

Sepse: diagnóstico e tratamento*

Sepsis: diagnosis and treatment

Antônio Luiz Boechat¹, Narjara de Oliveira Boechat²

*Recebido do Laboratório de Imunologia da Universidade Federal do Amazonas, Manaus, AM.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A sepsé é um importante problema de saúde no Brasil, incluindo serviços públicos e privados, com altos custos de tratamento e mortalidade. Desde 2003, a Campanha Sobrevivendo a Sepsé vem sugerindo a implementação de medidas para o tratamento desta condição mórbida, de modo a reduzir sua mortalidade em 25%. O objetivo deste estudo foi contextualizar a atividade do emergencista no tratamento da sepsé, bem como revisar os principais aspectos da epidemiologia da sepsé no Brasil e seus tratamentos com base na Campanha Sobrevivendo a Sepsé.

CONTEÚDO: Utilizando as palavras-chave sepsé, *Surviving Sepsis Campaign*, epidemiologia, fisiopatologia foi procedida a busca de referências no PubMed, Scopus, SciELO. Na Campanha Sobrevivendo à Sepsé, foi utilizado um sistema de notas para orientar a avaliação de qualidade e evidência de alta (A) a muito baixa (D) e, deste modo, determinar a força de recomendações. Neste artigo foram registradas estas recomendações como: *recomendação forte* [1] indica os efeitos desejáveis da intervenção claramente superiores aos seus efeitos indesejáveis, ou claramente não; *recomendação fraca* [2] indica que a distinção entre os efeitos desejáveis e indesejáveis é menos clara.

CONCLUSÃO: O clínico e, sobretudo o clínico emergencista, exerce papel central no tratamento da sepsé na medida em que novas evidências demonstram que a precocidade do tratamento é peça-chave no sucesso do tratamento.

Descritores: Choque séptico, Campanha Sobrevivendo a Sepsé.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Sepsis remains an important international health problem including Brazil, with high treatment costs and unacceptable morbidity and mortality. Since 2003, the Sepsis Surviving Campaign was created and suggested guidelines for sepsis and the campaign objective is reducing sepsis mortality rate around 25%. In this aim this work reviews the most important aspects of sepsis diagnosis and treatment, especially in the emergencist physician context and abording Brazilian epidemiology aspects.

CONTENTS: This overview was performed using sepsis, septic shock, Surviving Sepsis Campaign, sepsis epidemiology and fisiopatologia as keywords in *PubMed*, *Scopus* and *SciELO* databases. In Surviving Sepsis Campaign, was used a grade system to guide assessment to quality and evidence from high (A) to very low (D) and, at this way, determine the strength of recommendations. In this article this recommendations was registered as a follow: *strong recommendation* [1] indicates the intervention's desirable effects clearly outweigh its undesirable effects, or clearly do not; *weak recommendations* [2] indicate that the tradeoff between desirable and undesirable effects is less clear.

CONCLUSION: Physicians, even emergence physicians, plays a central role in the modern management of sepsis and septic shock, across the golden hours of treatment, which ones new evidences demonstrate the importance of nearly approach of patient's results in sepsis mortality decrease.

Keywords: Septic shock, Sepsis Surviving Campaign

INTRODUÇÃO

A sepsé é definida como uma síndrome de resposta inflamatória (SIRS), motivada por um agente agressor, associada à infecção sistêmica¹. Tem alta mortalidade e representa cerca de 24% a 32% dos custos totais de uma unidade de terapia intensiva (UTI)²⁻⁶. Segundo levantamento, o custo do tratamento da sepsé em UTI no Brasil é alto⁷. No Brasil a mortalidade varia entre 52,2% a 65,3% para o choque séptico⁸⁻¹⁰. Além disso, foram documentados baixos índices de diagnóstico de sepsé em serviços de emergência, bem como poucos casos de sepsé com acesso ao tratamento intensivo¹¹. Apesar da alta mortalidade e prevalência, trata-se de uma doença com curso clínico heterogêneo e ampla variação clínica. A razão para este fato está relacionada a diferentes fatores como origem do local de infecção, virulência do agente etiológico, estado de competência imunológica do paciente, entre outros⁶. Alguns fatores imunogenéticos e moleculares têm sido relacionados à fisiopatologia da sepsé, tais como a hereditariedade e a expressão gênica nas diversas

1. Médico do Serviço de Terapia Intensiva do Hospital e Pronto Socorro Dr. João Lúcio Machado; Laboratório de Imunologia, Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Amazonas. Manaus, AM, Brasil.

2. Médica do Serviço de Terapia Intensiva do Hospital Adventista; Programa de Pós Graduação em Imunologia Básica e Aplicada, Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Amazonas. Manaus, AM, Brasil.

Apresentado em 18 de agosto de 2010

Aceito para publicação em 04 de outubro de 2010

Conflitos de interesse: Nenhum.

Endereço para correspondência:

Prof. Antonio Luiz Boechat

Laboratório de Imunologia / ICB / Mini-Campus

Universidade Federal do Amazonas. Manaus, AM.

Av. General Rodrigo Otávio Jordão Ramos, 3000

69077-000 Manaus, AM.

Fone: 55 92 3305-4271

E-mail: alboechat@ufam.edu.br

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

fases da doença. As primeiras evidências da participação hereditária nas síndromes infecciosas mostraram a maior incidência de sepse nos filhos de pais que morreram de infecções¹². Por mais de uma década tem havido considerável interesse na possibilidade de variações genéticas influenciarem a vulnerabilidade de indivíduos à infecções¹³. Recentemente, foi observado que o tratamento precoce com metas específicas é capaz de reduzir de forma importante sua mortalidade¹⁴⁻¹⁷. Com essas novas evidências sua abordagem e recomendações de tratamento foram atualizadas. Em 2003 foi instituída a *Campanha Sobrevivendo a Sepse (Sepsis Surviving Campaign)*, reunindo as melhores evidências disponíveis, sendo revisada em 2008, com objetivo de reduzir a mortalidade da desta doença^{18,19}. Em 2010, os primeiros resultados publicados da campanha monitorada em 30 países, mostraram-se satisfatórios com redução na mortalidade hospitalar por sepse^{20,21}. Considerando que o Brasil tem um dos mais altos índices de morte da doença²² em 2007 a *Campanha Sobrevivendo a Sepse* foi implantada em 43 hospitais no Brasil, exceto na Região Norte, tendo por meta obter redução no risco relativo de morte da sepse em 25% após 2,5 anos do início da campanha. O objetivo deste estudo foi contextualizar a atividade do emergencista no tratamento da sepse, bem como revisar os principais aspectos da epidemiologia da sepse no Brasil e seus tratamentos com base na Campanha Sobrevivendo a Sepse.

DEFINIÇÕES E DIAGNÓSTICO

Desde que foi estabelecida em 1914, pela primeira vez, a relação direta entre a presença de micro-organismos na corrente sanguínea e o aparecimento de sinais e sintomas sistêmicos muitos termos foram aplicados para definir a sepse^{23,24}. Atualmente, a sepse é definida como uma síndrome clínica onde a síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SIRS) está associada à infecção^{25,26}. Diversos sinais e sintomas podem estar presentes, devendo ser lembrados em função da dificuldade diagnóstica, sobretudo em pacientes graves cujas doenças são complexas e com frequência já estão em uso de antimicrobianos (Tabela 1).

O quadro de sinais e sintomas de sepse sugerida pela *Sepsis Definition Conference* em 2003²⁶ é um guia útil ao diagnóstico, de tal forma que quando presentes sem outra explicação possível o diagnóstico de sepse deve ser considerado (Tabela 2). Deve ser ressaltada a necessidade de diagnóstico precoce de maneira que as intervenções de alto impacto na morbimortalidade da sepse

Tabela 1 – Sepse – definições e diagnóstico

Infecção	Processo patológico causado pela invasão de tecidos previamente estéreis por microrganismos patogênicos.
SIRS	Temperatura > 38°C ou < 36°C Frequência cardíaca > 90 bpm Frequência respiratória > 20 irpm Leucometria (leucócitos > 12.000 ou < 4.000)
Sepse	Síndrome clínica definida pela presença de infecção e SIRS
Sepse grave	Sepse complicada com uma ou mais disfunções orgânicas
Choque séptico	Sepse associada à hipotensão refratária a volume adequada

SIRS = síndrome de resposta inflamatória sistêmica

Tabela 2 – Sinais e sintomas de sepse

Sinais e sintomas gerais	Febre ou hipotermia Taquipneia – alcalose respiratória Taquipneia – acidose respiratória Balanço de fluidos positivo - edema
Reação inflamatória/hematológica	Leucocitose ou leucopenia Marcadores inflamatórios (PCR, Pró-calcitonina, IL-6)
Alterações hemodinâmicas	Hipotensão Taquicardia inexplicada Aumento do débito cardíaco Baixa resistência vascular sistêmica Saturação venosa central baixa ou muito alta Livedo reticular / palidez Redução do débito urinário Hiperlactacidemia / Aumento do déficit de base
Sinais de disfunções orgânicas	Hipoxemia (lesão pulmonar aguda) Estado mental alterado Alterações inexplicadas da função renal Hiperglicemia Trombocitopenia / CIVD Alterações Inexplicadas da função hepática Intolerância à alimentação (trânsito intestinal reduzido)

PCR = Proteína C-reativa; CIVD = coagulação intravascular disseminada.

possam ser instituídas no tempo adequado. Sabe-se que as seis primeiras horas após o diagnóstico constituem-se a janela de oportunidade do tratamento da sepse²⁷ e a terapia de otimização precoce de variáveis fisiológicas, quando aplicada nesta fase, é capaz de reduzir a mortalidade da sepse grave e choque séptico em cerca de 16%^{14,28}.

ELEMENTOS DA IMUNOPATOLOGIA DA SEPSE

Os principais aspectos da imunopatologia celular e molecular da sepse foram recentemente revisados^{29,30}. O desenvolvimento de sepse após lesão orgânica ou infecção é determinado não só pelo agente agressor, virulência do patógeno, mas, sobretudo, por caracteres genéticos do indivíduo³¹. O somatório destes fatores combinados desencadeia uma série de eventos imunológicos, metabólicos e hemodinâmicos que culmina com o estado que tem sido chamado de sepse. A quebra de barreiras anatômicas, lesão orgânica ou a simples redução da competência imunológica de um indivíduo possibilitam a invasão microbiana de tecidos. Cada micro-organismo tem um caráter molecular próprio, como os lipopolissacarídeos de membrana das bactérias Gram-negativas, açúcares da parede celular de fungos, etc. Esse caráter é denominado de Padrão Molecular Associado ao Patógeno (PAMPS). Uma vez que invadem e multiplicam-se nos tecidos, esses patógenos são identificados por elementos do sistema imune inato através destes padrões moleculares. As células do sistema imune inato como macrófagos, neutrófilos, linfócitos T:γδ, reconhecem elementos moleculares através de receptores que reconhecem padrões moleculares chamados *Toll-Like receptors* ou TLRs³². Macrófagos e células dendríticas, uma vez ativadas, produzem grandes quantidades de citocinas (TNF, IL1β, IL6, IL2) capazes de promover inflamação tecidual. Na sepse grandes quantidades

de fator de necrose tumoral (TNF) levam à sintomas sistêmicos, aumento do metabolismo, hipotensão arterial e trombofilia. Além disso, a explosão respiratória (*respiratory burst*), no interior de macrófagos e neutrófilos ativadas, é responsável pela liberação de óxido nítrico, cujo efeito vasodilatador e hipotensor irá contribuir para o choque séptico.

A lesão celular e tecidual produz liberação de moléculas endógenas, conhecidas como *Danger Associated Molecular Patterns* (DAMPs) que são capazes de ativar a resposta imune, de forma independente dos patógenos e exercem papel de relevância na sepse. Entre estas se destacam *Heat Shock Proteins*, *HGMB1*, heparan sulfato, fibrinogênio, entre outras. A interação do sistema imune com as DAMPs constitui a base molecular da SIRS²⁹. Em conjunto, haverá uma sequência de eventos genéticos, bioquímicos e clínicos: haverá febre, adinamia, bem como sintomas gerais de inflamação/infecção (por ação das citocinas sobre o hipotálamo), elevação da proteína C-reativa e complemento (por ação de citocinas sobre o fígado), ativação endotelial com *disfunção microcirculatória, aumento da permeabilidade vascular*, ativação da cascata das cininas, *microtrombose e redução da resistência vascular sistêmica*. Além disto, um *aumento significativo da taxa metabólica* em seis a sete vezes, com balanço nitrogenado negativo, favorece a perda progressiva de massa leve. Um indivíduo com sepse pode perder cerca de 10% do peso corporal em poucas semanas de doença. A redução do retorno venoso, hipotensão e redução do débito cardíaco, além da trombose microvascular associados produzem menor oferta de oxigênio aos tecidos (DO₂) e anaerobiose, com aumento progressivo da lactacidemia. A elevação do lactato sérico é indicio de baixa perfusão tecidual e este associada à alta mortalidade na sepse. O lactato sérico, portanto, pode ser usado como marcador de gravidade bem como no manejo clínico da sepse, dado que medidas terapêuticas instituídas para promover a depuração de lactato sérico precocemente, estão associadas a melhor prognóstico do paciente séptico¹⁵⁻¹⁷.

Uma modificação do controle genético na cadeia oxidativa mitocondrial estabelece redução do aproveitamento de oxigênio ofertado aos tecidos, fenômeno conhecido como hipóxia citopática³³. A redução da DO₂ tecidual é um fator fortemente associado às disfunções orgânicas da sepse e, quando otimizada precocemente, há significativa redução da morbimortalidade da sepse grave e choque séptico. Mas aumentos supranormais da DO₂ não produzem incrementos maiores na sobrevida, nem tão pouco, maiores efeitos sobre o aspecto hemodinâmico em função da hipóxia citopática.

MANUSEIO DA SEPSE NA SALA DE EMERGÊNCIA

Dado que o prognóstico da sepse grave e choque séptico estão relacionados ao diagnóstico precoce, bem como na abordagem sistemática visando a otimização clínica do paciente, manuseio inicial do paciente deve ser iniciado prontamente ainda na sala de emergência³⁴⁻³⁸. Neste contexto o clínico emergencista exerce papel fundamental no seu tratamento³⁹. A Campanha Sobrevivendo a Sepse está baseada na adesão aos pacotes: a) de ressuscitação (6 horas iniciais de atendimento) que inclui o diagnóstico correto, coleta do lactato sérico, hemoculturas, antibiótico em uma hora e metas de ressuscitação com EGDT; b) de 24 horas incluindo o uso de corticosteroides e proteína C ativada quando indicados, controle glicêmico e pressão de platô menor que 30

cmH₂O durante ventilação mecânica.

Recentemente, o impacto destes pacotes foi avaliado em 3 anos de observação e foi capaz de reduzir a mortalidade da sepse em torno de 20%²¹. Embora a campanha preconize, por motivos óbvios, a adesão completa aos pacotes, quando há adesão a pelo menos quatro intervenções do pacote de ressuscitação, a mortalidade observada é menor²¹. Entretanto, a maior sobrevida é observada quando seis ou mais intervenções são completadas. Com relação a contribuição individual de cada elemento dos pacotes, a maior influencia observada sobre a mortalidade é atingida com saturação venosa central (SvcO₂) ≥ 70%, resultando em redução absoluta de 16% na mortalidade hospitalar²¹. Esses dados revelam o sucesso das estratégias da Campanha Sobrevivendo a Sepse, bem como a importância da adesão aos pacotes.

Pacote de ressuscitação (6 horas iniciais)

Identificando pacientes de risco

Pacientes com diagnóstico recente de sepse devem ser avaliados quanto aos sinais de gravidade e/ou risco iminente de perda de função de órgão nobre. Todos os esforços neste sentido devem ser empreendidos *precocemente*, de modo a minimizar o impacto da doença sobre funções vitais. Níveis elevados de lactato, hipotensão arterial e início tardio da antibioticoterapia tem grande influência sobre mortalidade^{40,41}. Além disso, a perda de patência da via aérea por redução do nível de consciência, sinais de insuficiência respiratória, perda de função renal devem ser prontamente abordados. *A medida de lactato sérico deve ser obtida em todos os pacientes com sepse ou suspeita de sepse*; aqueles nos quais o lactato sérico for maior que 4 mmol/L (ou 36 mg/dL) devem ser incluídos na terapia precoce guiada por metas (*Recomendação Forte*).

Controle da área de infecção

Todo foco infeccioso deve ser identificado por exame clínico diário e sistemático. Os focos passíveis de controle devem ser exaustivamente procurados e controlados nas primeiras horas de atendimento (*Recomendação Forte*).

De forma mnemônica, o foco de infecção pode ser investigado considerando *o Grande 5 da Sepse*: a) inicialmente pulmões, sobretudo quando o paciente estiver intubado; b) abdômen; c) urina; d) feridas e e) cateteres. Culturas de sangue, urina, líquido, líquido ascítico, etc., devem ser colhidos antes do início de antibióticos (*Recomendação Forte*). A terapia antibiótica apropriada deve ser *iniciada preferencialmente na primeira hora de diagnóstico* (*Recomendação Forte*), ampliando espectro antimicrobiano e considerando os germes possíveis. Para tanto, um suprimento de antibióticos previamente preparados deve estar disponível para uso imediato no departamento de emergência ou UTI.

Estabilização hemodinâmica precoce (EGDT) dirigida por metas

O aspecto mais importante na hemodinâmica da sepse, no que concerne ao seu tratamento, foi introduzido por Rivers e col.^{14,42,43}. Eles propuseram uma abordagem com correção precoce (em princípio ainda na sala de emergência) de variáveis fisiológicas e hemodinâmicas nas primeiras seis horas de diagnóstico da sepse grave e choque séptico, cujo resultado é a redução da mortalidade em cerca de 16%. Em inglês este procedimento ficou conheci-

do como *Early Goal-Directy Therapy* (EGDT) ou *Terapia Precoce Orientada por Metas e Objetivos*. A vantagem deste procedimento consiste na sua execução que dispensa o uso de monitorização invasiva com cateter da artéria pulmonar (Swan-Ganz), portanto, facilmente realizado na sala de emergência. Desde sua publicação inicial, a utilidade do EGDT tem sido amplamente reconhecida e a campanha mundial *Sobrevivendo a Sepse*^{19,20} (*Sepsis Surviving Campaign*) recomenda sua aplicação na fase de ressuscitação do paciente com sepse. O EGDT introduziu o conceito de *janela de oportunidade da sepse* como um período inicial (primeiras 6 horas do diagnóstico), onde a otimização clínica do paciente influencia positivamente o desfecho clínico. Nas primeiras 6 horas da ressuscitação devem-se, portanto, atingir e manter como objetivos PVC 8-12 mmHg, PAM ≥ 65 , diurese $\geq 0,5\text{mL/kg/h}$ e saturação venosa central $\geq 70\%$ (Recomendação Forte).

O fundamento fisiopatológico do EGDT está no ajuste das variáveis que compõe a oferta tecidual de oxigênio (DO_2), frequentemente diminuída na sepse em face da demanda metabólica ou baixa perfusão tecidual secundária aos eventos fisiopatológicos, culminando com $\text{SvcO}_2 \geq 70\%$. A otimização do suporte hemodinâmico em pacientes com choque séptico usando a SvcO_2 foi recentemente revisada⁴⁴.

A otimização se dá de forma sequenciada (Figura 2) pela correção da saturação arterial de oxigênio pela oximetria (SpO_2), pressão venosa central (PVC), pressão arterial média (PAM) e saturação venosa central (SvcO_2). Essas são as variáveis compõe a *Oferta Tecidual de Oxigênio*, $\text{DO}_2 = \text{CaO}_2$ (Concentração Arterial de Oxigênio) \times DC (Débito Cardíaco). A CaO_2 é resultante do produto entre o oxigênio dissolvido no sangue, os níveis de hemoglobina e sua saturação, onde $\text{CaO}_2 = (\text{Hgb} \times 1,34 \times \text{SaO}_2) + (\text{PaO}_2 \times 0.003)$. A pré-carga (PVC entre 8 e 12 mmHg), a pós-carga (PAM ≥ 65 mmHg) constituem-se elementos do DC facilmente corrigidos pela infusão de volume (Pré-Carga) ou de fármacos vasopressores (Pós-Carga). Quando há diminuição da DO_2 aquém de um ponto crítico por prejuízo de algum dos componentes anteriores, os tecidos tornam-se dependentes de uma oferta (VO_2) mínima e insatisfatória de oxigênio. Como resultado, o oxigênio que retorna ao átrio direito estará reduzido por modificação da relação entre oferta-consumo de oxigênio, acarretando redução na saturação venosa de hemoglobina na veia cava superior ou Saturação Venosa Central ($\text{SvcO}_2 < 70\%$)⁴⁴, demonstrando hipóxia tecidual. Este fenômeno quando não corrigido é acompanhado por aumentos progressivos nos níveis de lactato sérico e diminuição do excesso de base ($\text{BE} < -3$). Quando o algoritmo do EGDT é aplicado e, ao final é encontrada uma SvcO_2 baixa, a causa deve estar relacionada a redução no hematócrito e hemoglobina ($\text{Ht} < 30\%$ e $\text{Hb} < 10 \text{ mg/dL}$) ou na contratilidade cardíaca. Neste caso, a correção da hemoglobina por transfusão de concentrado de hemácias ou ajuste do débito cardíaco com fármacos inotrópicos, pode corrigir a DO_2 e elevar a SvcO_2 . O emergencista deve conhecer os fatores que influenciam as flutuações da SvcO_2 , de modo a estabelecer diagnóstico diferencial quando for o caso (Figura 1).

Os pacientes identificados como de risco (lactato elevado) devem ser triados para intervenção clínica precoce com EGDT (Recomendação Forte). É importante ressaltar que todas as metas devem ser atingidas no período de 6 horas (intervenção *tipo tudo ou nada*). Cada meta (Tabela 3) é sucessivamente obtida com o algoritmo do EGDT (Figura 2), onde uma variável medida fora dos parâmetros desencadeia uma ação específica (ventilação mecânica, reposição volêmica,

uso de fármacos vasoativos e inotrópicos ou transfusão). O resultado final de uma intervenção com EGDT é a otimização de um dos quatro estados hemodinâmicos prováveis na sepse precoce²⁷ (Tabela 4).

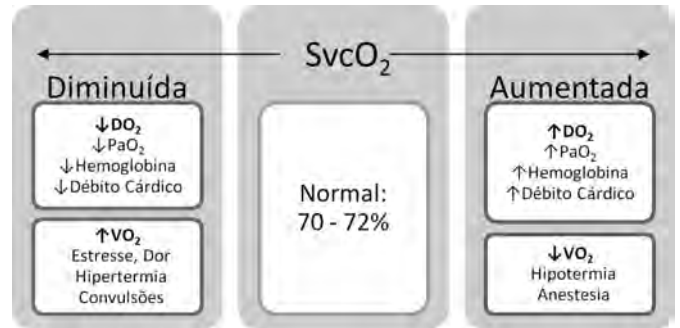


Figura 1 – Utilidade clínica da saturação venosa central (SvcO_2)

SvcO_2 = saturação venosa central; DO_2 = oferta tecidual de oxigênio; VO_2 = consumo tecidual de oxigênio; PaO_2 = pressão parcial de oxigênio arterial.

O EGDT em cinco passos

Passo 1 (corrigindo a saturação e oxigênio dissolvido)

Deve-se obter acesso venoso central, mantendo-se o paciente monitorizado (oxímetro, monitor cardíaco e pressão arterial invasiva ou não invasiva). Manter a saturação de hemoglobina (SpO_2) em 92%, utilizando os recursos necessários, inclusive ventilação mecânica, se for o caso.

Passo 2 (corrigindo o primeiro componente do DC – Pré-Carga)

Manter a PVC entre 8 e 12 mmHg ($> 12 \text{ cmH}_2\text{O}$). Para tanto, volumes iniciais de 20-50 mL/kg como desafio de volume e reposição volêmica guiada pela PVC. Para iniciar uma prova de volume, deve-se obter uma PVC inicial e administrar 500 a 1000mL de cristaloides ou 300 a 500 mL de coloides⁴⁵. Aferir novamente a PVC, observando a sua variação: quando a variação for $< 2 \text{ cmH}_2\text{O}$ continuar a infusão; quando entre 2 e 5, parar por 20 minutos e reiniciar o desafio de volume. Se a variação for maior que 5 cmH_2O interromper por 30 minutos e seguir o próximo passo. Durante este procedimento os sinais clínicos devem ser monitorados para o risco de edema agudo de pulmão. O desafio de volume tem a vantagem de permitir a quantificação da resposta cardiovascular durante sua realização, corrigir prontamente o déficit de fluidos bem como minimizar efeitos colaterais potenciais, especialmente nos pulmões. Deve-se observar que coloides e cristaloides podem ser usados indistintamente, pois nenhuma evidência segura foi obtida em favor de nenhum dos fluidos individualmente (Recomendação Forte).

Passo 3 (corrigindo o segundo componente do DC – Pós-Carga)

Se após a reposição volêmica a PAM não atingir nível satisfatório ($> 65 \text{ mmHg}$), iniciar um agente vasopressor. A terapia com vasopressores também pode ser usada para manter a perfusão quando a hipotensão for grave, mesmo no decorrer da reposição volêmica (Recomendação Forte).

Não há vantagem em usar um ou outro fármaco individualmente. Dopamina (esta em doses maiores que 10 $\mu\text{g/kg/min}$) e noradrenalina são amplamente aceitas no tratamento do choque séptico. Tanto a noradrenalina como a dopamina podem ser utilizadas como primeira escolha para corrigir a hipotensão no choque séptico (Recomendação Forte). Eventualmente, a adrenalina pode ser

utilizada em pacientes não responsivos às doses máximas destes agentes¹⁹, mas o uso de adrenalina, vasopressina e fenilefrina como fármacos de primeira escolha não está indicado (Recomendação Forte). A dopamina não acrescenta vantagem para proteção renal e não deve ser utilizada com esta finalidade no choque séptico (Recomendação Forte). O uso de agentes vasopressores e inotrópicos, eventualmente, eleva o débito cardíaco e a DO_2 para níveis *supra-normais*, mas essa conduta no sentido de reverter a hipóxia tecidual está contra-indicada nos pacientes sépticos (Recomendação Forte). Em pacientes com choque refratário, o uso de *vasopressina* (em doses de 0,01-0,04 U/min) deve ser considerado. A vasopressina tem um discreto efeito vasopressor, mas em pacientes com choque séptico, há concentrações inadvertidamente reduzidas de vasopressina, situação onde baixas doses deste agente teriam efeito benéfico sobre a PAM⁴⁶. Entretanto, a Campanha Sobrevivendo a Sepsis considera como Recomendação Fraca a adição de vasopressina à noradrenalina durante choque séptico refratário.

Passo 4 (corrigindo o terceiro componente do DC – a contratilidade)
Ajustadas a pré-carga no *Passo 1* (PVC) e pós-carga no *Passo 2* (PAM), a oferta tecidual de oxigênio (DO_2) ainda pode estar reduzida em decorrência do prejuízo da função miocárdica. Nesta situação, a saturação de hemoglobina na veia cava superior é invariavelmente menor que 70%. A *dobutamina* é recomendada para tratamento da disfunção miocárdica associada à sepsis após reposição volêmica adequada (*Recomendação Fraca*). O uso de dobutamina pode melhorar a função miocárdica, mas também pode revelar hipovolemia subjacente porque age aumentando a contratilidade e reduzindo a resistência vascular sistêmica²⁷. A dose de dobutamina deve ser aumentada gradativamente até que seja obtida uma $SvcO_2 > 70%$, com incrementos de 2,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ a cada 20 a 30 min. Em caso de taquicardia associada os digitálicos podem ser uma opção para controle da frequência cardíaca e, além disso, considerar a hipótese de hipovolemia associada. A hemoglobina deve ser mantida em níveis superiores a 8 g/dL. A manutenção de níveis mais elevados de hemoglobina não oferece vantagens em melhorar a mortalidade de pacientes graves.

Tabela 3 – Metas para estabilização precoce na sepsis grave e choque séptico

Metas Primárias	Metas Secundárias
$SpO_2 > 92%$	Lactato arterial < 2 mmol/L ou < 20 mg/dL
$PVC > 12 \text{ cmH}_2\text{O}$ ou 8 a 12 mmHg	Excesso de bases (BE) -3 a +3
$PAM > 70 \text{ mmHg}$	Diurese > 0,5 a 1 mL/kg/h
$SvcO_2 > 70%$	$Hb > 8 \text{ g/dL}$ ou $Ht > 25%$

SpO_2 = saturação arterial de oxigênio pela oximetria; PVC = pressão venosa central; PAM = pressão arterial média; $SvcO_2$ = saturação venosa central de oxigênio.

Tabela 4 – Padrões hemodinâmicos associados à sepsis precoce

	PAM	PVC	$SvcO_2$	Lactato	Índice Cardíaco	Resistência Vascular Sistêmica	Tratamento
Hipovolemia	Variável	Baixa	Baixa	Alto	Baixo	Alta	Volume
Vasodilatação compensada	Baixa	Normal	Alta	Variável	Alto	Baixa	Agentes Vasoativos
Supressão miocárdica	Variável	Alta	Baixa	Alto	Normal ou Alto	Variável	Inotrópicos
Hipóxia citopática	Variável	Normal	Muito Alta	Alto	Variável	Variável	α -Drotrecogina

PAM = pressão arterial média; PVC = pressão venosa central; $SvcO_2$ = saturação venosa central de oxigênio

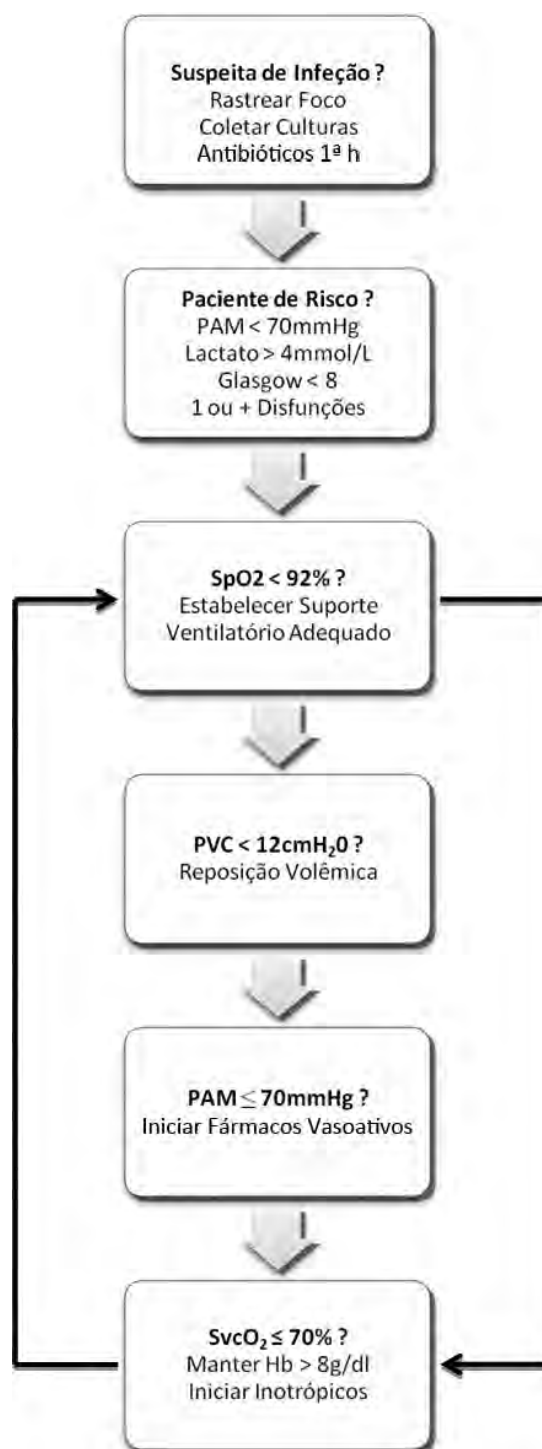


Figura 2 – Algoritmo para abordagem da sepsis grave

$SvcO_2$ = saturação venosa central; SpO_2 = saturação arterial de oxigênio pela oximetria; PVC = pressão venosa central; PAM = pressão arterial média.

Pacote de manutenção (24 horas)

Diariamente, todo paciente internado com diagnóstico de choque séptico ou sepse grave, devem ser sistematicamente avaliados observando a sequência da tabela 6⁴⁷.

Manuseio de fluidos após 6 horas

O uso de reposição volêmica agressiva nas primeiras seis horas de diagnóstico tem impacto efetivo na mortalidade da sepse grave e choque séptico. Entretanto, após a ressuscitação inicial, muitos pacientes sépticos com indicações tradicionais de reposição de fluidos, não terão respostas apropriadas a esta medida. Eventualmente, a reposição pode inclusive ser prejudicial. O balanço hídrico positivo após a ressuscitação parece ser deletério, tendo impacto negativo sobre a mortalidade da síndrome da angústia respiratória aguda (SARA) no desmame da ventilação mecânica. Todo fluido administrado, incluindo aqueles para diluição de medicamentos, devem ser computados na reposição hídrica em 24 horas, procurando manter o balanço hídrico o mais ajustado possível⁴⁸.

Tabela 5 – Recomendações sugeridas para manuseio de fluidos na sepse grave⁴⁸

Nas primeiras 6 horas – reposição agressiva com PVC > 12 cmH ₂ O e SvcO ₂ > 70%
Subsequentemente, não usar “hidratação de manutenção”.
Avaliar o volume intravascular diariamente
Evitar balanço fortemente positivo
Para hipotensão nova, taquicardia ou oligúria inexplicada considere desafio de volume

PVC = pressão venosa central; SvcO₂ = saturação venosa central de oxigênio

Corticosteroides

Inicialmente os corticosteroides mostraram redução da mortalidade em pacientes com sepse grave e choque séptico. Estudos posteriores demonstraram não haver redução na mortalidade com uso de 50 mg de hidrocortisona a cada 6 horas por 5 dias. Entretanto, os pacientes em uso de baixas doses de hidrocortisona tiveram resolução do choque mais rápida. Isto sugere que corticoides devem ser usados apenas em pacientes sem resposta ao uso de vasopressores e reposição volêmica efetiva (Recomendação Fraca)¹⁹. Neste caso, *iniciar hidrocortisona 200 mg por via venosa em dose de ataque, seguida 50 a 100mg de hidrocortisona a cada 6 horas por 7 dias, não ultrapassando 300 mg/dia.*

Terapia imunomoduladora

A drotrecogina- α teve seu efeito demonstrado em reduzir a mortalidade de pacientes com sepse grave e alto risco de morte⁴⁹. Seu uso é dispendioso e está relacionado a alto risco de sangramento, portanto contra-indicada para pacientes moribundos, casos em que há plaquetopenia ou risco de sangramento ou para baixo risco de morte. Está indicada em pacientes com SOFA > 10 (*Sequential Organ Failure Assessment*) ou APACHE > 25 com até 48 horas de evolução, desde que não haja contra-indicações (Recomendação Fraca). Ainda não há estudos que avaliem o uso de drotrecogina- α em pacientes com sepse grave com mais de 48 horas, portanto seu efeito benéfico nesta fase não foi excluído.

Controle glicêmico

O controle estrito da glicemia mostrou-se benéfico na sepse. A glicemia deve ser mantida em valores abaixo de 150 mg/dL em todos os pacientes sépticos com hiperglicemia demonstrada (Recomendação Fraca), sendo que após estabilização inicial o uso de insulina endovenosa contínua é recomendada (Recomendação Forte)¹⁹.

Estratégia protetora de ventilação mecânica

Esta estratégia compreende o uso de volume corrente (VC) baixos (em torno de 6 mL/kg de peso ideal) em pacientes com lesão pulmonar aguda ou síndrome da angústia respiratória aguda (Recomendação Forte), pressão de platô até 30 cmH₂O (Recomendação Forte). O uso de PEEP elevadas (entre 8 e 15 cmH₂O) pode ser benéfico no subgrupo de pacientes com hipoxemia refratária e altas frações inspiradas de oxigênio¹⁹. Deve-se lembrar

Tabela 6 – Suspeita para o bem²³

Sedação – verifique se o paciente está recebendo sedativos em dose adequada e se já é possível retirá-los. Instituir protocolos de interrupção diária de sedação.
Úlcera – observar se o paciente está recebendo profilaxia para gastropatia erosiva aguda.
Suspensão – elevar a cabeceira do leito à 30°.
Períneo – examinar o períneo observando se há lesões de pele. Observar se há possibilidade de retirar cateter vesical ou se há possibilidade de troca por dispositivo não invasivo.
Escara – verificar se existe prevenção para escaras de pressão, como mudança de decúbito ou colchão piramidal ou caixa de ovo. Se presentes confirmar se estão sendo tratadas.
Infecção de cateter – avaliar a presença de sinais flogísticos na inserção de cateter venoso central e há possibilidade de removê-los.
TVP – observar se o paciente está em profilaxia de TVP (farmacológica ou mecânica).
Alimentação – verificar se o paciente está recebendo dieta. Observar tolerância quando a dieta estiver prescrita. Avaliar se o aporte calórico é adequado (25 – 30 Kcal/kg/dia). Avaliar a se é possível substituir dieta zero por dieta enteral ou oral; de substituição e/ou associação de nutrição enteral com nutrição parenteral.
Pressão de via aérea – certificar de que a pressão de platô esteja menor que 30 cmH ₂ O.
Analgesia – determinar se o paciente recebe analgesia contínua ou intermitente suficiente para alívio da dor.
Retirar do leito – avaliar a possibilidade de remover o paciente do leito para a poltrona ou deambular.
Antibiótico – verificar se os antibióticos usados são adequados e/ou a possibilidade de sua suspensão seja pela falta de indicação ou controle do processo infeccioso.
Oftalmoproteção – nos pacientes sedados ou com rebaixamento do nível de consciência, verificar se existe proteção contra úlceras de córnea.
Balonete – checar a pressão do balonete do tubo orotraqueal ou da traqueostomia com a finalidade de evitar lesões de vias aéreas. Recomenda-se valores < 25 cmH ₂ O.
Extubação – analisar a possibilidade de extubação ou desmame da ventilação mecânica, bem como a necessidade de traqueostomia. Utilizar protocolos de desmame diariamente.
Metabólico – pesquisar e corrigir eventuais distúrbios metabólicos e controle glicêmico.

TVP = trombose venosa profunda

que glicemias obtidas através de sangue capilar com glicosímetros devem ser avaliadas com cautela, já que estas medidas tendem a ser superestimadas (Recomendação Forte).

Suporte nutricional

A nutrição deve ser iniciada precocemente, com as necessidades calóricas ser ajustadas entre 25 e 30 Kcal/kg/dia, dando-se preferência à dieta enteral tão logo seja possível. Caso não haja possibilidade de alimentar por via enteral, a nutrição parenteral deve ser iniciada com ajuste calórico apropriado¹⁹.

Profilaxia de trombose

Quando não houver sangramento ativo ou risco de sangramento, a profilaxia de trombose venosa profunda deve ser instituída com enoxaparina (40 mg), por via subcutânea/dia ou heparina não fracionada 5000 UI a cada 8 horas.

CONCLUSÃO

A sepse é uma doença de alta morbimortalidade, cujo tratamento envolve altos custos, demanda um atendimento de excelência nas unidades de emergência e terapia intensiva. Enquanto o uso de terapias inovadoras, baseadas na genética ou biologia molecular, ainda não estão disponíveis, a *Campanha Sobrevivendo à Sepse*, constitui-se uma importante diretriz para abordagem da sepse, possibilitando a otimização de protocolos de atendimento mais racionais e de alto impacto sobre esta doença.

REFERÊNCIAS

- 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;136(5 Suppl):e28.
- Engel C, Brunkhorst FM, Bone HG, et al. Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. *Intensive Care Med* 2007;33(4):606-18.
- Marshall JC, Vincent JL, Guyatt G, et al. Outcome measures for clinical research in sepsis: a report of the 2nd Cambridge Colloquium of the International Sepsis Forum. *Crit Care Med* 2005;33(8):1708-16.
- Alberti C, Brun-Buisson C, Goodman SV, et al. Influence of systemic inflammatory response syndrome and sepsis on outcome of critically ill infected patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168(1):77-84.
- Alberti C, Brun-Buisson C, Chevret S, et al. Systemic inflammatory response and progression to severe sepsis in critically ill infected patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171(5):461-8.
- David CM, (editor). *Medicina Intensiva*. 1ª. ed. São Paulo: Revinter; 2001.
- 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):425-34.
- Silva E, Pedro Mde A, Sogayar AC, et al. *Brazilian Sepsis Epidemiological Study (BASES study)*. *Crit Care* 2004;8(4):R251-60.
- Zanon F, Caovilla JJ, Michel RS, et al. Sepse na unidade de terapia intensiva: etiologias, fatores prognósticos e mortalidade. *Rev Bras Ter Intensiva* 2008;20(2):128-34.
- Sales Júnior JAL, David CM, et al. Sepse Brasil: estudo epidemiológico da sepse em Unidades de Terapia Intensiva brasileiras. *Rev Bras Ter Intensiva* 2006;18(1):9-17.
- Rezende E, Silva JM Jr, Isola AM, et al. Epidemiology of severe sepsis in the emergency department and difficulties in the initial assistance. *Clinics* 2008;63(4):457-64.
- Sorensen TI, Nielsen GG, Andersen PK, et al. Genetic and environmental influences on premature death in adult adoptees. *N Engl J Med* 1988;318(12):727-32.
- Stuber F, Petersen M, Bokelmann F, et al. A genomic polymorphism within the tumor necrosis factor locus influences plasma tumor necrosis factor-alpha concentrations and outcome of patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 1996;24(3):381-4.
- 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):1368-77.
- Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP, et al. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004;32(8):1637-42.
- Nguyen HB, Loomba M, Yang JJ, et al. Early lactate clearance is associated with biomarkers of inflammation, coagulation, apoptosis, organ dysfunction and mortality in severe sepsis and septic shock. *J Inflamm (Lond)*. 2010;7:6.
- Arnold RC, Shapiro NI, Jones AE, et al. Multi-Center Study of Early Lactate Clearance as a Determinant of Survival in Patients with Presumed Sepsis. *Shock*. 2008 Dec 22. [Epub ahead of print]
- Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al. *Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock*. *Crit Care Med* 2004;32(3):858-73.
- Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. *Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008*. *Intensive Care Med* 2008;34(1):17-60.
- Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR, 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.
- Castellanos-Ortega A, Suberviola B, Garcia-Astudillo LA, et al. Impact of the Surviving Sepsis Campaign protocols on hospital length of stay and mortality in septic shock patients: results of a three-year follow-up quasi-experimental study. *Crit Care Med* 2010;38(4):1036-43.
- Teles JM, Silva E, Westphal G, et al. *Surviving sepsis campaign in Brazil*. *Shock* 2008;30(Suppl 1):47-52.
- Schottmueller H. *Wesen und Behandlung der Sepsis*. *Inn Med* 1914;31:257-80.
- Vincent JL, Abraham E. The last 100 years of sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173(3):256-63.
- Vincent JL. *Clinical sepsis and septic shock--definition, diagnosis and management principles*. *Langenbecks Arch Surg* 2008;393(6):817-24.
- Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003;31(4):1250-6.
- Rivers EP, McIntyre L, Morro DC, et al. Early and innovative interventions for severe sepsis and septic shock: taking advantage of a window of opportunity. *CMAJ*. 2005;173(9):1054-65.
- Rivers EP, Coba V, Whitmill M. Early goal-directed therapy in severe sepsis and septic shock: a contemporary review of the literature. *Curr Opin Anaesthesiol* 2008;21(2):128-40.
- Cinel I, Opal SM. Molecular biology of inflammation and sepsis: a primer. *Crit Care Med* 2009;37(1):291-304.
- Nduka OO, Parrillo JE. The pathophysiology of septic shock. *Crit Care Clin* 2009;25(4):677-702.
- Namath A, Patterson AJ. Genetic polymorphisms in sepsis. *Crit Care Clin* 2009;25(4):835-56.

32. Salomao R, Martins PS, Brunialti MK, et al. TLR signaling pathway in patients with sepsis. *Shock* 2008;30(Suppl 1):73-7.
33. Fink MP. Cytopathic hypoxia. Mitochondrial dysfunction as mechanism contributing to organ dysfunction in sepsis. *Crit Care Clin* 2001;17(1):219-37.
34. Bilkovski RN, Rivers EP, Horst HM. Targeted resuscitation strategies after injury. *Curr Opin Crit Care* 2004;10(6):529-38.
35. Osborn TM, Nguyen HB, Rivers EP. Emergency medicine and the surviving sepsis campaign: an international approach to managing severe sepsis and septic shock. *Ann Emerg Med* 2005;46(3):228-31.
36. Nguyen HB, Rivers EP, Havstad S, et al. Critical care in the emergency department: a physiologic assessment and outcome evaluation. *Acad Emerg Med* 2000;7(12):1354-61.
37. Nguyen HB, Rivers EP, Abrahamian FM, et al. Severe sepsis and septic shock: review of the literature and emergency department management guidelines. *Ann Emerg Med* 2006;48(1):28-54.
38. Nee P, Andrews F, Rivers E. Critical care in the emergency department: introduction. *Emerg Med J* 2006;23(7):560.
39. Huang DT, Osborn TM, Gunnerson KJ, et al. Critical care medicine training and certification for emergency physicians. *Ann Emerg Med* 2005;46(3):217-23.
40. Kumar A, Haery C, Paladugu B, et al. The duration of hypotension before the initiation of antibiotic treatment is a critical determinant of survival in a murine model of Escherichia coli septic shock: association with serum lactate and inflammatory cytokine levels. *J Infect Dis* 2006;193(2):251-8.
41. Kumar A, Roberts D, Wood 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(6):1589-96.
42. Rivers EP, Nguyen HB, Huang DT, et al. Early goal-directed therapy. *Crit Care Med* 2004;32(1):314-5.
43. Rivers EP. Early goal-directed therapy in severe sepsis and septic shock: converting science to reality. *Chest* 2006;129(2):217-8.
44. Maddirala S, Khan A. Optimizing hemodynamic support in septic shock using central and mixed venous oxygen saturation. *Crit Care Clin* 2010;26(2):323-33.
45. Vincent JL, Weil MH. Fluid challenge revisited. *Crit Care Med* 2006;34(5):1333-7.
46. Vincent JL, Su F. Physiology and pathophysiology of the vasopressin-ergic system. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2008;22(2):243-52.
47. Vincent JL. Give your patient a fast hug (at least) once a day. *Crit Care Med* 2005;33(6):1225-9.
48. Durairaj L, Schmidt GA. Fluid therapy in resuscitated sepsis: less is more. *Chest* 2008;133(1):252-63.
49. Vincent JL, Bernard GR, Beale R, et al. Drotrecogin alfa (activated) treatment in severe sepsis from the global open-label trial ENHANCE: further evidence for survival and safety and implications for early treatment. *Crit Care Med* 2005;33(10):2266-77.