e *feedback* institucional e, eventualmente, *feedback* do desempenho individual com de *briefing* de situações complexas de não conformidade.

Entende-se que é necessária a mudança na forma como as equipes envolvidas enxergam o paciente séptico – mudança cultural e fundamental para o sucesso do projeto. Esse ganho não é obtido rapidamente. Assim, prevê-se duração do processo de 12 a 18 meses após sua implementação inicial. Como em qualquer processo de melhoria de qualidade, os dados auxiliam

Quadro 13.2: Indicadores passíveis de serem utilizados em protocolos institucionais

Indicador	Descrição	Definição
Tempo de disfunção orgânica	Tempo decorrido entre a instalação da primeira disfunção orgânica e a formulação da hipótese diagnóstica de sepse	<p>Instalação da disfunção - em pacientes admitidos com sepse no pronto-socorro, deve ser utilizado o momento da triagem. Nos demais setores, deve-se procurar identificar o momento de instalação, por meio da busca no prontuário</p> <p>Formulação da hipótese de sepse - momento em que foi feito o diagnóstico de foco infeccioso/sepse pela equipe de saúde e iniciaram-se as medidas de intervenção para tratamento. Este é o momento em que houve a percepção clínica pela equipe de saúde de que o paciente apresenta sepse (ou choque). O diagnóstico raramente é feito no mesmo momento da instalação da disfunção orgânica, exceto, eventualmente, quando o mesmo vem da coleta de exames laboratoriais do "kit sepse". Esse é o momento referência para a avaliação da aderência aos demais indicadores tempo-dependentes</p>
Lactato	Coleta de lactato dentro da primeira hora	<p>Numerador – número de pacientes que coletaram lactato dentro da primeira hora do diagnóstico da sepse</p> <p>Denominador – todos os pacientes com sepse/choque séptico</p>

Continua

Continuação

Indicador	Descrição	Definição
Hemoculturas	Coleta de hemocultura antes de antimicrobiano. Culturas coletadas posteriormente à administração do antimicrobiano não devem ser computadas	Numerador – número de pacientes que coletaram hemocultura antes do início do antimicrobiano Denominador – todos os pacientes com sepse/choque séptico
Antimicrobiano	Administração correta de antimicrobiano, considerando-se antimicrobianos administrados ou dentro das primeiras 24 horas desse diagnóstico. Nos casos em que os antimicrobianos foram administrados após 24 horas, deve-se assinalar a opção “não”	Numerador – número de pacientes em que a administração de antimicrobiano de amplo espectro ocorreu dentro da primeira hora do diagnóstico da sepse nos pacientes Denominador – todos os pacientes com sepse/choque séptico
Tempo para terapia antimicrobiana	Tempo decorrido entre a formulação da hipótese diagnóstica de sepse e a infusão do primeiro antimicrobiano	Formulação da hipótese de sepse – definido acima Infusão do primeiro antimicrobiano – para esse indicador, são considerados apenas os pacientes cujo antimicrobiano foi iniciado após a formulação da hipótese de sepse. Pacientes já em uso de ATM não serão considerados neste indicador, pois o tempo de ATM será negativo
Volume	Início de infusão de 30 mL/kg na primeira hora após o início da hipotensão ou do momento de coleta do lactato, para pacientes com lactato acima de duas vezes o valor de referência	Numerador – pacientes que iniciaram a reposição volêmica em até uma hora após o início da hipotensão ou da coleta de lactato e receberam 30 mL/kg de cristalóide Denominador – pacientes com lactato acima de duas vezes o valor de referência ou com pressão arterial média abaixo de 65 mmHg
Vasopressor	Uso de vasopressores naqueles que permaneceram hipotensos após reposição volêmica	Numerador – pacientes que iniciaram a reposição volêmica e pacientes que receberam vasopressores para manter pressão arterial média acima de 65 mmHg Denominador – pacientes que permaneceram com pressão arterial média abaixo de 65 mmHg após volume
Clareamento do lactato	Coleta de segunda amostra de lactato dentro das 4 primeiras horas em pacientes cujo lactato inicial estava acima de 2 vezes o valor normal	Numerador – pacientes submetidos à segunda coleta de lactato dentro de 4 horas do diagnóstico da sepse Denominador – pacientes com lactato acima de 2 vezes o valor normal
Reavaliação da volemia e perfusão	Reavaliar sinais vitais, parâmetros de perfusão e de volemia de pacientes com critérios de lactato ≥ 2 vezes o valor de referência ou necessidade de vasopressor	Numerador – pacientes em que foi feita reavaliação de volemia e perfusão dentro de 6 horas do diagnóstico de sepse Denominador – pacientes que necessitaram vasopressores para manter pressão arterial média acima de 65mmHg após receber volume e pacientes com critérios de lactato ≥ 2 vezes o valor de referência
Letalidade	Óbito durante a internação hospitalar	Numerador – pacientes com óbito durante a internação hospitalar Denominador - todos os pacientes com sepse/choque séptico

na tomada de decisão e na avaliação de medidas implementadas. Há instituições que não conseguem operar as mudanças estruturais e culturais necessárias. Nesse caso, há risco de a coleta de dados transformar-se em uma atividade-fim, e não ser uma atividade-meio.

Criação do grupo de sepse

Cada instituição deverá criar localmente o time encarregado da condução do projeto. Esse time deve ter caráter multidisciplinar e englobar representantes de todos os setores envolvidos no atendimento ao paciente séptico. Sugere-se que, além do coordenador local, sejam incluídos: representantes da diretoria, coordenação geral de enfermagem, chefias médicas e de enfermagem dos serviços de emergência, das principais unidades de internação regulares, das UTI, times de resposta rápida e equipes de hospitalistas. Também devem fazer parte representantes da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH), do laboratório, da farmácia e, eventualmente, do centro cirúrgico. Em hospitais com equipes de qualidade ou de educação continuada bem estruturadas, a participação desses profissionais é fundamental.

É importante que os formadores de opinião e detentores das decisões sejam envolvidos no processo de planejamento, desde os estágios iniciais e também durante toda a implantação. O time de sepse, juntamente com seu coordenador, tem a responsabilidade de criar os diversos protocolos necessários ao andamento do projeto; motivar as equipes participantes; iniciar e conduzir o processo de implementação; analisar e divulgar os dados coletados; garantir o fluxo adequado de informações, delinear a linha de cuidado ao paciente, estabelecendo transições internas e externas adequadas, garantir as estratégias adequadas de treinamento continuado, promover reuniões periódicas do grupo, com discussão dos casos mais relevantes, detectar pontos de melhoria, programar e implementar os planos de ação. A comissão deve se reunir periodicamente, com registro adequado dos pontos discutidos e das decisões tomadas.

Definição de estratégias de ação setoriais

O atendimento a sepse não se restringe às UTIs. Na verdade, quando consideramos apenas o primeiro evento séptico de um determinado paciente, entre 30% a 50% dos casos dão entrada na instituição via unidades de urgência/emergência, outros 30 a 35% desenvolvem sepse quando estão nas unidades de internação regulares, e somente entre 20 e 30%, durante a internação em UTI. Assim, o protocolo institucional deverá ser disponibilizado para todas as áreas do hospital. Em cada uma delas, é necessário estabelecer a forma como os pacientes sépticos serão detectados e qual será o fluxo

de atendimento. Algumas instituições adotam um “kit sepse”, no qual podem ser encontrados todos os materiais necessários para o atendimento inicial: fichas de triagem, *check lists*, solicitação de exames, material para coleta desses exames uma dose de cada um dos principais antimicrobianos. Esses kits são distribuídos em todas as áreas de interesse. Outros hospitais estabelecem fluxos diferenciados, utilizando ou não prontuários eletrônicos, visando a otimização do atendimento a esses pacientes. De toda forma, o fluxo de exames e a rotina para administração da primeira dose de antimicrobianos deve ser definida para cada um desses setores.

Uma parcela variável dos pacientes se apresenta com critérios de hipoperfusão, caracterizada pela presença de hipotensão ou elevação do lactato acima de duas vezes o valor normal. Em alguns desses pacientes, mormente aqueles em uso de vasopressores, recomendam-se ressuscitação hemodinâmica. Em razão da necessidade de rápida intervenção, na impossibilidade de imediata transferência para a UTI, essas metas devem ser cumpridas ainda nos setores de urgência e internação regular. Para isso, é fundamental o delineamento dos passos necessários. Pode ser preciso equacionar impedimentos estruturais, como a falta de monitores nesses setores ou deficiências na capacitação das equipes, nem sempre treinadas para os passos necessários para a otimização hemodinâmica.

Instrumentos para detecção precoce

Todos os setores do hospital devem utilizar instrumentos de triagem, contendo os principais critérios da SRIS e/ou de disfunção orgânica. Esse é o momento em que se configura a “abertura do protocolo”, ou seja, o acionamento das ações a serem executadas em casos com suspeita de sepse para um determinado paciente. O treinamento deve se basear na detecção pela enfermagem desses critérios. Uma sugestão de fluxograma de triagem encontra-se na **Figura 3.2**, no Capítulo 3 – *Disfunções Orgânicas na Sepse*.

Um ponto crucial a definir é o critério para acionamento da equipe médica. Idealmente, a detecção deve se basear na suspeita de infecção, com base na presença de critérios de SIRS e na possível presença de um foco infeccioso suspeito. A presença de disfunção orgânica clínica também deve desencadear a suspeita de sepse. Há uma variedade de ferramentas e escores, como MEWS ou NEWS, já descritas, para detecção de sepse em unidades de internação e mesmo serviços de emergência que também podem ser utilizadas, inclusive acopladas a times de resposta rápida.

A abertura de protocolos com base apenas na presença de disfunção orgânica irá promover o diagnóstico em um estágio mais avançado da síndrome. A responsabilidade prioritária para essa detecção é da enfermagem, e esses profissionais devem ser específica e rotineiramente treinados para tal fim. O médico deve

ser acionado no momento de abertura do protocolo. A triagem para sepse nos serviços de urgência/emergência deve ser acoplada às estratégias já existentes de estratificação de risco, da mesma forma que nas unidades regulares de internação. A enfermagem, ao identificar um paciente potencial, procederá à abertura do protocolo, com o preenchimento da ficha e o acionamento da equipe médica. A avaliação médica define se há ou não foco infeccioso suspeito, ou seja, o médico define se deve ser dada continuidade ao atendimento com base no diagnóstico de possível sepse ou se esse diagnóstico foi afastado. A equipe médica pode optar por não dar seguimento ao protocolo em pacientes em cuidados de fim de vida ou com doenças infecciosas específicas, como dengue, leptospirose ou malária. Da mesma forma, em pacientes apenas com critérios de SIRS e baixa probabilidade de sepse, jovens e sem comorbidade, pode-se optar por interromper o seguimento.

O escore qSOFA, descrito recentemente, não deve ser usado como instrumento de triagem pela sua baixa sensibilidade. Trata-se de um escore de gravidade e deve ser usado apenas para identificar, entre pacientes já com diagnóstico de sepse, aqueles com maior risco de deterioração.

Nas unidades de emergência, a utilização de estratégia de alta sensibilidade não necessariamente impõe aumento de carga de trabalho para a equipe, pois todos os pacientes deverão ser atendidos. O risco dessa estratégia é o atraso no atendimento de pacientes mais graves por falta de priorização. Já nas unidades de internação, o uso de estratégia de alta sensibilidade pode acarretar em aumento de demanda da equipe. Uma boa alternativa é acoplar a detecção de sepse ao acionamento dos times de resposta rápida nos locais em que o mesmo está disponível. Assim, a definição da estratégia a ser utilizada vai depender do perfil de cada serviço. Nas UTIs, ao contrário dos serviços de urgência/emergência e unidades de internação regular, a detecção não deve se basear nos critérios de SIRS, pela alta frequência dos mesmos em pacientes de UTI e por sua baixa especificidade. Nas UTIs, a equipe médica está sempre disponível e já é acionada nos casos de modificação dos sinais vitais. Assim, a abertura do protocolo de sepse deve ser feita de comum acordo entre equipes médica e de enfermagem, sempre que houver suspeita de foco infeccioso, mesmo na ausência de disfunção orgânica.

Na medida em que se confirma a suspeita de infecção, os exames laboratoriais são coletados. A coleta de exames em todos os pacientes com suspeita de sepse é fundamental pois, nesse processo, pode-se diagnosticar disfunção orgânica (elevação de bilirrubinas, creatinina ou plaquetopenia). Dessa forma, pacientes sob suspeita de sepse serão identificados e precocemente tratados. Essa estratégia também aumenta a detecção de hipoperfusão oculta, ou seja, pacientes que, embora

possam não apresentar disfunção clinicamente perceptível (dispneia, hipotensão, rebaixamento de nível de consciência ou oligúria), efetivamente possuem níveis elevados de lactato e necessitam de ressuscitação hemodinâmica.

Outro aspecto importante dessa precocidade de acionamento, na presença de SRIS, é a possibilidade de se iniciar a terapia antimicrobiana o mais rapidamente possível. Ou seja, a primeira dose de antimicrobianos deve ser administrada assim que se confirmar a possível etiologia infecciosa como causa da SRIS, mesmo antes da confirmação da presença de disfunção. Apesar de as evidências para a administração de antimicrobianos, em termos de redução de letalidade, serem mais contundentes nos pacientes com sepse ou choque, a administração precoce de antimicrobianos em pacientes apenas com infecção potencialmente reduz a evolução para formas mais graves da doença. Pacientes com diagnóstico de infecção devem receber antimicrobianos de toda forma, e essa estratégia apenas reduz o tempo para recebimento.

No entanto, o risco dessa estratégia é o emprego excessivo de antimicrobianos. O aumento da utilização de antimicrobianos de espectro muito amplo pode acarretar elevação de custos e aumento de resistência bacteriana. Nesse sentido, é importante que os médicos envolvidos avaliem com atenção a real presença de foco suspeito. Se houver dúvida sobre a etiologia infecciosa e o paciente não apresentar disfunção, o antimicrobiano não deve ser administrado, ainda que isso acarrete redução da aderência se, mais tarde, a etiologia infecciosa for confirmada. Quando o antimicrobiano for prescrito, caso se prove mais tarde não ser um quadro infeccioso, ele deve ser suspenso. Além disso, a parceria com a CCIH é fundamental, para que o descalonamento, após a identificação do agente, seja feito de forma apropriada. Estudo multicêntrico brasileiro recentemente publicado,⁵ que utilizou essa estratégia, mostrou redução de custos. Assim, a sobrecarga na coleta de exames e no uso de antimicrobianos não parece levar ao aumento de gastos.

Outro risco potencial, em instituições com protocolos bem implementados, são as admissões nas UTI sem indicação apropriada, mormente em hospitais onde não há restrição de leitos de terapia intensiva. A instituição deve monitorar a admissão de pacientes com infecção e sem disfunção orgânica, de forma a averiguar se existe não conformidade.

Entretanto, em diversas instituições, principalmente naquelas de grande porte e vinculadas ao SUS, não é possível o disparo do protocolo em pacientes apenas com sinais de SRIS, pois isso leva à sobrecarga da equipe assistencial. Nessas instituições, como estratégia alternativa, pode-se colocar o disparo do protocolo, ou seja, o chamado da equipe médica na presença de critérios de disfunção já citados perceptíveis clinicamente

pela enfermagem (dispneia/hipoxemia, hipotensão, rebaixamento do nível de consciência/agitação e oligúria). Embora o benefício, em termos de prevenção da ocorrência de sepse, seja perdido, pode-se ainda tratar mais precocemente esses pacientes e, eventualmente, contribuir para a redução das formas mais graves com múltiplas disfunções orgânicas e choque.

Elaboração de instrumentos de apoio

A instituição deve elaborar um protocolo para atendimento dos pacientes, com base nas diretrizes da Campanha de Sobrevivência à Sepse. A ênfase do protocolo deverá ser dada ao pacote de 1 hora, tendo em vista sua importância para melhora da sobrevivência dos pacientes. Sugere-se a formulação de procedimentos operacionais padrão (POP), cujo papel de cada uma das equipes seja claramente definido. A revisão contínua dos protocolos institucionais é de suma importância para que os pacientes recebam o melhor tratamento disponível, com base nas evidências mais recentes.

Da mesma forma, é importante que a CCIH defina quais são os esquemas antimicrobianos para os principais focos de infecção, tanto os de origem comunitária, quanto aqueles associados à assistência à saúde com a elaboração de um guia de terapia antimicrobiana empírica. O conhecimento da flora bacteriana da instituição é importante para que seja administrado o antimicrobiano correto. A elaboração desse guia evita as hesitações no momento da prescrição, bem como a inadequação do esquema escolhido. Atenção especial deve ser dada no tocante à orientação adequada em relação a dose, diluição e tempo de administração. Logicamente, o protocolo deve prever a independência de julgamento médico, para a conveniência ou não da utilização de outros esquemas.

Além da ficha de triagem, *check lists* podem ser disponibilizados em todos os setores, de forma que os diversos passos do tratamento sejam seguidos pela equipe que atende ao paciente.

Sugestões dessas ferramentas podem ser encontradas no ícone “Ferramentas” no site do ILAS.

Adequação da rotina para coleta de exames e dispensação de antimicrobianos

A coleta de lactato é o primeiro item do pacote de 1 hora. Para orientação terapêutica, é fundamental que o resultado esteja disponibilizado rapidamente – idealmente dentro de 30 minutos. Para que isso seja possível, é necessária a criação de uma rotina, para agilização da coleta, encaminhamento e processamento prioritário da amostra. Os responsáveis por cada um desses passos devem estar bem definidos em cada um dos setores do hospital.

Além do lactato, o laboratório está envolvido também na coleta de espécimes para pesquisa microbiológica e de exames para detecção de outras disfunções orgânicas relacionadas à sepse. É obrigatória a coleta de hemocultura, além das culturas dos sítios pertinentes ao local da infecção. Assim, a rotina de coleta desses espécimes de forma prioritária também precisa ser definida. Deve-se lembrar que a recomendação é a coleta antes da administração da primeira dose de antimicrobiano, e que esta deve ser feita dentro da primeira hora da instalação da disfunção. Isso torna o tempo exigido para a obtenção das mesmas.

Sugere-se a criação de kit de sepse, ou “perfil laboratorial sepse”. Esse kit deve incluir hemograma, gasometria arterial, coagulograma, lactato, creatinina, bilirrubinas e hemocultura (duas amostras). Além do lactato, a coleta de creatinina, bilirrubinas e plaquetas permite a identificação da presença de disfunção orgânica. Embora existam ressalvas em relação à concordância entre lactato venoso e arterial, pacientes sem disfunção respiratória podem ser submetidos apenas à coleta venosa, para evitar desconforto.

Além da relevância da prescrição correta do antimicrobiano, é importante que a primeira dose desse antimicrobiano seja administrada dentro da primeira hora de disfunção orgânica. Como já mencionado, embora as evidências mais fortes sejam aquelas de estudos clínicos com pacientes em sepse ou choque, o benefício potencial dessa terapia precoce para pacientes que se apresentam somente com infecção, sem disfunção, é intuitivo. As instituições devem incentivar outras práticas, visando o melhor controle do uso excessivo. Entre elas, a visita e a avaliação compulsória da CCIH, dentro das primeiras 24 a 48 horas do início do antimicrobiano, o descalonamento rigoroso e a redução da duração do tratamento.

Para que a administração dentro da primeira hora seja possível, é imprescindível disponibilizar de forma ágil a primeira dose, sem necessidade de preenchimento de formulários ou de liberação pela CCIH. A forma mais adequada de viabilizar essa administração deverá ser definida para cada instituição individualmente, ou mesmo para cada setor dentro de uma determinada instituição, pois as características operacionais são diversas. São soluções possíveis a manutenção de estoque mínimo de uma dose de cada antimicrobiano definido no guia de terapia antimicrobiana empírica em cada unidade, ou a identificação diferenciada da prescrição médica (carimbo, ou identificação eletrônica por exemplo) para facilitação de fluxo de dispensação pela farmácia. Além disso, é de suma importância que sejam abandonadas práticas como o aprazamento da infusão. Todo antimicrobiano prescrito deve ser entendido com medicação de urgência e prontamente administrado. Além disso, em instituições onde a prescrição é totalmente eletrônica, mecanismos para agilização devem ser implementados. A possibilidade de ordem verbal

deve ser entendida no mesmo contexto de outras urgências médicas.

Intervenção: processo de melhoria baseada em dados

A fase de intervenção se baseia na identificação de pontos para melhoria do processo, que embasem a instituição de planos de ação visando equacionar os problemas detectados. Para isso, é fundamental conhecer a realidade institucional, por meio da coleta de indicadores de performance. É importante o *feedback* institucional dos dados de desempenho obtidos por cada um dos setores e, também, *feedback* individual de desempenho. Deve-se instituir programas de capacitação profissional em todos os setores envolvidos. O programa de educação continuada deverá estar voltado para treinamento das diversas categorias de profissionais de saúde envolvidos no protocolo. Todo o corpo médico e de enfermagem das áreas chave deverá ser treinado. Outros profissionais, necessários à adequada condução do processo, também precisam ser treinados. São exemplos as equipes de laboratório e de farmácia.

A coleta dos dados de aderência e letalidade, com monitoramento dos resultados de desempenho de cada uma das equipes envolvidas é parte essencial da implementação da mudança cultural. É fundamental que a estratégia de coleta seja extensamente debatida, pois modificações nesse perfil podem levar a mudanças nos resultados obtidos.

A oscilação no formato de coleta pode interferir de forma radical nos resultados. Sabe-se, por exemplo, que a letalidade nos pacientes advindos dos setores de urgência é menor do que a daqueles internados em unidades regulares de internação. Por sua vez, esses também têm letalidade inferior à dos pacientes já internados em UTI. Assim, caso a coleta inicialmente se restrinja às UTI e, ao longo do tempo, difunda-se pelo restante da instituição, ocorrerá necessariamente redução da mortalidade, embora não em consequência de intervenções, mas pela modificação do padrão de coleta. Da mesma forma, coletar dados somente do serviço de emergência irá mostrar falsamente uma letalidade institucional baixa.

Da mesma forma, todo o cuidado também deve ser tomado para que a processo de coleta inclua, desde o início, pacientes com as formas menos graves e não foque somente nos pacientes mais críticos ou com choque, pois isso também falsearia os resultados de desempenho. Constitui um erro basear a coleta de dados nas fichas abertas no início do projeto, visto que a tendência seria “abrir protocolos” somente nos casos mais graves. Isso pode hiperestimar a mortalidade institucional. Da mesma forma, como nas situações em que se abre a ficha tende-se a obter aderência

aos indicadores, essa tática também superestimaria a aderência. Naturalmente, com o sucesso da intervenção, espera-se que a instituição passe a detectar maior número de pacientes com sepse e, cada vez mais, em seus estágios iniciais. Com o progredir da implementação, mais “protocolos de sepse” (leia-se: “fichas de triagem”) serão abertos e, cada vez mais, serão também “fechados”, em virtude do afastamento desse diagnóstico pelo médico. Para evitar esse viés, levando à interpretação errônea dos dados, é fundamental que, desde o início, o processo de coleta seja feito por meio de busca ativa de casos e não apenas pelos “protocolos abertos”, ou seja, casos reportados como sepse/choque pelos profissionais.

Formas sugeridas para aumentar a sensibilidade da coleta de dados são fazer diariamente a auditoria de novos antimicrobianos prescritos e dos resultados de culturas no laboratório, e contatar pessoalmente as chefias dos setores. A auditoria dos óbitos institucionais pode auxiliar na detecção de casos, mas basear a coleta nessa auditoria pode levar a viés importante, com aumento fictício da mortalidade institucional. Com o progredir da campanha, espera-se que cada vez menos pacientes sejam identificados por esse processo de busca ativa, até que instituição se julgue madura o suficiente para basear a coleta apenas em “protocolos abertos”. Para tal, a seleção e o treinamento de profissional específico para essas ações são fundamentais.

A coleta de dados deve ser mantida durante todo o processo. Idealmente, todos os pacientes com sepse ou choque séptico das unidades de urgência, internação e terapia intensiva devem ser incluídos. Todos os indicadores utilizados são coletados somente dentro das 24 primeiras horas do diagnóstico da sepse, com exceção dos dados de letalidade. O principal indicador de desfecho é a letalidade hospitalar.

Análise dos resultados e elaboração de planos de ação

Com base nos dados coletados, é possível acompanhar a tendência da aderência aos indicadores ao longo do tempo em cada um dos principais setores do hospital (emergência, unidades de internação e terapia intensiva). Sugere-se fortemente que o time de sepse tenha reuniões periódicas, para que esses resultados possam ser discutidos, de modo a embasar novas estratégias, visando a resolução dos pontos negativos ainda encontrados.

Com base nos dados obtidos na coleta, devem ser identificadas as falhas de processo e pontos de melhorias. O time de sepse deve definir como pretende elaborar planos de ação de forma a otimizar esses processos. Em instituições habituadas a metodologia,

ciclos de PDCA (*Plan Do Check Action*, respectivamente, Planejar, Fazer, Checar e Agir) podem ser aplicados. Em outros locais não habituados com esse tipo de metodologia, a discussão no grupo de sepse é fundamental para identificação das potenciais causas de falhas no processo, identificação das barreiras e das possíveis maneiras de superá-las.

A divulgação dos resultados de desempenho é fundamental para a motivação das equipes envolvidas. O profissional responsável pela coleta deverá também ser responsável pela difusão dos resultados da campanha dentro do hospital, dos progressos obtidos e das limitações ainda presentes, por meio da divulgação dos dados presentes nos relatórios.

Outra estratégia possível é a divulgação individualizada de desempenho. O *case manager* do protocolo pode entregar individualmente ao profissional médico e de enfermagem que realizou o atendimento uma análise de seu desempenho, sempre que possível.

As instituições devem possibilitar o acompanhamento contínuo desses pacientes pelo time de sepse. Uma alternativa interessante é o acionamento do profissional responsável pela coleta de dados em todos os momentos em que há abertura de protocolo. A adoção dessa conduta torna o indivíduo muito mais do que um simples coletor de dados. Ele passa a desempenhar plenamente a função de *case manager*, acompanhando o protocolo em todos seus níveis. A presença desse profissional, ao lado do caso em questão, aumenta as chances de bom desempenho e de tratamento adequado. Cabe ao mesmo preencher o *check list*, garantido que todos os passos do tratamento sejam adequadamente cumpridos.

PONTOS CHAVES

- As diretrizes da Campanha de Sobrevivência à Sepse e os pacotes delas derivados constituem a base da implementação de protocolos para diagnóstico e tratamento.
- Existem claras evidências que essa implementação melhora processos e está associada a redução de letalidade.
- É fundamental o diagnóstico e tratamento precoce para reduzir a chance de óbito desses pacientes. Esse tratamento se baseia em ações que devem ser executadas nas primeiras 6 horas após a instalação da disfunção orgânica.
- O processo de implementação de protocolos gerenciados baseia-se na instituição de programas de melhoria de qualidade com estabelecimento de planos de ação, tendo como base a detecção de falhas em processos e potenciais pontos de melhoria.
- Entre os instrumentos utilizados para a melhoria estão campanhas para aumento da percepção do problema, a identificação e empoderamento de líderes locais, a capacitação e treinamento contínuo da equipe, a instituição de *check lists*, auditoria com coleta de indicadores de qualidade nos diferentes setores hospitalares e *feedback* contínuo.



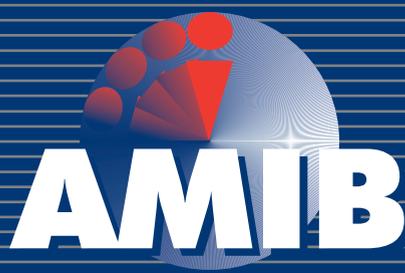
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WHO. WHA70.7 Improving the prevention, diagnosis and clinical management of sepsis 2017 [Available from: http://apps.who.int/gb/e/e_wha70.html].
2. Surviving Sepsis Campaign. Disponível em: www.survivingsepsis.org.
3. Instituto Latino Americano de Sepse - ILAS, Campanha - sepse em adultos - materiais 2018. Disponível em: <http://www.ilas.org.br/materiais-adulto.php>.
4. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Crit Care Med*. 2017;45(3):486-552.
5. Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR, Linde-Zwirble WT, Marshall JC, Bion J, et al. The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Intensive Care Med*. 2010;36(2):222-31.
6. Machado FR, Ferreira EM, Sousa JL, Silva C, Schippers P, Pereira A, et al. Quality Improvement Initiatives in Sepsis in an Emerging Country: Does the Institution's Main Source of Income Influence the Results? An Analysis of 21,103 Patients. *Crit Care Med*. 2017.
7. Noritomi DT, Ranzani OT, Monteiro MB, Ferreira EM, Santos SR, Leibel F, et al. Implementation of a multifaceted sepsis

- education program in an emerging country setting: clinical outcomes and cost-effectiveness in a long-term follow-up study. *Intensive Care Med.* 2014;40(2):182-91.
8. Scheer CS, Fuchs C, Kuhn SO, Vollmer M, Rehberg S, Friesecke S, et al. Quality Improvement Initiative for Severe Sepsis and Septic Shock Reduces 90-Day Mortality: A 7.5-Year Observational Study. *Crit Care Med.* 2016.
 9. Seymour CW, Gesten F, Prescott HC, Friedrich ME, Iwashyna TJ, Phillips GS, et al. Time to Treatment and Mortality during Mandated Emergency Care for Sepsis. *N Engl J Med.* 2017;376(23):2235-44.
 10. Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 Update. *Crit Care Med.* 2018;46(6):997-1000.

Missão da AMIB

Fomentar a pesquisa, formação, titulação e defesa do médico intensivista, integrando e valorizando os demais profissionais de saúde que atuam em terapia intensiva.



**ASSOCIAÇÃO DE MEDICINA
INTENSIVA BRASILEIRA**

**Rua Arminda, 93 - 7º andar - Vila Olímpia - São Paulo - SP - CEP 04545-100
Fone: (11)5089-2642
www.amib.org.br**