

Introdução

Nos últimos anos tem crescido nossa atenção para o tema sepse. Dados epidemiológicos pouco animadores confrontam as boas expectativas lançadas no plano terapêutico. No Brasil, assim como em outros países, diversos fóruns foram criados para se discutir o tema. Os números justificam o destaque dado à esta questão. Nos Estados Unidos, cerca de 750.000 novos casos de sepse grave são diagnosticados a cada ano. Estima-se que 200.000 mortes aconteçam neste intervalo de tempo como consequência do evento séptico. Considerando apenas pacientes internados em unidades de terapia intensiva (UTI), cerca de 20% a 25% deles apresentarão, em algum momento, o diagnóstico de sepse grave ou choque séptico, com taxa de mortalidade intra-hospitalar variando entre 30% e 60%.

Associada ao fato de que o reconhecimento dessa condição não é tão simples quanto de outras doenças, e de que o tratamento oferecido não está padronizado na maioria dos hospitais brasileiros, o Núcleo de Ensino e Pesquisa, do Centro de Terapia Intensiva, do Hospital Israelita Albert Einstein e a Associação de Medicina Intensiva Brasileira decidiram, em 2002, realizar o I Consenso Brasileiro de Sepse.

Este consenso reuniu diversos especialistas no assunto e formulou vários documentos abrangendo questões como epidemiologia, fisiopatologia, diagnóstico e tratamento do paciente séptico. O objetivo maior deste consenso foi o de padronizar estratégias de diagnóstico, tratamento e prevenção da sepse baseando-se nas evidências disponíveis na literatura médica entre os anos de 1970 e 2002. Além disso, esse consenso deve servir como documento acreditado pela comunidade científica brasileira, no sentido de nortear a prática clínica, a viabilização de estudos clínicos com homogeneidade de intervenções e até mesmo embasar tecnicamente ações governamentais neste campo.

O processo para se estabelecer uma prática consensual sobre um determinado tema engloba uma seqüência operacional que pode ser assim exposta:

- 1) Criação de um grupo de autoridades na área;
- 2) Subdivisão deste grupo em sub-áreas específicas de conhecimento;

- 3) Elaboração de um conteúdo programático (currículo) que responda às necessidades expostas nos objetivos;

- 4) Elaboração de sub-documentos para cada sub-tema que integra o currículo, com normas de formatação estabelecidas e baseadas em evidências;

- 5) Exposição do conteúdo em uma *homepage*, durante várias semanas, para acolhimento de sugestões e críticas com respostas publicadas na *Web*;

- 6) Elaboração de um documento que contemple todos os sub-documentos;

- 7) Apresentação deste documento em uma plenária aberta à comunidade científica;

- 8) Compilação de um documento final após discussão com a plenária.

Este volume da RBTI trará a compilação de seis documentos, incluindo a epidemiologia, a fisiopatologia da disfunção de múltiplos órgãos, critérios diagnósticos de sepse, sepse grave e choque séptico, critérios diagnósticos da resposta inflamatória sistêmica, estratégias de monitorização da resposta inflamatória e controle do foco infeccioso. No volume seguinte, serão publicados todos os documentos relacionados com a terapêutica da sepse. Para fins de editoração, alguns documentos foram condensados em um só texto. Todo o conteúdo deste volume, e do seguinte, foram extraídos e sintetizados a partir dos originais, que estão disponíveis em dois endereços eletrônicos para consulta permanente: www.einstein.br/sepse e www.amib.com.br.

Trata-se de um documento de extrema importância para toda a equipe multiprofissional que atende o paciente séptico. Esperamos que os conceitos e recomendações aqui expostos possam auxiliar a nós médicos na suspeição, diagnóstico, controle e tratamento das variadas dimensões dessa enfermidade, bem como, e de sobremaneira, trazer benefícios reais a esses pacientes, reduzindo tanto a morbidade da doença sepse quanto a mortalidade relacionada à mesma.

Eliézer Silva

Jairo Bittencourt Othero

Presidente do I Consenso Brasileiro de Sepse

Epidemiologia

Epidemiology

Eliézer Silva ¹, Cleovaldo Pinheiro ², Vito Michels Júnior ³.

SUMMARY

This document reports the results of the main epidemiological studies related to sepsis performed in intensive care units. However, these studies are heterogeneous regarding definitions, inclusion criteria, follow-up period, and outcome evaluation. The reader should be aware about those points in order to better understand what the data do mean. This document first discusses these points before presenting the data from the epidemiological studies. In general, from one-quarter to one-third of patients in the intensive care units develop sepsis on admission or in the following days. The mortality rate related to severe sepsis is around 30%.

Key Words: *sepsis, septic shock, epidemiology, mortality*

Durante os últimos anos, sepse vem se tornando o principal tema discutido em distintos fóruns e revistas médicas. No entanto, o real impacto dessa doença na sociedade é parcamente discutido. Uma das principais fontes de dados para solidificar essa questão, e mesmo propiciar às autoridades de saúde e aos profissionais uma melhor contextualização, são os estudos epidemiológicos. No entanto, estudos epidemiológicos em sepse prescindem de alguns requisitos básicos para torná-los comparáveis e mais aplicáveis nos campos do planejamento assistencial e da pesquisa clínica. Entre esses requisitos, destacam-se: a) homogeneização dos conceitos e definições de sepse; b) estudos com bases populacionais e; c) avaliações repetidas do paciente durante toda a hospitalização. A melhor compreensão destes requisitos auxilia na avaliação dos estudos existentes, bem como na elaboração de estudos futuros.

Este documento proverá: a) subsídios conceituais pertinentes a estudos epidemiológicos, auxiliando na avaliação crítica desses estudos e; b) dados epidemiológicos de sepse nos Estados Unidos, na Europa e na América latina, incluindo resultados preliminares de unidades de terapia intensiva no Brasil.

REQUISITOS BÁSICOS PARA ESTUDOS EPIDEMIOLÓGICOS

Definições

Desde a última reunião de consenso das sociedades americanas do Tórax e de Terapia Intensiva ¹, ocorrida em 1991, o tema “definição” vem sendo objeto de calorosas discussões. Embora não seja objetivo deste documento, o entendimento desse tema é fundamental para, posteriormente, analisar os estudos epidemiológicos. Diferente de outras doenças, a sepse pode representar distintas situações clínicas dentro de um espectro evolutivo da mesma condição fisiopatológica. A referida reunião de consenso estabeleceu que *sepse* é a resposta inflamatória sistêmica secundária a um processo infeccioso. A presença de disfunção orgânica secundária à sepse define *sepse grave* e, por fim, instabilidade cardiovascular persistente após reposição volêmica adequada, necessitando de vasopressores, define *choque séptico*. No entanto, ter-se

como síndrome séptica e septicemia continuam sendo utilizados em algumas publicações, o que pode confundir o leitor quando da análise de dados epidemiológicos. Dois problemas maiores se originam dessa falta de homogeneização conceitual. Primeiro, diferentes taxas de ocorrência e de mortalidade aparecem em estudos clínicos. Parte desta disparidade pode ser atribuída à heterogeneidade das definições utilizadas. Segundo, o mesmo paciente pode, ao longo de sua internação, evoluir para diferentes estágios da mesma doença como sepse ou choque séptico. Assim, faz-se necessária adequada utilização dos termos que definem sepse, bem como avaliação do paciente durante toda a internação (um paciente pode não estar com sepse à sua admissão e desenvolver a síndrome durante a sua internação).

Estudos com Bases Populacionais

A maioria dos estudos epidemiológicos em sepse utiliza dados de incidência, densidade de incidência ou taxa de ocorrência em diferentes ambientes, como enfermarias e unidades de terapia intensiva. No entanto, esses estudos apontam basicamente para a taxa de ocorrência da sepse nessas áreas. A real incidência da doença em determinado país deveria ser calculada a partir de dados populacionais. Dever-se-ia também conhecer qual a população da região estudada e quantos desses desenvolvem sepse por ano. Assim, estaríamos alcançando o número desejado da incidência da sepse naquela área geográfica.

Avaliações Repetidas ao Longo da Internação

Uma vez que o mesmo paciente pode ser classificado dentro dos vários estágios da sepse (sepse, sepse grave e choque séptico), é fundamental verificar-se no método do estudo se os autores utilizaram o mesmo paciente nos diversos estágios, contribuindo dessa forma, para cada uma das taxas de ocorrências de cada estágio.

DADOS EPIDEMIOLÓGICOS NORTE-AMERICANOS

Segundo o *Centers for Disease Control (CDC)*, em 1990 havia 450.000 casos de sepse por ano nos Estados Unidos com mais de 100.000 mortes ². No entanto, esse relatório utilizou a definição

1. Supervisor da Unidade de Terapia Intensiva Hospital Albert Einstein

2. Chefe do Serviço de Medicina Intensiva do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

3. Pesquisador Afiliado da Unidade de Terapia Intensiva Hospital Albert Einstein

Apresentado na Assembléia do Consenso Brasileiro de Sepse em fevereiro de 2003 - Aceito para publicação: 02 de julho de 2004

Endereço para correspondência: Dr. Eliézer Silva - Unidade de Terapia Intensiva - Hospital Albert Einstein - Avenida Albert Einstein, 627 5º Andar - Morumbi - 05651-901 São Paulo, SP - Fone: (11) 3747-1520 - E-mail: eliezer@einstein.br

de septicemia, que não necessariamente significa sepse grave. Em 1991, a já referida reunião de consenso¹ propôs novas definições, e o termo septicemia foi abandonado. Embora essas definições tenham sido largamente utilizadas em estudos clínicos e mesmo na prática clínica, apenas dois estudos epidemiológicos nos Estados Unidos as utilizaram.

O primeiro deles, conduzido por Rangel-Frausto e col.³, demonstrou a taxa de ocorrência de SIRS, sepse, sepse grave e choque séptico em uma única instituição. Durante nove meses, 3.708 pacientes admitidos em 3 enfermarias e 3 unidades de terapia intensiva foram seguidos prospectivamente. Desses, 68% apresentaram, em algum momento, dois ou mais critérios de SIRS. Desses 68%, 17% desenvolveram sepse, 13% sepse grave e apenas 3% apresentaram todos os critérios de choque séptico. A taxa de mortalidade global de todos os pacientes foi de 9% enquanto que, para os pacientes com sepse grave, foi de 20%. Obviamente, a maior parte dos pacientes com sepse grave e choque séptico se encontrava nas unidades de terapia intensiva. As grandes limitações desse estudo foram: a) ter sido realizado em um único centro, b) a amostra de paciente era oriunda de enfermarias e UTI.

O segundo estudo, conduzido por Sands e col.⁴, incluiu 8 centros acadêmicos nos Estados Unidos. Os autores utilizaram uma definição modificada de síndrome séptica, idealizada por Bone e col.⁵, que incluía três critérios de SIRS. Foram incluídos, prospectivamente, pacientes internados em UTI e todos os pacientes de enfermaria e de pronto-socorro que tiveram hemocultura positiva, perfazendo 12.759 pacientes. A taxa de ocorrência encontrada da síndrome séptica foi de $2 \pm 0,16$ casos por 100 admissões ou $2,8 \pm 0,17$ por 1000 pacientes/dias. Como os autores não utilizaram todos os critérios da reunião de consenso, as taxas de ocorrência de sepse, sepse grave e choque séptico não foram apresentadas. Considerando que os critérios de síndrome séptica são semelhantes àqueles de sepse grave, poderíamos utilizar a taxa de mortalidade encontrada para síndrome séptica de 34% (28º dia) como sendo para sepse grave. Novamente, diferentes unidades hospitalares foram utilizadas (enfermaria, UTI, etc.).

Um estudo que merece destaque por seu desenho inédito é o de Quartin e col.⁶. Esse estudo avaliou a influência da sepse na sobrevida a longo prazo, diferente da maioria dos estudos que procura identificar a taxa de mortalidade no primeiro mês de acompanhamento ou intra-hospitalar. Os autores utilizaram os pacientes do VACSSS (*Veterans Administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group*)⁷, que foram randomizados para altas doses de corticóide ou placebo. A população estudada envolveu 1.505 pacientes sépticos e foi acompanhada até 8 anos após a internação, ou até o óbito. Desses, 675 (45%) apresentaram quadro compatível com sepse grave, e 224 (15%) apresentaram critérios de choque séptico. Somente 44% dos pacientes com choque séptico sobreviveram após 1 ano de acompanhamento. Quando toda a população de pacientes sépticos foi avaliada ao final de dois anos, apenas 30% dos pacientes sobreviveram. Após 5 anos, somente os sobreviventes de sepse não complicada apresentavam risco elevado de morte comparados com a população-controle. É digno de nota que todos os pacientes com choque séptico já haviam falecido antes de 5 anos de acompanhamento. Após 8 anos, 1.229 dos 1.505 pacientes sépticos tinham falecido. Por fim, os autores foram capazes de mostrar que sepse, *per se*, é causa de morte a longo prazo, ao colocar, lado a lado, os pacientes sépticos portadores de comorbidades com os pacientes-controle portadores das mesmas comorbidades.

Dados mais recentes sobre incidência de sepse nos Estados

Unidos são oriundos de um novo relatório do CDC⁸ e de dois grandes estudos epidemiológicos conduzidos por Angus e col.⁹ e Martin e col.¹⁰. O relatório do CDC referente ao ano de 2000, mesmo utilizando o termo septicemia, referiu “sepse” como a 10ª causa de morte, sendo responsável por 1,3% das mortes naquele ano. No estudo de Angus, estimaram em 750.000 novos casos, a cada ano, com taxa de mortalidade entre 35% e 50%, o que representaria 200 a 300.000 mortes por sepse grave e choque séptico. Vale lembrar que durante as últimas décadas a taxa de mortalidade associada ao choque séptico, ajustada pelo escore APACHE II, não tem alterado de forma significativa, apesar de crescente aparato tecnológico das unidades de terapia intensiva¹¹. O estudo de Angus⁹ foi baseado em análise retrospectiva de 6.621.559 admissões hospitalares em 7 estados americanos (aproximadamente 25% da população). Os autores utilizaram a classificação do CID-9 para identificar pacientes com sepse e disfunção orgânica, verificando, *a posteriori*, se os mesmos pacientes preenchiam os critérios da reunião de consenso das sociedades americanas do tórax e de terapia intensiva. Nessa amostra populacional, os autores identificaram 192.980 casos de sepse grave durante o ano de 1995. Após ajustes para idade e sexo, poder-se-ia afirmar que incidência anual de sepse grave naquele país é de 3 casos por 1000 habitantes ou 2,6 casos por 100 altas hospitalares. A taxa de mortalidade global foi de 28,6% e apresentava relação quase linear com a idade (10% em crianças e 38,4% nos adultos ≥ 85 anos). Os autores destacaram ainda os custos relacionados ao paciente com sepse grave. Cerca de 22.000 dólares eram gastos por paciente, sendo que os não sobreviventes despendiam maiores recursos, em torno de 26.000 dólares. Pacientes internados em terapia intensiva alcançavam cifras superiores, cerca de 30.000 dólares. Por fim, houve uma alarmante projeção. Assumindo um crescimento anual de casos por ano de 1,5%, chegaríamos, naquele país, a 934.000 novos casos em 2010 e de 1.110.000 casos no ano de 2020. O segundo estudo epidemiológico¹⁰ avaliou todas as altas hospitalares de centenas de hospitais americanos e pode inferir a incidência populacional de sepse naquele país. Os dados mais relevantes deste estudo incluíam: a) incidência de sepse na ordem de 1,3% de todas as hospitalizações; b) aumento anual da taxa de incidência de 8,9%; c) inversão do predomínio de infecções por Gram-negativos para Gram-positivos ao longo dos anos estudados; d) diminuição da mortalidade (diferente de outros estudos que avaliaram somente choque séptico) de 27,8% (entre 1979 e 1898) para 17,9% (entre 1990 e 2000); e, e) aumento na incidência de disfunção orgânica ao longo dos anos.

DADOS EPIDEMIOLÓGICOS EUROPEUS

Existem vários estudos epidemiológicos de sepse no continente europeu utilizando critérios semelhantes àqueles utilizados pelos norte-americanos. Dois desses estudos foram conduzidos por Brun-Buisson e col.^{12,13}. O primeiro¹² examinou prospectivamente a relação entre bacteremia e sepse grave em 85.750 admissões entre enfermarias e unidades de terapia intensiva, em 24 hospitais franceses. Além dos dados epidemiológicos tradicionais, esse estudo relatou os fatores de risco relacionados à bacteremia e sepse. Os autores avaliaram todos os casos de bacteremia clinicamente significativa, isto é, associada à SIRS. Após a identificação, os pacientes eram classificados de acordo com reunião de consenso¹. Houve também busca ativa de pacientes com sepse grave, em virtude de um segundo estudo realizado em paralelo. As taxas de incidência

de bacteremia, sepse grave e de sepse grave com hemocultura positiva foram, respectivamente, 9,8, 6 e 2,6 por 1000 admissões. Estas taxas de incidência foram significativamente maiores nas UTI quando comparadas àquelas das enfermarias. Os fatores de risco independentes identificados para o desenvolvimento de sepse grave, durante episódio de bacteremia, foram idade e fonte séptica intra-abdominal, pulmonar, meníngea ou múltipla. No entanto, nenhum microrganismo em especial mostrou qualquer relação com o desenvolvimento de sepse. A probabilidade de morte até o 28º dia após bacteremia foi de 25% e após bacteremia associada à sepse grave foi de 54%. Sepse urinária esteve associada com melhor prognóstico. A grande limitação desse estudo foi o método de seleção, que partiu basicamente do diagnóstico da bacteremia. É sabido que muitos pacientes desenvolvem sepse sem hemocultura positiva. O estudo a seguir contempla essa questão.

O mesmo grupo de investigadores, em outro estudo¹³, relatou a incidência, os fatores de risco e a evolução da sepse grave e do choque séptico em adultos. Os autores analisaram prospectivamente todos os pacientes admitidos em 170 UTI francesas, durante 8 semanas. Foram registradas 11.828 admissões com taxa de mortalidade de 17%. Os pacientes que apresentavam infecção com dois ou mais dos seguintes critérios: a) taquicardia, b) taquipnéia, c) ventilação mecânica, d) febre ou hipotermia e, e) hipotensão arterial associada à disfunção orgânica foram incluídos no estudo. Choque séptico foi definido como hipotensão arterial persistente por, no mínimo, 1 hora, apesar da reposição volêmica. Todos os pacientes com sepse grave foram prospectivamente classificados em: a) sepse documentada (com comprovação microbiológica), b) sepse grave sem comprovação microbiológica e c) sepse grave sem infecção (SIRS grave). Durante o período de busca ativa (8 semanas), 1.064 episódios de sepse grave clinicamente suspeita foram identificados em 1.052 pacientes (9% das admissões). Somente 75% dos pacientes com sepse grave clinicamente suspeitada tiveram infecção documentada. Bacteremia ocorreu em 53% dos pacientes com sepse grave documentada. A taxa média de ataque de sepse grave suspeitada clinicamente foi de 9 por 100 admissões em UTI, e sepse grave foi documentada em 6,3 por 100 admissões. Sepse grave adquirida na comunidade somou 48%, e adquirida no hospital, 52%. A taxa de mortalidade global dos pacientes com sepse grave documentada ou com choque séptico foi de 56%. Os autores relataram ainda que os fatores de risco para o desenvolvimento de sepse grave foram idade avançada, admissões clínicas ou cirúrgicas de urgência, imunossupressão ou insuficiência hepática crônica. Resultados microbiológicos e terapia antimicrobiana tiveram pouca influência sobre o prognóstico. Este último dado é bastante controverso, uma vez que vários estudos mostram que a adequação da antibioticoterapia é fator fundamental para a boa evolução dos pacientes. Somente múltiplas fontes de infecção estiveram associadas ao fraco prognóstico, enquanto, novamente, sepse urinária esteve associada ao melhor resultado. A análise dos fatores prognósticos demonstrou claramente que morte precoce está principalmente associada à gravidade da resposta aguda do hospedeiro, enquanto que morte secundária está essencialmente (mas não exclusivamente) associada às características da(s) doença(s) de base do paciente. Contudo, escores que mensuram gravidade e disfunções orgânicas influenciaram tanto morte precoce como secundária.

Rello e col.¹⁴ publicaram em 1993 dados oriundos de 111 episódios consecutivos de bacteremia, em uma única unidade de terapia intensiva clínico-cirúrgica da Espanha, durante um período de três anos. O objetivo principal era o de analisar a epidemiologia

e os fatores que influenciam a mortalidade das bacteremias adquiridas na UTI. A taxa de ataque foi de 1,9 por 100 paciente-dia. A mortalidade geral foi de 31,5%, e a taxa de mortalidade diretamente atribuída à infecção foi de 65,7%. A presença de choque foi a variável que mais alterou a evolução. Além dessa variável, apenas a origem intra-abdominal da infecção se relacionou com prognóstico. As bactérias isoladas com maior frequência foram o *Staphylococcus coagulase-negativo*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Escherichia coli*. Os cateteres intravasculares foram a fonte de infecção mais freqüente. Em síntese, as bacteremias adquiridas na UTI não têm diferença significativa das bacteremias nosocomiais, porém, há maior incidência e mortalidade.

Estudo realizado no Reino Unido¹⁵ teve a intenção de estudar a epidemiologia da sepse em pacientes com doenças clínicas que tiveram hemoculturas coletadas e de determinar o valor da SIRS na predição da bacteremia. Foram analisados 270 episódios clínicos em que foram coletadas hemoculturas no período de setembro a dezembro de 1993. Os critérios utilizados foram os do consenso da ACCP/SCCM¹ para a definição de SIRS, sepse grave e choque séptico que ocorreram em 55%, 5% e 3% dos episódios, respectivamente. A mortalidade da sepse grave foi de 38% versus 56% do choque séptico.

Três outros estudos merecem citação por suas características metodológicas e pelo alcance de seus resultados. O primeiro estudo epidemiológico prospectivo a utilizar os critérios do consenso da ACCP/SCCM¹ para a definição de sepse foi *The Italian SEPSIS Study*, que envolveu 99 unidades de terapia intensiva¹⁸, no período de um ano, entre 1993 e 1994. A análise preliminar de 1.101 pacientes mostrou que, à admissão, SIRS foi responsável por 52% dos diagnósticos; com sepse, sepse grave e choque séptico responsáveis por 4,5%, 2,1%, e 3%, respectivamente. Nesse estudo, se o paciente evoluísse com piora, era computado mais de um diagnóstico. A taxa de mortalidade geral foi de 28,1% e foi claramente associada a condições presentes na admissão. A sepse teve 36% de mortalidade, sepse grave, 52% e choque séptico, 81,8%.

Vincent e col.¹⁹ publicaram em 1995 o conhecido estudo EPIC. Envolvendo 17 países da Europa Ocidental, os autores convidaram 1.417 unidades de terapia intensiva a participarem de um estudo de prevalência de corte (apenas 1 dia foi monitorado). Unidades coronarianas e pediátricas não foram convidadas. O estudo foi desenhado para se obter dados referentes à infecção (não necessariamente sepse), conforme critérios do CDC. Cada infecção foi classificada como: a) adquirida na comunidade; b) adquirida no hospital, e, c) adquirida na UTI. Os pacientes não foram classificados de acordo com a reunião de consenso¹. Pouco mais de 10.000 pacientes foram analisados. Desses, 4.501 (44%) tiveram um ou mais episódios de infecção. Infecção adquirida na comunidade acometeu 1.376 pacientes, enquanto infecção adquirida no hospital acometeu 975 pacientes e adquirida na UTI acometeu 2.064 pacientes. A taxa de mortalidade variou entre as UTI e esteve relacionada à taxa de prevalência de infecção. Dados oriundos de culturas microbiológicas atestaram que, entre os pacientes com infecção adquirida na UTI, os microrganismos mais freqüentemente isolados foram *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus coagulase-negativa* e fungos. Os fatores de risco para óbito, após análise de regressão, foram: idade > 60 anos, disfunção orgânica à admissão, escore APACHE II elevado, tempo de UTI elevado, pneumonia, infecção da corrente sanguínea e câncer.

Recentemente, Alberti e col.²⁰ publicaram um elegante e com-

pleto estudo epidemiológico englobando 28 unidades de terapia intensiva da Europa. Os autores avaliaram, em um ano de acompanhamento, 14.364 pacientes admitidos nessas UTI. As definições utilizadas nesse estudo estavam de acordo com a reunião de consenso¹. Os pacientes foram avaliados diariamente durante todo o período de internação. Do número total de pacientes avaliados, 6.011 permaneceram menos de 24 horas na UTI e não foram avaliados plenamente ao longo do estudo. O principal resultado desse estudo foi que a incidência de infecção foi de 21,1%, e, nos pacientes que permaneceram na UTI por mais de 24 horas, a incidência foi de 18,9%, incluindo 45% dos pacientes infectados já na admissão na UTI. Novecentos e quarenta e quatro pacientes preencheram os critérios de sepse grave (6,6% do total de pacientes), enquanto que 1.180 pacientes preencheram os critérios de choque séptico (8,2% do total de pacientes). A taxa de mortalidade hospitalar variou de 16,9% nos pacientes não-infectados a 53,6% naqueles com infecção adquirida no hospital. A taxa de mortalidade hospitalar dos pacientes com sepse ficou entre 44,8% e 67,9% (IC 95%) e dos pacientes com choque séptico entre 47,2% e 63,8% (IC 95%).

DADOS EPIDEMIOLÓGICOS LATINO-AMERICANOS

Existem poucos estudos latino-americanos publicados que aparecem na base de dados MedLine, mas dois merecem destaque. O primeiro foi publicado em 2000 por Leon-Rosales e col.²¹

e reproduziu, em parte, o método do estudo EPIC¹⁹. Ele envolveu 254 UTI mexicanas para viabilizar um estudo de prevalência de um dia. Um total de 895 pacientes foi incluído no estudo, dos quais 521 (58,2%) estavam infectados. O estudo não classificou os pacientes de acordo com a reunião de consenso¹, portanto a taxa de prevalência de sepse grave e choque séptico não foram relatadas. A taxa de mortalidade para os pacientes com infecção adquirida na UTI foi de 25,5% com tempo de acompanhamento máximo de 6 semanas. A mortalidade global da população estudada ficou em 22,5%.

O estudo BASES (*Brazilian Sepsis Epidemiological Study*)²² vem sendo desenvolvido no Brasil desde maio de 2002. Inicialmente, 5 diferentes unidades de terapia intensiva de duas regiões (sul e sudeste) do Brasil foram incluídas, e os dados preliminares aqui apresentados referir-se-ão a pacientes dessas UTI. Outras unidades de terapia intensiva estão coletando dados. Trata-se de um estudo prospectivo, de corte, que avalia todos os pacientes admitidos nessas unidades, independentemente de sua doença. Diariamente e durante todo o período de internação na UTI, os investigadores catalogam dados clínicos e laboratoriais no sentido de verificar a presença de SIRS, sepse, sepse grave e choque séptico. Dois grupos acabam sendo prospectivamente formados: a) pacientes que permanecem menos de 24 horas na UTI, e, b) aqueles que permanecem mais de 24 horas. Os dados preliminares encontrados nestas 5 unidades de terapia intensiva estão sintetizados nas tabelas 1 e 2. Nos pacientes com mais de 24 horas, a incidência de sepse

Tabela 1 – Características Demográficas dos Pacientes Incluídos no Estudo

	Centro 1	Centro 2	Centro 3	Centro 4	Centro 5	Total
Admissões na UTI (n)	837	194	228	124	305	1688
Pacientes perdidos (n)	135	12	02	13	15	177
Pacientes excluídos (n)	100	02	07	10	13	132
Pacientes incluídos (n)	602	180	219	101	277	1379
Idade média (anos)	69 ± 17	55 ± 18	49 ± 21	56 ± 19	67 ± 14	62 ± 19
Masculino/feminino (%)	61 / 39	58 / 42	59 / 41	62 / 38	51 / 49	59 / 41
Tempo de permanência na UTI (dias)	3,9 ± 5,9	7,5 ± 11,6	5,1 ± 6,1	4,9 ± 6,2	5,0 ± 6,7	4,8 ± 7,2
Taxa de mortalidade global (%)	11,4	36,7	28,8	27,7	26,0	21,6

Tabela 2 – Características Clínicas e Infeciosas dos Pacientes com > 24-horas de Permanência na UTI

	Centro 1	Centro 2	Centro 3	Centro 4	Centro 5	TOTAL
Pacientes incluídos (n)	359	146	125	76	178	884
Idade média (anos)	69 ± 17	55 ± 18	49 ± 21	56 ± 19	67 ± 14	62 ± 19
Masculino / feminino (%)	61/39	58/42	59/41	62/38	51/49	59/41
Escore APACHE II	20,0 ± 8,9	20,4 ± 10,8	22,3 ± 7,3	21,3 ± 9,6	24,2 ± 6,2	21,4 ± 8,8
Escore SOFA no Dia 1	3,7 ± 3,3	5,5 ± 3,7	5,7 ± 3,3	4,3 ± 3,3	6,1 ± 3,4	4,8 ± 3,5
Tempo de permanência na UTI (dias)	5,6 ± 6,6	9,5 ± 12,5	8,2 ± 6,6	6,2 ± 6,6	7,3 ± 7,5	7,0 ± 8,2
Principais diagnósticos à admissão na UTI						
Infecção respiratória, n (%)	43 (11,9)	16 (10,9)	10 (8,0)	12 (15,8)	42 (23,6)	123 (13,9)
Sind. coronariana aguda, n (%)	52 (14,5)	24 (16,4)	04 (03,2)	25 (32,9)	02 (01,1)	107 (12,0)
Pós-operat. cirurgia GI, n (%)	09 (02,5)	11 (07,5)	05 (04,0)	07 (09,2)	50 (28,1)	082 (09,3)
Sepse, n (%)	34 (09,5)	02 (01,4)	17 (13,6)	03 (03,9)	13 (07,3)	069 (07,8)
Cirurgia GI para neoplasia, n (%)	22 (06,1)	04 (02,7)	04 (03,2)	07 (09,2)	25 (14,0)	062 (07,0)
Cirurgia cardiovascular, n (%)	38 (10,6)	01 (0,06)	04 (03,2)	-	18 (10,1)	061 (06,9)
Local da infecção						
Pulmão, n (%)	86 (23,9)	30 (20,5)	52 (41,5)	24 (31,6)	75 (42,1)	267 (30,2)
Trato urinário, n (%)	09 (02,5)	04 (02,7)	05 (03,9)	-	05 (02,8)	023 (2,6)
Abdômen/ferida cirúrgica, n (%)	04 (01,1)	05 (03,4)	-	05 (6,6)	06 (3,4)	020 (2,3)
Corrente sanguínea, n (%)	05 (01,4)	01 (0,7)	01 (0,8)	03 (3,9)	21 (11,8)	010 (1,1)
Outras/desconhecida	15 (4,2)	29 (19,8)	19 (15,2)	03 (3,9)	21 (11,8)	087 (9,8)
Pacientes incluídos, n	359	146	125	76	178	884 (100)
Categorias diagnósticas (Consenso)						
SIRS	291	130	122	74	168	785 (88,8)
Sepse	121	072	079	34	109	415 (46,9)
Sepse grave	057	038	046	19	081	241 (27,3)
Choque séptico	042	034	039	16	072	203 (23,0)
Taxa de mortalidade global (%)	12,9	30,1	24,8	23,7	31,3	22,0

Tabela 3 – Resumo dos Estudos Epidemiológicos que Mencionam a Taxa de Ocorrência de Sepse Grave e Respectiva Taxa de Mortalidade

Ref.	Local	N	Multicêntrico	Seguimento	Crítérios de Inclusão	Incidência de Sepse Grave	Taxa de Mortalidade Sepse Grave
05	UTI/enfermaria	3708	Não	28 dias	Consenso ACCP/SCCM	11,5%	20%
06	UTI/enfermaria/PS	12.759	Sim	28 dias/ 5 m	Síndrome séptica (Bone)	2%	34%
02	Hospital	6.621.559	Sim	28 dias	CID-9 + Consenso	2,6%	28,6%
12	UTI/enfermaria	85.750	Sim	28 dias	Bacteremia+SIRS	0,26%	54%
13	UTI	11.828	Sim	28 dias	SIRS+disfunção orgânica	6,3%	56%
17	UTI/enfermaria	270	Não	28 dias	Consenso ACCP/SCCM	5%	38%
18	UTI	1101	Sim	Internação hospitalar	Consenso ACCP/SCCM	2,1%	52%
20	UTI	14.364	Sim	Internação hospitalar	Consenso ACCP/SCCM	6,6%	44,8-67,9%#
22	UTI	1.379	Sim	28 dias	Consenso ACCP/SCCM	27%	46,9%

#Intervalo de confiança 95%

grave e de choque séptico foi de 27% e 23%, respectivamente. As definições da Conferência de Consenso¹ foram facilmente aplicáveis e apresentaram nítida relação com a taxa de mortalidade. A taxa de mortalidade encontrada para sepse, sepse grave e choque séptico foram 33,9%, 46,9% e 52,2%, respectivamente. Expansão desses dados a outras regiões do Brasil é fundamental para se estimar, com mais propriedade a real incidência de sepse e sua mortalidade atribuída em nossas unidades de terapia intensiva.

Síntese

a) O conhecimento das principais características metodológicas concernentes a estudos metodológicos é fundamental para melhor analisá-los. Dentre essas características a serem observadas, destacam-se: definição utilizada para diagnosticar sepse, tempo de seguimento adequado, avaliação diária do paciente ao longo da internação e verificação de um denominador populacional, permitindo assim utilizar o termo “incidência”;

b) Dos estudos que mencionam a taxa de incidência, ou taxa de ocorrência (ataque) de sepse grave, varia entre 0,26% (incluindo pacientes de enfermaria) e 27% (apenas pacientes de terapia intensiva). A tabela 3 demonstra resumidamente os estudos que relataram as taxas de ocorrência e de mortalidade de sepse grave;

c) A mortalidade atribuída à sepse grave é alta, principalmente se considerar um período maior de acompanhamento, podendo variar de 20% a 60% (Tabela 3); considerando os dados de Quartín e col. ao final de 5 anos de seguimento, todos os pacientes com choque séptico haviam falecido.

RESUMO

Este documento descreve os resultados dos principais estudos epidemiológicos relacionados a sepse realizados em unidades de tratamento intensivo. Contudo, estes estudos são heterogêneos em relação às definições, aos critérios de inclusão, ao período de seguimento e à avaliação de desfecho. O leitor precisa estar atento sobre estes pontos para melhor entender o que os dados significam. Este documento discute primeiramente estes pontos antes de apresentar os dados dos estudos epidemiológicos. Em geral, de um quarto a um terço dos pacientes de unidades de terapia intensiva desenvolvem sepse na admissão ou nos dias subsequentes. A taxa de mortalidade relacionada a sepse está em torno de 30%.

Unitermos: chave: sepse, choque séptico, epidemiologia, mortalidade.

REFERÊNCIAS

- American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med*, 1992;20:864-874.
- Centers for Disease Control: Increase in national hospital discharge survey rates for septicemia – United States, 1979-1987. *JAMA*, 1990;263:937-938.
- Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M et al - The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA*, 1995;273:117-123.
- Sands KE, Bates DW, Lanken PN et al - Epidemiology of sepsis syndrome in 8 academic medical centers. Academic Medical Center Consortium Sepsis Project Working Group. *JAMA*, 1997;278:234-240.
- Bone RC, Fisher CJ Jr, Clemmer TP – Sepsis syndrome: a valid clinical entity. Methylprednisolone Severe Sepsis Study Group. *Crit Care Med*, 1989;17:389-393.
- Quartin AA, Schein RM, Kett DH et al - Magnitude and duration of the effect of sepsis on survival. Department of Veterans Affairs Systemic Sepsis Cooperative Studies Group. *JAMA*, 1997;277:1058-1063.
- Veterans Administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group. Effect of high-dose glucocorticoid therapy on mortality in patients with clinical signs of systemic sepsis. *N Engl J Med*, 1987;317:659-665.
- Anderson RN - National Vital Statistics Reports (serial online), 16 September 2002. (http://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr50/nvsr50_16.pdf), em 17 de fevereiro de 2003.
- Angus D, Linde-Zwirble WT, Lidicker J et al - Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*, 2001;29:1303-1310.
- Martin GS, Mannino DM, Eaton S et al - The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med*, 2003;348:1546-1554.
- Friedman G, Silva E, Vincent JL - Has the mortality of septic shock changed with time? *Crit Care Med*, 1998;26:2078-2086.
- Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J - Bacteremia and severe sepsis in adults: a multicenter prospective survey in ICUs and ward of 24 hospitals. French Bacteremia-Sepsis Study Group. *Am J Respir Crit Care Med*, 1996;154:617-624.
- Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J et al - Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. French ICU Group for Severe Sepsis. *JAMA*, 1995;274:968-974.
- Rello J, Ricart M, Mirelis B et al - Nosocomial bacteremia in a medical-surgical intensive care unit: epidemiologic characteristics and factors influencing mortality in 111 episodes. *Intensive Care Med*, 1994;20:94-98
- Jones GR, Lowes JA - The systemic inflammatory response syndrome as a predictor of bacteraemia and outcome from sepsis. *QJM*, 1996;89:515-522.
- Salvo I, de Cian W, Musicco M et al - The Italian SEPSIS study: preliminary results on the incidence and evolution of SIRS, sepsis, severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med*, 1995;21:(Suppl2):S244-S249.
- Vincent JL, Bihari DJ, Suter P et al - The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. International Advisory Committee. *JAMA*, 1995;274:639-644.
- Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H et al - Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. *Intensive Care Med*, 2002;28:108-121.
- Ponce de Leon-Rosales SP, Molinar-Ramos F, Dominguez-Cherit G et al - Prevalence of infections in intensive care units in Mexico: a multicenter study. *Crit Care Med*, 2000;28:1316-1321.
- Silva E, Pedro MA, Sogayar ACB et al - Brazilian Sepsis Epidemiological Study (BASES study). *Critical Care*, 2004;8:R251-R260.

Critérios para o Diagnóstico de Sepse, Sepse Grave e Choque Séptico

Diagnosis Criteria for Sepsis, Severe Sepsis and Septic Shock

Gustavo Faissol Janot de Matos¹, Josué Almeida Victorino².

SUMMARY

This document reports the criteria for sepsis, severe sepsis and septic shock proposed by the Brazilian Sepsis Consensus Committee. The authors make a comprehensive revision about the subject highlighting the ACCP/SCCM Consensus Conference (1991) definitions and the recent (2001) SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Finally, the authors recommend that although there are some limitation in applying the SIRS, sepsis, severe sepsis and septic shock criteria formerly proposed, those criteria have been validated in several clinical and epidemiological studies and they should keep in use.

Key Words: sepsis, severe sepsis, septic shock, definitions.

O termo sepse significa decomposição da matéria orgânica por um agente agressor (bactérias, fungos, parasitas, vírus). Os termos infecção e sepse são geralmente utilizados de forma independente; entretanto, a terminologia acaba simplificando uma relação complexa. O termo infecção está relacionado à presença de agente agressor em uma localização (tecido, cavidade ou fluido corporal) normalmente estéril, e o termo sepse está relacionado à consequente manifestação do hospedeiro; isto é, a reação inflamatória desencadeada frente à uma infecção grave.

Sepse, choque séptico e disfunção de múltiplos órgãos são as maiores causas de morte nas Unidades de Terapia Intensiva, apesar dos recentes avanços tecnológicos¹⁻⁶. É a décima causa mais freqüente de morte nos Estados Unidos⁷ e no Brasil apesar de não ter-se dados oficiais sobre a prevalência, estima-se um papel mais importante ainda para a etiologia de morte em geral. Um estudo recente realizado nos Estados Unidos revelou que sepse grave é a responsável por mais de 215.000 mortes anuais, a partir de uma população total de 750.000 pacientes com taxa média de mortalidade de aproximadamente 29%⁸. Com o envelhecimento da população, a disseminação de procedimentos invasivos, o uso de drogas imunossupressoras para o tratamento de neoplasias, doenças auto-imunes e transplantes, a incidência de sepse vem aumentando expressivamente nas últimas décadas, e a tendência é que aumente cada vez mais nos próximos anos.

Dessa forma, como se trata de uma doença de alta prevalência mundial e com elevada taxa de morbimortalidade surgiu a necessidade da padronização de critérios diagnósticos, com o objetivo de realizar o diagnóstico precoce, de forma a influenciar na melhora da sobrevida dos pacientes.

DEFINIÇÕES DA CONFERÊNCIA DE CONSENSO 1991:

Em 1991 foi realizada a Conferência de Consenso de Sepse¹², cujo objetivo era determinar a padronização de novas

definições e termos sobre sepse, para aumentar a precisão e a rapidez do diagnóstico.

Foram definidos os seguintes termos:

- Síndrome da resposta inflamatória sistêmica (do inglês “*systemic inflammatory response syndrome*” SIRS). Resposta do organismo a um insulto variado (trauma, pancreatite, grande queimado, infecção sistêmica), com a presença de pelo menos dois dos critérios abaixo:

1. Febre-temperatura corporal > 38 °C ou hipotermia temperatura corporal < 36 °C;

2. Taquicardia – freqüência cardíaca > 90 bpm;

3. Taquipnéia – freqüência respiratória > 20 irpm ou PaCO₂ < 32 mmHg;

4. Leucocitose ou leucopenia – leucócitos > 12.000 cels/mm³ ou < 4.000 cels/mm³, ou a presença de > 10% de formas jovens (bastões).

- Sepse – quando a síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS) é decorrente de um processo infeccioso comprovado.

- Sepse grave – quando a sepse está associada à manifestações de hipoperfusão tecidual e disfunção orgânica, caracterizada por acidose láctica, oligúria ou alteração do nível de consciência, ou hipotensão arterial com pressão sistólica menor do que 90 mmHg. Porém, sem a necessidade de agentes vasopressores.

- Choque séptico – quando a hipotensão ou hipoperfusão induzida pela sepse é refratária à reanimação volêmica adequada, e com subsequente necessidade de administração de agentes vasopressores.

- Falência de múltiplos órgãos – alteração na função orgânica de forma que a homeostasia não possa ser mantida sem intervenção terapêutica. Não deve ser considerado como fenômeno tudo ou nada, isto é, a falência orgânica é um processo contínuo e dinâmico, que pode variar desde disfunção leve até falência total do órgão. Geralmente são utilizados parâmetros de seis órgãos-chave: pulmonar, cardiovascular, renal, hepático, neurológico e coagulação¹³⁻¹⁵.

1. Médico da Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Albert Einstein

2. Médico do Serviço de Medicina Intensiva do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e da Unidade de Tratamento Intensivo do Hospital Mãe de Deus Apresentado na Assembléia do Consenso Brasileiro de Sepse em fevereiro de 2003 - Aceito para publicação: 02 de julho de 2004

Endereço para correspondência: Dr. Gustavo Faissol Janot de Matos - Hospital Israelita Albert Einstein - Avenida Albert Einstein, 627 5º andar - Morumbi - 05651-901 São Paulo, SP - Telefone: 011 37471520 - E-mail: gustavofm@einstein.br

Apesar da realização da Conferência de Consenso, existem muitas controvérsias quanto ao modo ideal de diagnóstico precoce do quadro inflamatório ou infeccioso, persistindo a dificuldade na categorização e padronização diagnósticas^{12,16}. Os critérios elaborados são muito sensíveis, de forma que muitos pacientes com doenças que não apresentam nenhum componente inflamatório ou infeccioso sejam incluídos no diagnóstico de SIRS^{17,18}. Todavia, Frausto e col.¹⁹, realizaram estudo prospectivo com o objetivo de analisar as definições propostas para o diagnóstico de SIRS e sepse. Foram estudados 2527 pacientes que preencheram critérios SIRS por um período de 28 dias. A taxa de mortalidade aumentava à medida que os pacientes apresentavam número maior de critérios para SIRS. A taxa de mortalidade para pacientes sem nenhum critério de SIRS foi de 3%, enquanto que pacientes que apresentavam 2 ou mais critérios, a taxa de mortalidade aumentava progressivamente de acordo com o número de critérios. A taxa de mortalidade para pacientes que apresentavam 2 critérios era de 7%, 10% com 3 critérios, 17% com 4 critérios, 16% para pacientes com critérios diagnósticos de sepse, 20% com sepse grave e 46% com choque séptico.

Tais resultados indicam que apesar de muito sensíveis, os critérios são consistentes com a hipótese de que a progressão clínica de SIRS a choque séptico define a história natural da resposta inflamatória secundária à infecção, e confere uma maior taxa de mortalidade para pacientes com má perfusão tecidual e falência orgânica consequente.

Apesar da intenção de introduzir critérios sensíveis e definidos, mais de dois terços da população dos pacientes em Unidades de Terapia Intensiva e boa parte dos pacientes internados nas enfermarias também apresentam^{19,20} critérios diagnósticos de SIRS sem, no entanto, apresentarem quadro inflamatório ou infeccioso. Por exemplo, um paciente com quadro viral (gripe) que apresenta taquicardia e febre, não preenche, necessariamente, critérios para SIRS ou sepse, da mesma forma um paciente em Unidade de Terapia Intensiva com quadro de edema pulmonar agudo (taquipnéia e taquicardia), ou em pós-operatório recente de cirurgia de grande porte (febre, taquicardia e taquipnéia) ou vítima de um trauma automobilístico (taquipnéia e taquicardia), os apresentem. Assim, pode-se concluir que os critérios de resposta inflamatória sistêmica e sepse são extremamente sensíveis e não selecionam adequadamente os pacientes de risco para falência de múltiplos órgãos, que necessitam de uma abordagem diagnóstica e terapêutica imediata e muitas vezes precocemente invasiva.

Além disso, pacientes imunossuprimidos ou idosos podem apresentar infecções graves, sem apresentarem os sinais de SIRS/sepse. Da mesma forma que pacientes em vigência de antibioticoterapia não apresentam critérios diagnósticos de SIRS e sepse, além do diagnóstico de infecção por meio de culturas ser menos acurado, pela própria presença do antimicrobiano inibindo o crescimento do agente agressor. Ainda, a magnitude da alteração dos sinais não se correlaciona com a gravidade do quadro séptico.

SISTEMA P.I.R.O.

A conferência de Consenso de 1991 não contemplou na elaboração dos critérios alguns itens muito importantes

como: a duração do processo infeccioso vigente, o local da infecção, o agente agressor e o processo fisiopatológico subjacente. Tais dados são importantes para a homogeneização e estratificação dos pacientes de acordo com a doença de base e com a magnitude da resposta inflamatória desencadeada. Além disso, tais dados possibilitariam a formulação de novas definições para identificar pacientes que possivelmente responderiam a uma determinada estratégia terapêutica direcionada, com o conhecimento dos mecanismos inflamatórios e bioquímicos envolvidos²¹.

Em 2001 foi realizada a Conferência de Washington²² com o objetivo de padronizar novos critérios para detecção precoce de resposta inflamatória e falência orgânica. Apesar da argumentação embasada na fisiopatologia e das evidências primárias sugerindo o papel de indicadores bioquímicos no diagnóstico, ainda não havia evidência efetiva de que estes poderiam modificar a definição de sepse e seus critérios diagnósticos. Entretanto, novas tendências promissoras foram propostas com o sistema P.I.R.O. (do inglês P – “*predisposition*” predisposição; I – “*infection*” infecção; R – “*inflammatory response*” resposta inflamatória; O – “*organ dysfunction*” disfunção orgânica), para estadiamento da sepse. Seu racional consiste em categorizar os pacientes quanto aos fatores predisponentes, resposta ao insulto agressor e grau de disfunção orgânica consequente, tornando a estratificação mais direcionada para a resposta inflamatória desencadeada pelo hospedeiro e disfunções orgânicas secundárias. Tal sistema é capaz de discriminar a morbidade proveniente da infecção, daquela originada pela resposta gerada pelo próprio hospedeiro ao agente agressor.

CONCLUSÃO

Apesar de toda a polêmica, os conceitos de sepse, sepse grave e choque séptico permanecem úteis na prática clínica. Atualmente, não há evidências consistentes disponíveis para que para que se altere esta forma de classificação. Acredita-se que as definições da Conferência de Consenso de 1991 são as mais adequadas, e desta forma devem ser seguidas na prática diária em Unidades de Terapia Intensiva.

RECOMENDAÇÕES:

- Como se trata de uma doença de alta prevalência mundial e com elevada taxa de morbimortalidade faz-se necessário a padronização de critérios diagnósticos com o objetivo de realizar o diagnóstico precoce, de forma a influenciar na melhora da sobrevida dos pacientes.
- Os critérios de resposta inflamatória sistêmica e sepse são extremamente sensíveis e não selecionam adequadamente os pacientes de risco para falência de múltiplos órgãos, que necessitam de uma abordagem diagnóstica e terapêutica imediata e muitas vezes precocemente invasiva.
- A despeito disto, os critérios diagnósticos de acordo com a Conferência de Consenso são consistentes com a hipótese de que a progressão clínica de SIRS a choque séptico define a história natural da resposta inflamatória secundária à infecção, e confere uma maior taxa de mortalidade para pacientes com má perfusão tecidual e falência orgânica consequente, podendo assim ser aplicados na prática clínica.

RESUMO

Este documento relata os critérios para sepse, sepse grave e choque séptico propostos pelo comitê designado para este fim do Consenso Brasileiro de Sepse. Os autores fazem uma extensa revisão do tema, destacando, principalmente, as definições propostas pela Conferência de Consenso da ACCP/SCCM (1991) e as recentes definições propostas pela *Society of Critical Care Medicine, European Society of Intensive Care Medicine, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society e Surgical Infection Society*. Por fim, os autores recomendam que apesar de existir algumas limitações nos critérios de SIRS, sepse, sepse grave e choque séptico inicialmente propostos, aqueles critério têm sido validados em vários estudos clínicos e epidemiológicos e, por isso, devem ser mantidos.

Unitermos: sepse, sepse grave, choque séptico, definições.

REFERÊNCIAS

01. Increase in national hospital discharge survey rates for septicemia – United States, 1979-1987. *MMWR* 39:31,1990.
02. Parrillo JE, Parker MM, Natanson C et al - Septic shock in humans. Advances in understanding of pathogenesis, cardiovascular dysfunction and therapy. *Ann Intern Med*, 1990;113:227-242.
03. Marik PE, Varon J - Sepsis. In: Irwin RS, Cerra FB, Rippe JM - *Intensive Care Medicine*. New York Lippincott-Raven 1998;2029.
04. Salvo I, de Cian W, Musicco M, Langer M, Piadena R, Wolfler A, Montani C, Magni E The Italian SEPSIS study: preliminary results on the incidence and evolution of SIRS, sepsis, severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med*, 1995;21:S244-S249
05. Rangel-Frausto MS - The epidemiology of bacterial sepsis. *Infect Dis Clin North Am*, 1999;13:299-312.
06. Balk RA - Severe sepsis and septic shock. Definitions, epidemiology, and clinical manifestations. *Crit Care Clin*, 2000;16:179-192.
07. www.cdc.gov/nchs/data/nsvr/nsvr49/nsvr49_08.pdf accessed 1 October 2002)
08. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J et al - Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*, 2001;29:1303-1310.
09. Bone RC - Sepsis, the sepsis syndrome multi organ failure: a plea for comparable definitions. *Ann Intern Med*, 1991;114:332-333.
10. Bone RC, Fisher CJ Jr, Clemmer TP et al - Sepsis syndrome: a valid clinical entity. Methylprednisolone Severe Sepsis Study Group. *Crit Care Med*, 1989;17:389-393.
11. Bone RC - Sepsis syndrome. New insights into its pathogenesis and treatment. *Infect Dis Clin North Am*, 1991;5:793-805.
12. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee: ACCP/SCCM Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med*, 1992;20:864-874.
13. Heard SO, Fink MP - Multiple organ failure syndrome – Part I: Epidemiology, prognosis, and pathophysiology. *Intensive Care Med*, 1991;6:279-294. (Referência não encontrada na PUBMED).
14. Vincent JL, Ferreira FL - Multiple Organ Failure: Clinical Syndrome. In: Evans TW, Fink MP - *Mechanisms of Organ Dysfunction in Critical Illness*. Update in Intensive Care Medicine Springer – Verlag Berlin Heidelberg, 2002;394-403.
15. Varon J, Marik PE - Multiple Organ Dysfunction Síndrome. In: Irwin RS, Cerra FB, Rippe JM - *Intensive Care Medicine*. Lippincott-Raven Philadelphia, 1999;2044-2048
16. Abraham E - Consensus conference definitions for sepsis, septic shock, acute lung injury, and acute respiratory distress syndrome: time for a reevaluation. *Crit Care Med*, 2000;28:232-235.
17. Vincent JL - I'm sorry to say that I don't like you? *Crit Care Med*, 1997;25:372-374.
18. Bossink AW, Groeneveld J, Hack CE, Thijs LG - Prediction of mortality in febrile medical patients how useful are systemic inflammatory response syndrome and sepsis criteria? *Chest*, 1998;113:1533-1541.
19. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M et al - The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA*, 1995;273:117-123.
20. Pittet D, Rangel-Frausto S, Li N et al - Systemic inflammatory response syndrome, sepsis, severe sepsis and septic shock: Incidence, morbidities and outcomes in surgical ICU patients. *Intensive Care Med*, 1995;21:302-309.
21. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J et al - Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. French ICU Group for Severe Sepsis. *JAMA*, 1995;274:968-974.
22. Levy MM, Fink MP, Marshall JC - 2001 SCCM/ESICM/ ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med*, 2003;29:530-538.

Critérios para Diagnóstico e Monitorização da Resposta Inflamatória

Criteria for Inflammatory Response Diagnosis and Monitoring

Arnaldo Prata Barbosa ¹, Cleovaldo Pinheiro ², Otelo Rigato ³, Susana Lobo ⁴ Gilberto Friedman ²

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Infection and sepsis are characterized by clinical and laboratory signs (body temperature, leukocytosis and tachycardia). However, those signs can result from non-infectious causes and neither are specific or sensitive. There are others clinical and laboratory markers of inflammation for infection suspicion. We reviewed studies that have validated SIRS criteria in the context of a septic patient. Also, we verified variables used to monitor the inflammatory response.

METHODS: A systematic review of the literature was done using the database MedLine, from 1970 to 2003. For diagnostic criteria, the term systemic inflammatory response syndrome (SIRS) was used as the main descriptor combined with diagnosis, definition, criteria, classification, epidemiology or clinical history. For inflammatory response monitoring, the main descriptor was sepsis, septic shock, SIRS, combining with diagnosis, markers, reactive protein C, antithrombin III, pro-calcitonin and cytokines. During the Brazilian Sepsis Consensus assembly (February 2003), suggested modifications were reviewed for a final text.

RESULTS: SIRS criteria remained useful. Sepsis, severe sepsis, septic shock and MOFS are different moments in evolution and progressive in SIRS severity. Besides conventional parameters, it is possible to characterize SIRS through certain biological markers. Among the several markers, literature highlights reactive protein C (PCR) and procalcitonin (PCT), both acute phase proteins, in helping to differentiate between SIRS and sepsis.

CONCLUSIONS: The presence of sepsis and the case severity frequently can not be established only by an usual clinical evaluation. Among all available laboratory parameters, a blood value of PCR or PCT is the best marker, if followed by an adequate clinical evaluation. These markers have a good cost/benefit relationship and evaluate the presence of sepsis and the treatment course for the control of the infectious site.

Key Words:

Infecção e sepse são acompanhadas por sinais clínicos e laboratoriais, tais como mudanças na temperatura corporal, leucocitose e taquicardia. Contudo, estes sinais e sintomas de inflamação sistêmica podem resultar de causas não infecciosas e são tampouco específicas ou sensíveis. Assim, o intensivista precisa estar atento a vários indicadores clínicos e laboratoriais da inflamação na forte suspeita de infecção.

Em 1991, a Conferência de Consenso sobre Sepse, designou o termo Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SRIS) para qualquer reação inflamatória secundária a agressões, infecciosas ou não. O ponto de corte estabelecido para caracterização do envolvimento sistêmico foram alterações (pelo menos duas) de temperatura, frequência cardíaca, frequência respiratória e leucograma ¹.

SRIS de causa infecciosa (sepse) compreende sinais clínicos e laboratoriais de inflamação sistêmica pouco específicos e sensíveis que também pode se manifestar de causa não infecciosa. Portanto, é difícil a distinção entre os pacientes sépticos daqueles com sinais clínicos e laboratoriais de SRIS na ausência de infecção, e interpretar a evolução da resposta frente ao tratamento com antibióticos. Além disso, os testes bacteriológicos podem ser positivos por contaminação ou co-

lonização e quando negativos não excluem infecção.

Esta revisão visa resgatar os estudos que validaram os critérios de SIRS no contexto do paciente séptico, bem como verificar as variáveis utilizadas para monitorização da resposta inflamatória.

MÉTODO

Para avaliar estudos sobre critérios diagnósticos de SRIS e de monitorização da resposta inflamatória, foi realizada revisão sistemática da literatura utilizando a base de dados *MedLine*, no período de 1970 a 2003.

Para os critérios diagnósticos, o termo em inglês systemic inflammatory response syndrome (SIRS) foi utilizado como descritor principal cruzando-o com os descritores *diagnosis, definition, criteria, classification, epidemiology or clinical history*. Para monitorização da resposta inflamatória os descritores principais em inglês foram *sepsis, septic shock, SIRS*, cruzando-o com os descritores *diagnosis, markers, reactive protein C, antithrombin III, pro-calcitonin, cytokines*.

As referências recuperadas através da base de dados foram acrescidas de outras recuperadas a partir de outras fontes de dados. Estas referências, quando aplicável, foram clas-

1. Professor Adjunto, Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da UFRJ; Especialista em Medicina Intensiva pela AMIB/SBP - Coordenador Médico da UTI-Pediátrica do Hospital Copa D'Or, Rio de Janeiro, RJ.

2. Professor Adjunto de Medicina, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS

3. Médico da Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Sirio Libanês, Infectologista da Disciplina de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Universidade Federal de São Paulo e do Hospital Alemão Oswaldo Cruz. Doutor em Medicina pela Universidade Federal de São Paulo.

4. Professora de Medicina, Escola de Medicina, FUNFARME, São José do Rio Preto, São Paulo, Brasil.

Apresentado na Assembléia do Consenso Brasileiro de Sepse em fevereiro de 2003

Aceito para publicação: 02 de julho de 2004

Endereço para correspondência: Dr. Gilberto Friedman - Rua Fernandes Viera 181/601 - 90035-091, Porto Alegre, RS - Tel: 051-33116649 - Fax: 051-33307807 - E-mail: gfried@portoweb.com.br

sificadas de acordo com nível de evidência, segundo critérios de Sackett².

Os relatores apresentaram sua proposta de texto durante a assembléia do Consenso Brasileiro de Sepsis em fevereiro de 2003, em São Paulo. As modificações sugeridas foram revisadas e um texto final foi redigido.

CRITÉRIOS PARA O DIAGNÓSTICO DA SRIS

De acordo com a Conferência de Consenso do ACCP-SCCM, SRIS consiste na resposta inflamatória sistêmica a uma variedade de insultos clínicos graves, infecciosos ou não, manifestada por duas ou mais das seguintes condições:

- † Temperatura > 38° C ou < 36° C;
- † Frequência cardíaca > 90 batimentos/min;
- † Frequência respiratória > 20 movimentos/min ou PaCO₂ < 32 mmHg (< 4,3 kPa);
- † Leucócitos > 12.000 células/mm³, ou < 4.000 células/mm³ ou > 10% de formas jovens.

SRIS associada à infecção documentada ou na presença de disfunção orgânica (sinais de hipoperfusão ou hipotensão arterial) caracteriza *sepsis* e *sepsis grave*, respectivamente. *Choque séptico* consiste em sepsis grave com hipotensão arterial, a despeito de reposição volêmica adequada, associada à hipoperfusão. *Síndrome de disfunção de múltiplos órgãos* (SDMO) compreende disfunção orgânica na qual a homeostasia não se mantém sem intervenção.

Sepsis, sepsis grave, choque séptico e SDMO são momentos evolutivamente distintos e progressivamente graves da SRIS (de natureza infecciosa). Entretanto, existem pacientes em que não se consegue caracterizar infecção, mas que preenchem critérios de SRIS, constituindo, a SRIS de origem não-infecciosa.

O diagnóstico de SRIS representa maior risco de morbimortalidade, independentemente do fator desencadeante. Diversos trabalhos demonstraram que ela é maior quanto maior o número de critérios e persistência do quadro, destacando-se que a presença de choque se correlaciona significativamente com a mortalidade.

OUTROS PARÂMETROS CLÍNICO-LABORATORIAIS

Os critérios diagnósticos de SRIS em estudos epidemiológicos, não devem ser considerados a única base de diagnóstico clínico. Há outros sinais e sintomas que levantam a possibilidade diagnóstica³⁻⁵:

• Sinais clínicos:

- Vasodilatação periférica;
- Choque inexplicável;
- Alterações do nível de consciência.

• Parâmetros hemodinâmicos ou laboratoriais:

- Aumento do débito cardíaco;
- Redução da resistência vascular sistêmica;
- Aumento do consumo de oxigênio;
- Acidose láctica;
- Hipoalbuminemia;
- Deficiência funcional de ferro;
- Alterações nas provas de função hepática e renal;
- Trombocitopenia;
- Fragmentação de granulócitos;

Relação entre neutrófilos imaturos e total de neutrófilos; Coagulação intravascular disseminada.

INDICADORES BIOLÓGICOS

Além dos parâmetros clínicos, hemodinâmicos e laboratoriais convencionais, diversos estudos têm demonstrado ser possível caracterizar a SRIS (infecciosa ou não) através da presença ou ausência de determinados indicadores biológicos associados ao processo inflamatório e infeccioso.

Recentemente diversos estudos têm avaliado o uso da proteína C reativa (PCR) e da procalcitonina (PCT), ambas proteínas de fase aguda, na diferenciação entre SRIS de origem não-infecciosa e infecciosa (sepsis), observando que tanto a PCR (> 10 mg/dl) quanto a PCT (> 2 ng/ml), são indicadores específicos de infecção bacteriana⁵⁻⁹, encontrando-se em níveis progressivamente maiores nos pacientes com sepsis, sepsis grave e choque séptico.

Além das citocinas e proteínas de fase aguda, diversos outros indicadores biológicos têm sido utilizados para se estudar a SRIS. A tabela 1 apresenta os indicadores biológicos mais conhecidos atualmente, com suas características pró e antiinflamatórias. Seu emprego no diagnóstico da SRIS; entretanto, tem pouca utilidade prática, encontrando-se atualmente restrito aos trabalhos de pesquisa.

Tabela 1 - Indicadores Biológicos Pró e Antiinflamatórios

Pró-Inflamatórios		Antiinflamatórios
TNF-alfa	Tromboxano	IL-1ra
IL-1beta	Moléculas de adesão solúveis	IL-4
IL-2	Neuropeptídeos vasoativos	IL-10
IL-6	Fosfolipase A2	IL-13
IL-8	Tirosina cinase	Receptor da IL-1 tipo II
IL-15	PAI-1	TGF-beta
Elastase de neutrófilos	Radicais livres	Receptores solúveis do TNF
IFN-gama	Prostaciclina	CD-14 recombinante solúvel
CD-14	Prostaglandinas	Proteína de ligação ao LPS
PAF		Cortisol

MONITORIZAÇÃO DA RESPOSTA INFLAMATÓRIA

Temperatura Corporal

A presença de febre é um sintoma comum de pacientes com infecção. Alterações na temperatura corporal ocorrem rapidamente e são sinais de inflamação e infecção facilmente mensuráveis. Entre os pacientes que apresentam síndrome da resposta inflamatória sistêmica com febre, a infecção é a causa em mais de 80% dos casos. O aumento na temperatura corporal é, geralmente, o primeiro sinal de inflamação sistêmica e costuma coincidir com a liberação de produtos microbiológicos ou bactéria viável na circulação¹⁰. Durante o curso da sepsis, a hipotermia pode ocorrer em percentagem pequena de pacientes e é sinal de mau prognóstico. Apesar de pacientes graves apresentarem febre sem infecção, a temperatura é um parâmetro facilmente mensurável, pois a maioria dos pacientes com infecção apresentam alterações na temperatura corporal. Contudo, em alguns estudos a presença de febre mostra-se como um indicativo sensível de infecção, mas em outros a febre se apresenta como uma variável específica

e pouco sensível. Por outro lado, não há relação entre febre e a gravidade da doença. Apesar destas limitações, a temperatura corporal continua sendo um importante critério no diagnóstico de sepse.

Leucócitos e Contagem Diferencial

A elevação da contagem de leucócitos é, freqüentemente, interpretada como evidência de infecção. Contudo, a leucocitose não é um indicador específico ou sensível de infecção. O número de leucócitos pode aumentar após hemorragia gastrointestinal, transfusão sanguínea, cirurgia ou uso de corticosteróides¹¹. Da mesma forma, o valor do desvio à esquerda, refletindo a formação de formas jovens pela medula óssea, é de valor limitado. Além disso, algumas doenças infecciosas cursam sem leucocitose tal como tuberculose, febre tifóide, caxumba e outras. Portanto, o valor diagnóstico da leucocitose para infecção e sepse é limitado. Contudo, assim como alterações na temperatura corporal, estes parâmetros são facilmente mensuráveis e continuam fundamentais na monitorização da sepse.

Parâmetros da Coagulação

A sepse é a causa inflamatória mais comum de distúrbios da coagulação. A diminuição dos inibidores do sistema da coagulação ocorrem precocemente durante a sepse e parâmetros da coagulação podem ser usados como indicadores de diagnóstico. Os níveis de anti-trombina III (AT III) e D-dímeros refletem o desenvolvimento de um estado de hipercoagulabilidade, as vezes mais precoce que o surgimento de parâmetros clínicos usuais de sepse^{12,13}. A diminuição precoce dos níveis plasmáticos de ATIII, especialmente se for rápida, indica um prognóstico desfavorável e seus níveis iniciais possuem valor prognóstico para prever a morte.

A contagem de plaquetas está diminuída na maioria dos pacientes com sepse. A trombocitopenia importante (<100.000 plaq/mm³) costuma atingir até 40% dos pacientes com sepse.

Os níveis de proteína C declinam rapidamente algumas horas antes do desenvolvimento de sinais clínicos de sepse ou do recrudescimento de um quadro já instalado. Um estudo mostrou que a proteína C é inversamente correlacionada com a morbidade (choque, coagulação intravascular disseminada, disfunção orgânica e gravidade da doença) e com a mortalidade nos quadros sépticos¹⁴.

Pró-Calcitonina (PCT)

Diversos estudos sugerem que PCT seja um bom indicador da presença de sepse. Os pacientes com níveis de PCT ≤ 0,5 ng/ml, provavelmente, não estão com sepse grave. Aumentos dos níveis de PCT costumam indicar a presença de infecção. O ponto de corte pode diferir dependendo do cenário. Na UTI, apenas níveis > 1 ng/ml tendem a identificar um processo séptico¹⁵.

A PCT é induzida primariamente por infecções generalizadas. Parece ajudar a diferenciar SIRS de causas infecciosas e não-infecciosas podendo contribuir não apenas para o diagnóstico precoce, mas também para o acompanhamento da efetividade das medidas terapêuticas. Contudo, a dosagem de PCT é ainda mais onerosa que a de proteína-C-reativa e os estudos ainda não permitem concluir se o conhecimento do

nível de PCT pode ajudar o clínico a influenciar o desfecho do paciente séptico.

Proteína C Reativa (PCR)

A proteína C reativa é uma proteína de fase aguda sintetizada pelo fígado e liberada após o início de um processo inflamatório ou lesão tecidual. Alguns estudos sugerem que a PCR é um indicador de infecção ou sepse.

O que determina o valor da PCR é a taxa de síntese que depende da intensidade do processo inflamatório. Contudo, o valor discriminatório de uma medida pode variar para diferentes tipos de infecções.

Entretanto, os níveis de PCR podem permanecer elevados por mais tempo que outros indicadores de inflamação em um processo de resolução do quadro séptico e pode elevar-se mesmo em infecções menores, limitando seu uso como um teste discriminatório e também para avaliar a gravidade da sepse¹⁶.

Interleucinas

Entre as citocinas, a interleucina-6 (IL-6) e a IL-8 são as mais relacionadas com a gravidade da resposta à infecção ou inflamação. Outras citocinas, como o fator de necrose tumoral (FNT), IL-1 ou IL-10 correlacionam-se fracamente com o curso clínico de pacientes sépticos e muitas vezes não são detectados em pacientes com sepse¹⁷.

As concentrações plasmáticas de IL-6 e IL-8 correlacionam com o prognóstico de pacientes graves. Elevadas concentrações de pico de IL-6 são encontradas em não-sobreviventes de sepse. Contudo, estas citocinas estão elevadas em uma série de condições inflamatórias não-infecciosas.

Vários estudos foram conduzidos para, particularmente, relacionar a IL-6 com o prognóstico de pacientes sépticos. Contudo, o que os autores demonstraram foi que a acurácia diagnóstica da IL-6 para sepse seria limitada, pois eleva-se de forma inespecífica em estados inflamatórios sem infecção¹⁸.

Outros Mediadores com Limitações Clínicas

- Endotoxina;
- Receptores para TNF;
- Fosfolipase A2 (FLA2);
- Elastase neutrofílica;
- HLA-DR;
- Reação em cadeia da polimerase (*polymerase chain reaction-PCR*);
- Outras citocinas.

CONCLUSÃO

O diagnóstico de infecção é importante para decidir o tratamento a seguir e evitar a disfunção orgânica. É importante definir a presença de infecção, pois pacientes com sintomas sistêmicos de inflamação apresentam prognóstico ainda pior se a origem do processo é infecciosa. Contudo, em pacientes mais graves, a constatação da presença de sepse e a gravidade do caso freqüentemente não pode ser estabelecida apenas por uma avaliação clínica usual.

De todos os parâmetros laboratoriais disponíveis, a dosagem sérica de PCR ou PCT é o melhor indicador, se acompanhada de adequada avaliação clínica. Estes indicadores

reúnem boa relação custo/benefício e avaliam a presença de sepse e o curso do tratamento para o controle do foco infeccioso. No entanto, a dosagem da PCT é mais dispendiosa que a de PCR e não há estudos que justifiquem o uso de um indicador em detrimento do outro.

RECOMENDAÇÕES

✦ Os critérios para o diagnóstico da SRIS propostos pela Conferência de Consenso do ACCP-SCCM de 1991 devem continuar a ser utilizados, pois apesar das críticas contrárias, continuam até o momento o mais simples e aplicável conjunto de medidas para diagnóstico da SRIS, à beira do leito, de que se dispõe;

✦ A avaliação diagnóstica da inflamação sistêmica deve ser feita, inicialmente, através de adequada avaliação clínica, com atenção aos sinais clínicos, como temperatura corporal, e resultados laboratoriais, como a contagem de leucócitos;

✦ A determinação dos níveis séricos da proteína C reativa (PCR) e da procalcitonina (PCT) pode ajudar a distinguir entre SRIS de natureza não-infecciosa e infecciosa (sepse), encontrando-se nestes casos valores de PCR > 10 mg/dl e de PCT > 2 ng/ml. Estes dois indicadores são equivalentes quanto à tomada de decisão diagnóstica. A dosagem de citocinas, incluindo a IL-6, nada acrescenta a estes dois indicadores;

✦ A determinação dos níveis séricos das principais citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias, assim como de outros indicadores biológicos pode ajudar a caracterizar a presença da SRIS, mas sua dosagem não é um método prático a ser utilizado no dia-a-dia, além de não contribuir significativamente para distinguir a SRIS não-infecciosa da sepse;

✦ Outros indicadores de inflamação, incluindo fatores da coagulação, como AT III e proteína C, identificam, com razoável acurácia, o prognóstico de pacientes sépticos, embora não mais sensível ou específico que a PCR ou PCT.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: Infecção e sepse são acompanhadas por sinais clínicos e laboratoriais (temperatura corporal, leucocitose, taquicardia). Contudo, estes sinais e sintomas podem resultar de causas não infecciosas e são tampouco específicas ou sensíveis. Existem outros indicadores clínicos e laboratoriais da inflamação na forte suspeita de infecção. Esta revisão visa resgatar os estudos que validaram os critérios de SIRS no contexto do paciente séptico, bem como verificar as variáveis utilizadas para monitorização da resposta inflamatória.

MÉTODO: Realizou-se uma revisão sistemática da literatura utilizando a base de dados *MedLine*, no período de 1970 a 2003. Para os critérios diagnósticos, o termo em inglês *systemic inflammatory response syndrome (SIRS)* foi utilizado como descritor principal cruzando-o com os descritores *diagnosis, definition, criteria, classification, epidemiology or clinical history*. Para monitorização da resposta inflamatória os descritores principais foram *sepsis, septic shock, SIRS*, cruzando-o com os descritores *diagnosis, markers, reactive protein C, antithrombin III, pro-calcitonin, cytokines*. Durante a assembléia do Consenso Brasileiro de Sepse (fevereiro de

2003), as modificações sugeridas foram revisadas para uma redação final.

RESULTADOS: Os critérios de SRIS continuam sendo úteis. Sepse, sepse grave, choque séptico e SDMO são momentos evolutivamente distintos e progressivamente graves da SRIS. Além dos parâmetros convencionais, é possível caracterizar a SRIS através de determinados indicadores biológicos. Entre os diversos indicadores, a literatura destaca a proteína C reativa (PCR) e a procalcitonina (PCT), ambas proteínas de fase aguda, no auxílio da diferenciação entre SRIS e sepse.

CONCLUSÕES: A constatação da presença de sepse e a gravidade do caso, freqüentemente não pode ser estabelecida apenas por uma avaliação clínica usual. De todos os parâmetros laboratoriais disponíveis, a dosagem sérica de PCR ou PCT é o melhor indicador, se acompanhada de adequada avaliação clínica. Estes indicadores reúnem boa relação custo/benefício e avaliam a presença de sepse e o curso do tratamento para o controle do foco infeccioso

Unitermos:

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. Chest, 1992;101:1644-1655
- Sackett DL - Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. Chest, 1989;95:(Suppl2):2S-4S.
- Napolitano LM, Ferrer T, McCarter RJ Jr et al - Systemic inflammatory response syndrome score at admission independently predicts mortality and length of stay in trauma patients. J Trauma, 2000;49:647-652.
- Sun D, Aikawa N - The natural history of the systemic inflammatory response syndrome and the evaluation of SIRS criteria as a predictor of severity in patients hospitalized through emergency services. Keio J Med, 1999;48:28-37.
- Levy MM, Fink MP, Marshall JC - 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Intensive Care Med, 2003;29:530-538.
- Vincent JL, Mercan D - Dear Sirs, what is your PCT? Intensive Care Med, 2000;26:1170-1171.
- Reny JL, Vuagnat A, Ract C et al - Diagnosis and follow-up of infections in intensive care patients: value of C-reactive protein compared with other clinical and biological variables. Crit Care Med, 2002;30:529-535.
- Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C et al - Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. Am J Respir Crit Care Med, 2001;164:396-402.
- Ugarte H, Silva E, Mercan D et al - Procalcitonin used as a marker of infection in the intensive care unit. Crit Care Med, 1999;27:498-504.
- Cohen J - The detection and interpretation of endotoxaemia. Intensive Care Med, 2000;26:(Suppl1):S51-S56.
- Dale DC, Fauci AS, Guerry D et al - Comparison of agents producing a neutrophilic leukocytosis in man. Hydrocortisone, prednisone, endotoxin, and etiocholanolone. J Clin Invest, 1975;56:808-813.
- Mesters RM, Mannucci PM, Coppola R et al - Factor VIIa and antithrombin III activity during severe sepsis and septic shock in neutropenic patients. Blood, 1996;88:881-886.
- Fourrier F, Chopin C, Goudemand J et al - Septic shock, multiple organ failure, and disseminated intravascular coagulation. Compared patterns of antithrombin III, protein C, and protein S deficiencies. Chest, 1992;101:816-823.
- Lorente JA, Garcia-Frade LJ, Landin L et al - Time course of hemostatic abnormalities in sepsis and its relation to outcome. Chest, 1993;103:1536-1542.
- Muller B, Becker KL, Schachinger H et al - Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. Crit Care Med, 2000;28:977-983.
- Selberg O, Hecker H, Martin M et al - Discrimination of sepsis and systemic inflammatory response syndrome by determination of circulating plasma concentrations of procalcitonin, protein complement 3a, and interleukin-6. Crit Care Med, 2000;28:2793-2798.
- Friedman G, Jankowski S, Marchant A et al - Blood interleukin 10 levels parallel the severity of septic shock. J Crit Care, 1997;12:183-187.
- Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C et al - Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. Am J Respir Crit Care Med, 2001;164:396-402.

Controle do Foco – Diagnóstico e Tratamento

Source Control – Diagnosis and Treatment

Alexandre Rodrigues Marra¹, Odin Barbosa da Silva², Sérgio Barsanti Wey³.

SUMMARY

In an emergency room or in an intensive care unit, the physician often is confronted with a patient with the initial diagnosis of sepsis. Because the mortality of known cases of infection, mainly bacteremia is high, especially with Gram-negative and staphylococcal infections, a rapid yet meticulous approach is need. The purpose of this review is to clarify to the physician how important is to identify de site of infection and to clarify some evidences that some times are not made for us in terms of diagnosis and therapeutic methods.

Key Words: sepsis, infection, source control, treatment, surgery, antibiotics.

A localização do foco da infecção em um paciente séptico é de fundamental importância. Em levantamento epidemiológico de sepse nos Estados Unidos da América (EUA), Angus e col.¹ mostraram que a mortalidade pode variar entre 15,4% e 41,2% dependendo do local inicial da infecção.

A conduta terapêutica, incluindo a antimicrobiana vai diferir, substancialmente, de acordo com o local da infecção primária e a não descoberta deste local possibilitará maior probabilidade de erro terapêutico. Vários trabalhos mostraram que a escolha inicial inadequada do esquema antimicrobiano pode levar ao aumento significativo da taxa de mortalidade em pacientes sépticos².

MÉTODO

Para elaboração deste estudo, foi realizado um levantamento na base de dados MedLine entre 1966 e 2002, recuperando os textos integrais de todas as metanálises (ainda que sujeita a críticas), revisões e reuniões de consenso envolvendo pacientes sépticos. Considerando o que existe de evidência na literatura médica, serão discutidos, individualmente, os quadros infecciosos mais comuns de sepse grave e os procedimentos que têm sido validados em trabalhos científicos representativos.

INFECÇÃO RESPIRATÓRIA

As infecções do trato respiratório são causas comuns de sepse em todo o mundo^{1,3,4}. Confirmar a presença de infecção, identificar corretamente o agente infeccioso e tomar medidas locais de controle, são passos importantes no tratamento da sepse por infecção respiratória.

Apesar da importância da pneumonia comunitária na sepse, ela tem sido bem estudada em vários consensos prévios⁵, e será discutida o que dispõe de evidência na Pneu-

monia Associada ao Ventilador (PAV).

O diagnóstico da PAV não é uma tarefa simples num paciente grave, em ventilação mecânica. Os achados mais comumente associados às pneumonias, como febre, leucocitose, escarro purulento e redução de transparência pulmonar em radiografias, podem estar presentes por outros motivos nestes pacientes.

A febre pode acontecer por situações diferentes em pacientes graves. Por outro lado, pacientes gravemente enfermos podem apresentar processo infeccioso sem apresentar febre, esta propriamente é mau definida no paciente internado em terapia intensiva. Considera-se febre valores acima de 38,3 °C.

A radiografia de tórax, ântero-posterior, com aparelho portátil, deve ser realizada em todo paciente com suspeita de pneumonia. Apesar da presença de condensações pulmonares não ser específica, auxilia muito na conduta.

O estabelecimento da etiologia das infecções do trato respiratório, em pacientes de terapia intensiva, é bastante difícil. A detecção isolada de alguma bactéria em amostras do trato respiratório (secreção traqueal ou lavado bronquioloalveolar) não é suficiente. Além desse dado deve-se levar em conta os critérios clínicos e anormalidades radiológicas do paciente.

Deve-se obter amostras de secreção traqueal ou lavado bronquioloalveolar para exame direto (Gram) e cultura. Encaminhá-las para o laboratório de microbiologia com intervalo de até duas horas da realização da coleta (Evidência A-II)⁶.

Os derrames pleurais devem ser puncionados e examinados em pacientes sépticos com suspeita de pneumonia. O material deve ser examinado pela coloração de Gram, contagem leucocitária, glicose, pH, DHL e dosagem de proteínas. Deve-se obter o líquido pleural e enviá-lo para cultura, sempre que possível para pacientes que apresentem infiltrado pulmonar adjacente ou alguma outra razão para suspeita de infecção (Evidência A-II)⁷.

1. Médico do Centro de Terapia Intensiva Hospital Albert Einstein; Doutor em Medicina – Universidade Federal de São Paulo

2. Especialista em Terapia Intensiva pela Associação de Medicina Intensiva Brasileira. - Coordenador da UTI-Adulto e do Comitê de Ensino e Pesquisa do Hospital Santa Joana, Recife, PE - Preceptor da Residência de Clínica Médica do Hospital da Restauração, Recife, PE.

3. Médico Infectologista do Hospital Albert Einstein; Professor Livre-Docente da Disciplina de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Universidade Federal de São Paulo

Apresentado na Assembléia do Consenso Brasileiro de Sepse em fevereiro de 2003

Aceito para publicação: 02 de julho de 2004

Endereço para correspondência: Unidade de Terapia Intensiva - Hospital Albert Einstein - Av. Albert Einstein, 627 5º andar - Morumbi - 05651-901 São Paulo, SP

A hemocultura deve ser colhida em todo paciente suspeito de pneumonia grave, apesar de apenas 20% a 25% das vezes obter-se resultado positivo. Devem ser colhidos dois pares (um para aeróbio e outro para anaeróbio), em locais diferentes, com intervalo de 10 a 90 minutos.

A aspiração de secreções respiratórias deve ser com procedimento asséptico e, sempre que possível, também asséptica deve ser a intubação traqueal. O tempo de permanência em ventilação mecânica aumenta o risco de infecção; o paciente, logo que possível, deve ser extubado⁸. Circuitos de ventiladores não devem ser trocados em menos de 48 horas e ainda não há definição do tempo máximo de permanência⁹. O uso de tubo traqueal especial, permitindo aspiração subglótica intermitente mostrou redução da incidência de PAV em pacientes ventilados mecanicamente¹⁰.

O uso de protetores gástricos permite o crescimento bacteriano e pode aumentar a incidência de PAV. Apesar do sucralfato não inibir a acidez gástrica e, em consequência, permitir menor crescimento bacteriano no estômago em relação aos antiácidos, trabalho recente não mostrou diferença no risco de PAV, tempo de permanência na UTI e mortalidade em relação à ranitidina¹¹.

INFECÇÃO DA CORRENTE SANGÜÍNEA

As hemoculturas devem ser colhidas em todo paciente com suspeita de infecção da corrente sangüínea. Sinais como febre, hipotermia, calafrios, leucocitose com ou sem desvio à esquerda, neutropenia e choque são os mais citados na literatura como indicativos de bacteremia e sugerem a necessidade de coleta de hemoculturas.

Hemocultura positiva está diretamente relacionada ao prognóstico do paciente, uma vez que a mortalidade associada às infecções da corrente sangüínea apresenta taxas que variam de 20% a 40%. A rápida instituição de terapia antimicrobiana empírica adequada está diretamente relacionada à diminuição de mortalidade². Outras medidas de destaque são:

- Obter culturas de sangue, em todo novo episódio de febre, mesmo quando o quadro clínico não sugerir quadro infeccioso;
- Obter hemoculturas adicionais quando existir alta suspeita de bacteremia ou fungemia (**Evidência B-II**)⁶;
- Coletar duas amostras de sangue, com volume de pelo menos 10 a 15 ml de sangue periférico, de locais de venopunção diferentes, após a correta desinfecção da pele com iodo povidine, para pacientes sem cateter vascular (**Evidência A-II**)⁶;
- Caso não seja possível obter amostras de sangue periférico de dois locais diferentes, existe a recomendação para uma das amostras ser de sangue periférico, e a outra amostra colhida através do sangue aspirado do cateter central (**Evidência A-II**)⁶.

INFECÇÃO GENITOURINÁRIA

A presença de bactéria na urina pode ocorrer em pacientes de terapia intensiva uma vez que utilizam, freqüentemente, sonda vesical de demora indicada para melhor avaliação do débito urinário.

A sonda deve ser colocada de forma asséptica, ser do menor diâmetro que permita uma boa drenagem e ser fixada na pele para evitar tração uretral. Irrigação da sonda, apenas quando houver obstrução¹². Não há indicação para sua troca regular. 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 (**Evidência B-II**)⁶.

Deve-se transportar esse material para o laboratório o mais rápido possível a fim de se evitar multiplicação bacteriana (**Evidência B-II**)⁶.

O material deverá estar sob refrigeração, caso exista a possibilidade de ocorrer demora no transporte por tempo superior a uma hora (**Evidência B-II**)⁶.

INFECÇÃO ABDOMINAL E DE FERIDA CIRÚRGICA

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 intervenção cirúrgica como parte da terapêutica.

Quando existe um foco circunscrito de infecção, com indicação cirúrgica, não se deve postergar indefinidamente o ato, aguardando condições ideais. Existem pacientes sem condições de sobreviver a uma cirurgia, mas há aqueles sem condições de sobreviver sem cirurgia.

As 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 ultra-sonografia, devido, principalmente ao baixo custo e à facilidade de realização à beira do leito; como limitação principal do método temos o fato do resultado estar na dependência da experiência do operador. Em alguns casos, como no exame do retroperitônio, é necessária a tomografia computadorizada; esta é mais sensível, principalmente se for realizada com a administração de contraste.

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, porém em casos de diagnóstico difícil ou de re-intervenções, a laparotomia sobrepre^{7,13}.

Deve-se examinar se existe eritema, secreção purulenta e edema no local cirúrgico de pacientes em pós-operatório. Reavaliar se não existe a necessidade de abordagem cirúrgica. Sempre enviar o material obtido de secreções no intra-operatório para realização de coloração de Gram e cultura (**Evidência B-II**)⁶.

INFECÇÃO RELACIONADA A CATETERES VENOSOS CENTRAIS

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 in-

fecção no local da punção ou infecção sistêmica a partir de contaminação da parte intravascular do cateter. Nessas situações, há a necessidade da retirada do cateter e do envio de sua extremidade distal (5 cm), em tubo seco, para cultura. As técnicas mais adequadas são: a semi-quantitativa (técnica de Maki) e a quantitativa (técnica de sonicação).

A retirada do cateter é a regra na suspeita ou confirmação de bacteremia relacionada ao cateter, sendo necessário um novo cateter central. Este deve ser colocado, preferencialmente, em outro local de punção. A retirada sistemática do cateter em pacientes com febre apenas não é indicada (**Evidência D-III**)¹⁴.

Os cateteres venosos, arteriais, de pressão intracraniana e outros, não devem ser retirados apenas por febre recente de causa desconhecida, nem trocados rotineiramente, exceto o cateter de Swan-Ganz que deve ser retirado ou trocado antes do 5º dia de uso.

A colocação de um cateter venoso tem que ser feita usando-se técnica asséptica, com todo o material necessário para evitar acesso bacteriano à corrente sanguínea. Acesso por via subclávia tem menor probabilidade de infecção que por via jugular ou femoral, principalmente quando não-tunelizado¹⁴.

A coleta de hemocultura também está indicada em caso de suspeita de infecção relacionada ao 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, em caso de suspeita de infecção relacionada ao cateter. Na possibilidade de realização de culturas pela técnicas quantitativas, pode-se coletar amostra de sangue pelo cateter suspeito e outra amostra por venopunção (**Evidência B-II**)⁶.

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. (**Evidência C-II**)⁶.

Não se recomenda a realização de culturas de rotina dos líquidos infundidos pelo cateter, a não ser que exista forte evidência epidemiológica. (**Evidência B-III**)⁶.

Não realizar rotineiramente a troca de cateter através de fio-guia. Deve ser trocado apenas quando houver obstrução no cateter sem sinais de infecção ou existir suspeita de infecção e não existem sinais clínicos confirmatórios de possível infecção pericatereter (hiperemia, edema ou presença de secreções). Entretanto, se a cultura do cateter retirado resultar positiva, o mesmo deve ser repassado em outro local (**Evidência B-III**)⁶.

Não há recomendação para remoção de cateter inserido sob condições de emergência, a não ser que haja quebra das técnicas de anti-sepsia.

Para pacientes com hemoculturas negativas e culturas de ponta de cateter positivas, deve-se considerar o tratamento ou a coleta subsequente de culturas de pacientes imunodeprimidos ou portadores de valvas prostéticas.

Após a remoção do cateter colonizado, associado com infecção de corrente sanguínea, e persistindo a bacteremia ou a fungemia ou a não melhora clínica entre 48 e 72 horas, mesmo com o tratamento empírico adequado, deve ser feita investigação para endocardite bacteriana, tromboflebite sép-

tica ou outra infecção metastática (**Evidência B-III**)¹⁴.

Os pacientes que necessitam cateteres de triplo-lúmem podem se beneficiar do uso de cateteres impregnados com antibióticos^{14,15}.

ENDOCARDITE

A endocardite bacteriana é um quadro grave e de rápida disseminação devido ao deslocamento de êmbolos sépticos para a corrente sanguínea. Seu diagnóstico é confirmado pela presença de hemocultura positiva e a demonstração clara de um processo vegetante no endocárdio, geralmente sobre um folheto valvar, por meio de um ecocardiograma transtorácico e, quando da não visualização da vegetação por esse meio, realizar ecocardiograma transesofágico¹⁶.

Em algumas situações faz-se necessário a realização de procedimento cirúrgico para controle do foco infeccioso. Os pacientes com insuficiência cardíaca aguda ou choque cardiogênico também são candidatos à cirurgia. Lesões das válvulas mitral e aórtica mais comumente necessitam de correção cirúrgica. Infecção perivalvular e ausência de melhora com o uso esquema antibiótico referendado pelas culturas também são indicações de cirurgia. O tamanho da vegetação, *per se*, não justifica intervenção cirúrgica. Lesões maiores embolizam com mais frequência e embolização recorrente, após instituição de tratamento antimicrobiano efetivo, é uma indicação de retirada da válvula¹⁷.

As infecções fúngicas devem ser tratadas cirurgicamente e as por Gram-positivos, tendo como exemplo o *S. aureus*, têm maior probabilidade de levar à troca valvular.

INFECÇÃO DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

O encéfalo pode ser o local primário do processo infeccioso desencadeador de sepse. O controle de infecção meningea faz-se apenas com antibióticos; no entanto, grandes abscessos encefálicos, principalmente se únicos, exigem drenagem cirúrgica. O mesmo se recomenda para empiemas intracranianos.

Deve-se submeter à punção líquórica, após realização de tomografia, pacientes que inexplicavelmente apresentam alteração do sensório ou sinais focais e presença de febre. O material deve ser enviado para bacterioscopia e cultura para bactérias, fungos e microbactérias, caso haja suspeita clínica (**Evidência B-III**)⁶.

OUTRAS INFECÇÕES

Os focos infecciosos tradicionalmente descritos como responsáveis por sepse de causa desconhecida são a colecistite acalculosa e a sinusite.

A colecistite acalculosa deve ser suspeitada no paciente grave que não se alimenta, apresentando queixas álgicas no quadrante superior direito do abdômen e alterações de função hepática. Deve ser investigada, principalmente, com ultra-sonografia e pode necessitar de controle cirúrgico.

A sinusite acontece mais frequentemente em pacientes com sondas nasais (traqueais ou gástricas). Deve-se realizar a aspiração do material para realização de coloração de Gram, culturas para bactérias aeróbias e anaeróbias, e também para fungos, se houver suspeita clínica e tomográfica de sinusopa-

tia, em pacientes sépticos e que estejam apresentando febre e suspeita-se que seja o foco infeccioso (Evidência B-II)⁶.

CONTROLE DAS INFECÇÕES - VIGILÂNCIA

A vigilância das infecções hospitalares faz parte dos principais componentes do controle dessa importante complicação do paciente hospitalizado, principalmente em unidades de terapia intensiva. Programas de vigilância e de controle de infecção hospitalar levam à grande redução das taxas de infecção dos tratos urinário e respiratório, do local cirúrgico e da corrente sangüínea.

Os quatro principais componentes para o sucesso da prevenção das infecções hospitalares são: 1) um epidemiologista para 1.000 leitos ocupados; 2) uma enfermeira treinada e especializada no controle de infecção hospitalar para cada 250 leitos; 3) um sistema de vigilância planejado e 4) uma divulgação das taxas de infecção aos funcionários do hospital¹⁸.

Estudo demonstrando a eficácia da vigilância de infecção hospitalar, realizado por Haley e col. 1985, apresentou diminuição nas taxas de infecção hospitalar em torno de 32% para hospitais que implantaram um sistema de vigilância de infecção hospitalar com os itens descritos. Por outro lado, os hospitais sem nenhum programa de vigilância ou com programas pouco eficazes, tiveram um aumento nas taxas de infecção hospitalar de 18%, durante o período estudado de 5 anos¹⁹.

VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA

Define-se vigilância epidemiológica como a coleta de dados diária, com tabulações, análises e divulgação desses dados para os profissionais de saúde de determinada unidade, como por exemplo, as unidades de terapia intensiva ou para os funcionários de todo o hospital.

Alguns aspectos devem ser levantados, pois a vigilância do hospital, com coleta detalhada baseada em dados clínicos e microbiológicos de todos os pacientes internados, demanda muito tempo da equipe do serviço de controle de infecção hospitalar (SCIH).

VIGILÂNCIA DO PROCESSO

As medidas de controle são recomendações que devem ser incorporadas e estimuladas no dia-a-dia, por todos os profissionais de saúde no intuito que sejam os auxiliares na prevenção das infecções. É importante ressaltar que as medidas de controle de infecção hospitalar só serão eficazes se os profissionais da saúde adotarem medidas preconizadas e também incorporarem mudanças de comportamento nas atividades rotineiras.

RECOMENDAÇÕES

Infecção respiratória

- Deve-se obter uma amostra de secreção traqueal ou lavado bronquioloalveolar para exame direto (Gram) e cultura. Encaminhá-la para o laboratório de microbiologia com intervalo de até duas horas da realização da coleta (Evidência A-II)⁶.

- Deve-se obter o líquido pleural e enviá-lo para cultura, sempre que possível para os pacientes que apresentem infiltrado pulmonar adjacente ou alguma outra razão para suspeita de infecção (Evidência A-II)⁷.

Infecção da Corrente Sangüínea

- Obter hemoculturas adicionais quando existir alta suspeita de bacteremia ou fungemia (Evidência B-II)⁶.
- Coletar duas amostras de sangue, com volume de pelo menos 10 a 15 ml de sangue periférico de locais de venopunção diferentes, após a correta desinfecção da pele com iodo povidine, para pacientes sem cateter vascular (Evidência A-II)⁶.
- Caso não seja possível obter amostras de sangue periférico de dois locais diferentes, existe a recomendação para uma das amostras ser de sangue periférico, e a outra amostra colhida através do sangue aspirado do cateter central (Evidência A-II)⁶.

Infecção Genitourinária

- Deve-se coletar a urina dos pacientes com sonda vesical, da sua porção final e não da bolsa coletora para a realização de urocultura (Evidência B-II)⁶.
- Deve-se transportar esse material para o laboratório o mais rápido possível a fim de se evitar multiplicação bacteriana (Evidência B-II)⁶.
- O material deverá estar sob refrigeração, caso exista a possibilidade de ocorrer demora no transporte por tempo superior a uma hora (Evidência B-II)⁶.

Infecção Abdominal e de Ferida Cirúrgica

- Enviar sempre o material obtido de secreções no intra-operatório para realização de coloração de Gram e cultura (Evidência B-II).

Infecções Relacionadas a Cateteres Venosos Centrais

- A retirada sistemática do cateter em pacientes com febre apenas, não é indicada (Evidência D-III)¹⁴.
- Na possibilidade de realização de culturas pela técnicas quantitativas, pode-se coletar amostra de sangue pelo cateter suspeito e outra amostra por venopunção (Evidência B-II)⁶.
- Enviar para cultura tanto o introdutor quanto a ponta do cateter de Swan-Ganz em caso de suspeita de infecção relacionada ao cateter. (Evidência C-II)⁶.
- Não se recomenda a realização de culturas de rotina dos líquidos infundidos pelo cateter, a não ser que exista forte evidência epidemiológica. (Evidência B-III)⁶.
- Não realizar rotineiramente a troca de cateter através de fio-guia. Deve ser trocado apenas quando houver obstrução sem sinais de infecção ou existir suspeita de infecção e não existem sinais clínicos que confirmem possível infecção pericater (hiperemia, edema ou presença de secreções). Entretanto, se a cultura do cateter retirado resultar positiva, o mesmo deve ser repassado em outro local (Evidência B-III)⁶.
- Após a remoção do cateter colonizado, associado com infecção de corrente sangüínea, e persistindo a bacteremia ou a fungemia ou a não melhora clínica entre 48 e 72 horas, mesmo com o tratamento empírico adequado, deve ser feita investigação para endocardite bacteriana, tromboflebite séptica ou outra infecção metastática (Evidência B-III)¹⁴.

Infecção do Sistema Nervoso Central

• Deve-se submeter à punção líquórica, após realização de tomografia, pacientes que inexplicavelmente apresentam alteração do sensório ou sinais focais e presença de febre. O material deve ser enviado para bacterioscopia e cultura para bactérias, fungos e microbactérias, caso haja suspeita clínica (Evidência B-III)⁶.

Outras infecções

• Deve-se realizar a aspiração do material para realização de coloração de Gram, culturas para bactérias aeróbias e anaeróbias, e também para fungos, se houver suspeita clínica e tomográfica de sinusopatia, em pacientes sépticos e que estejam apresentando febre e acredita-se que esse seja o foco infeccioso (Evidência B-II)⁶.

RESUMO

Freqüentemente, o médico se depara com pacientes com o diagnóstico de sepse, quer na sala de emergência ou em unidades de terapia intensiva. Em decorrência da alta mortalidade dos casos de infecção, principalmente por bacteremia, com atenção especial para os Gram-negativos e *Staphylococcus aureus*, a realização de uma investigação clínica, se faz necessária. O objetivo desta revisão é mostrar para o médico o quanto é importante identificar o local da infecção destes pacientes e mostrar algumas evidências em métodos diagnósticos e terapêuticos em doenças infecciosas, que muitas vezes não são realizadas por nós.

Unitermos: sepse, infecção, controle de foco, tratamento, cirurgia, antibióticos.

REFERÊNCIAS

01. Angus D, Linde-Zwirble WT, Lidicker J et al - Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated cost of care. *Crit Care Med*, 2001;29:1303-1310.
02. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S et al - The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest*, 2000;118,146-155.
03. Silva E, Pedro MA, Sogayar ACB, Mohovic T, Silva CLO, Janiszewski M, Cal RGR, de Sousa F, Abe TP, de Andrade J, de Matos JD, Rezende E, Assunção M, Avezum , Rocha PCS, de Matos GFJ, Bento AM, Corrêa AD, Vieira PCB, Knobel E. *Critical Care* 2004, 8:R251-R260.
04. Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H et al - Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. *Intensive Care Med*, 2002;28:108-121.
05. Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A et al - Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001;163:1730-1754.
06. O'Grady NP, Barie PS, Bartlett JG et al - Practice guidelines for evaluating new fever in critically ill adult patients. Task Force of the Society of Critical Care Medicine and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*, 1998;26:1042-1059.
07. Llewelyn M, Cohen J - Diagnosis of infection in sepsis. *Intensive Care Med*, 2001;27:(Suppl)S10-S32.
08. World Health Organization. Prevention of hospital-acquired infections - A practical guide 2nd Ed, 2002.
09. Smulders K, Hoeven H, Weers-Pothoff I et al - A randomized clinical trial of intermittent subglottic secretion drainage in patients receiving mechanical ventilation. *Chest*, 2002;121:858-862.
10. Gastinne H, Wolff M, Delatour F et al - A controlled trial in intensive care units of selective decontamination of the digestive tract with nonabsorbable antibiotics. The French Study Group on Selective Decontamination of the Digestive Tract. *N Engl J Med*, 1992;326:594-599.
11. Cook D, Guyatt G, Marshall J et al - A comparison of sucralfate and ranitidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation. Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med*, 1998;338:791-797.
12. Center for Disease Control. Guideline for Prevention of Catheter-associated Urinary Tract Infections. <http://www.cdc.gov/ncidod/hip/GUIDE/urittract.htm> acessado em 14/02/2003.
13. Jimenez MF, Marshall JC - Source control in the management of sepsis. *Intensive Care Med*, 2001;27:(Suppl):S49-S62.
14. The Health Care Infection Control Practices Advisory Committee. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Am J Infect Control*, 2002;30:476-489.
15. Darouiche RO, Haad II, Heard SO et al. A comparison of two antimicrobial-impregnated central venous catheters. *Catheter Study Group. N Engl J Med*, 1999;340:1-8.
16. Ad Hoc Writing Group of the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, American Heart Association. Diagnosis and Management of Infective Endocarditis and Its Complications. *Circulation*, 1998;98:2936-2948.
17. Bonow RO, Carabello B, de Leon AC Jr et al - ACC/AHA guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients With Valvular Heart Disease). *J Heart Valve Dis*. 1998;7:672-707.
18. Eggimann P, Pittet D - Infection Control in the ICU. *Chest*, 2001;120:2059-2093.
19. Haley RW, Culver DH, White JW et al - The efficacy of infection surveillance and control programs in preventing nosocomial infections in US hospitals. *Am J Epidemiol*, 1985;121:182-205.

Disfunção de Múltiplos Órgãos

Multiple Organ Dysfunction

Eliézer Silva ¹, Jairo Bittencourt Otero ².

SUMMARY

This document summarizes the main evidences available in the literature on the mechanism of multiple organ dysfunction in sepsis. Besides, this document describes the clinical descriptors of organ dysfunction commonly used in the intensive care units and in clinical trials

Key Words: sepsis, multiple organ dysfunction, pathophysiology.

Foi realizado uma revisão sistemática da literatura, tomando-se primariamente como base de dados a MedLine, no período de junho de 1992 a setembro de 2002, e utilizando-se como descritor principal o termo disfunção de múltiplos órgãos (*multiple organ dysfunction*) e sepse (*sepsis*). Secundariamente, foram recuperadas referências bibliográficas a partir de outras fontes e bases de dados. Sempre que pertinente, todas as referências foram classificadas de acordo com o nível de evidência, seguindo-se os critérios descritos por Sackett.

A causa mais comum de morte em pacientes com sepse é a disfunção de múltiplos órgãos (DMO), caracterizada pela deterioração aguda da função de dois ou mais órgãos. Os órgãos habitualmente envolvidos são pulmões, rins, coração (incluindo o sistema vascular) e fígado. Coagulopatia, a depender da definição, parece ser o denominador comum de todo o processo microvascular que embasa fisiopatologicamente a DMO. Outro órgão comumente envolvido é o sistema nervoso central, designado como *encefalopatia séptica*. No entanto, sua real prevalência é desconhecida, uma vez que pacientes sépticos se encontram, muitas vezes, sedados.

MECANISMOS PROPOSTOS PARA DISFUNÇÃO CELULAR

I – Formação de Energia

O metabolismo celular inadequado, em decorrência de defeitos na produção de energia, parece ser uma das principais causas de disfunção orgânica em pacientes sépticos ¹. Do ponto de vista fisiológico, a adenosina trifosfato (ATP) é a fonte energética para a manutenção do metabolismo celular. A energia liberada a partir da reação de hidrólise da ATP é utilizada como fonte energética para vários processos metabólicos, incluindo transporte ativo, em nível de membrana celular, e síntese/degradação protéica. Na maioria das células, a produção de ATP ocorre, primariamente, na mitocôndria, através do processo denominado fosforilação oxidativa.

O perfeito funcionamento destes aparatos celulares depende da disponibilidade de oxigênio. Sendo assim, o meta-

bolismo energético pode ser interrompido ou pela *menor disponibilidade de oxigênio às células* ou por *alteração intrínseca do funcionamento da mitocôndria (disfunção mitocondrial)*.

II – Diminuição da Disponibilidade de Oxigênio Tecidual

Os seres humanos são organismos aeróbios estritos. Assim, não sobrevivem, exceto por curto período de tempo, à falta de oxigênio. Muito se tem discutido a respeito do papel da diminuição da disponibilidade de oxigênio às células, sem choque documentado, na fisiopatologia da sepse ¹⁻³. Sabe-se, no entanto, que em algumas fases evolutivas do choque séptico é inequívoca a participação da hipóxia tecidual. Abaixo estão os quatro dos principais mecanismos envolvidos na menor disponibilidade de oxigênio em nível tecidual:

a) Hipotensão Arterial e Diminuição do Débito Cardíaco – A hipotensão arterial é o resultado da combinação de **vasodilatação periférica** e da **síndrome de extravasamento vascular (leak capillary syndrome)**⁴. Vale ressaltar que, além da hipovolemia, absoluta ou relativa, que contribui para a diminuição do débito cardíaco, existe uma alteração da função do músculo cardíaco, *per se*, conhecida como depressão miocárdica⁵. Estas alterações hemodinâmicas combinadas induzem a importante diminuição do transporte e da oferta de oxigênio aos tecidos, caracterizando o que se conhece por *hipóxia estagnante*. A descrição clássica de elevado débito cardíaco nos quadros sépticos só ocorre após reposição volêmica, gerando, nestas circunstâncias, um estado de hiperfluxo.

Os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na intensa **vasodilatação periférica** são: a) ativação da óxido nítrico sintetase induzida, b) diminuição da atividade da vasopressina e c) ativação dos canais de K⁺ ATP-sensíveis na membrana celular do músculo liso vascular. A combinação destes processos promove intensa vasoplegia, responsável pela diminuição do poder vasoconstritor das catecolaminas.

O **extravasamento capilar** se dá pela ação de substâncias proteolíticas agindo sobre as pontes celulares que unem as células endoteliais. A intensidade das alterações fisiopatológicas depende da lesão endotelial e do grau de permeabilidade capilar. Essas alterações agravam a hipovolemia observada

1. Supervisor da Unidade de Terapia Intensiva Hospital Albert Einstein

2. Professor de Medicina da Universidade Luterana do Brasil, ex-Presidente da Associação de Medicina Intensiva Brasileira Apresentado na Assembléia do Consenso Brasileiro de Sepse em fevereiro de 2003

Aceito para publicação: 02 de julho de 2004

Endereço para correspondência: Dr. Eliézer Silva - Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Albert Einstein - Avenida Albert Einstein, 627 5º Andar - Morumbi - 05651-901 São Paulo, SP - Fone: (11) 3747-1520 - E-mail: eliezer@einstein.br

em pacientes sépticos.

Depressão miocárdica caracteriza-se como perda parcial da função sistólica e com conseqüente diminuição da fração de ejeção do ventrículo esquerdo, a depressão miocárdica é o resultado de dois mecanismos fisiopatológicos básicos: a) presença de substâncias depressoras na corrente sanguínea, como TNF e IL-1 β e óxido nítrico, o qual, em parte, é secundário à expressão das próprias citocinas; b) miosite com perda de massa miocárdica.

b) **Redistribuição do Fluxo Sangüíneo Tecidual** – a distribuição do fluxo sangüíneo é orientado pela demanda metabólica tecidual. À medida que o oxigênio se libera da hemoglobina, uma substância vasodilatadora (nitrosotiol de baixo peso molecular ou mesmo a ATP extracelular) é liberada da hemácia, a qual age diretamente nas arteríolas modulando a oferta de oxigênio tecidual⁶.

Na sepse, há importantes alterações no tônus vascular e na densidade de capilares abertos proporcional à demanda metabólica. Do ponto de vista de orientação do fluxo, existe uma perda importante da modulação do tônus vascular, restringindo a capacidade das arteríolas em direcionar o fluxo, principalmente por perda da capacidade de vasoconstrição (já descritos os mecanismos que induzem vasodilatação). Este fenômeno explica, em parte, a observação concomitante de áreas de hipo e hiperperfusão tecidual.

c) **Shunt Periférico** – este fenômeno ocorre quando quantidades expressivas de oxigênio que deveriam ser incorporadas à cadeia respiratória não atingem ou não são utilizadas pela mitocôndria. Atualmente, várias técnicas estão disponíveis para se avaliar a microcirculação e a real utilização celular do oxigênio, estas técnicas têm evidenciado distintos gradientes de PO₂ entre a microvasculatura e sangue venoso durante a hemorragia e a endotoxemia, sendo que o maior gradiente é observado na sepse. A principal hipótese gerada a partir destes dados é que o gradiente se forma pelo surgimento ou agravamento do *shunt* tecidual ou microcirculatório presente na sepse.

d) **Trombose difusa na Microcirculação** – a ativação endotelial secundária à exposição destas células na endotoxina e citocinas inflamatórias, acarreta expressão do fator tecidual na membrana tanto de monócitos circulantes quanto em células endoteliais. A ligação deste fator tecidual ao fator VIIa, desencadeia a cascata de coagulação responsável, na sepse, pela formação de trombos na microcirculação e, por conseqüência, diminuição do aporte de oxigênio tecidual e sua disponibilidade em nível tecidual.

III – Disfunção Mitocondrial

Mesmo que a disponibilidade de oxigênio não estivesse comprometida, existem várias evidências na literatura que apontam para disfunção mitocondrial como um dos principais mecanismos fisiopatológicos da disfunção celular e, conseqüentemente, da disfunção orgânica⁷.

Uma fonte potencial de disfunção mitocondrial pode ser a abertura de um poro inespecífico na membrana mitocondrial. Este poro de transição da permeabilidade mitocondrial (MPTP, do inglês *mitochondrial permeability transition pore*) está, habitualmente, fechado. Contudo, sob certas condições, como períodos de isquemia-reperfusão ou exposição celular a toxinas, os MPTP abrem, levando à dissipação do gradien-

te protônico mitocondrial (“despolarização mitocondrial”) e, desta forma, impedindo a síntese de ATP.

Outro mecanismo fisiopatológico proposto é a lesão celular pós-isquemia, que pode levar à disfunção mitocondrial mesmo após a oxigenação tecidual ter sido restabelecida. Este fenômeno, presente desde a instalação do quadro séptico, se repete a cada instabilidade hemodinâmica e seu posterior tratamento. Por exemplo, a respiração celular de túbulos renais submetidos à hipóxia tecidual está inibida durante a reoxigenação, basicamente pela disfunção do complexo enzimático mitocondrial. Depleção de ATP dentro da mitocôndria pode contribuir para o dano irreversível da organela durante episódios de isquemia tecidual e hipóxia celular.

IV – Resposta Inflamatória

Após interação da bactéria (ou outro microrganismo) com a célula do hospedeiro, se inicia uma série de eventos destinados a debelar o processo infeccioso. Ao se considerar uma infecção por Gram-negativos, a resposta inflamatória se inicia após a interação do LPS (endotoxina) com a proteína ligadora do LPS (*LBP*, do inglês *LPS binding protein*). Este complexo, posteriormente, se liga ao receptor de membrana CD14 que, juntamente com as proteínas Toll-like, iniciarão a sinalização intra-celular que culmina, através da mediação do NF κ B, com ativação de genes relacionados à produção de citocinas⁸. Estas moléculas serão as responsáveis por muitos dos sinais e sintomas vistos no paciente séptico, bem como participarão, direta ou indiretamente, na gênese ou na perpetuação das disfunções orgânicas.

Em paralelo e, em parte, também conseqüência da presença de citocinas e outras moléculas inflamatórias na corrente sanguínea, se inicia a *migração neutrofílica* (MN). Tomando como exemplo a lesão pulmonar, a MN é induzida por quimiocinas, a partir da vasculatura dos pulmões para dentro dos alvéolos, envolvendo a ultrapassagem dos neutrófilos através do endotélio, da matriz intersticial e das junções celulares que unem o epitélio alveolar. Assim, os neutrófilos podem danificar o mecanismo de depuração alveolar e, desta forma, preencher os alvéolos com fluidos em condições caracterizadas como inflamação pulmonar ou lesão pulmonar aguda.

Outro processo fisiopatológico partícipe da resposta inflamatória e bastante explorado é a *apoptose* ou “morte celular programada”. Na sepse, a apoptose dos neutrófilos, por exemplo, pode ser desencadeada através de receptores celulares de superfície e pela liberação do citocromo e pela mitocôndria. Esses processos são estreitamente regulados por inibidores de apoptose e caspases. Caspases, por sua vez, possuem ação pró e anti-apoptótica e, portanto, intervenções terapêuticas sobre elas alterariam a resposta inflamatória, o que, do ponto de vista de investigação clínica, é bastante atraente.

Vários estudos têm demonstrado como a resposta inflamatória sistêmica leva à disfunção endotelial, incluindo as alterações na adesividade celular, na coagulação e na regulação do tônus vasomotor. Alguns estudos *in vivo*, têm sugerido que a densidade de capilares perfundidos está alterada na sepse, de tal sorte que algumas unidades microvasculares estão hiperperfundidas, possivelmente levando a *shunt*, enquanto que outras unidades estão hipoperfundidas (ou mesmo sem fluxo) devido à presença de agregados de hemácias e/ou leucócitos.

DISFUNÇÕES ORGÂNICAS

Alterações fisiopatológicas e clínicas das principais disfunções orgânicas observadas nos pacientes sépticos:

Sistema Nervoso Central

A resposta inflamatória sistêmica secundária ao quadro infeccioso parece ser a explicação mais aceita atualmente para os estados de encefalopatia séptica. Clinicamente esta situação pode ser definida pela presença de diminuição do nível de consciência com sinais neurológicos focais, mioclonias ou, até mesmo, convulsões. Outros autores apenas consideram alteração do estado mental caracterizada por anormalidades cognitivas ou comportamentais. Assim, a própria incidência da encefalopatia séptica depende precipuamente da definição utilizada. De forma simplista, todo o paciente séptico que apresente anormalidades súbitas da cognição, passando por estados de agitação ou até coma, sem outra causa aparente, deve ser considerado portador de encefalopatia séptica. No entanto, permanece sem respostas claras se estas alterações no estado mental ou a perda da ligação neuroendócrina entre os órgãos é um processo adaptativo ou patológico. Como será demonstrado *a posteriori*, o índice de coma de Glasgow é utilizado para avaliar a condição neurológica desses pacientes. No entanto, a utilização freqüente de sedação prejudica esta avaliação.

Lesão Pulmonar Aguda com Disfunção Respiratória

A principal característica da lesão pulmonar aguda é o infiltrado neutrofílico e o aumento da permeabilidade alvéolo-capilar. Estes dois fenômenos, secundários à liberação de mediadores inflamatórios, são responsáveis pelo preenchimento alveolar e, por conseguinte, do *shunt* pulmonar, o que, em última análise, leva a grave hipoxemia.

Todo este processo inflamatório induz a alterações alveolares graves, com infiltrado exsudativo, colapso alveolar e diminuição importante da complacência pulmonar. Radiologicamente os pacientes com lesão pulmonar aguda apresentam um infiltrado interstício-alveolar difuso. A tomografia de tórax revela áreas de preenchimento e de colapso alveolar preponderantemente nos segmentos posteriores dos lobos pulmonares (efeito gravitacional).

Clinicamente estes pacientes desenvolvem grave hipoxemia, diminuição da relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ e da complacência pulmonar estática. Freqüentemente estes pacientes são submetidos à ventilação mecânica invasiva, necessitando elevados níveis de PEEP para manter os alvéolos abertos após manobras de recrutamento alveolar⁹.

Insuficiência Renal Aguda e Disfunção Gastrointestinal

Insuficiência renal aguda (IRA) é um evento clínico bastante comum afetando 2% a 5% dos pacientes hospitalizados e até 10% a 30% daqueles internados em unidades de terapia intensiva. Isquemia renal é um dos mais importantes antecedentes identificados em pacientes com IRA, chegando a 50% dos casos. Até recentemente, a necrose foi imputada como a principal causa de morte celular envolvida na IRA. Este conceito teve origem no fato de se atribuir como sinônimas IRA e necrose tubular aguda (NTA). Quando há necrose celular, as células perdem a integridade de suas membranas e

o conteúdo intracelular extravasa. O extravasamento deste material sobre os tecidos adjacentes pode desencadear resposta inflamatória induzida por isquemia-reperfusão, a qual é considerado ser a principal causa de dano tecidual e, por conseguinte, da disfunção orgânica.

As alterações na função de barreira do intestino na doença grave estão provavelmente associadas a múltiplos fatores, incluindo indução da isoforma induzível da óxido nítrico sintetase e superprodução de óxido nítrico, alterações do citoesqueleto e distúrbios na respiração celular e, possivelmente, aumento da apoptose epitelial. Íleo, traduzindo a dificuldade de se manter peristalse propulsiva de forma coordenada, é um fenômeno invariavelmente associado a grandes cirurgias abdominais, ao choque ou à sepse.

Disfunção Cardiovascular

Uma das características que mais está ligada à doença séptica é a hipotensão arterial e a depressão miocárdica, apesar dos elevados valores de débito cardíaco observados no período pós-reposição volêmica.

Como já destacado, os principais fatores que contribuem para as alterações observadas na vasomoção desses pacientes são: a) liberação exacerbada de óxido nítrico, b) deficiência de vasopressina e c) abertura dos canais de potássio.

Depressão miocárdica, freqüentemente mascarada pela diminuição da pós-carga e dos elevados valores de DC (pós-reanimação), pode ser mais bem entendida como resultante de disfunção celular, secundária a vários mediadores, associada à lesão muscular de natureza inflamatória.

Do ponto de vista clínico, a disfunção cardiovascular na sepse e no choque séptico é caracterizada por hipotensão arterial, baixas pressões de enchimento (pressão venosa central e pressão da artéria pulmonar ocluída), baixa resistência vascular sistêmica e aumento da pressão de artéria pulmonar. O débito cardíaco encontra-se elevado após adequada reposição volêmica. O dado que conceitua ou determina a presença de choque séptico é a refratariedade da hipotensão arterial frente à reposição volêmica. Portanto, para manutenção da pressão arterial se faz necessário o uso de drogas vasopressoras. A maioria dos descritores de disfunção orgânica utiliza a combinação de pressão arterial, freqüência cardíaca e uso de drogas vasoativas para caracterizar a gravidade da disfunção cardiovascular.

Coagulopatia e Trombofilia Adquirida

Recentemente os conhecimentos sobre o sistema de coagulação sofreram mudanças, evoluindo do clássico modelo de cascata para um sistema onde a participação celular é fundamental, podendo ser dividido em três etapas: iniciação, amplificação e modulação.

A **iniciação** é realizada próxima ao endotélio, pelo fator tecidual (TF), de origem endotelial, complexado ao fator VII ativado (VIIa). Este processo é limitado ao endotélio, formando pequenas quantidades de trombina (a partir da pró-trombina), insuficientes para levar à coagulação efetiva, porém ativam plaquetas e o complexo protrombinase (fatores Xa e Va).

Protegidos da ação de inibidores da coagulação pela localização na superfície plaquetária, os fatores de coagulação **amplificam** a formação de trombina em larga escala, levando

à formação de fibrina que, por sua vez, exerce *feedback* positivo em sua via.

A **modulação** do sistema é feita por três inibidores. A iniciação é limitada ao endotélio pelo inibidor da via do fator tecidual (TFPI), que inibe o complexo TF:VIIa:IXa. A amplificação é inibida em dois pontos. A formação de trombina é diminuída pela proteína C ativada (aPC) que impede a ação dos fatores Va e VIIIa. Importante ressaltarmos que a proteína C precisa ser ativada pela trombomodulina, uma proteína de membrana endotelial que, por sua vez, é ativada pela trombina. Desta maneira a trombina exerce *feedback* negativo em sua via.

A sepse é uma causa conhecida de coagulação intravascular disseminada (CIVD), a ativação da coagulação pode ser demonstrada na sepse pelos níveis elevados de TF, permitindo a inicialização da coagulação. O sistema de amplificação também está ativado, demonstrado pelos níveis elevados de fragmentos de pró-trombina e do complexo trombina-ATIII, assim como baixos níveis de ATIII, que está sendo consumida. A diminuição de expressão de trombomodulina endotelial diminui a formação de aPC, retirando o *feedback* negativo de trombina e impedindo a atuação de aPC em nível intracelular, como já descrito. A formação excessiva de fibrina não consegue ser contida pelo sistema de fibrinólise, podendo ser causa de lesão orgânica devido à obstrução de microcirculação.

Embora os critérios de CIVD sejam controversos, recentemente foi elaborado pela *Scientific Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH)* a seguinte definição consensual: “CIVD é uma síndrome adquirida caracterizada pela ativação intravascular da coagulação secundária a diferentes causas. Pode-se originar e causar grave dano a microvasculatura, a qual pode ser suficientemente grave a ponto de desencadear disfunção de múltiplos órgãos.

Disfunção Hepática

Assim como outras disfunções orgânicas desencadeadas pelo processo séptico, a disfunção hepática pode ser secundária à interferência direta sobre o funcionamento celular ou hipoperfusão tecidual. Em paralelo, a disfunção hepática e a conseqüente diminuição na depuração de várias substâncias podem acentuar a resposta inflamatória ao retardar a depuração de endotoxina e/ou de citocinas.

O efeito clínico mais conhecido da disfunção hepática é a hiperbilirrubinemia às custas do aumento da bilirrubina dire-

ta. O segundo achado da disfunção hepática, freqüentemente utilizado como indicador da função hepática, é o alargamento do tempo de atividade da protrombina (TP) – também considerado como indicador de CIVD ou disfunção hematológica.

Outra característica da disfunção hepática é sua contribuição à hiperlactatemia. Como se sabe, hiperlactatemia na sepse é multifatorial. Os principais fatores que contribuem para hiperlactatemia são diminuição acentuada da perfusão tecidual, inibição da piruvato desidrogenase e diminuição da depuração do lactato pelas células hepáticas. Embora a disfunção hepática isoladamente não seja responsável pela hiperlactatemia na sepse, pode contribuir para sua manutenção ou pelo atraso de sua normalização.

DESCRITORES CLÍNICOS DE DISFUNÇÃO ORGÂNICA

A introdução do termo, Síndrome da Disfunção de Múltiplos Órgãos (SDMO) reflete um consenso emergente que, disfunção orgânica compreende um espectro variável, desde disfunções menores até falência irreversível da função orgânica. Além do que, a identificação desta síndrome carrega importante aspecto prognóstico. SDMO é a principal causa de morte pacientes internados em unidades de terapia intensiva. A estimativa de sua prevalência varia dependendo da população estudada e dos critérios utilizados para definir a síndrome. Nos Estados Unidos, a prevalência da SDMO é de 15% levando-se em conta todas as admissões na UTI, e é responsável por até 80% das mortes dentro da UTI, e resulta num custo de mais de 100.000 dólares por paciente ou 500.000 dólares por sobrevivente.

Uma das grandes discussões a cerca do tema gira em torno da definição ou dos melhores descritores de cada disfunção orgânica. Não é objetivo deste capítulo avaliar, separadamente, cada descritor. Nós apresentaremos dois sistemas atuais, recentemente validados, como exemplos destes sistemas.

O primeiro, descrito por Le Gall e col.¹⁰, que envolve a análise de seis sistemas/órgãos – sistema nervoso central, respiratório, cardiovascular, renal, hematológico e hepático (Tabela 1). Este sistema permite montar um escore de gravidade, especialmente utilizado no dia de admissão.

O segundo, descrito por Vincent e col.¹¹, utiliza um sistema simplificado, sem conotação prognóstica, mas que possibilita a monitoração dos sistemas orgânicos diariamente, durante a evolução da doença crítica. Uma característica peculiar deste sistema é que considera a utilização de drogas vasoativas na normalização das variáveis cardiovascula-

Tabela 1 – Pontos de Corte para os Intervalos de Níveis de Gravidade para cada uma das Variáveis¹⁸

Variáveis	Nível de Gravidade				
	0	1	2	3	4
Escala de coma de Glasgow	14-15	9-13	6-8	4-5	3
PaO ₂ /FIO ₂ , sob VM ou CPAP, mmHg (kPa)	Sem VM	≥ 250 (≥ 33,2)	150-249 (19,9-33,1)	50-149 (6,6-19,8)	< 50 (< 6,6)
Freqüência cardíaca, bat/min	30-139	140-159	≥ 160	< 30	-
Pressão arterial sistólica, mmHg	90-239	240-269 ou 70-89	≥ 270 ou 40-69	< 40	-
Uréia, mmol/l (g/L)	< 6 (< 0,36)	6-9,9 (0,36-0,59)	10-19,9 (0,60-1,19)	≥ 20 (≥ 1,2)	-
Creatinina, µmol/l (mg/dl)	< 106 (< 1,2)	160-141 (1,2-1,6)	> 141 (> 1,6)	-	-
Diurese, l/dia	0,75-9,99	05,-0,74 ou ≥ 10	< 0,5	-	-
Leucócitos, x 10 ⁹ /L	2,5-49,9	1,0-2,4 ou ≥ 50	< 1,0	-	-
Bilirrubinas, µmol/L (mg/dl)	< 34,2 (< 0,6)	34,2-68,3 (0,6-4,0)	≥ 68,4 (> 4,0)	-	-
Plaquetas, x 10 ⁹ /L	≥ 50	< 50	-	-	-
Tempo de protrombina, %	≥ 25%	< 25%	-	-	-

Tabela 2 – Escore SOFA

	1	2	3	4
Respiração PaO ₂ /FiO ₂ , mmHg	< 400	< 300	< 200	< 100
			Com suporte respiratório	
Coagulação Plaquetas x 10 ³ /mm ³	< 150	< 100	< 50	< 20
Fígado Bilirrubina mg/dl (μmol/L)	1,2 – 1,9 (20 – 32)	2,0 – 5,9 (33 – 101)	6,0 – 11,9 (102 – 204)	> 12,0 (> 204)
Cardiovascular Hipotensão arterial	PAM < 70 mmHg	Dopamina ≥ 5 ou dobutamina (qualquer dose)*	Dopamina > 5 ou adrenalina ≥ 0,1 ou nora ≥ 0,1	Dopamina > 15 ou adrenalina > 0,1 ou nora > 0,1
Sistema nervoso central Escala de coma de Glasgow	13 – 14	10 – 12	6 – 9	< 6
Renal Creatinina, mg/dl (μmol/L) ou diurese	1,2 – 1,9 (110 – 170)	2,0 – 3,4 (171 – 299)	3,5 – 4,9 (300 – 440) ou < 500 ml/dia	> 5,0 (> 440) ou < 200 ml/dia

*Agentes adrenérgicos administrados por, no mínimo, 1 hora (em μg/kg/min)

res, traduzindo melhor a situação do paciente (Tabela 2). Os autores destacam que os valores atribuídos a cada disfunção não devem ser somados.

Independente do sistema utilizado, a avaliação diária e cuidadosa das disfunções orgânicas, procurando adequadamente identificá-las e corretamente corrigir as anormalidades homeostáticas, pode alterar, sobremaneira, a morbimortalidade destes pacientes.

RECOMENDAÇÕES

- Os mecanismos propostos para disfunção celular são: diminuição da disponibilidade de oxigênio tecidual e resposta inflamatória exacerbada. A disfunção mitocondrial pode ser secundária tanto a fenômenos relacionados a deprivação de oxigênio quanto ao processo inflamatório não controlado.

- Metabolismo celular inadequado, em decorrência de defeitos na produção de energia, parece ser uma das principais causas de disfunção orgânica em pacientes sépticos.

- O perfeito funcionamento dos aparatos celulares depende da disponibilidade de oxigênio. Sendo assim, o metabolismo energético pode ser interrompido ou pela *menor disponibilidade de oxigênio às células* ou por *alteração intrínseca do funcionamento da mitocôndria (disfunção mitocondrial)*.

- Os quatro dos principais mecanismos envolvidos na menor disponibilidade de oxigênio em nível tecidual são: hipotensão arterial e diminuição do débito cardíaco, redistribuição do fluxo sanguíneo tecidual, *shunt* periférico e trombose difusa da microcirculação.

- A hipotensão arterial é o resultado da combinação de **vasodilatação periférica** e da **síndrome de extravasamento vascular**. Vale ressaltar que além da hipovolemia, absoluta ou relativa, que contribui para diminuição do débito cardíaco, existe uma alteração da função do músculo cardíaco, conhecida como **depressão miocárdica**.

- A resposta inflamatória sistêmica leva à disfunção endotelial, incluindo as alterações na adesividade celular, na coagulação e na regulação do tônus vasomotor, podendo de-

sencadear disfunções orgânicas.

- A avaliação diária e cuidadosa das disfunções orgânicas, procurando adequadamente identificá-las e corretamente corrigir as anormalidades homeostáticas, pode alterar a morbimortalidade destes pacientes.

RESUMO

Este documento sintetiza as principais evidências científicas disponíveis na literatura médica sobre os mecanismos relacionados à disfunção de múltiplos órgãos na sepse, bem como descreve os principais indicadores clínicos da DMO habitualmente utilizados em unidades de terapia intensiva e em estudos clínicos.

Unitermos: sepse; disfunção de múltiplos órgãos; fisiopatologia.

REFERÊNCIAS

- Hotchkiss RS, Karl IE - Reevaluation of the role of cellular hypoxia and bioenergetic failure in sepsis. *JAMA*, 1992;267:1503-1510.
- Marik PE, Varon J - The hemodynamic derangements in sepsis: implications for treatment strategies. *Chest*, 1998;114:854-860.
- Anning PB, Sair M, Winlove CP et al - Abnormal tissue oxygenation and cardiovascular changes in endotoxemia. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999;159:1710-1715.
- Landry DW, Oliver JA - The pathogenesis of vasodilatory shock. *N Engl J Med*, 2001;345:588-595.
- Krishnagopalan S, Kumar A, Parrillo JE et al - Myocardial dysfunction in the patient with sepsis. *Curr Opin Crit Care*, 2002;8:376-388.
- De Backer D, Creteur J, Preiser JC et al - Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002;166:98-104.
- Fink MP, Evans TW - Mechanisms of organ dysfunction in critical illness: report from a Round Table Conference held in Brussels. *Intensive Care Med*, 2002;28:369-375.
- Cohen J - The immunopathogenesis of sepsis. *Nature*, 2002;420:885-891.
- Barbas CSV, Amato MBP, Carvalho CRR - Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo. In: Silva E, Friedman G - Sepse. Atheneu 1999;133-170.
- Le Gall JR, Klar J, Lemeshow S et al - The Logistic Organ Dysfunction system. A new way to assess organ dysfunction in the intensive care unit. ICU Scoring Group. *JAMA*, 1996;276:802-810.
- Vincent JL, Moreno R, Takala J 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;22:707-710.

Distúrbios de Coagulação

Coagulation Disorders

Flávia R. Machado¹, Eliézer Silva², Werther Brunow de Carvalho³.

SUMMARY

This document presents a concise review about sepsis-induced coagulation disturbances, as well as the clinical trials which have used anti-thrombin, activated protein C and tissue factor pathway inhibitor as potential therapeutic agents for septic patients.

Key Words: coagulation, sepsis, organ dysfunction, anti-thrombin, activated protein C, tissue factor

A coagulopatia é responsável, em grande parte, pela disfunção de múltiplos órgãos observada em pacientes com sepse, no entanto, só recentemente a relação entre o processo inflamatório sistêmico, a coagulopatia com microtrombose difusa e a hipóxia tecidual, acarretando disfunção orgânica, tem sido claramente demonstrada.

MÉTODO

Utilizou-se a base de dados MedLine, envolvendo os anos de 1990 até 2002. As principais palavras-chave utilizadas foram: sepse, coagulopatia, anti-trombina, fator tecidual, proteína C ativada, diagnóstico, terapêutica e *clinical trials*.

FISIOPATOLOGIA DOS DISTÚRBIOS DA COAGULAÇÃO

Cada fenômeno trombótico desencadeado no organismo é acompanhado pela geração de substâncias anticoagulantes e fibrinolíticas. Lesão endotelial (incluindo endotoxina), estimula a produção do *fator tecidual*. O complexo é capaz de gerar uma segunda molécula crucial na fisiologia da coagulação, a *trombina*. A trombina, por sua vez, atua na transformação do fibrinogênio em fibrina, a qual é um dos principais componentes do coágulo. Além disso, liga-se à trombomodulina, que é expressa na superfície das células endoteliais, no processo de ativação da proteína C. Três importantes vias controlam a cascata da coagulação: antitrombina (AT), proteína C ativada/proteína S e inibidor da via do fator tecidual.

A antitrombina, produzida no fígado, é um dos mais potentes inibidores da cascata da coagulação. Ela exerce seu papel como anticoagulante através da inibição da trombina e dos fatores XIIa, XIa, IXa, Xa, plasmina e calicreína. Além disso, pode bloquear o complexo VIIa-FT. Além de inibir a trombina, liga-se a glicosaminoglicanos específicos (na ausência de heparina) na superfície das células endoteliais, induzindo a síntese de prostaciclina. Esta, por sua vez, inibe a

agregação plaquetária, a expressão de moléculas de adesão e a ligação de neutrófilos às células endoteliais e atenua a liberação de IL-6, IL-8 e TNF a partir das células endoteliais (atividade antiinflamatória).

O inibidor da via do fator tecidual bloqueia a ação do complexo fator VIIa-FT ao se ligar com o fator Xa, impedindo o desencadeamento da cascata da coagulação em sua fase inicial. A principal fonte do inibidor da via do fator tecidual são as células endoteliais.

Outra molécula importante no controle da cascata de coagulação é a proteína C. Esta molécula, quando ativada, exerce seu papel como anticoagulante ao inativar os fatores Va e VIIIa, bloqueando a geração de trombina. Como destacado, a própria trombina, ao se ligar a trombomodulina, ativa a proteína C, funcionando como uma “alça” de controle da própria geração de trombina. Além desta ação anticoagulante, a proteína C ativada é capaz de bloquear a ação do PAI-1 (inibidor do ativador do plasminogênio-1)¹ e do TAFI (inibidor da fibrinólise dependente de trombina)², diminuindo o efeito supressivo destes compostos sobre a fibrinólise. Portanto, a proteína C ativada apresenta um papel pró-fibrinolítico. Por fim, a proteína C ativada é capaz de reduzir a resposta inflamatória por vários mecanismos. Além da inibição direta da trombina, bloqueando a ação inflamatória dessa molécula, este complexo transloca-se até o núcleo e apresenta múltiplos efeitos: a) diminuindo a geração de trombina; b) diminuindo a geração de citocinas inflamatórias (bloqueando a ação intracelular do NF- κ B)^{3,4}; c) impedindo a ligação do LPS ao seu receptor de membrana o CD14⁵; d) diminuindo a expressão do fator tecidual; e) reduzindo a expressão de moléculas de adesão³; f) reduzido a transcrição de genes pró-apoptóticos e aumentado a de genes anti-apoptóticos³.

O plasminogênio é uma proteína inativa, circulante no plasma, que se liga à fibrina à medida que o coágulo está sendo formado. O plasminogênio é convertido a plasmina no momento da formação deste complexo com a fibrina, iniciando a fibrinólise. Os compostos que controlam a fibrinólise são

1. Professora Adjunta e Chefe Clínica do Setor de Terapia Intensiva da Disciplina de Anestesiologia, Dor e Terapia Intensiva da Universidade Federal de São Paulo

2. Doutor em Medicina pela Universidade Federal de São Paulo; Supervisor do Centro de Terapia Intensiva do Hospital Israelita Albert Einstein; Professor da Pós-Graduação da Universidade Federal de São Paulo

3. Professor Adjunto Livre-Docente do Departamento de Pediatria – UNIFESP – EPM e Chefe das Unidades de Terapia Intensiva dos Hospitais São Paulo e Santa Catarina

Apresentado na Assembléia do Consenso Brasileiro de Sepse em fevereiro de 2003 - Aceito para publicação em 04 de outubro de 2004

Endereço para correspondência: R. Napoleão de Barros 715 4º andar - Secretaria da Disciplina de Anestesiologia, Dor e Terapia Intensiva - CEP – 04024-900, São Paulo, SP

os já citados PAI, especialmente o PAI-1 e o TAFI.

Inúmeros mecanismos fisiopatológicos interligam coagulação e a resposta inflamatória. Vários estudos têm demonstrado que a inflamação sistêmica é acompanhada por ativação do sistema de coagulação^{6,7}. A IL-6 parece ser a grande responsável pelo aumento na expressão de FT, assim como o TNF. Citocinas inflamatórias inibem a síntese de trombosmodulina, que é essencial para a ativação da proteína C⁸, potencializando assim a ação pró-coagulante destas citocinas.

Outro aspecto a ser destacado é a participação da ativação do sistema de coagulação na resposta inflamatória. Boa parte deste papel é desempenhada pela trombina⁹, que pode estimular a produção de citocinas inflamatórias, promover a expressão de P-selectina pelas células endoteliais – causando adesão de neutrófilos e monócitos – e de fator ativador plaquetário (PAF).

Durante um episódio séptico a cascata da proteína C pode estar comprometida em quase todos os seus passos. Os níveis plasmáticos de proteína C estão reduzidos por múltiplas razões. O consumo de proteína C está aumentado pela ativação da cascata, a síntese hepática está reduzida pelo desvio de função para produção de proteínas de fase aguda e ocorre extravasamento para o interstício devido à permeabilidade capilar aumentada.

Além disso, a presença de citocinas inflamatórias, principalmente TNF- α e IL-1, faz com que haja redução da expressão de trombosmodulina e EPCR, comprometendo os mecanismos de ativação^{10,11}.

A trombose da microcirculação decorrente desses fenômenos caracteriza um estado de coagulação intravascular disseminada. Essa síndrome está presente na maioria dos pacientes com sepse grave, manifestando-se geralmente como disfunção orgânica e não como sangramento.

Embora os critérios de coagulação intravascular disseminada sejam controversos, recentemente foi elaborado pela *Scientific Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH)* a seguinte definição consensual: “CIVD é uma síndrome adquirida caracterizada pela ativação intravascular da coagulação secundária a diferentes causas. Pode-se originar de lesões a microvasculatura bem como causar dano à mesma, o qual pode ser suficientemente grave ao ponto de desencadear disfunção de múltiplos órgãos”. Este mesmo subcomitê criou um algoritmo para se diferenciar os quadros clássicos, multisintomático de CIVD (overt DIC) daqueles menos claros, com poucas manifestações clínico-laboratoriais (non overt DIC), como pode ser visto nos algoritmos abaixo.

ALGORITMO PARA O DIAGNÓSTICO DE CIVD CLÁSSICA (OVERT DIC)

1. Avaliação do risco: o paciente apresenta uma doença de base que sabidamente está associada à CIVD clássica?

Se a resposta for positiva, prossiga neste algoritmo; caso contrário, abandone-o;

2. Coagulograma (contagem de plaquetas, tempo de protrombina (TP), fibrinogênio, monômeros solúveis de fibrina ou produtos da degradação de fibrina)

3. Escore global para os testes da coagulação

- contagem de plaquetas (> 100 = 0; < 100 = 1; < 50 = 2)

- indicadores relacionados com elevação da formação de fibrina (por ex., produtos da degradação de fibrina (sem elevação: 0; elevação moderada: 2; elevação acentuada: 3)

- tempo de protrombina prolongado

(< 3 seg. = 0; > 3 seg. mas < 6 seg. = 1; > 6 seg. = 2)

- nível de fibrinogênio

(> 1 g/l = 0; < 1 gram/l = 1)

4. Cálculo do escore

5. Se ≥ 5 : compatível com CIVD clássica; repetir o escore diariamente

Se < 5: sugestivo (não afirmativo) de CIVD não clássica; repetir o escore em 1-2 dias.

SISTEMA DE ESCORE PARA CIVD NÃO CLÁSSICA (NON OVERT DIC)

1. Avaliação de risco: o paciente possui alguma doença de base sabidamente associada a CIVD?

sim = 2; não = 0

2. Critérios maiores

Quadro 1

3. Critérios específicos

Antitrombina	normal = -1 ⊖	baixo = 1 ⊖
Proteína C	normal = -1 ⊖	baixo = 1 ⊖
TAT-complexos	normal = -1 ⊖	alto = 1 ⊖
.....	normal = -1 ⊖	anormal = 1 ⊖

4. Cálculo do escore

Este sistema de escore é útil não somente para realizar o diagnóstico de CIVD clássica ou não-clássica, bem como,

Quadro 1

Plaquetas >	100 x 10 ⁹ /l = 0 ⊖	< 100 x 10 ⁹ /l = 1 ⊖	+	elevando = -1 ⊖	estável = 0 ⊖	caindo = 1 ⊖
TP < 3 sec ⊖	> 3 sec ⊖	caindo = -1 +	estável = 0 ⊖	elevando = alargamento ⊖		
Fibrina solúvel ou PDF	normal ⊖	elevada ⊖	caindo = -1 +	estável = 0 ⊖	elevando = 1 ⊖	

para monitorizar a gravidade e a evolução da coagulopatia na sepse. Outra utilidade deste sistema é permitir maior homogeneização dos parâmetros que definem a presença ou não da coagulopatia intravascular.

INTERVENÇÕES TERAPÊUTICAS

Uma forma de se verificar a relação entre sepse, coagulopatia e disfunção de órgãos é a constatação que há diminuição de anticoagulantes endógenos e elevação de substâncias antifibrinolíticas, inclusive com implicações prognósticas. Fourrier e col. demonstraram que em pacientes com choque séptico há diminuição importante de antitrombina e proteína C naqueles que evoluem para óbito em relação aos sobreviventes¹².

Essa associação entre os componentes da cascata de coagulação e o prognóstico de pacientes com sepse que evoluem para disfunção orgânica motivou estudos envolvendo antitrombina, proteína C ativada e inibidor da via fator tecidual.

UTILIZAÇÃO DE PROTEÍNA C

A meia vida da proteína C ativada no organismo é curta, o que inviabiliza sua utilização a partir de plasma de doadores. O desenvolvimento de uma molécula por meio de engenharia genética, na forma já ativada, permitiu sua avaliação clínica. A molécula de proteína C ativada recombinante humana, denominada drotrecogina alfa ativada, foi utilizada em estudo clínico de fase III, recentemente concluído e publicado, onde se avaliou sua infusão em pacientes com sepse grave e choque séptico¹³. O mesmo foi interrompido precocemente uma vez que, pela primeira vez, houve redução significativa da taxa de mortalidade. Este é o primeiro estudo com impacto favorável na terapêutica da sepse envolvendo os mecanismos fisiopatológicos ligados à resposta inflamatória/ microtrombose.

O principal efeito colateral observado foi a ocorrência de sangramentos graves em 3,5% dos pacientes no grupo tratamento versus 2% no grupo placebo ($p = 0,06$). A ocorrência de sangramento parece estar relacionada com a presença de coagulopatia grave, plaquetopenia e com a realização de procedimentos durante a administração da medicação. O uso concomitante de heparina não esteve relacionado ao aumento do risco de sangramento.

UTILIZAÇÃO DE ANTITROMBINA

A antitrombina (AT) é utilizada, na Europa, em pacientes com CIVD desde a década de 1980. Muitos estudos já demonstraram benefícios com relação à reversão da disfunção orgânica e parâmetros laboratoriais da coagulação. Em pacientes com choque séptico, Fourrier e col. 1993, demonstraram a redução significativa dos níveis plasmáticos de monômeros de fibrina após dois dias da administração de AT em comparação com a utilização de placebo¹⁴. Também houve redução da mortalidade, embora não significativa. Eles também mostraram melhora significativa das disfunções orgânicas, bem como redução dos níveis plasmáticos de IL-6 e de moléculas de adesão no grupo da droga¹⁵.

Esses resultados favoráveis ensejaram um estudo clínico de fase III, com o objetivo primário de avaliar a redução de mortalidade em pacientes com sepse grave¹⁶. Um total de

2314 pacientes adultos com sepse grave foi incluído, divididos igualmente entre os grupos placebo e tratamento. Era necessária a presença de seis critérios de inclusão, sendo três deles obrigatórios: evidência de infecção, alteração na contagem de leucócitos e na temperatura. Os demais referiam-se basicamente a critérios de resposta inflamatória sistêmica e de disfunção orgânica. Os pacientes alocados para o grupo da droga recebiam, durante 96 horas, um total de 30.000 U, por via venosa, de antitrombina. A mortalidade global, no 28º dia, foi de 38,9% no grupo AT versus 38,7% no grupo placebo ($p = 0,94$). Quando se estratificou a amostra pela gravidade, determinada pelo índice SAPS II, o subgrupo de pacientes considerados de alto risco (mortalidade prevista pelo SAPS II entre 30% a 60%) mostrou tendência a redução de mortalidade em 90 dias ($p = 0,07$).

INIBIDOR DA VIA DO FATOR TECIDUAL

O inibidor da via do fator tecidual recombinante foi avaliado em estudo de fase II em 210 pacientes com sepse grave, onde se mostrou uma redução de 20% na mortalidade (não significativa), com melhora de disfunção orgânica ($p = 0,053$)¹⁷. O estudo fase III, recentemente publicado, avaliou a eficácia da infusão venosa da droga em 1754 pacientes com sepse grave. Não houve diferença significativa na mortalidade entre os grupos placebo e tratamento¹⁸.

ANÁLISE COMPARATIVA ENTRE OS ESTUDOS

Muitas razões possíveis foram apontadas na tentativa de justificar porque a infusão de proteína C ativada diminuiu a mortalidade de pacientes com sepse grave e a antitrombina e, mais recentemente, o TFPI não. Diferenças nos mecanismos de ação das moléculas ou no desenho do estudo poderiam ser responsáveis por esse resultado.

Com relação ao mecanismo de ação, sabe-se que todas têm atividade anticoagulante, embora por vias diferentes. A ação anticoagulante da APC ocorre prioritariamente na microcirculação, como pode ser observado em pacientes com deficiência congênita que desenvolvem púrpura fulminans (doença microangiopática). Entretanto, os portadores de deficiência de AT apresentam doença macroangiopática, isto é, trombose venosa ou arterial de grandes vasos, sugerindo que seria esse o principal local de atuação da molécula. A ação do TFPI se dá num momento inicial da cascata da coagulação. A presença de múltiplos sistemas de retroalimentação positiva poderia manter essa cascata ativada, apesar da administração de TFPI.

Parece relevante a diferença no tocante a ação antiinflamatória, pelo menos com base nos conhecimentos atuais. Entre outras ações, a APC modula a resposta inflamatória pela inibição da produção de NFκB e da apoptose. Essa forma de atuação não foi claramente demonstrada em relação à AT ou ao TFPI. Dado importante seria também a atividade pró-fibrinolítica desempenhada pela APC, não compartilhada pela AT ou pelo TFPI.

Outra possível explicação origina-se da interação existente entre a heparina e a antitrombina. O papel aditivo da heparina e AT sobre o risco de sangramento e o efeito da heparina inibindo a ligação da AT com seu receptor de membrana,

bloqueando sua ação antiinflamatória, podem ter sido capitais na falta de eficácia da AT. Essa interação não ocorreu no estudo da proteína C.

RECOMENDAÇÕES

A avaliação laboratorial e o diagnóstico de CIVD não são necessárias para a indicação de terapia com proteína C ativada, mas podem ser necessários para a utilização de antitrombina em pacientes com sepse grave.

Nível de evidência: II

Grau de recomendação: C

No estudo PROWESS, para reposição de proteína C ativada, 99% dos pacientes tinham evidência de coagulopatia, embora os critérios descritos não tenham sido utilizados. Essa população havia sido selecionada por critérios clínicos, o que sugere que o diagnóstico laboratorial não seja necessário para a indicação da reposição. Além disso, nesse estudo, mesmo os pacientes com níveis normais de proteína C tiveram benefício com a administração da medicação.

Entretanto, alguns dos estudos de fase II de reposição de AT, guiaram a dose a ser utilizada pelos níveis plasmáticos de atividade da mesma, objetivando alcançar um nível de atividade pré-definido.

Assim, para a utilização de drotrecogina alfa ativada fica claro que não existe a necessidade do diagnóstico laboratorial de CIVD, nem da dosagem do nível de proteína C, o mesmo não pode ser dito com relação a antitrombina. As recomendações sobre a utilização ou não dessas drogas estão a seguir.

A Utilização de Antitrombina não está Indicada em Pacientes com Sepse Grave.

Nível de evidência: I

Grau de recomendação: B

O estudo Kybersept não demonstrou redução significativa da mortalidade com a reposição com AT, além de mostrar aumento do risco de sangramento. Com base nesse estudo, o uso de AT nesses pacientes não pode ser recomendado.

Em pacientes que não utilizam heparina, a utilização de antitrombina no tratamento da sepse grave é uma questão ainda não resolvida.

Nível de evidência: III

Grau de recomendação: D

No estudo Kybersept, o subgrupo de pacientes com sepse grave que não utilizaram heparina teve sua mortalidade significativamente reduzida. Entretanto, como trata-se de análise de subgrupo, embora definido previamente, os dados quanto ao balanceamento entre o grupo placebo e droga não foram fornecidos. Assim, até que novos estudos sejam feitos e comprovem a eficácia da medicação nessa população específica, a questão permanece não resolvida.

A utilização de inibidor da via do fator tecidual em pacientes com sepse grave não está indicada.

Nível de evidência: I

Grau de recomendação: B

O estudo de fase III mostrou que não houve redução de mortalidade.

A utilização de concentrado de proteína C em pacientes com sepse grave não está indicada.

Nível de evidência: IV

Grau de recomendação: E

Não existem estudos duplos cegos, randomizados, placebo-controlados que mostrem que a utilização de concentrado de proteína C reduza a mortalidade de pacientes com sepse grave. Os casos já publicados mostraram efeitos benéficos, como redução da necessidade de amputação e de disfunção orgânica, em comparação com valores históricos. Assim, não existem dados para indicar ou contra-indicar o seu uso.

A utilização de drotrecogina alfa ativada está indicada em pacientes com sepse grave com alto risco de morte.

Nível de evidência: I

Grau de recomendação: B

O estudo PROWESS demonstrou redução significativa da mortalidade em pacientes que apresentavam, pelo menos, uma disfunção orgânica com instalação em menos de 48 horas. Assim a medicação está indicada nessa categoria de pacientes, na dose de 24 µg/kg/hora em infusão contínua durante 96 horas.

O paciente "ideal" para ser tratado com drotrecogina alfa ativada deve preencher esses requisitos mínimos:

1. diagnóstico acurado de um quadro infeccioso de base;
2. no mínimo 3 sinais de resposta inflamatória sistêmica secundários à infecção;
3. presença de duas ou mais disfunções orgânicas secundária à infecção.

A dosagem dos níveis plasmáticos de proteína C não é necessária para indicar a administração de drotrecogina alfa ativada.

Nível de evidência: I

Grau de recomendação: B

No estudo PROWESS, tanto os pacientes com níveis plasmáticos reduzidos quanto aqueles com níveis normais se beneficiaram da infusão da medicação.

A utilização do índice APACHE II como critério para indicar a administração de drotrecogina alfa ativada em pacientes com sepse grave ainda é uma questão não resolvida.

Nível de evidência: III

Grau de recomendação: D

No estudo PROWESS, no subgrupo de pacientes com APACHE II menor que 25, a mortalidade do grupo placebo foi menor que no grupo da droga, embora sem significância estatística. Isso sugere que pacientes menos graves podem não se beneficiar do uso da medicação, ao mesmo tempo em que estão expostos a um risco aumentado de sangramento. Como o estudo foi interrompido precocemente, o número de indivíduos analisados nesse subgrupo foi pequeno o que dificulta conclusões definitivas a respeito. Além disso, embora esse raciocínio seja válido do ponto de vista de análise de grupo, não existem dados que sugiram que o APACHE II possa ser usado individualmente para previsão de risco de óbito. Também não se trata de um índice adequado para mensuração de disfunção orgânica.

Está atualmente em curso um estudo duplo-cego, randomizado, placebo-controlado para avaliação do impacto na

mortalidade do uso de drotrecogina alfa ativada em pacientes com sepse grave e APACHE II menor que 25. Os resultados desse estudo vão contribuir para elucidar a primeira dessas questões. Entretanto, o problema da utilização de forma individual desse índice não poderá ser respondido.

A drotrecogina alfa ativada está contra-indicada em pacientes com risco aumentado de sangramento.

Nível de evidência: I

Grau de recomendação: B

Alguns dos critérios de exclusão do estudo PROWESS visavam a segurança dos pacientes. Como já observado, houve um aumento do risco de sangramento associado ao uso da medicação, incluindo casos fatais de hemorragia no sistema nervoso central, principalmente em pacientes com plaquetopenia grave (menor que 50.000 células/mm³). Esse aumento de risco se confirmou em estudos posteriores, com 2,5% e 5,3% de sangramentos considerados graves, respectivamente durante a infusão e nos 28 dias após o uso, incluindo SNC (0,5% e 1,1%, respectivamente) (dados ainda não publicados). O risco de sangramento parece estar associado à realização de procedimentos durante a infusão da droga. Dessa forma, é de fundamental importância observar atentamente as regras no tocante a procedimentos nesses pacientes, com interrupção da infusão duas horas antes e reinício em tempo variável de acordo com o tipo de procedimento (desde imediato para pequenas intervenções até 12 horas após cirurgias de grande porte).

Com base nisso, fatores que aumentem o risco de sangramento devem ser evitados, havendo algumas contra-indicações absolutas para o uso da medicação, citadas a seguir.

- Presença de sangramento ativo
- Cirurgia de grande porte há menos de 12 horas ou trauma recente
- Acidente vascular encefálico hemorrágico nos últimos três meses
- Cirurgia intracraniana ou intraespinhal nos últimos dois meses, TCE grave, massas intracranianas ou presença de cateter peridural.
- Contagem de plaquetas abaixo de 30.000 células/mm³

A utilização de parâmetros laboratoriais (dosagem de plaquetas e INR) para nortear a interrupção precoce da infusão de drotrecogina alfa ativada é ainda uma questão não resolvida.

Nível de evidência: II

Grau de recomendação: C

No estudo PROWESS, recomendava-se a interrupção da infusão caso a contagem de plaquetas diminuíssem a níveis inferiores a 30.000 células/mm³, o tempo de tromboplastina parcial maior que 120 segundos e o tempo de protrombina aumentado com INR acima de 3.0. Não houve associação clara entre as alterações do coagulograma e o risco de sangramento, mas a presença de plaquetopenia grave parece predispor a sangramento em sistema nervoso central. Também o tempo de protrombina muito alargado pode estar relacionado ao aumento da incidência de sangramento. Com relação ao TTPA, sua mensuração fica alterada na presença de drotrecogina, o que torna o exame inadequado.

Com base nesses resultados, sugere-se que sejam feitos diariamente os dois primeiros exames, interrompendo-se a infusão de drotrecogina caso a contagem de plaquetas diminua

abaixo do limite já citado. A transfusão de plaquetas para manter os níveis acima desse limite não parece ser segura, visto não ter diminuído as probabilidades de sangramento no sistema nervoso central. Isso provavelmente se deve ao fato da plaquetopenia ser, na realidade, um indicador da gravidade do distúrbio de coagulação. Além disso, a meia vida das plaquetas transfundidas está muito diminuída nesses pacientes.

RESUMO

Este documento apresenta uma síntese dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos na coagulopatia da sepse, bem como os ensaios clínicos envolvendo substâncias anti-coagulantes, incluindo antitrombina, proteína C ativada e inibidor da via do fator tecidual.

Unitermos: coagulação, sepse, disfunção de órgãos, antitrombina, proteína C ativada, fator tissular.

REFERÊNCIAS

01. Krishnamurti C, Young GD, Barr CF et al – Enhancement of tissue plasminogen activator-induced fibrinolysis by activated protein C in endotoxin-treated rabbits. *J Lab Clin Med*, 1991;118:523-530.
02. Bajzar L, Nesheim ME, Tracy PB – The profibrinolytic effect of activated protein C in clots formed from plasma is TAFI-dependent. *Blood*, 1996;88:2093-2100.
03. Joyce DE, Gelbert L, Ciaccia A et al – Gene expression profile of antithrombotic protein C defines new mechanisms modulating inflammation and apoptosis. *J Biol Chem*, 2001;276:11199-11203.
04. White B, Schmidt M, Murphy C et al – Activated protein C inhibits lipopolysaccharide-induced nuclear translocation of nuclear factor KappaB (NF-KappaB) and tumour necrosis factor alpha (TNF-alpha) production in the THP-1 monocytic cell line. *Br J Haematol*, 2000;110:130-134.
05. Grinnell BW, Joyce D – Recombinant human activated protein C: a system modulator of vascular function for treatment of severe sepsis. *Crit Care Med*, 2001;29(Suppl7):S53-S60.
06. Vervloet MG, Thijs LG, Hack CE – Derangement's of coagulation and fibrinolysis in critically ill patients with sepsis and septic shock. *Semin Thromb Hemost*, 1998;24:33-44.
07. Lorente JA, Garcia-Frade L, Landin L et al – Time course of hemostatic abnormalities in sepsis and its relation to outcome. *Chest*, 1993;103:1536-1542.
08. Levi M, van der Poll T, ten Cate H et al – The cytokine-mediated imbalance between coagulant and anticoagulant mechanisms in sepsis and endotoxaemia. *Eur J Clin Invest*, 1997;27:3-9.
09. Esmon C – The normal role of Activated Protein C in maintaining homeostasis and its relevance to critical illness. *Crit Care*, 2001;5:S7-S12.
10. Fukudome K, Esmon CT – Identification, cloning and regulation of a novel endothelial cell protein C/activated protein C receptor. *J Biol Chem*, 1994;269:26486-26491.
11. Conway EM, Rosenberg RD – Tumor necrosis factor suppresses transcription of the thrombomodulin gene in endothelial cells. *Mol Cell Biol*, 1988;8:5588-5592.
12. Fourrier F, Chopin C, Goudemand J et al – Septic shock, multiple organ failure, and disseminated intravascular coagulation. Compared patterns of antithrombin III, protein C, and protein S deficiencies. *Chest*, 1992;101:816-823.
13. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF et al – Recombinant human protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) study group. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med*, 2001;344:699-709.
14. Fourrier F, Chopin C, Huart JJ et al – Double-blind, placebo-controlled trial of antithrombin III concentrates in septic shock with disseminated intravascular coagulation. *Chest*, 1993;104:882-888.
15. Inthorn D, Hoffmann JN, Hartl WH et al – Effect of antithrombin III supplementation on inflammatory response in patients with severe sepsis. *Shock*, 1998;10:90-96.
16. Warren BL, Eid A, Singer P et al – KyberSept Trial Study Group. Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2001;286:1869-1878.
17. Abraham E, Reinhart K, Svoboda P et al – Assessment of the safety of recombinant tissue factor pathway inhibitor in patients with severe sepsis: a multicenter, randomized, placebo-controlled, single-blind, dose escalation study. *Crit Care Med*, 2001;29:2081-2089.
18. Abraham E, Reinhart K, Opal S et al - OPTIMIST Trial Study Group. Efficacy and safety of tifacogin (recombinant tissue factor pathway inhibitor) in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2003;290:238-247.

Terapia Nutricional na Sepse

Nutritional Therapy Sepsis

Paulo César Ribeiro¹

SUMMARY

In the last years, there has been a great interest on nutritional support in sepsis due to different reasons including the impossibility of make use of natural feeding ways, requirements of essential elements for survival during septic injury and the possibility of employ nutritional components by pharmacological doses and on especial combinations for metabolic and immunological control, resulting in improved outcome of these patients. This document synthesizes the best evidence available in the literature.

Key Words: nutrition, therapy, sepsis

Dados os avanços tecnológicos e científicos logrados nas últimas décadas, os pacientes graves internados em UTI sobrevivem por um tempo muito mais longo. É relativamente comum, atualmente, nos depararmos com enfermos que permanecem na UTI por meses, frequentemente impossibilitados de se alimentar pelas vias naturais. A Terapia Nutricional, seja ela enteral ou parenteral, no mínimo, impede a morte por inanição, ou seja, provê nutrientes essenciais para a sobrevivência.

Além disso, abre-se um campo magnífico e apaixonante onde se vislumbra a possibilidade de utilizar os nutrientes em doses farmacológicas e em combinações especiais não mais com o fim de nutrir o paciente, mas, controlá-lo do ponto de vista metabólico e modificar sua evolução, que é o que chamamos de farmaconutrição.

Tudo isso torna a Terapia Nutricional ferramenta indispensável no cuidado do paciente séptico grave em UTI, e não é possível conceber seu tratamento sem que se saiba manuseá-la com destreza.

AVALIAÇÃO DA COMPOSIÇÃO CORPÓREA

A mensuração da composição corpórea pode auxiliar na avaliação nutricional inicial e na eficácia do suporte nutricional ao longo do tempo. Métodos mais práticos, factíveis à beira do leito, mostram-se muito pouco precisos em função das alterações de distribuição hídrica apresentadas pelo paciente grave. Métodos antropométricos como peso, costuma apresentar variações consideráveis sendo útil apenas quando comparado ao peso pré-mórbido, ou quando determinações seriadas podem ser feitas de maneira adequada. A expressão mais comumente usada para cálculo do peso relacionado à altura é o Índice de Massa Corpórea (IMC) = $\text{Peso (kg)} / \text{Altura}^2 (\text{m})$ que correlaciona quantidade de tecido adiposo melhor que o peso isoladamente, porém, frequentemente classifica como obesos indivíduos com excesso de água, que é o caso dos pacientes em questão.

RECOMENDAÇÃO

A Avaliação Subjetiva Global, proposta por Detsky permite, de maneira simples, ágil e direta avaliação suficientemente sensível e específica nessa população.

AVALIAÇÃO DO GASTO ENERGÉTICO

Consensualmente a calorimetria indireta é o método de referência para cálculo do gasto energético, medindo o consumo de oxigênio e produção de gás carbônico durante troca de gases respiratórios. Através da equação de Weir e da medida do O_2 consumido e CO_2 produzido calcula-se o gasto energético como segue: $\text{GEB} = \{[3,796 \times \text{VO}_2] + [1,214 \times \text{VCO}_2]\} \times 1440$. O consumo de oxigênio também pode ser calculado através de medidas feitas pelo cateter de Swan-Ganz, através da equação de Fick que subestima o gasto energético quando comparado com os métodos de referência. A fórmula mais antiga para calcular o gasto energético basal é a de Harris-Benedict na qual, ao gasto energético basal somam-se fatores de ajuste à gravidade da doença, grau de atividade, etc.

No intuito de evitar a hiperalimentação, há proposta de utilizar a fórmula de Harris-Benedict no paciente grave sem considerar os fatores de gravidade. Para regimes de manutenção do estado nutricional recomenda-se administrar o gasto energético medido ou calculado (GE) (kcal/dia) x 1 a 1,1; para regimes de repleção recomenda-se o GE x 1,3 a 1,5

Recomendação: Vários estudos recentes mostram claramente que o gasto energético diário do paciente grave dificilmente ultrapassa 20 a 30 kcal/kg (peso “seco”). Portanto, é perfeitamente justificável utilizar esse valor como referência para maioria dos pacientes em Terapia Intensiva.

ALTERAÇÕES METABÓLICAS

Pode-se resumir as alterações metabólicas quanto aos aspectos nutricionais:

- Obtenção de energia através da oxidação compulsória de carboidratos, lípidos e proteínas; e, ao mesmo tempo, uma limitação metabólica em utilizá-los.

- Importante mobilização protéica do compartimento periférico para o central, com perda real de nitrogênio que só se atenua quando é possível controlar a causa da resposta hipermetabólica, quando prolongada, esgota as reservas protéicas de diversos órgãos e co-fator relevante para desenvolvimento da Insuficiência Orgânica Múltipla.

1. Responsável pelo Serviço de Terapia Nutricional do Hospital Sírio Libanês; Diretor da Sociedade Brasileira de Nutrição Parenteral e Enteral Apresentado na Assembléia do Consenso Brasileiro de Sepse em fevereiro de 2003 - Aceito para publicação em 18 de outubro de 2004
Endereço para correspondência: Rua Barata Ribeiro 237 cj 22 - Bela Vista - 01308-000 São Paulo, SP

ADMINISTRAÇÃO DE NUTRIENTES

A necessidade energética nos pacientes típicos das UTI, situa-se geralmente entre 20 e 30 kcal/kg/dia. A glicose, permanece primeira fonte calórica nos pacientes hipermetabólicos; a taxa máxima de oxidação de glicose é de 5 mg/kg/min, ou seja, 7,2 g/kg/dia, e, no grupo em questão, parte desta carga máxima tolerável de glicose é fornecida pela gliconeogênese. Portanto, administração de glicose em quantidade superior a 5 g/kg/dia, freqüentemente leva à hiperglicemia, hiperosmolaridade, esteatose hepática e aumento na produção de CO₂ e trabalho respiratório.

Sugere-se, ao suprir as necessidades energéticas do paciente, que se utilize sempre fonte calórica mista e que a glicose contribua com aproximadamente 60% das calorias não protéicas e os lípides com o restante.

Os lípides devem ser administrados diariamente, como necessidade energética, uma vez que a oxidação de glicose está limitada. Isto ainda previne a falta de ácidos graxos essenciais. A dose recomendada, é de no máximo 1,5 g/kg/dia, e, se usada a via venosa que a administração seja lenta por 20 a 24 horas; não se aconselha doses superiores a 109 g em 24 horas. Não está determinada a relação ideal entre TCM e TCL a ser administrada, mas o que se preconiza atualmente é uma mistura de 50% de TCM e 50% de TCL.

As necessidades protéicas do paciente hipercatabólico são grandes e o balanço nitrogenado é o parâmetro nutricional isolado mais consistentemente associado à melhora do prognóstico. A quantidade recomendada de proteínas para estes pacientes é de 1,5 a 2 g/kg/dia, estudos mostram que a faixa de suprimento protéico que mais se relaciona com melhora do balanço nitrogenado está em torno de 1,25 g/kg/dia.

NUTRIENTES ESPECÍFICOS

Ácidos Graxos Polinsaturados

Os ácidos graxos polinsaturados tipo ômega-6, levam a maior produção de ácido araquidônico, ativando a cascata que resulta na formação de mediadores inflamatórios que, além de imunossupressores, são muito ativos quanto a fenômenos inflamatórios. Utilização de fórmulas enterais enriquecidas com ácidos graxos ômega 3 e antioxidantes têm mostrado benefícios nos pacientes com lesão pulmonar aguda, reduzindo o processo inflamatório, o tempo sob ventilação mecânica e de internação na UTI e a incidência de falência de múltiplos órgãos.

A possibilidade de se usar ácidos graxos do tipo ômega três por via venosa talvez traga benefícios semelhantes¹

GLUTAMINA

A glutamina é o amino-ácido (aa) mais abundante do organismo. Estima-se que 50% da necessidade energética do intestino seja suprida pela glutamina. Há estudos que mostram redução drástica dos níveis de glutamina no plasma e músculo de pacientes sépticos. Vários trabalhos em animais e humanos suportam o fato de que a suplementação de glutamina melhora a função imune, o balanço nitrogenado, favorece a manutenção da integridade e a função da parede intestinal. Doses recomendadas são de 0,5 a 0,7 g/kg/dia. Mais recen-

temente, alguns estudos sugerem superioridade de ação da glutamina por via venosa em pacientes agudamente graves de UTI. Pacientes de UTI que utilizaram Nutrição Parenteral (NPP) enriquecida com glutamina tiveram redução da mortalidade, custos e permanência hospitalar comparados aos pacientes pareados que receberam NPP sem glutamina. A via enteral é considerada adequada para administração de glutamina no paciente grave de UTI. A glutamina é muito instável em solução e sua administração por via parenteral se faz de maneira mais segura usando-se dipeptídeos como alanil-glutamina ou glicil-glutamina.

NUCLEOTÍDEOS

Os nucleotídeos da dieta são considerados fatores importantes para a manutenção da imunidade normal. Dietas isentas de nucleotídeos levam à diminuição da hipersensibilidade tardia, supressão seletiva dos linfócitos T auxiliares, redução das enzimas necessárias à maturação dos linfócitos T e redução da barreira intestinal.

ARGININA

A dose recomendada diária é de 2% da carga calórica total, aproximadamente 30 g para uma adulto de 70 kg. Doses acima de 4% da carga calórica total levam à perda dos efeitos benéficos tanto imunológicos e de retenção nitrogenada, aumentando a mortalidade na sepse. Há atualmente sérias dúvidas quanto ao papel de dietas imunoestimulantes de primeira geração em pacientes sépticos. Metanálises recentes e bem conduzidas mostram que, em pacientes de UTI, o uso de tais fórmulas enterais não influenciou a taxa de infecção, reduziu o tempo sob ventilação mecânica, e a permanência hospitalar, talvez por uma tendência a aumento da mortalidade. Quanto às dietas imunomoduladoras de segunda geração (não enriquecidas com arginina), faltam estudos bem desenhados para provar seu efeito na população em questão. No entanto, trabalhos europeus atuais provam em animais e em humanos (ESPEN, 2004) benefícios com o uso de arginina na sepse.

Recomendação: Não se preconiza hoje uso de fórmulas imunoestimulantes no paciente séptico de UTI, mas nutrientes específicos isolados, associados a fórmulas enterais comuns. São necessários mais estudos para uma conclusão mais sólida²⁻⁴.

ANTIOXIDANTES

Teoricamente, em situações em que há excessiva produção de oxidantes, a administração de agentes que os neutralizem ou repletem o organismo com defesas antioxidantes poderia conferir proteção contra a lesão tecidual e a disfunção orgânica.

Deve-se lembrar que:

- Doses de antioxidantes no paciente e nas diferentes doenças não estão estabelecidas;
- Equilíbrio entre antioxidantes e sua relação com minerais e oligoelementos não nos são plenamente familiares;
- Necessidades de oligoelementos na saúde e principalmente nos estados patológicos são pouco conhecidas e excesso de antioxidantes e oligoelementos pode ser muito prejudicial.

cial, desviando o equilíbrio orgânico;

- Antioxidantes na dieta são equilibrados bioquimicamente, o que não acontece na suplementação farmacológica.

Embora se saiba que, tanto perdas quanto necessidades de micronutrientes no paciente agudo grave estejam aumentadas e que sua administração possa ser benéfica as doses não estão ainda estabelecidas e qualquer regime adotado é infelizmente empírico.

OLIGOELEMENTOS

É difícil a avaliação dos parâmetros bioquímicos de maneira absoluta; se preconiza reposição de Fe no doente agudo grave apenas quando há sinais claros de deficiência de Fe, ou seja, quando há Fe baixo associado a Ferritina também baixa e aumento da CTLFe, ou sempre que houver perda aguda importante (hemorragia).

Presume-se que a suplementação do Zinco seja importante pela ação na imunidade e cicatrização de feridas, além disso Hormônio de Crescimento (GH) não age adequadamente em situações de baixas concentrações de Zn. Há estudos que mostram aumento da reação de fase aguda (RFA) associado à suplementação de Zn, demonstrado por febre mais alta e duradoura e aumento da liberação de Interleucina-1 beta. A orientação empírica é que nos doentes catabólicos se reponha 7 a 10 mg/dia, a menos que haja grandes perdas sensíveis por fistulas digestivas ou sonda gástrica (repor 12 a 17 mg por litro de débito).

QUANDO INICIAR

Há poucos dados concretos disponíveis sobre quando deva ser iniciado o suporte nutricional. A literatura não é conclusiva a respeito dos benefícios da alimentação precoce, embora estudos recentes sugiram que alimentação enteral precoce leve a melhor evolução dos pacientes quanto à morbidade infecciosa.

Algumas considerações:

Em pacientes instáveis clinicamente, a nutrição parenteral pode representar mais um fator de desequilíbrio e seria mais sensato retardar-se o suporte nutricional por 24 a 48 horas até que se atinja uma situação metabólica mais estável.

Em pacientes hemodinamicamente instáveis, necessitando de quantidades crescentes de drogas vasopressoras, principalmente norepinefrina, o fluxo sanguíneo intestinal está reduzido ao valor limítrofe, e, introdução de suporte nutricional enteral pode desencadear necrose intestinal já que não há possibilidade de aumento do fluxo intestinal em resposta à introdução do alimento. Pacientes de UTI recebendo drogas vasoativas, sejam quais forem, “estáveis na sua condição hemodinâmica”, devem iniciar precocemente terapia nutricional preferentemente enteral.

VIAS DE ADMINISTRAÇÃO

Enteral

O uso da via enteral como a preferencial apoia-se em várias premissas:

De menor custo, fisiológica, segura, mantém a morfolo-

gia e função do trato gastrointestinal, prevenindo translocação bacteriana.

MANUTENÇÃO DA MORFOLOGIA E FUNÇÃO DO TRATO GASTROINTESTINAL:

Estudos mostram evidências menos convincentes de que, a curto prazo, o jejum ou a nutrição parenteral levem a alterações significativas na estrutura e função da parede intestinal. Alguns nutrientes específicos são relevantes para manutenção do trofismo e função da parede intestinal. São exemplos a glutamina e ácidos graxos de cadeia ultracurta, como o ácido butírico e valérico.

PREVENÇÃO DA TRANSLOCAÇÃO BACTERIANA:

A permeabilidade seletiva da parede intestinal está diretamente ligada à sua integridade. Nos doentes agudamente graves, alterações na permeabilidade da parede intestinal podem levar a translocação bacteriana, explicando a persistência de um quadro séptico na ausência de foco infeccioso definido.

MELHOR EVOLUÇÃO

Pacientes graves em nutrição enteral apresentam índices de infecção muito menores do que os que recebem nutrição parenteral. Que outro fator poderia estar influenciando a melhor evolução infecciosa nesses pacientes?

Praticamente 50% do Sistema Reticulo Endotelial e células imunológicas são oriundas do intestino; 80% das imunoglobulinas são produzidas no intestino; 50% dos linfócitos T “helper” circulantes com receptores D14 para endotoxinas vem do intestino. Linfócitos B sensibilizados por estímulo antigênico saem das placas de Peyer, circulam pelo corpo aumentando a defesa da mucosa local e sistêmica através do aumento na produção de IgA na lâmina própria que na luz intestinal se aglutina com microorganismos, facilitando sua eliminação. Há evidências cada vez maiores que a manutenção da massa tecidual linfóide do intestino preserve a imunidade local e sistêmica. A nutrição enteral relaciona-se a maior produção de colecistocinina (aumenta o Ca nos linfócitos, que é um co-fator para multiplicação dos linfócitos), regula produção de mediadores inflamatórios nos monócitos e aumenta produção de IgA intraluminal.

A falta de nutrientes na luz intestinal, como ocorre no suporte nutricional exclusivamente parenteral ou na administração de dietas elementares que são absorvidas no jejuno proximal, aumenta a expressão das adesinas, fazendo com que a aderência bacteriana²⁻⁷.

A detoxificação hepática é um mecanismo importante que consiste em duas fases. Tanto a Fase I como a II dependem de uma série de nutrientes como bioflavonóides, alguns aminoácidos como cisteína, N-acetil cisteína, taurina, glutamina frequentemente ausentes nas soluções mais comuns para suporte nutricional parenteral e mesmo em algumas fórmulas de nutrição enteral. Nas situações de Sepsis ou SIRS, onde há formação de muitas substâncias tóxicas para organismo a suplementação desses nutrientes parece importante.

PNEUMONIA NOSOCOMIAL RELACIONADA À NUTRIÇÃO ENTERAL:

O papel do pH gástrico na patogênese da pneumonia nosocomial é controverso. Em dois estudos recentemente publicados o sucralfato, que protege a parede gástrica sem elevar o pH, para prevenção da hemorragia digestiva alta, levou a menores índices de pneumonia do que o uso de antiácidos isolados ou em combinação com antagonistas da histamina, no entanto é discutível se uso isolado de antagonistas da histamina relaciona-se com maiores índices de pneumonia nosocomial. No entanto, não só o pH intraluminal, mas também o volume gástrico deve ser considerado como fator de risco para aspiração e conseqüente pneumonia e suporte nutricional enteral, quando por via gástrica, atua elevando o volume gástrico, contribuindo para a ocorrência de pneumonias por aspiração^{8,9}.

O impacto do suporte nutricional enteral na aspiração leva em conta vários fatores:

- Posição do paciente,
- Via de administração - Alimentação jejunal deve ser a escolha para pacientes com alto risco para aspiração. A via gástrica pode e deve ser usada para aqueles que tenham alterações da deglutição de diversas causas, alterações de motilidade esofágica, falta de iniciativa para se alimentar, etc. A gastrostomia percutânea ou convencional parece relacionar-se com índices mais baixos de aspiração, pelo menos a médio prazo e pode ser alternativa nos pacientes em que a permanência de sondas naso ou orogástricas seja problema.

- Modo de administração: administração intermitente parece ser mais fisiológica. Há estudos que mostram não haver diferença na frequência de aspiração segundo administração intermitente ou contínua. A administração contínua no estômago mantém o pH luminal constantemente alto o que favoreceria a pneumonia, a menos que se utilizasse uma pausa noturna para acidificar o estômago ou se acidificasse o alimento administrado.

PARENTERAL

A Nutrição Parenteral, principalmente no paciente grave, em muitas situações é não só muito útil como imperativa. Este grupo, freqüentemente apresenta intolerância total ou parcial à nutrição enteral, ou, por catástrofes abdominais, não pode utilizar o trato digestivo, ou apresenta instabilidade hemodinâmica importante que coloca em risco a viabilidade intestinal, ou necessita de suplementação parenteral para atingir seus requerimentos nutricionais. Independentemente de seu inestimável valor, algumas desvantagens podem ser apontadas: reduz complicações não infecciosas, mas aumenta a morbidade infecciosa dos pacientes; pela não utilização do trato alimentar; alguns estudos mostram índices de infecção 2,2 vezes superiores nos pacientes que recebem nutrição

parenteral quando comparados aos que recebem nutrição enteral¹⁰. É mais comum hiperalimentação quando usa-se nutrição parenteral e isto significa excesso de glicose e de lipídes e suas conseqüências indesejáveis relativas à diminuição das defesas anti-infecciosas. O suporte nutricional parenteral exige na maioria das vezes um acesso venoso central favorecendo a ocorrência de infecção pela presença do cateter. Nos pacientes sépticos com utilização do cateter central para monitorização e administração de medicamentos, nutrição, etc. a taxa de infecção por cateter costuma ser maior do que quando utilizado isoladamente para NP (1% a 2%). Cateteres de múltiplos lumens independentes, cada um usado para uma finalidade, cursa com índices de infecção superiores aos dos cateteres de luz única, da ordem de 13%, segundo alguns estudos, provavelmente por excesso de manipulação, principal fator determinante de contaminação¹¹.

RESUMO

Nos últimos anos cresceu o interesse pelo suporte nutricional ao paciente séptico por diversos motivos, tais como a impossibilidade de utilizar as vias naturais de alimentação, a necessidade de prover elementos essenciais à sobrevivência durante o insulto séptico e a possibilidade de se utilizar nutrientes em doses farmacológicas e em combinações especiais para o controle metabólico e até imunológico, podendo resultar em melhor evolução destes pacientes. Este documento sintetiza todas essas possibilidades utilizando as melhores evidências disponíveis na literatura.

Unitermos: nutrição, terapia, seps.

REFERÊNCIAS

01. Gadek JE, deMichele SJ, Karlstad MD et al - Effect of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma linolenic acid, and antioxidants in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*, 1999;27:1409-1420.
02. Heyland DK, Keefe L, Drover JW - Total parenteral nutrition in the critically ill patient: a meta-analysis. *JAMA*, 1998;280:2013-2019.
03. Heyland DK - Parenteral nutrition in the critically ill patient: more harm than good? *Proc Nutr Soc*, 2000;59:457-466.
04. Heyland DK, Novak F, Drover JW et al - Should immunonutrition become routine in critically ill patients? A systematic review of the evidences. *JAMA*, 2001;286:944-953.
05. Beale RJ, Bryg DJ, Bihari DJ - Immunonutrition in the critically ill: a systematic review of clinical outcome. *Crit Care Med*, 1999;27:2799-2805.
06. Kudsk KA, Li J, Renegar KB - Loss of upper respiratory tract immunity with parenteral feeding. *Ann Surg*, 1996;223:629-658.
07. Li J, Kudsk KA, Gocynsky B et al - Effects of parenteral and enteral nutrition on gut-associated lymphoid tissue. *J Trauma*, 1995;39:44-52.
08. Cook DJ, Laine LA - Nosocomial pneumonia and the role of gastric pH: a meta-analysis. *Chest*, 1990;100:7-13.
09. Tryba M - Sucralfate versus antiacids or H2-antagonists for stress ulcer prophylaxis: a meta-analysis on efficacy and pneumonia rate. *Crit Care Med*, 1991;19:942-949.
10. Brennan MF, Pisters PW, Posner M - A prospective randomized trial of total parenteral nutrition after major pancreatic resection for malignancy. *Ann Surg*, 1994;220:436-444.
11. Clark-Christoff N, Watters VA, Sparks W - Use of triple-lumen subclavian catheters for administration of total parenteral nutrition. *JPEN*, 1992;16:403-407.

Tratamento: Suporte Ventilatório

Treatment: Ventilatory Support

Coordenação: Carmen Sílvia Valente Barbas¹
Marcelo Britto Passos Amato², Carlos Roberto Ribeiro Carvalho³

SUMMARY

The ventilatory support of the septic patient aim to reduce the work of breathing and energetic demand as well as to avoid the ventilator induced lung injury. The ventilation with low tidal volumes (6 mL/kg) and individual PEEP levels titration must be done to keep the lungs opened and guarantee an homogeneous ventilation.

Key Words: mechanical ventilation, respiratory failure, sepsis, weaning

A sepse caracteriza-se por resposta inflamatória sistêmica a presença de microorganismos e/ou de toxinas e ou mediadores inflamatórios liberados por estes. Os pacientes sépticos, mesmo os sem comprometimento pulmonar, apresentam taquipnéia e aumento da ventilação minuto como resposta do sistema respiratório à sepse¹⁻⁵. Além disso, os pulmões podem ser afetados como local primário ou secundário da infecção causadora da sepse e ou ainda serem acometidos pela Lesão Pulmonar Aguda e ou Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo⁶⁻⁹. Com o objetivo de otimização do suporte ventilatório destes pacientes pode-se classificá-los em:

1. PACIENTE SÉPTICO ESTÁVEL HEMODINAMICAMENTE (SEM USO DE DROGAS VASOATIVAS)

- sob ventilação espontânea sem comprometimento pulmonar
- sob ventilação espontânea com comprometimento pulmonar
- sob ventilação mecânica sem comprometimento pulmonar
- sob ventilação mecânica com comprometimento pulmonar

2. PACIENTE SÉPTICO INSTÁVEL HEMODINAMICAMENTE (COM USO DE DROGAS VASOATIVAS)

- sob ventilação mecânica sem comprometimento pulmonar
- sob ventilação mecânica com comprometimento pulmonar
- sob ventilação mecânica com comprometimento cardíaco e pulmonar

3. PACIENTE SÉPTICO EM DESMAME DA VENTILAÇÃO MECÂNICA.

1.a) Paciente séptico estável hemodinamicamente (sem uso de drogas vasoativas) sob ventilação espontânea sem comprometimento pulmonar:

Nestes pacientes observa-se o aumento da frequência respiratória (FR) e do volume minuto com conseqüente aumento do trabalho respiratório e gasto energético. Na tentativa de diminuir o trabalho respiratório pode-se acoplar a estes pacientes um suporte ventilatório não-invasivo através de máscaras faciais com ventiladores de alta sensibilidade, tempo de resposta rápido e níveis de pressão inspiratória suficientes para reduzir o esforço muscular e poder proporcionar o repouso da musculatura respiratória¹⁰.

Grau de evidência : E

1.b) Paciente séptico estável hemodinamicamente (sem uso de drogas vasoativas) sob ventilação espontânea com comprometimento pulmonar.

Este paciente normalmente apresenta taquipnéia, aumento do trabalho respiratório e graus variados de hipoxemia de acordo com a extensão e intensidade do comprometimento pulmonar. A administração de oxigênio é obrigatória através de cateter de O₂ e ou máscara de Venturi para manutenção da SpO₂ > 93%. O suporte ventilatório não- invasivo pode ser instalado com níveis de EPAP para manter a SpO₂ > 93%. Com níveis de FIO₂ < 40% e níveis de IPAP para manter o volume corrente acima de 350 ml e a frequência respiratória < 28 mov/resp/min. O paciente que necessitar de FIO₂ > 50% com níveis ótimos de EPAP deve ser intubado e conectado à ventilação mecânica invasiva. O uso de níveis de IPAP > 25 cmH₂O para manutenção de volume corrente acima de 350 ml e ou FR < 28 também é indicativo de intubação orotraqueal^{5,9,10}.

Grau de evidência: E

1. Professora Livre Docente da Disciplina de Pneumologia da FMUSP e Coordenadora científica da equipe e da pós-graduação em Pneumologia do CTI Adultos do Hospital Israelita Albert Einstein.

2. Doutor em Pneumologia e chefe do laboratório experimental em ventilação mecânica da Disciplina de Pneumologia da USP.

3. Professor Associado da Disciplina de Pneumologia da FMUSP.

Apresentado na Assembléia do Consenso Brasileiro de Sepsis em fevereiro de 2003 - Aceito para publicação em 15 de outubro de 2004

Endereço para correspondência: Prof. Dra. Carmen Sílvia Valente Barbas - Av. Albert Einstein 627 - 5º Andar - CTI-Adultos - Hospital Israelita Albert Einstein - Morumbi - São Paulo, SP

1.c). Paciente séptico estável hemodinamicamente (sem uso de drogas vasoativas) sob ventilação mecânica sem comprometimento pulmonar.

Este paciente normalmente necessita de intubação oro-traqueal e ventilação mecânica pela diminuição do nível de consciência e ou proteção de vias aéreas e ou anestesia para dor nos casos de politrauma e ou para procedimentos cirúrgicos. Nestes pacientes os níveis de PEEP devem ser mantidos para garantir a $FIO_2 < 40\%$ e relação $PaO_2/FIO_2 > 300$. Níveis de volume corrente devem ser mantidos entre 6 e 8 ml/kg (considerar peso ideal) respeitando a pressão de platô máxima de 35 mmHg (para evitar ocorrência de lesão induzida pela ventilação mecânica), com frequência respiratória entre 15 e 20 mov/resp/min^{5,9}.

Grau de evidência: E

1.d). Paciente séptico estável hemodinamicamente (sem uso de drogas vasoativas) sob ventilação mecânica com comprometimento pulmonar.

Este tipo de paciente geralmente apresenta pneumonia grave associada à sepse e ou LPA/SDRA associada a sepse. Se possível realizar tomografia computadorizada de tórax para melhor avaliação do comprometimento pulmonar e de sua extensão, de preferência com vários níveis de PEEP para um melhor entendimento da resposta pulmonar à aplicação de pressão positiva. Os níveis de PEEP devem ser ajustados para manutenção de uma troca gasosa adequada ($PaO_2/FIO_2 > 300$) com uma ventilação pulmonar homogênea. Os níveis de volume corrente devem ficar entre 6 e 8 ml/kg (considerar peso ideal do paciente) respeitando a pressão de platô máxima de 35 mmHg^{5,9,11,12}.

Grau de evidência: E

2.a) Paciente séptico instável hemodinamicamente (com uso de drogas vasoativas) sob ventilação mecânica sem comprometimento pulmonar.

Este paciente deve ser mantido sedado e monitorado. Deve ser realizada reanimação volêmica precoce e o uso de drogas vasoativas (noradrenalina e dobutamina) para manutenção dos níveis de $SvO_2 > 75\%$ e os níveis de lactato arterial e ou venoso central os mais próximos possíveis do normal. Os níveis de PEEP devem ser mantidos para garantir relação PaO_2/FIO_2 as mais altas possíveis (de preferência acima de 300). O volume corrente deve ser mantido entre 6 e 8 ml/kg (considerar peso ideal), respeitando a pressão platô máxima de 35 cmH₂O, com frequência respiratória entre 15 e 20 mov/resp/min para se evitar o desenvolvimento de lesão induzida pela ventilação mecânica como já demonstrado em estudos experimentais^{5,9,11-13,16}.

Grau de evidência: E

2.b) Paciente séptico instável hemodinamicamente (com uso de drogas vasoativas) sob ventilação mecânica com comprometimento pulmonar.

Este paciente deve ser mantido sedado e monitorado. Deve ser realizada reanimação volêmica precoce e o uso de drogas vasoativas (noradrenalina) para manutenção dos níveis de $SvO_2 > 75\%$ e os níveis de lactato arterial e ou venoso central os mais próximos possível do normal . Ventilar com volume corrente de 6 ml/kg (considerar peso ideal e utilizar

modos ventilatórios com limitação de pressão de platô). A frequência respiratória deve ser mantida em 20 mov/resp/min e os níveis de PEEP titulados 2 cmH₂O acima do ponto de inflexão inferior da curva pressão-volume do sistema respiratório, (geralmente entre 15 e 25 cmH₂O), pelo método dos volumes aleatórios Deve-se tentar manter, se possível, a $FIO_2 < 50\%$ ¹⁴⁻¹⁸.

Grau de evidência: C

Trinta e cinco por cento dos pacientes sépticos desenvolvem Síndrome do desconforto respiratório agudo. Para estes pacientes existem evidências que volumes correntes de 6 ml/kg (peso ideal) diminuem a mortalidade se comparados a 12 ml/kg^{14,15}.

Grau de evidência: A

Quando disponível, realizar tomografia computadorizada de tórax para observação do grau e distribuição do comprometimento pulmonar. As manobras de recrutamento alveolar com níveis de PEEP progressivos (até 45 cmH₂O) com níveis de pressão controlada fixos em 15 cmH₂O podem ser utilizadas. Nos pacientes com hipoxemia refratária as manobras de recrutamento alveolar deve-se utilizar a posição prona e ou decúbito ventral e se observar a resposta. Nos casos de hipoxemia refratária ($PaO_2/FIO_2 < 100$) apesar do máximo suporte ventilatório já descrito pode-se utilizar a oxigenação extracorpórea com oxigenador de membrana¹⁶⁻²¹.

Grau de evidência : E

2.c) Paciente séptico instável hemodinamicamente (com uso de drogas vasoativas) sob ventilação mecânica com comprometimento pulmonar e cardíaco.

Este paciente deve ser mantido sedado e monitorado. Ajustar a volemia e drogas vasoativas (noradrenalina e dobutamina) de maneira a manter a $SvO_2 > 75\%$ e níveis de lactato arterial e ou venoso central os mais próximos possíveis do normal. Se possível mensurar o índice de trabalho dos ventrículos direito e esquerdo, assim como o índice trabalho do ventrículo esquerdo/ pressão capilar pulmonar (tentar manter este índice acima de 3)²²⁻²⁴. Ventilar o paciente com volume corrente de 6 ml/kg, frequência respiratória de 20 e níveis de PEEP titulados pelo ponto de inflexão inferior da curva pressão-volume do sistema respiratório (PEEP entre 15 e 25 cmH₂O) com manutenção de FIO_2 mais baixas possíveis para manutenção de PaO_2 entre 80 e 100 mmHg. Se os níveis de CO_2 tiverem acima de 50 mmHg, com $pH < 7,2$ ou houver intolerância cardiovascular aos níveis aumentados de CO_2 (aumento importante das pressões de artéria pulmonar) pode-se associar o uso de insuflação intra-traqueal de gases e ou ainda se os níveis de pressão de platô permitirem aumentar os níveis de volume corrente até 8 ml/kg¹⁴⁻²¹.

Grau de evidência: E

3. Paciente séptico em desmame da ventilação mecânica.

O desmame do paciente séptico da ventilação mecânica deve ser iniciado assim que este esteja capacitado a iniciar um modo assistido de ventilação com níveis mínimos de trabalho respiratório, normalmente o modo pressão de suporte. O paciente deve estar estável hemodinamicamente (uso mínimo de drogas vasoativas) e com a $FIO_2 < 40\%$. A sedação deve ser descontinuada para permitir que o paciente inicie a ventila-

ção espontânea com níveis de pressão de suporte que garantam um volume corrente acima de 350 ml e uma frequência respiratória abaixo de 28 mov/resp/min, mantendo o paciente confortável e sem dor. Os níveis de pressão de suporte devem ser baixados progressivamente até níveis de 8-10 cmH₂O quando, então, deve se iniciar a diminuição dos níveis de PEEP. Quando a PSV estiver em níveis de 5 a 7 cmH₂O e os níveis de PEEP de 5 a 6 com FIO₂ < 40% e SpO₂ > 95% considerar o paciente apto para extubação. Neste momento deve-se verificar a PImáx (> 25 cmH₂O), capacidade de tosse, nível de consciência e balanço hídrico e função do VE. Neste momento deve-se fazer uma prova de ventilação espontânea em Tubo T e ou PSV de 5 a 7 cmH₂O e PEEP de 5 a 6 cmH₂O por 30 minutos a 2 horas. Se o paciente mantiver o volume corrente maior que 350 ml, frequência respiratória < 28 mov/resp/min e SpO₂ > 93%, sem disritmias com risco de vida, sem hipertensão arterial grave e ou frequência cardíaca maior que 120 bat/min: o paciente poderá ser extubado.

Grau de evidência: C

Nos pacientes em ventilação mecânica e sedados, há evidências de que o desmame do suporte ventilatório ocorrerá mais rapidamente com a interrupção da sonda uma vez ao dia para avaliação do nível de consciência do paciente e a possibilidade de progressão do desmame²⁷.

Nível de evidência: B

Nos pacientes com fraqueza muscular (comum na poli-neuromiopia da sepse) verificar a dose de corticosteroide e mantê-la a menor possível, ajustar o aporte nutricional e iniciar a reabilitação da musculatura respiratória com treinamento progressivo com aparelhos de treinamento de musculatura inspiratória destinados a este fim. Estes pacientes devem ser extubados com auxílio de ventilação mecânica não-invasiva, que deve ser mantida pelo menos 24 horas após a extubação destes pacientes²⁸.

Nível de evidência: E

Na ausência de melhora da força muscular com reabilitação (PImáx >20 cmH₂O), deve-se indicar traqueostomia e ser iniciado o treinamento progressivo da musculatura respiratória seguidos de períodos de descanso com pressão inspiratória positiva. Com a melhora da força muscular respiratória, o paciente deve permanecer por períodos progressivos em nebulização e ou respiração espontânea até a retirada total da pressão positiva e posterior fechamento da traqueostomia²⁸.

Nível de evidência: E

RESUMO

O suporte ventilatório do paciente séptico deve ser realizado no sentido de diminuir seu trabalho respiratório e gasto energético e de evitar a lesão induzida pela ventilação mecânica. A ventilação com volumes correntes de 6 ml/kg e os níveis de PEEP devem ser ajustados individualmente para se garantir os alvéolos abertos e ventilação homogênea.

Unitermos: ventilação mecânica, insuficiência respiratória, sepse, desmame.

- Amato MBP, Barbas CSV, Medeiros DM et al - Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*, 1998;338:347-354.
- Amoateng-Adjepong Y, Jacob BK, Ahmad M et al - The effect of sepsis on breathing pattern and weaning outcomes in patients recovering from respiratory failure. *Chest*, 1997;112:472-477.
- Antonelli M, Conti G, Pelosi P et al - New treatment of acute hypoxemic respiratory failure: noninvasive pressure support ventilation delivered by helmet-a pilot controlled trial. *Crit Care Med*, 2002; 30: 602-608.
- Bolton CF - Sepsis and the systemic inflammatory response syndrome: neuromuscular manifestations. *Crit Care Med*, 1996;24:1408-1416.
- Brochard L, Rauss A, Benito S et al - Comparison of three methods of gradual withdrawal from ventilatory support during weaning from mechanical ventilation. *AM J Respir Crit Care Med*, 1994;150:896-903.
- Brower RG, Fessler HE - Mechanical ventilation in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med*, 2000;21:491-510.
- Fein AM, Calalang-Colucci MG - Acute lung injury and acute respiratory distress syndrome in sepsis and septic shock. *Crit Care Clin*, 2000;16:289-317
- Feissel M, Michard F, Mangin I et al - Respiratory changes in aortic blood velocity as an indicator of fluid responsiveness in ventilated patients with septic shock. *Chest*, 2001;119:867-873
- Huang CC, Tsai YH, Lin MC et al - Gastric intramucosal PCO₂ and pH variability in ventilated critically ill patients. *Crit Care Med*, 2001;29:88-95
- Huang CC, Tsai YH, Chen NH et al - Spontaneous variability of cardiac output in ventilated critically ill patients. *Crit Care Med*, 2000;28:941-946
- Hund EF, Fogel W, Krieger D et al - Critical illness polyneuropathy: clinical findings and outcomes of a frequent cause of neuromuscular weaning failure. *Crit Care Med*, 1996;24:1328-1333
- Keenan SP, Heyland DK, Jacka MJ et al - Ventilator-associated pneumonia. Prevention, diagnosis, and therapy. *Crit Care Clin*, 2002;18:107-125
- Khadaroo RG, Marshall JC - ARDS and the multiple organ dysfunction syndrome. Common mechanisms of a common systemic process. *Crit Care Clin*, 2002;18:127-141
- Kress JP, Pohman AS, O'Connor MF et al - Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med*, 2000;342:1471-1477.
- MacIntyre NR, Cook DJ, Ely Jr. EW et al - Evidence-based guidelines for weaning and discontinuing ventilatory support: a collective task force facilitated by the American College of Chest Physicians; the American Association for Respiratory Care; and the American College of Critical Care Medicine. *Chest*, 2001;120:(Suppl6):375S-395S.
- Mangialardi RJ, Martin GS, Bernard GR et al - Hypoproteinemia predicts acute respiratory distress syndrome development, weight gain, and death in patients with sepsis. *Ibuprofen in Sepsis Study Group. Crit Care Med*, 2000;28:3137-3145
- Make BJ, Hill NS, Goldberg AI et al - Mechanical ventilation beyond the intensive care unit. Report of a consensus conference of the American College of Chest Physicians. *Chest*, 1998;113:(Suppl5):289S-344S.
- Moriyama S, Okamoto K, Tabira Y et al - Evaluation of oxygen consumption and resting energy expenditure in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med*, 1999;27:2133-2136
- Mutlu GM, Mutlu EA, Factor P - GI complications in patients receiving mechanical ventilation. *Chest*, 2001;119:1222-1241
- Pfeiffer B, Hachenberg T, Wendt M et al - Mechanical ventilation with permissive hypercapnia increases intrapulmonary shunt in septic and nonseptic patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*, 2002;30:285-289.
- Reignier J, Bensaïd S, Perrin-Gachadoat D et al - Erythromycin and early enteral nutrition in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med*, 2002;30:1237-1241
- Savel RH, Yao EC, Gropper MA - Protective effects of low tidal volume ventilation in a rabbit model of Pseudomonas-aeruginosa induced acute lung injury. *Crit Care Med*, 2001;29:392-398.
- Sprung CL, Bernard GR, Dellinger RP - International sepsis forum. *Intensive Care Med*, 2001;27:S1-S2
- Esteban A, Alia I, Tobin MJ et al - Effect of spontaneous breathing trial duration on outcome of attempts to discontinue mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999;159:512-518.
- Tang W, Pakula JL, Weil MH et al - Adrenergic vasopressor agents and mechanical ventilation for the treatment of experimental septic shock. *Crit Care Med*, 1996;24:125-130.
- Vincent JL - New management strategies in ARDS Immunomodulation. *Crit Care Clin*, 2002;18: 69-78
- White MS, Shepherd RW, McEniery JA - Energy expenditure in 100 ventilated, critically ill children: improving the accuracy of predictive equations. *Crit Care Med*, 2000;28:2307-2312
- Herrera MT, Toledo C, Valladares F et al - Positive end-expiratory pressure modulates local and systemic inflammatory responses in a sepsis-induced lung injury model. *Intensive Care Med*. 2003;29:1345-1353.
- Rivers E - Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*, 2001;345:1368-1377

Analgesia e Sedação em Sepse

Sedation and analgesia

José Luiz Gomes do Amaral¹, Ana Paula Resque², Hélio Penna Guimarães³,
Antônio Capone Neto⁴, Fábio Santana Machado⁵, Rachel Moritz⁶

SUMMARY

Adequate analgesia and sedation increase comfort, reduce stress response and facilitate diagnostic and therapeutic procedures in critically ill septic patients. Analgesia and sedation may also have a beneficial impact on morbidity. Additionally, management of these patients is best guided by simple clinical scores. Implementation of guidelines for rational analgesia and sedation would help to reduce patients' length of stay in the intensive care unit.

Key Words: sedation, analgesia, sepsis

A depressão da consciência, bem como do controle neural da respiração e da atividade autonômica induzida por analgésicos e sedativos agrava-se na sepse. Além disso, essas drogas alteram a resposta imunológica, aumentando risco de infecções e sepse^{1,2}.

Os opióides afetam a proliferação, a diferenciação e a função das células imunológicas^{3,4}, a resposta à atividade fagocitária e a ação de mediadores inflamatórios^{5,6}. Os benzodiazepínicos afetam a função linfocitária⁷. O propofol parece estimular, enquanto o midazolam reduz a produção de interleucinas (IL)-1beta, IL-6 e TNF-alfa, e ambos suprimem a produção de IL-8⁸. Através de mecanismos diversos o tiopental também afeta a resposta imunológica^{9,10}. A estimulação dos receptores α_2 pela dexmedetomidina pode, *in vitro*, induzir a agregação plaquetária e *in vivo*, promover liberação do óxido nítrico do endotélio vascular e a diminuição da liberação de catecolaminas, ao estimular os adrenoceptores α_2 pós-sinápticos¹¹.

A fraqueza muscular após uso prolongado de bloqueadores neuromusculares constitui um dos fatores limitantes ao uso destes fármacos. A sepse e a disfunção de múltiplos órgãos tem sido, por sua vez associada à miopatia¹²⁻¹⁸ ou polineuropatia, denominada "polineuropatia do paciente grave"¹⁹⁻²⁴.

As disfunções orgânicas hepática, renal e circulatória que acompanham a sepse modificam as intervenções destinadas a promover sedação e analgesia ao paciente séptico.

Metabolismo de Sedativos e Analgésicos na Sepse

Os opióides são eliminados através do metabolismo hepático (conjugação) e excreção renal. As disfunções nestes órgãos, devida a sepse, poderão acompanhar-se de acúmulo destes agentes ou seus metabólitos ativos e prolongar seus efeitos²⁵⁻²⁷.

Da mesma forma, a eliminação dos diazepínicos depende do fluxo sanguíneo do fígado e da sua atividade enzimática, pois o metabolismo extra-hepático destes agentes não tem grande expressão clínica.

A duração da ação do propofol é relativamente pouco afetada em portadores de disfunção renal ou hepática, o que não limita o seu uso em pacientes graves sob tratamento intensivo²⁸.

A taxa de ligação protéica da dexmedetomidina é de 94%, e ela não é afetada pela disfunção renal. No entanto, nos pacientes com disfunção hepática, pode resultar em valores menores de depuração.

INSTABILIDADE HEMODINÂMICA, SEDAÇÃO E ANALGESIA NA SEPSE

Em razão da instabilidade hemodinâmica associada à sepse, é fundamental, ao se prescrever analgésicos e sedativos, estar atento aos seus efeitos cardiovasculares:

Todos os opióides promovem bradicardia em razão de estimulação vagal, e dentre eles, a morfina tem maior potencial de histaminoliberação, que determina a vasodilatação arteriolar e venosa. Os demais opióides não afetam a pré-carga ou a pós-carga desde que não haja prévia estimulação adrenérgica. Na presença de hipovolemia, quando o equilíbrio hemodinâmico depende da intensificação do tônus adrenérgico, os opióides poderão precipitar a hipotensão arterial - redução do retorno venoso por venodilatação e redução da resistência vascular sistêmica por dilatação arteriolar - acentuada.

O diazepam²⁹ e o midazolam³⁰ têm ação vasodilatadora direta. Isto faz com que estes agentes, principalmente quando administrados em *bolus*, ou associados a opióides,

1. Professor Titular da Disciplina de Anestesiologia, Dor e Terapia Intensiva da Escola Paulista de Medicina - Universidade Federal de São Paulo

2. Médica Assistente e Coordenadora da Unidade de Terapia Intensiva Neurocirúrgica do Setor de Terapia Intensiva da Disciplina de Anestesiologia, Dor e Terapia Intensiva da Escola Paulista de Medicina - Universidade São Paulo

3. Médico Assistente do Setor de Terapia Intensiva da Disciplina de Anestesiologia, Dor e Terapia Intensiva da Escola Paulista de Medicina - Universidade Federal de São Paulo

4. Médico assistente e Coordenador do Grupo de Suporte Neurológico do Centro de Terapia Intensiva do Hospital Albert Einstein; Médico assistente do Serviço de Fisiologia Aplicada, do Instituto do Coração, da Universidade de São Paulo

5. Médico do Centro de Terapia Intensiva do Hospital Albert Einstein Médico Assistente da Disciplina de Clínica Médica da Faculdade de Medicina - USP

6. Professora da UFSC, Mestre em Ciências Médicas, Doutora em Engenharia de Produção - Ergonomia

Apresentado em Apresentação na Assembléia do Consenso Brasileiro de Sepse em fevereiro de 2003 - Aceito para publicação em 05 de outubro de 2004

Endereço para correspondência: Dr. José Luiz Gomes do Amaral - Disciplina de Anestesiologia, Dor e Terapia Intensiva UNIFESP - Rua Napoleão de Barros 715 - 4º andar - 04024 900 São Paulo, SP

sejam mal tolerados em pacientes hipovolêmicos ou portadores de instabilidade hemodinâmica.

Já em indivíduos normais, a administração de propofol é acompanhada de redução significativa da pressão arterial, do débito cardíaco e da resistência vascular. Este efeito é ainda mais intenso quando associado a opióides, ou se for administrado em pacientes hipovolêmicos ou debilitados^{31,32}. Sua associação com cetamina pode reduzir este inconveniente³². Os efeitos hemodinâmicos do propofol devem-se a vasodilatação³³, dos territórios de capacitância³⁴, da resistência³⁵ e da depressão da atividade baroreflexa³⁶.

A dexmedetomidina promove sedação e analgesia, sem depressão respiratória. Do ponto de vista hemodinâmico, apresenta comportamento bifásico. Em menores doses, age sobretudo nos receptores α_2a com redução da frequência cardíaca, pressão arterial média e resistência vascular periférica. Em doses maiores, age sobre receptores α_2b com aumento da resistência vascular sistêmica, com conseqüente aumento da pressão arterial e diminuição reflexa da frequência cardíaca³⁶.

Particularmente na indução de pacientes em choque³⁷ e em procedimentos de curta duração em pacientes graves, são usados a cetamina e o etomidato. A cetamina estimula o sistema cardiovascular, por meio da combinação de ações indireta simpática central e periférica, bem como direta no músculo liso dos vasos e miocárdio³⁸. A cetamina inibe a recaptação de catecolaminas³⁹ e promove a vasodilatação direta⁴⁰. O inotropismo positivo observado em indivíduos normais, não se manifesta na presença de reserva miocárdica reduzida⁴¹. Entre os demais agentes hipnóticos usados em anestesia ou sedação para procedimentos invasivos, o etomidato é o fármaco com menor impacto hemodinâmico⁴¹, afetando pouco o inotropismo ou a capacitância venosa^{42,43}. As doses elevadas de tiopental utilizadas no tratamento da hipertensão intracraniana resultam amiúde em acentuada depressão cardiovascular, exacerbada na presença de sepse. Doses e velocidade de injeção de barbitúricos tem de ser ajustadas para esta condição. O haloperidol pode aumentar o intervalo da onda QT, com risco aumentado de disritmias cardíacas ventriculares, incluindo *Torsades de Pointes*. O aumento significativo do intervalo da onda QT já foi descrito, com doses baixas de 35 mg e a presença de disritmias relacionadas após infusão, por via venosa, de 20 mg ou mais^{44,45}.

A taquicardia associada ao pancurônio e o efeito histaminoliberador atribuído a alguns bloqueadores neuromusculares, como pancurônio e atracúrio pode sobrepor-se à expressão clínica de quadros sépticos, dificultar sua avaliação clínica e, eventualmente, constituir complicação do tratamento.

O flumazenil é um antagonista gabaérgico que reverte os efeitos dos diazepínicos por competição. Seu uso isolado nas doses terapêuticas não resulta em efeito significativo sobre a pressão arterial, a frequência cardíaca, a pressão ocluída da artéria pulmonar, o índice cardíaco, a resistência vascular sistêmica e as variáveis respiratórias. No entanto, não está recomendando após o uso prolongado de benzodiazepínicos pelo risco de induzir sintomas de abstinência e aumentar o consumo de oxigênio do miocárdio.

A naloxona, antagonista puro de todos os receptores opióides, tem curta duração de ação o que pode propiciar

a recorrência do efeito do opióide, quando administrada em pequenas doses. A superdosagem pode resultar em hipertensão arterial grave, disritmias cardíacas e edema pulmonar agudo^{47,48}.

A taquicardia associada ao pancurônio e o efeito histaminoliberador atribuído a alguns bloqueadores neuromusculares, como o pancurônio e o atracúrio pode sobrepor-se à expressão clínica de quadros sépticos, dificultar a sua avaliação clínica e, eventualmente, constituir complicação do tratamento.

RECOMENDAÇÕES

A monitorização da qualidade da analgesia, do nível de sedação e do grau de bloqueio neuromuscular tem particular relevância no paciente em sepse. A interpretação dos resultados exige cuidadosa interpretação em razão do impacto da sepse sobre os sistemas nervoso e neuromuscular.

Grau E*

A interferência dos agentes usados em sedação e analgesia sobre a resposta imunológica não contra-indica utilização destes fármacos, mas exige consideração na prescrição de pacientes sépticos.

Grau E*

A disfunção de múltiplos órgãos que acompanha a sepse exige ajustes freqüentes na prescrição dos agentes usados em sedação.

Grau E*

A instabilidade circulatória que acompanha a sepse exige cuidado adicional na titulação de sedativos, hipnóticos e bloqueadores neuromusculares. Os opióides e sedativos reduzem o tônus adrenérgico e podem precipitar hipotensão arterial em pacientes dependentes da resposta autonômica e reserva cardíaca limitada. Agentes dotados de expressivo potencial de histaminoliberação devem ser evitados.

Grau E*

O uso de antagonistas, tanto de benzodiazepínicos como de opióides, não está recomendado. Seu uso está associado à precipitação de abstinência ou ao retorno do efeito sedativo dessas drogas.

Grau E*

*As recomendações Grau E encontram respaldo na opinião de especialistas e representam extrapolação de situações análogas às encontradas na sepse. Não são, portanto, baseadas em estudos prospectivos, controlados aleatoriamente realizados em pacientes sépticos e controles normais.

RESUMO

Adequadas sedação e analgesia aumentam o conforto, reduzem a resposta ao estresse e facilitam os procedimentos diagnósticos e terapêuticos em pacientes sépticos gravemente enfermos. Analgesia e sedação podem também reduzir morbidades. Além disso, o tratamento destes pacientes é melhor guiado por escores clínicos simples. A implementação de diretrizes para sedação e analgesia podem reduzir o tempo de permanência nas unidades de terapia intensiva.

Unitermos: sedação, analgesia, sepse.

REFERÊNCIAS

01. Pacifici R, Di Carlo S, Bacosi A et al - Pharmacokinetics and cytokine production in heroin and morphine-treated mice. *Int J Immunopharmacol*, 2000;22:603-614.
02. Casalnuovo IA, Gaziano R, Di Francesco P - Cytokine pattern secretion by murine spleen cells after inactivated *Candida albicans* immunization. Effect of cocaine and morphine treatment. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2000;22:35-48.
03. Salo M, Pirttikangas CO, Pulkki K - Effects of propofol emulsion and thiopentone on T helper cell type-1/type-2 balance in vitro. *Anaesthesia*, 1997;52:341-344.
04. Roy S, Charboneau RG, Barke RA - Morphine synergizes with lipopolysaccharide in a chronic endotoxemia model. *J Neuroimmunol*, 1999;95:107-114.
05. Nuñez G, Urzúa J - Opioids and the immune system. *Rev Med Chil*, 1999;127:341-348.
06. McCarthy L, Wetzel M, Sliker JK et al - Opioids, opioid receptors, and the immune response. *Drug Alcohol Depend*, 2001;62:111-123.
07. Magro CM, Crowson AN - Drug-induced immune dysregulation as a cause of atypical cutaneous lymphoid infiltrates: a hypothesis. *Hum Pathol*, 1996;27:125-132.
08. Helmy SA, Al-Attiah RJ - The immunomodulatory effects of prolonged intravenous infusion of propofol versus midazolam in critically ill surgical patients. *Anaesthesia*, 2001;56:4-8.
09. Ruud B, Benestad HB, Opdahl H - Dual effect of thiopentone on human granulocyte activation. Non-intervention by ketamine and morphine. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1988;32:316-322.
10. Salo M - Effect of atropine-pethidine premedication on peripheral blood lymphocytes. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1977;21:517-520.
11. Cohen J, Eckstein L, Gutman Y - Pharmacokinetics of dexmedetomidine infusion for sedation of postoperative patients requiring intensive care. *Br J Pharmacol*, 1986;71:135-142.
12. Coakley JH, Nagendran K, Honavar M et al - Preliminary observations on the neuromuscular abnormalities in patients with organ failure and sepsis. *Intensive Care Med*, 1993;19:323-328.
13. Giostra E, Magistris MR, Pizzolato G et al - Neuromuscular disorder in intensive care unit patients treated with pancuronium bromide. Occurrence in a cluster group of seven patients and two sporadic cases, with electrophysiologic and histologic examination. *Chest*, 1994;106:210-220.
14. Hanson P, Dive A, Brucher JM et al - Acute corticosteroid myopathy in intensive care patient. *Muscle Nerve*, 1997;20:1371-1380.
15. Helliwell TR, Coakley JH, Wagenmakers AJ et al - Necrotizing myopathy in critically-ill patients. *J Pathol*, 1991;164:307-314.
16. Lacomis D, Giuliani MJ, Van Cott A et al - Acute myopathy of intensive care: clinical, electromyographic and pathological aspects. *Ann Neurol*, 1996;40:645-654.
17. Lacomis D, Petrella JT, Giuliani MJ - Causes of neuromuscular weakness in the intensive care unit: a study of ninety-two patients. *Muscle Nerve*, 1998;21:610-617.
18. Ramsay DA, Zochodne DW, Robertson DM et al - A syndrome of acute severe muscle necrosis in intensive care unit patients. *J Neuropathol Exp Neurol*, 1993;52:387-398.
19. Barat M, Brochet B, Vital C et al - Polyneuropathies during prolonged stays in resuscitation. *Rev Neurol*, 1987;143:823-831.
20. Coronel B, Mercatello A, Couturier JC et al - Polyneuropathy: potential cause of difficult weaning. *Crit Care Med*, 1990;18:486-489.
21. Lyclama J, Nijeholt A, Troost J - Critical Illness Polyneuropathy, em: Matthews WB - *Handbook of Clinical Neurology*. Amsterdam, Elsevier, 1987;575-585.
22. Op de Coul AA, Verheul GA, Leyten AC et al - Critical illness polyneuropathy after artificial respiration. *Clin Neurol Neurosurg*, 1991;93:27-33.
23. Waldhausen E, Keser G, Schulz WB et al - Weaning failure due to acute neuromuscular disease. *Crit Care Med*, 1989;17:594-595.
24. Wijdicks EF, Litchy WJ, Harrison BA et al - The clinical spectrum of critical illness polyneuropathy. *Mayo Clin Proc*, 1994;69:955-959.
25. Gilton A, d'Honneur G, Sandouk P et al - Morphine 6 glucuronide accumulation in CSF of renal failure patients after oral morphine. *Anesthesiology*, 1993;79:A368.
26. Chauvin M, Sandouk P, Scherrmann JM et al - Morphine pharmacokinetics in renal failure. *Anesthesiology*, 1987;66:327-331.
27. Don HF, Dieppa RA, Taylor P - Narcotic analgesic in anuric patients. *Anesthesiology*, 1975;42-745-747.
28. Albanese J, Martin C, Lacarelle B et al - Pharmacokinetics of long-term propofol infusion used for sedation in ICU patients. *Anesthesiology*, 1990;73:214-217.
29. Abel RM, Staroscik RN, Reis RL - The effects of diazepam on left ventricular function and systemic vascular resistance. *J Pharmacol Exp Ther*, 1970;173:364-370.
30. Chang KS, Feng MG, Davis RF - Midazolam produces vasodilatation by mixed endothelium-dependent and -independent mechanisms. *Anesth Analg*, 1994;78:710-717.
31. Hug CC, McLeskey CH, Narhwoold ML et al - Hemodynamic effects of propofol: data from over 25,000 patients. *Anesth Analg*, 1993;77:(Suppl4):S21-S29.
32. Hui TW, Short TG, Hong W et al - Additive interactions between propofol and ketamine when used for anesthesia induction in female patients. *Anesthesiology*, 1995;82:641-648.
33. Rouby JJ, Andreev A, Leger P et al - Peripheral vascular effects of thiopental and propofol in humans with artificial hearts. *Anesthesiology*, 1991;75:32-42.
34. Robinson BJ, Ebert TJ, O'Brien TJ et al - Mechanisms whereby propofol mediates peripheral vasodilatation in humans. Sympathoinhibition or direct vascular relaxation? *Anesthesiology*, 1997;86:64-72.
35. Lowe D, Hettrick DA, Pagel PS et al - Propofol alters left ventricular afterload as evaluated by aortic input impedance in dogs. *Anesthesiology*, 1996;84:368-376.
36. Ebert TJ - Is gaining control of the autonomic nervous system important to our specialty? *Anesthesiology*, 2000;93:382-394.
37. Waxman K, Shoemaker WC, Lippmann M - Cardiovascular effects of anesthetic induction with ketamine. *Anesth Analg*, 1980;59:355-358.
38. Ivankovitch AD, Miletich DJ, Reimann C et al - Cardiovascular effects of centrally administered ketamine in goats. *Anesth Analg*, 1974;53:924-933.
39. Salt PJ, Barnes PK, Beswick FJ - Inhibition of neuronal and extraneuronal uptake of noradrenaline by ketamine in the isolated perfused rat heart. *Br J Anaesth*, 1979;51:835-838.
40. Altura BM, Altura BT, Carella A - Effects of ketamine on vascular smooth muscle function. *Br J Pharmacol*, 1980;70:257-267.
41. Ruth WJ, Burton JH, Bock AJ - Intravenous etomidate for procedural sedation in emergency department patients. *Acad Emerg Med*, 2001;8:13-18.
42. Coriat P, Benameur M, Leuret F - Utilization Clinique de l'etomidate, em: 6th Journées de Mises au Point en Anesthésie-Réanimation - MAPAR, Paris, 1988;145-151.
43. Leger P, Rouby JJ, Andreev A et al - Peripheral vascular effects of etomidate. *Anesthesiology*, 1988;69:A592.
44. Lawrence KR, Nasraway AS - Conduction disturbances associated with administration of butyrophenone antipsychotics in the critically ill: a review of the literature. *Pharmacotherapy*, 1997;17:531-537.
45. Sharma ND, Rosman HS, Padhi ID et al - Torsades de Pointes associated with intravenous haloperidol in critically ill patients. *Am J Cardiol*, 1998;81:238-240.
46. Riou B, Viars P, Lecarpentier Y - Effects of ketamine on cardiac papillary muscle of normal hamsters and those with cardiomyopathy. *Anesthesiology*, 1990;73: 910-918.
47. Michaelis L, Hickey P, Clark T et al - Ventricular irritability associated with the use of naloxone. Ventricular irritability associated with the use of naloxone hydrochloride. Two case reports and laboratory assessment of the effect of the drug on cardiac excitability. *Ann Thorac Surg*, 1974;18:608-614.
48. Tanaka GY - Hypertensive reaction to naloxone. *JAMA*, 1974;228:25-26.

Terapia Cirúrgica – Tratamento

Surgical Therapy - Treatment

Luiz Francisco Poli de Figueiredo¹, Luiz Alexandre Borges², Samir Rasslan³.

SUMMARY

Surgical critical care has a key role in the diagnosis and treatment of sepsis and multiple organ dysfunction. Patients undergoing emergent or elective surgical procedures are prone to develop complex infectious complications. Infections requiring surgical interventions such as intra-abdominal infections, pancreatitis and sepsis source control maneuvers are analyzed.

Key Words: abdominal sepsis, surgical infection, abscess, acute abdomen, pancreatitis

A drenagem de abscessos e desbridamento de feridas com necrose são formas cirúrgicas de tratamento de focos de infecção. Ela converte um abscesso em uma fistula controlada. Exemplos incluem a abertura de uma ferida infectada, a colocação de dreno torácico no tratamento de empiema, a nefrostomia ou colecistostomia percutânea. O desbridamento, a remoção de tecidos necrosados e corpos estranhos infectados permitem a atuação mais efetiva de antibióticos, nutrientes e células de defesa do hospedeiro ao local, eliminando as colônias de microorganismos presentes.

A eliminação de uma fonte continuada de contaminação, através do reparo cirúrgico definitivo ou temporário, por exemplo, nos desvios do trato gastrointestinal, é fundamental para a eliminação da fonte da sepse e do choque séptico.

Este documento visa apresentar alguns tópicos relacionados a remoção mecânica de focos sépticos sob a ótica dos trabalhos científicos publicados. A imensa maioria destes são estudos de série de casos, estudos não aleatórios e de casos controles. A menor morbidade e mortalidade tem sido observadas com o tratamento menos invasivo. Estes benefícios foram constatados a partir de controles históricos e fazem com que uma comparação aleatória entre a drenagem de um abscesso intra-abdominal por tomografia ou ultra-sonografia, com a drenagem aberta seja muito improvável ou mesmo antiética.

IDENTIFICAÇÃO DO FOCO NO PACIENTE CIRÚRGICO – INFECÇÃO OPERATÓRIA

Não serão discutidos nesta seção os casos nos quais o foco é identificado e tratado pela remoção de cateteres, sondas, corpos estranhos ou próteses infectadas.

- Cirurgias eletivas ou de urgência podem resultar no desenvolvimento de infecção pós-operatória e sepse.
- Pacientes submetidos a operações de médio ou grande porte podem apresentar um quadro inflamatório sistêmico,

não-infeccioso, associado ao trauma tecidual ou ao estresse cirúrgico. Nestas condições, o diagnóstico diferencial com as fases iniciais de uma infecção e sepse relacionada à operação é complexo e de difícil identificação.

- A maioria das infecções cirúrgicas surge entre o 4º e o 6º dia de pós-operatório e geralmente são polimicrobianas.

- A infecção cirúrgica é considerada superficial quando ocorre nos primeiros 30 dias após a operação e raramente causam sepse ou bacteremia. Apresenta algumas das seguintes características: envolve a pele e o subcutâneo, apresenta secreção purulenta na incisão, tem microorganismos isolados em culturas de secreção ou biópsia, sinais clínicos de infecção local. Pequenos abscessos localizados nos fios de sutura não são considerados como infecção cirúrgica. A cultura qualitativa de swabs de ferida é limitada pela contaminação inevitável de qualquer ferida aberta.

- A infecção cirúrgica considerada profunda ocorre 30 dias de pós-operatório ou até um ano nos casos de implantes e próteses. Envolve a fáscia e camadas musculares profundas, apresentando secreção purulenta, deiscência profunda da incisão, abscesso na reoperação ou diagnóstico radiológico, histológico ou clínico.

- Infecções cirúrgicas profundas ou de órgãos ou cavidades são freqüentemente polimicrobianas, com a presença de anaeróbios na maioria delas, e associadas a bacteremia. Duas amostras de hemoculturas devem ser colhidas. A presença de pus ou celulite são indicações para swabs de feridas ou amostras de líquidos de drenagem (Recomendações grau E).

- Quando feridas abdominais sujas ou contaminadas desenvolvem sinais de infecção, a presença de pelo menos uma espécie de anaeróbio é freqüente e o diagnóstico de infecção anaeróbica associada deve ser considerada, independentemente da identificação pela microbiologia de rotina. Enquanto dados são considerados insuficientes a partir de estudos controlados e aleatórios, é aceita a prática de administrar antimicrobianos com cobertura para anaeróbios nestas circunstâncias (**Recomendações grau D**).

1. Prof. Titular, Depto. Cirurgia UNIFESP/EPM; Médico Assistente, CTI Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP

2. Coordenador do CTI Hospital Conceição – GHC, Intensivista da UTI de Trauma e coordenador das residências médicas do Hospital de Pronto Socorro, Porto Alegre, RS.

3. Prof. Titular do Departamento de Cirurgia, Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, São Paulo, SP

Apresentado na Assembléia do Consenso Brasileiro de Sepse em fevereiro de 2003

Aceito para publicação em 26 de novembro de 2004

Endereço para correspondência: Dr. Luiz Francisco Poli de Figueiredo - Rua: Oscar Freire, 1.546/203 - Pinheiros - 05409-010 - São Paulo - SP

- E-mail: expluiz@incor.br

DIAGNÓSTICO DAS INFECÇÕES INTRA-ABDOMINAIS

- A infecção na cavidade abdominal ocorre por perfuração do trato digestivo, por obstrução de vísceras ocas, isquemia ou infarto intestinal, por disseminação bacterêmica de foco à distância ou contaminação externa no trauma ou ato operatório.

- Quadros de peritonite primária no adulto geralmente ocorrem em portadores de ascite e hepatopatia avançada. Pode ainda ser estéril nos quadros inflamatórios associados a vasculites e lúpus. As cirurgias ou drenagens percutâneas não são realizadas, pois não há abscesso localizado ou foco de contaminação bacteriana.

- A peritonite após uma cirurgia abdominal eletiva geralmente é causada por vazamento da anastomose ou por lesões intestinais despercebidas.

- A apendicite e a colecistite aguda são resultados da obstrução da víscera, com conseqüente inflamação e crescimento bacteriano. Os quadros mais tardios evoluem para peritonite localizada ou disseminada, com taxas crescentes de complicações.

- A radiografia simples de abdômen é um exame muito limitado e é necessária informação diagnóstica efetiva através de imagens adicionais, em geral o ultra-som ou a tomografia computadorizada. **(Recomendação grau E).**

- A tomografia tem maior sensibilidade que o ultra-som na identificação de pequenos focos de infecção, principalmente no retroperitônio; porém no pâncreas a diferenciação entre um abscesso e inflamação pode se difícil. É especialmente útil na avaliação das estruturas retroperitoneais. Quando realizada com injeção endovenosa de contraste pode auxiliar na diferenciação entre os tecidos viáveis e os não viáveis.

- A ressonância magnética parece ter maior sensibilidade do que a tomografia. Uma sensibilidade e especificidade de 100% e 94% respectivamente, foram observadas na detecção de abscessos intraperitoneais. Entretanto, sérias limitações técnicas dificultam o seu uso mais freqüente.

TRATAMENTO DAS COLEÇÕES INTRA-ABDOMINAIS

- Coleções intra-abdominais podem drenar espontaneamente para a pele ou órgão interno adjacente como por exemplo para uma alça intestinal ou para a bexiga. A drenagem terapêutica permite a criação de uma fistula controlada.

- O grande avanço nas técnicas de imagem permitiu que os abscessos intra-abdominais bem definidos fossem tratados inicialmente através da drenagem percutânea, com eficácia considerada, no final dos anos 70 e início dos anos 80, semelhante ao do tratamento cirúrgico convencional **(Recomendação grau E)**. Não há estudo aleatório comparando a drenagem percutânea com a operatória aberta, mas a drenagem percutânea dos abscessos está associada com menor incidência de sangramento, fistulas e infecções de feridas.

- Toda a coleção identificada e drenada sob controle radiológico deve ser enviada para exame bacterioscópico e cultura, pois a diferenciação entre uma coleção infectada e um hematoma ou líquido inflamatório, baseado apenas na radiologia, não é confiável **(Recomendação grau E)**.

- Diferentemente da conduta recomendada a vários anos atrás, não há mais justificativa para indicar uma laparotomia exploradora para descartar uma potencial infecção não detectada, e que o exame radiológico não tenha demonstrado condição passível de correção cirúrgica. **(Recomendação grau E)**

- A laparotomia tem sido reservada para os casos nos quais o desbridamento de tecidos necrosados é necessário, quando a coleção intra-abdominal não está bem definida e/ou quando há impossibilidade ou insucesso na drenagem percutânea. É indicada na infecção intra-abdominal quando há piora clínica e disfunção progressiva de órgãos. A laparotomia é superior a lavagem peritoneal contínua e a peritoneostomia **(Recomendação grau D)**.

- A peritoneostomia tem sido recomendada para condições nas quais múltiplas explorações são necessárias para controlar a infecção intra-abdominal. Evita a hipertensão abdominal associada com o fechamento do abdômen sob tensão e facilita a reintervenção. Entre as suas complicações incluem-se a evisceração, as perdas maciças de líquidos, a formação de fistula e a retração da parede abdominal com desenvolvimento tardio de hérnia.

- A laparotomia com reoperação programada é raramente indicada, como ocasionalmente na pancreatite necrotizante, quando a demarcação do tecido necrótico não é bem definida ou quando o sangramento impede o desbridamento.

- A reoperação programada, após 24 horas, é especificamente indicada nos casos de viabilidade intestinal questionável em pacientes com alças isquêmicas. A restauração da perfusão ao intestino isquêmico e/ou a ressecção das alças inviáveis são fundamentais para a remoção do foco séptico.

CONTAMINAÇÃO POR PERFURAÇÕES DO TRATO GASTROINTESTINAL

- Perfurações no trato gastrointestinal promovem a contaminação continuada de tecidos estéreis por microorganismos da luz intestinal. O desvio do trânsito intestinal diminui a contaminação. No entanto este conceito não se aplica a outros locais nos quais a perfuração é freqüente.

- Para a mediastinite secundária a ruptura intratorácica do esôfago por perfuração iatrogênica, neoplasia ou diverticulite, a drenagem mediastinal e a criação de uma esofagostomia são recomendadas para a maioria dos casos.

- Apesar da drenagem e do desvio serem de execução relativamente simples, a ressecção parece estar associada com menor morbidade, menor hospitalização e menos incapacidade, menor taxa de fistulas e maior taxa de reversão de colostomias. **(Recomendação grau D)**.

- A ressecção de um segmento perfurado de cólon elimina o foco de contaminação. Entretanto, o tempo operatório maior e o estresse fisiológico adicional para um paciente crítico pode resultar em maior morbidade pós-operatória.

DESBRIDAMENTO

- Tecidos com necrose são excelentes meios de cultura para microorganismos, pois não tem suprimento sanguíneo, permitindo a proliferação bacteriana em um ambiente protegido das células inflamatórias do hospedeiro.

- A oxigenioterapia hiperbárica tem abreviado o tempo

de granulação e reduzido a extensão dos desbridamentos nas fasciites necrotizantes.

- A intervenção cirúrgica nas fases iniciais da pancreatite necro-hemorrágica pode eliminar o foco atual ou potencial da infecção, mas introduz a um risco muito maior de sangramento grave, pois os planos teciduais não estão bem demarcados.

- Como princípio geral, medidas de controle de foco deveriam ser realizadas apenas quando o paciente parecer apropriadamente estabilizado, porém esta reanimação deve ser a mais rápida possível. A reanimação volêmica rápida e agressiva pode reduzir os riscos da anestesia e da intervenção.

- Na fasciite necrotizante o desbridamento de tecidos infectados, desvitalizados ou sem sangramento deveria ser realizado rapidamente após a estabilização hemodinâmica (**Recomendação grau E**).

- Na necrose pancreática infectada, a cirurgia precoce não melhora a evolução clínica (**Recomendação grau C**). Em geral, a cirurgia deve ser retardada no paciente estável para permitir a demarcação dos planos teciduais.

COLECISTITE ACALCULOSA

- A colecistite aguda acalculosa é infreqüente, provavelmente sub-diagnosticada em pacientes graves e que, sem diagnóstico e tratamento imediatos, evolui para perfuração.

- Quando o diagnóstico pelo ultra-som é incerto, a não progressão de quaisquer das anormalidades inicialmente detectadas tem um excelente valor preditivo negativo. A tomografia computadorizada nestes casos é superior ao ultra-som (**Recomendação grau E**).

COMPLICAÇÕES SÉPTICAS IMEDIATAS DA CIRURGIA PARA OBESIDADE MÓRBIDA

- A atelectasia das bases pulmonares é freqüente no pós-operatório. Sinais clínicos de disfunção pulmonar podem ser a manifestação inicial de sepse precoce induzida por uma “catástrofe abdominal”.

- A complicação mais grave da cirurgia da obesidade mórbida é a peritonite induzida por vazamento da linha de suturas mecânica ou manual, cuja incidência é estimada em 1,2% nas derivações gástricas abertas, e 3% nas cirurgias por videolaparoscopia.

- O diagnóstico clínico é difícil, pois o quadro geralmente não é reconhecido até que sinais de sepse grave já estejam presentes.

- A ingestão de contraste radiológico pode identificar um vazamento nas diversas linhas de sutura mecânicas ou manuais proximais, tanto na cirurgia aberta quanto por via laparoscópica. Vazamentos nas anastomoses mais distais, enteroentéricas, são difíceis de visualizar em virtude da diluição do contraste.

- Os pacientes com suspeita de fistula, porém baseada em sinais clínicos, mesmo sem a confirmação com exames contrastados, devem ser tratados com laparotomia exploradora. A reexploração por videocirurgia tem sido empregada de modo crescente. A falha em diagnosticar e tratar precocemente estes vazamentos geralmente causa sepse grave, disfunção de múltiplos órgãos e morte.

RECOMENDAÇÕES

1. Infecções cirúrgicas profundas ou de órgãos ou cavidades são freqüentemente polimicrobianas, com a presença de anaeróbios na maioria delas, e associadas a bacteremia. Duas amostras de hemoculturas devem ser colhidas. A presença de pus ou celulite são indicações para swabs de feridas ou amostras de líquidos de drenagem (**Recomendações grau E**).

2. Em feridas abdominais sujas ou contaminadas que desenvolvem sinais de infecção operatória, o diagnóstico de infecção anaeróbica associada deve ser considerada, independentemente da identificação pela microbiologia de rotina. Deve ser administrado antimicrobianos com cobertura para anaeróbicos (**Recomendação grau D**).

3. No diagnóstico de um foco de infecção intra-abdominal, imagens adicionais são necessárias, geralmente o ultra-som e/ou a tomografia computadorizada, para localizar e definir a fonte de infecção no abdômen (**Recomendação grau E**).

4. A drenagem percutânea dos abscessos esta associada com menor incidência de sangramento, fístulas e infecções de feridas, quando comparada ao tratamento operatório convencional (**Recomendação grau E**).

5. Toda a coleção identificada e drenada sob controle radiológico deve ser enviada para exame bacterioscópico e cultura, pois a diferenciação entre uma coleção infectada e um hematoma ou líquido inflamatório baseado apenas na radiologia não é confiável (**Recomendação grau E**).

6. A laparotomia convencional está indicada na infecção intra-abdominal quando há piora clínica e disfunção progressiva de órgãos. A laparotomia é superior à lavagem peritoneal contínua e a peritoneostomia (**Recomendação grau D**).

7. A ressecção definitiva é preferível ao desvio proximal e drenagem na diverticulite perfurada, quando o procedimento de ressecção possa ser realizado com segurança (**Recomendação grau D**).

8. A anastomose primária na presença de perfuração diverticular evita a necessidade de um segundo procedimento para fechar a colostomia. Entretanto, o risco de vazamento anastomótico é maior quando há presença de um processo inflamatório agudo; a morbidade associada a estes vazamentos é elevada. Ambos as técnicas tem eficácia semelhante após a ressecção do cólon na diverticulite (**Recomendação grau D**).

9. Na fasciite necrotizante o desbridamento de tecidos infectados e/ou desvitalizados deve ser realizado rapidamente após a estabilização hemodinâmica (**Recomendação grau E**).

10. Na necrose pancreática infectada, a cirurgia precoce não melhora a evolução clínica em geral, a cirurgia deve ser retardada no paciente estável para permitir a demarcação dos planos teciduais (**Recomendação grau C**).

RESUMO

A terapia intensiva cirúrgica tem grande importância no diagnóstico e tratamento da sepse e disfunção de múltiplos órgãos. Pacientes operados eletivamente ou de urgência podem desenvolver complicações infecciosas complexas. Doenças infecciosas de tratamento potencialmente cirúrgico como as infecções intra-abdominais, pancreatite e controle de foco são analisados.

Unitermos: abscesso, abdômen agudo, infecção operatória, pancreatite, seps abdominal

REFERÊNCIAS

01. Bilton BD, Zibari GB, McMillan RW et al - Aggressive surgical management of necrotizing fasciitis serves to decrease mortality: a retrospective study. *Am Surg*, 1998;64:397-400.
02. Brook I, Frazier EH - Aerobic and anaerobic microbiology of retroperitoneal abscesses. *Clin Infect Dis*, 1998;26:938-941.
03. Bunt TJ - Non-directed relaparotomy for intra-abdominal sepsis. A futile procedure. *Am Surg*, 1986;52:294-298.
04. Gerzof SG, Robbins AH, Johnson WC et al - Expanded criteria for percutaneous abscess drainage. *Arch Surg*, 1985;120:227-232.
05. Gerzof SG, Robbins AH, Johnson WC et al - Percutaneous catheter drainage of abdominal abscesses: a five-year experience. *N Engl J Med*, 1981;305:653-657.
06. Hau T, Ohmann C, Wolmershauser A et al - Planned relaparotomy versus relaparotomy on demand in the treatment of intra-abdominal infections. *Arch Surg*, 1995;130:1193-1197.
07. Hemming A, Davis NL, Robins RE - Surgical versus percutaneous drainage of intra-abdominal abscesses. *Am J Surg*, 1991;161:593-595.
08. Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML et al - Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Hospital Infection Control Practices. Advisory Committee. *Am J Infect Control*, 1999;27:97-132.
09. McDowell RK, Dawson SL - Evaluation of the abdomen in sepsis of unknown origin. *Radiol Clin North Am*, 1996;34:177-190.
10. Mier J, Leon EL, Castillo A et al - Early versus late necrosectomy in severe necrotizing pancreatitis. *Am J Surg*, 1997;173:71-75.
11. Montgomery RS, Wilson SE - Intraabdominal abscesses: image-guided diagnosis and therapy. *Clin Infect Dis*, 1996;23:28-36.
12. Noone TC, Semelka RC, Worawattanakul S et al - Intraabdominal abscesses: diagnostic accuracy of and appearances at MR imaging. *Radiology*, 1998;208:525-528.
13. Schilling MK, Maurer CA, Kollmar O et al - Primary vs. secondary anastomosis after sigmoid colon resection for perforated diverticulitis (Hinchey Stage III and IV): a prospective outcome and cost analysis. *Dis Colon Rectum*, 2001;44:699-705.
14. Tucci G, Torquati A, Grande M et al - Major acute inflammatory complications of diverticular disease of colon: planning of surgical treatment. *Hepatogastroenterology*, 1996;43:839-845.
15. Umbach TW, Dorazio RA - Primary resection and anastomosis for perforated left colon lesions. *Am Surg*, 1999;65:931-933.
16. Voros D, Pissiotis C, Georgantas D et al - Role of early and extensive surgery in the treatment of severe necrotizing soft tissue infections. *Br J Surg*, 1993;80:1190-1191.
17. Wyncoll DL - The management of severe acute necrotizing pancreatitis: an evidence-based review of the literature. *Intensive Care Med*, 1999;25:146-156.
18. Yang HK, Hodgson WJ - Laparoscopic cholecystostomy for acute acalculous cholecystitis. *Surg Endosc*, 1996;10:673-675.

Suporte Renal na Sepse

Renal Replacement in Sepsis

Marcelino de Souza Durão Júnior¹, Miguel Cendoroglo Neto², Oscar Fernando Pavão dos Santos³, Nestor Schor⁴.

SUMMARY

Patients with sepsis who developed acute renal failure (ARF) present higher mortality rate. Up to now, there is no drug able to change the natural evolution of the disease and then improving its poor outcome. Dialytical support is the only approved therapy being used in the presence of uremia, hypervolemia, hyperkalemia, and metabolic acidosis which did not respond to conventional clinical measurements.

Key Words: Dialysis, hyperkalemia, metabolic acidosis, renal failure, Sepsis, uremia.

Em ambiente de terapia intensiva a sepse tem se tornado a principal causa de IRA. Num estudo prospectivo¹, a incidência de IRA foi de 19% em pacientes sépticos, 23% naqueles com sepse grave e de 51% em pacientes com choque séptico. A IRA na sepse é geralmente um dos componentes da síndrome de disfunção de múltiplos órgãos e sistemas e a sua presença afeta adversamente o prognóstico destes pacientes.

Na fase inicial da sepse alguns pacientes apresentam poliúria inapropriada sem insuficiência renal e na ausência de alteração no fluxo sanguíneo renal. Numa fase mais tardia, a diminuição da resistência vascular sistêmica parece precipitar a IRA associada à retenção de sódio. Neste estágio, a otimização dos parâmetros hemodinâmicos é capaz de restabelecer adequadamente a função renal. A medida que a duração e a gravidade da sepse são perpetuadas, a isquemia, aliada às alterações hemodinâmicas, determinam o quadro de necrose tubular aguda (NTA) e insuficiência renal aguda não reversível. A NTA é o padrão histológico mais comum de IRA nesta situação.

Habitualmente esses pacientes são hipercatabólicos e apresentam elevadas taxas de geração de uréia, necessitando assim sessões de diálise mais intensas e freqüentes, sem possibilidade de remoção de líquidos devido a instabilidade hemodinâmica freqüentemente associada. Distúrbios da coagulação, independentemente da disfunção plaquetária presente na uremia, também ocorrem, o que favorece o surgimento de eventos hemorrágicos durante o uso de anticoagulante no circuito extracorpóreo, de maneira mais usual a heparina.

TRATAMENTO NÃO DIALÍTICO NA IRA

• Diuréticos

Os diuréticos de alça são freqüentemente utilizados na IRA oligúrica com a finalidade de tratar a hipervolemia e, algumas vezes, de transformá-la em não-oligúrica (**grau de recomendação E**). A despeito da administração de diuréticos

promover aumento do volume urinário e algumas vezes até poliúria, o uso desta classe de fármacos não parece prevenir ou acelerar a recuperação da IRA, nem diminuir a necessidade de diálise ou reduzir a mortalidade². A infusão contínua parece apresentar maior eficácia e menor incidência de efeitos colaterais do que com o uso de doses intermitentes³.

TRATAMENTO DIALÍTICO NA IRA

Classicamente, as principais indicações de diálise no paciente com IRA, incluindo aqueles com sepse, são as mesmas aplicadas para aqueles com insuficiência renal crônica (IRC): hipervolemia e hipercalemia refratárias ao tratamento clínico, uremia e acidose metabólica grave (**grau de recomendação D**)⁴. Até o presente, não se recomenda o início de diálise baseado em níveis determinados de creatinina, uréia ou débito urinário. Mais recentemente, há uma tendência para se indicar diálise mais precocemente nos indivíduos com IRA, evitando-se o surgimento de complicações em virtude da gravidade nesta população específica de indivíduos (**grau de recomendação E**).

INDICAÇÃO NÃO RENAL DE DIÁLISE NA SEPSE

A resposta inflamatória sistêmica presente na sepse depende, ao menos em parte, da produção e liberação de uma série de mediadores (citocinas, quimocinas, componentes do sistema complemento, leucotrienos, prostaglandinas, etc.) no plasma de pacientes com sepse. Sendo assim, alguns autores têm preconizado o emprego de terapias de depuração extracorpórea, particularmente a hemofiltração contínua, neste cenário, propiciando assim a eliminação destes mediadores através do ultrafiltrado. Alguns trabalhos têm demonstrado efeitos benéficos da hemofiltração sobre os parâmetros hemodinâmicos e o desfecho em modelos experimentais de sepse⁵ (**grau de recomendação E**)⁴.

1. Doutor em Nefrologia pela UNIFESP – EPM, Chefe da Enfermaria da Disciplina de Nefrologia UNIFESP - EPM, Coordenador do Grupo de Nefrologia do CTI-A HIAE

2. Professor Adjunto da Disciplina de Nefrologia UNIFESP – EPM, Diretor de Prática Médica do HIAE

3. Professor Livre Docente da Disciplina de Nefrologia UNIFESP – EPM, Chefe do CTI-A HIAE

4. Professor Titular da Disciplina de Nefrologia UNIFESP – EPM.

Apresentado na Assembléia do Consenso Brasileiro de Sepse em fevereiro de 2003

Aceito para publicação em 25 de novembro de 2004.

Endereço para correspondência: Centro de Terapia Intensiva - Hospital Israelita Albert Einstein - Avenida Albert Einstein, 627 - 5º andar - Morumbi - 05651 São Paulo, SP

MODALIDADES DIALÍTICAS

Hemodiálise Intermitente

A hemodiálise intermitente é ainda a modalidade padrão utilizada no tratamento da IRA. Ela é muito eficaz, proporciona depuração elevada de uréia, e a aquisição de inovações, como controle volumétrico de ultrafiltração e dispositivos de variação de sódio e bicarbonato no banho de diálise, tem permitido um melhor manuseio destes pacientes. A realização de sessões diárias ou seqüenciais (ultrafiltração isolada seguida de diálise), o emprego de banho com maior concentração de sódio e cálcio e menor temperatura podem diminuir os episódios de instabilidade hemodinâmica relacionados ao procedimento.

• Fluxos, Duração, Membranas e Tampões

Na prescrição da hemodiálise aguda de manutenção sugerimos fluxo sanguíneo de 250 a 350 ml/min e fluxo de dialisato de 500 a 700 ml/min. A duração da sessão depende do peso corporal, da depuração do dialisador e da taxa de catabolismo (geralmente situa-se ao redor de 4 a 6 horas de tratamento). Empregam-se preferencialmente membranas biocompatíveis sintéticas ou de celulose modificada⁴ (**grau de recomendação B**), banho com tampão bicarbonato e heparina como anticoagulante convencional. Em situações de risco de sangramento é possível a sua realização sem anticoagulante.

• Hemodiálise Intermitente Diária

É prudente que os pacientes com IRA, principalmente os oligúricos e hipercatabólicos, sejam dialisados diariamente (nível de evidência I). Esta abordagem proporciona melhor controle metabólico, evita volumes excessivos de ultrafiltração, diminuindo assim a incidência de episódios de hipotensão arterial e, teoricamente, o agravamento da lesão renal.

TERAPIA DIALÍTICA CONTÍNUA

Há uma tendência crescente em se utilizar os procedimentos contínuos, apesar de até o momento não se ter evidências (**grau de recomendação E**) da superioridade dessas modalidades sobre a hemodiálise intermitente⁴⁻⁶. Instabilidade hemodinâmica, suporte nutricional e hipercatabolismo são as principais razões da indicação de procedimentos contínuos. Na vigência de situações de risco de edema cerebral, a realização de diálise contínua parece ser benéfica em relação à hemodiálise convencional (**grau de recomendação C**), evitando-se assim variações bruscas da concentração de solutos e o risco da síndrome do desequilíbrio⁴.

• Tipo de Acesso

Elas são denominadas de arteriovenosas quando a própria pressão arterial do paciente impulsiona o sangue pelo circuito, geralmente através da punção dos vasos femorais (artéria e veia). Na modalidade venovenosa, um cateter de duplo lume é locado numa veia calibrosa (jugular interna, femoral ou subclávia) e o sangue é impulsionado no sistema por intermédio de uma bomba (frequentemente do tipo rolete). Na medida do possível evita-se a punção da veia subclávia devido ao risco de trombose e estenose tardias (**grau de recomendação C**)⁴. A veia jugular interna parece proporcionar menor taxa de recirculação que o acesso femoral (**grau de recomendação C**). As

modalidades venovenosas proporcionam maior fluxo sanguíneo e maior depuração de solutos evitando-se as complicações advindas da punção arterial (**nível de evidência III**)⁴. Desta forma, as modalidades arteriovenosas devem ser reservadas na indisponibilidade de equipamento ou pessoal para realização de terapia venovenosa (**grau de recomendação D**)⁴.

• Filtros

São compostos de membranas sintéticas, biocompatíveis (indutoras de menor resposta inflamatória) e que possuem elevado coeficiente de ultrafiltração tais, como: polisulfona, poliácridonitrila, poliamida e polimetilmetacrilato. Nos pacientes com IRA há algumas evidências que tais membranas devam ser utilizadas em detrimento daquelas derivadas da celulose (**grau de recomendação B**)⁴.

• Anticoagulação

O método mais utilizado é o da heparinização convencional. Em pacientes com risco de sangramento, tanto a heparina não fracionada como a heparina de baixo peso molecular e os inibidores diretos da trombina, devem ser evitados (**grau de recomendação E**). Nestas situações a terapia pode ser realizada sem anticoagulação, embora a vida útil do filtro seja frequentemente menor que 24 horas (**grau de recomendação D**). Uma alternativa à heparina é o emprego da anticoagulação regional com citrato. Para tanto, devem-se medir frequentemente os níveis de cálcio iônico pós-filtro e sistêmico para o ajuste das taxas de infusão da solução de citrato e da reposição de cálcio sistêmico, respectivamente (**grau de recomendação E**). Em virtude do risco de acúmulo de protamina no paciente com IRA, não se recomenda o uso de anticoagulação regional com heparina e protamina. Quando utilizar heparina de baixo peso molecular deve-se monitorar regularmente (o que é incomum) a atividade anti-fator X ativado (**grau de recomendação E**).

• Banho de Diálise

O dialisato (banho de diálise) e a solução de reposição devem possuir composição eletrolítica semelhante ao plasma ou otimizada para eventual distúrbio hidroeletrólítico e ácido-básico presentes. Portanto, se possível, a utilização de soluções individualizadas é recomendada. O emprego de soluções de diálise peritoneal, com elevadas concentrações de glicose, resulta em oferta excessiva de calorias e frequentemente hiperglicemia. Tanto o bicarbonato como o lactato podem ser utilizados como tampão na correção da acidez metabólica (**grau de recomendação C**) enquanto que, na vigência de acidose láctica e insuficiência hepática graves, utiliza-se preferencialmente o bicarbonato (**grau de recomendação C**)⁴. Quando se utiliza citrato como anticoagulante regional, esta substância é transformada em bicarbonato no fígado e geralmente dispensa a adição de outro tampão no dialisato.

• Dose de Tratamento

Sabe-se que em pacientes renais crônicos estáveis, há relação entre a dose de diálise e o desfecho (morbimortalidade). Alguns trabalhos mais recentes demonstraram também que tal relação existe na IRA, ou seja, elevadas doses de diálise medidas como depuração de uréia melhoram o prognóstico desses pacientes, porém não há consenso de qual seria a dose mínima de diálise nesta população (**grau de recomendação**

B). Em um estudo prospectivo e aleatório, Ronco e col.⁷ mostraram que a mortalidade dos pacientes com IRA submetidos a CVVHF no volume de 35 ml/kg/hora foi menor quando comparada com o grupo de volume de ultrafiltração de 20 ml/kg/hora e foi semelhante ao grupo de 45 ml/kg/hora. Analisando exclusivamente a população de pacientes com sepse, houve tendência desse benefício ser crescente em paralelo ao aumento do volume de ultrafiltração. Desta forma, até o momento, sugere-se depuração de uréia mínima, em torno de 35 ml/kg/hora (nível de evidência I).

DIÁLISE PERITONEAL

A diálise peritoneal geralmente é reservada para pacientes com catabolismo leve onde predomina a disfunção renal no contexto global. Ela é muito utilizada nos países em desenvolvimento, principalmente na IRA associada à doenças infecciosas como a malária e a leptospirose. O método dialítico é relativamente ineficiente devido à limitação do volume do efluente peritoneal. Além disso, a presença de hipotensão arterial e/ou o uso de drogas vasoativas pode alterar as características do transporte da membrana peritoneal.

Apesar do peritônio ser uma membrana natural, altamente permeável e biocompatível, a diálise peritoneal, na maioria dos países desenvolvidos, é negligenciada como forma de terapêutica dialítica na IRA em decorrência de alguns fatores, tais como: depuração limitada, taxa de ultrafiltração e de remoção de solutos imprevisíveis e risco de peritonite além dos avanços tecnológicos da hemodiálise e das terapias contínuas. Soma-se a isto a mudança do perfil dos pacientes com IRA. São indivíduos mais idosos, com doenças de base mais graves, hipercatabólicos, frequentemente com sepse e evolução para disfunção de múltiplos órgãos e sistemas. Geralmente possuem patologias intra-abdominais ou apresentam insuficiência respiratória grave o que dificulta tecnicamente a realização da diálise peritoneal. Apesar destas considerações, nos pacientes com IRA associada à infecção com leve a moderado grau de catabolismo⁸, a diálise peritoneal é uma opção terapêutica eficiente e economicamente viável, principalmente nos países em desenvolvimento (nível de evidência I).

Recentemente, Phu e col.⁹ demonstraram que pacientes com IRA (a maioria associada à malária) e tratados com hemofiltração apresentaram maior sobrevida (nível de evidência D) em relação ao grupo tratado com diálise peritoneal (mortalidade de 15% *versus* 47%, respectivamente). No grupo com diálise peritoneal utilizou-se cateter rígido, trocas manuais e sistema aberto o que poderia favorecer a ocorrência de peritonite e afetar adversamente o prognóstico desses indivíduos.

CONCLUSÕES

Apesar da recente mobilização da comunidade nefrológica internacional no sentido de se padronizar critérios de definição e de tratamento, até o momento não se conhece qual deve ser a modalidade dialítica de escolha preferencial na IRA e, mais especificamente, na sepse. Os trabalhos mais recentes sugerem que estes pacientes se beneficiam de tratamentos mais intensivos e que, como na IRC, a dose de diálise pode influenciar o prognóstico. O tratamento atual do paciente séptico com IRA é individualizado e desta forma

todo serviço de terapia intensiva deve, na medida do possível, disponibilizar as diversas modalidades dialíticas.

“as principais indicações de diálise no paciente com IRA, incluindo aqueles com sepse, são as mesmas aplicadas para aqueles com insuficiência renal crônica (IRC): hipervolemia e hipercalcemia refratárias ao tratamento clínico, uremia e acidose metabólica grave (grau de recomendação D)”

“no ambiente de terapia intensiva há uma tendência crescente em se utilizar os procedimentos contínuos, apesar de até o momento não se ter evidências (grau de recomendação E)”

“nas diálises contínuas, tanto o bicarbonato como o lactato podem ser utilizados como tampão na correção da acidose metabólica (grau de recomendação C) enquanto que, na vigência de acidose láctica e insuficiência hepática graves, utiliza-se preferencialmente o bicarbonato (grau de recomendação C)”

“recomenda-se uma depuração de uréia mínimo ao redor de 35 ml/kg/hora nas terapias dialíticas contínuas (nível de evidência I)”

“na hemodiálise, empregam-se preferencialmente membranas biocompatíveis sintéticas ou de celulose modificada (grau de recomendação B)”

“é prudente que pacientes com IRA, principalmente os oligúricos e hipercatabólicos, sejam hemodialisados diariamente (nível de evidência I)”

“pacientes com IRA associada à infecção e com leve a moderado grau de catabolismo, a diálise peritoneal é uma opção terapêutica eficiente e economicamente viável, principalmente nos países em desenvolvimento (nível de evidência I)”

RESUMO

Na sepse, os pacientes que desenvolvem insuficiência renal aguda (IRA) apresentam maior mortalidade. Até o presente, nenhum fármaco foi capaz de alterar a evolução natural desta complicação na sepse e favorecer o seu desfecho. O suporte dialítico, única terapia aprovada no seu tratamento, é indicado na vigência de uremia, hipervolemia, hiperpotassemia e acidose metabólica refratárias às medidas clínicas habituais.

Unitermos: Diálise, hipercalcemia, acidose metabólica, falência renal, sepse, uremia.

REFERÊNCIAS

- Rangel Frausto MS, Pittet D, Costigan M et al - The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA*, 1995;273:117-123.
- Shilliday IR, Quinn KJ, Allison ME - Loop diuretics in the management of acute renal failure: a prospective, double-blinded, placebo-controlled, randomized study. *Nephrol Dial Transplant*, 1997;12:2592-2596.
- Martin SJ, Danziger LH - Continuous infusion of loop diuretics in the critically ill: a review of the literature. *Crit Care Med*, 1994;22:1323-1329.
- Kellum JA, Mehta RL, Angus DC et al - The first international consensus conference on continuous renal replacement therapy. *Kidney Int*, 2002;62:1855-1863.
- Yekebas EF, Strate T, Zolmajd S et al - Impact of different modalities of continuous venovenous hemofiltration on sepsis-induced alterations in experimental pancreatitis. *Kidney Int*, 2002;62:1806-1818.
- Mehta RL, McDonald B, Gabbai FB et al - A randomized clinical trial of continuous versus intermittent dialysis for acute renal failure. *Kidney Int*, 2001;60:1154-1163.
- Ronco C, Bellomo R, Homel P et al - Effects of different doses in continuous veno-venous hemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomized trial. *Lancet*, 2000; 356:26-30.
- Chitalia VC, Almeida AF, Rai H et al - Is peritoneal dialysis adequate for hypercatabolic acute renal failure in developing countries? *Kidney Int*, 2002;61:747-757.
- Phu NH, Hien TT, Mai NT et al - Hemofiltration and peritoneal dialysis in infection-associated acute renal failure in Vietnam. *N Engl J Med*, 2002;347:895-902.

Suporte Hemodinâmico*

Hemodynamic Support

Nelson Akamine¹, Constantino José Fernandes², Eliézer Silva³, Gustavo Luiz Büchele⁴, Jefferson Piva⁵.

SUMMARY

One of the key points in the treatment of septic shock patients is the hemodynamic support. The main clinical and hemodynamic characteristics are analyzed, as well as the main hemodynamic interventions including volume replacement and the vasoactive drugs utilization.

Key Words: Hemodynamics, vasoactive drugs, fluids, blood transfusion.

Este texto aborda o suporte hemodinâmico na sepse grave e no choque séptico, limitando-se aos temas de reposição volêmica e o emprego de drogas vasoativas.

Em condições normais a hemodinâmica é determinada pela demanda metabólica. Na sepse grave e no choque séptico, diversos fatores fazem com que esta adequação fique desequilibrada de forma global ou regional. A meta comum da reposição volêmica e do uso de drogas vasoativas na sepse e no choque séptico é atender a demanda metabólica tecidual aqui simplificada como demanda de oxigênio. Muitos aspectos fisiopatológicos e implicações terapêuticas são comuns a estes dois componentes do suporte hemodinâmico e neste capítulo serão citados alguns deles como forma de facilitar a compreensão.

MÉTODO

A confecção de uma metanálise abordando suporte hemodinâmico de pacientes sépticos é difícil pela falta de homogeneidade nos critérios de inclusão e pela ausência de consenso sobre o suporte a ser empregado. Para elaboração deste texto foi feito um levantamento na base de dados MedLine entre 1966 e 2002, recuperando os textos integrais de todas as metanálises (ainda que sujeita a críticas), revisões e reuniões de consenso envolvendo pacientes sépticos. Alguns poucos estudos respeitam de forma mais completa os critérios clínicos aceitos por consenso e adotam em sua estrutura os conceitos fisiopatológicos mais recentes. Estes trabalhos mereceram destaque especial no consenso e encontram-se relacionados ao final deste capítulo.

REPOSIÇÃO VOLÊMICA

Medida da Volemia

A medida considerada *gold-standard* para aferição da volemia são os métodos com hemácias marcadas com corantes ou radioisótopos, de pouca importância e praticidade nos pacientes sépticos. Na sepse grave e no choque séptico, o padrão hemodinâmico não guarda relação com a volemia absoluta, mas sim com a relação entre volemia e capacitância vascular. O diagnóstico clínico do estado volêmico, feito através da anamnese e exame físico é pouco sensível e pouco específico neste cenário complexo.

A medida da pressão venosa central (PVC) é a forma mais comum de inferir pré-carga. A medida da PVC apresenta diversas possibilidades de erros por motivos mecânicos (doença valvar, hipertensão pulmonar, doenças pulmonares). Seu número absoluto é pouco relacionado com o estado volêmico, porém a análise de sua variação, após reposição volêmica, pode ser de grande ajuda. A medida da pressão de artéria pulmonar ocluída (PAPO) necessita da passagem do cateter de artéria pulmonar e, da mesma maneira que a PVC, a sua variação é mais importante que seu número absoluto. O cateter de artéria pulmonar possibilita a construção da curva de pressão de enchimento *versus* débito cardíaco (DC) na beira do leito, visando obter o melhor DC nessa fase, guiada pela lei de *Starling*. É importante lembrar que a pré-carga está sendo estimada (volume diastólico final) através de medidas de pressão, variáveis que não mostram relação linear. Desta forma, na presença de pressões baixas, a possibilidade de hipovolemia relativa é grande, ao passo que a presença de pressões elevadas pode ser resultante tanto de hipervolemia quanto

1. Médico Supervisor do Centro de Terapia Intensiva Adulto do Hospital Israelita Albert Einstein

2. Coordenador do Grupo de Queimados e Coordenador do *Fellowship* do Centro de Terapia Intensiva Adulto do Hospital Israelita Albert Einstein. Professor do Ambulatório de Medicina Geral da Escola Paulista de Medicina da Universidade de São Paulo

3. Médico Supervisor do Centro de Terapia Intensiva Adulto do Hospital Israelita Albert Einstein para ensino e pesquisa. Doutor em Medicina pela Universidade Federal de São Paulo. Professor do Curso de Pós-graduação da UNIFESP

4. Médico Assistente do Centro de Terapia Intensiva Adulto do Hospital Israelita Albert Einstein. Pós-Graduando (Doutorado) da Escola Paulista de Medicina da Universidade de São Paulo.

5. Professor Adjunto Doutor da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS); Professor Adjunto Doutor da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS); Chefe Associado da UTI pediátrica do Hospital São Lucas da PUCRS; Vice-Presidente da *World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies (WFPICCS)*

Apresentado na Assembléia do Consenso Brasileiro de Sepse em fevereiro de 2003

Aceito para publicação em 26 de novembro de 2004.

Endereço para correspondência: Hospital Israelita Albert Einstein - Centro de Terapia Intensiva - Avenida Albert Einstein, 627 - 627 5º Andar - Morumbi - 05651-901 São Paulo, SP

de alterações na complacência cardiocirculatória. Os cateteres volumétricos de artéria pulmonar, que obtêm medidas automáticas e seriadas da fração de ejeção e dos volumes ventriculares, ajudam a avaliar PVC e PAPO elevadas. O uso deste cateter ainda é limitado.

Monitorização hemodinâmica invasiva deve ser considerada nos pacientes que não respondem prontamente às medidas de reposição volêmica. A infusão de fluidos deve ser titulada a um nível de pressão de enchimento que equivalha aos maiores DC e volume sistólico. Esta afirmação é uma recomendação grau D^{4,7}.

Estado Volêmico Ideal

O estado volêmico ideal é aquele em que o volume circulante efetivo e/ou o volume estressado do leito vascular estejam restaurados e mantenham variáveis hemodinâmicas adequadas à manutenção da oferta sistêmica de oxigênio e boa perfusão tecidual regional e sistêmica com normalização do metabolismo oxidativo¹. Os parâmetros de oxigenação são importantes para aferir se o estado volêmico ideal está sendo atingido.

A saturação venosa mista de oxigênio (SvO₂), para o cálculo da taxa de extração de oxigênio (TEO₂), é obtida com o cateter de artéria pulmonar e pode auxiliar diretamente na avaliação da volemia, principalmente se for monitorizada de maneira contínua. Pacientes sépticos apresentam o DC elevado e má distribuição do fluxo aos diversos órgãos. Isso pode manter a SvO₂ alta, que nestes casos não significa boa perfusão/oxigenação tecidual. Há poucos dados conclusivos no uso da SvO₂ como guia no tratamento do choque séptico, porém seu valor abaixo de 65% indica má perfusão.

A saturação central de oxigênio (ScO₂), colhida pelo acesso venoso central da veia cava superior, pode fazer às vezes da SvO₂. Estudo clínico recente mostrou benefício de seu uso como guia da reanimação (manutenção da ScO₂ acima de 70%) em pacientes com choque^{2,3}. É menos sensível nos pacientes sépticos devido às particularidades já descritas do choque, porém a ScO₂ é de grande auxílio e de fácil coleta.

O aumento dos níveis de lactato sérico, importante índice de oxigenação, reflete o metabolismo anaeróbico devido à hipoperfusão nos estados de choque. Porém, a interpretação dos níveis de lactato nos pacientes sépticos não segue um padrão linear. A análise contínua dos níveis do lactato e sua tendência são mais importantes que seu número absoluto⁴.

Os índices de oxigenação/perfusão regional têm sido muito estudados na sepse. A circulação esplâncnica tem sido o foco destas investigações por várias razões. A isquemia intestinal é considerada fator perpetuador da cascata inflamatória nos estado de choque. A tonometria gástrica, que possibilita a medida de pressão parcial de dióxido de carbono (PCO₂) da mucosa gástrica, é considerada bom método para avaliar a perfusão local e é preditora de desfecho em pacientes graves. Ainda não há papel conclusivo da tonometria gástrica como meta de reanimação na sepse.

A variação de pressão de pulso no ciclo respiratório (Δpp) é um índice hemodinâmico de conclusões recentes

na literatura e pode evidenciar pré-carga recrutável. Esse método foi estudado em pacientes sépticos sedados, sob ventilação mecânica, e se apresentou como preditor melhor que a PVC e a PAPO no aumento do índice cardíaco após reposição volêmica^{5,6}. A reprodução dos dados em outras situações se faz necessária.

SELEÇÃO DO FLUIDO

Há um grande déficit no volume circulante efetivo no choque séptico. A repleção do volume estressado em pacientes com choque séptico melhora a função cardíaca, a oferta sistêmica de oxigênio, a perfusão tecidual e reverte o metabolismo anaeróbico. Entre os pacientes hipotensos, metade retorna ao equilíbrio hemodinâmico somente com a administração de fluidos⁷. Volumes pré-determinados de soluções devem ser titulados para restauração dos índices clínicos, (por exemplo: diurese e nível de consciência), hemodinâmicos (por exemplo: pressão arterial, frequência cardíaca, PVC, PAPO e Δpp) e de oxigenação (por exemplo: nível de lactato, ScO₂, SvO₂ e tonometria) de acordo com a gravidade de cada caso.

A solução cristalóide mais usada para reposição volêmica é a solução isotônica a 0,9% (NaCl). A sua distribuição se faz no espaço extracelular, sendo que 25% de seu volume permanece no espaço intravascular. A necessidade de grandes volumes pode desencadear acidose hiperclorêmica. A solução de Ringer com lactato também é usada, porém contém lactato, cálcio e é mais hipotônica que a solução fisiológica, tendo sua indicação questionada. As soluções hipertônicas (NaCl 3%, 7,5%, e 20%) apresentam concentrações de sódio entre 400 e 2400 mOsm/l. Melhoram a contratilidade cardíaca e fazem vasodilatação pré-capilar. Apresentam risco de desenvolver estados hipertônicos e há pouca experiência em choque séptico.

Os colóides podem ser encontrados na forma de albumina, gelatina, dextran e hidróxi-etil-amido (HES). Os dados de pressão coloidosmótica da albumina endógena ou exógena não são válidos para o estado de alta permeabilidade e porosidade capilar do choque séptico. O HES está disponível em solução a 6%. Um litro da solução mantém cerca de 700 ml no espaço intravascular por longos períodos, podendo alterar a coagulação de maneira dose-dependente por depressão do fator VIII.

O tratamento com fluidos no choque séptico aumenta a pressão hidrostática e diminui a pressão coloidosmótica do plasma. Isso, associado aumento da permeabilidade vascular própria da sepse, causa edema pulmonar e sistêmico como maior complicação. Não há diferença no desenvolvimento de edema pulmonar com o uso de soluções cristalóides ou colóides. Quando tituladas para iguais pressões de enchimento, tanto soluções cristalóides quanto colóides, restauram a perfusão tecidual da mesma maneira, porém para este mesmo efeito é necessário duas a quatro vezes mais volume de solução cristalóide. Entretanto, as soluções colóides apresentam alto custo e mais efeitos adversos e apresentam mais efeitos adversos⁷.

Albumina não deve ser usada na reposição volêmica inicial. Esta afirmação é uma recomendação grau C^{4,7}.

As Conferências de consenso recomendam as soluções

cristalóides como de primeira escolha para a reposição volêmica do choque séptico. Deparando-se com suas complicações, as soluções colóides podem ser usadas. Dá-se preferência aos colóides não protéicos por questão de custo/benefício.

Tanto os fluidos colóides quanto os cristalóides podem ser usados para a reposição volêmica inicial. São igualmente efetivos, se titulados para obtenção dos índices clínicos, hemodinâmicos e de oxigenação. Esta afirmação é uma recomendação grau C^{4,7}.

TRANSFUSÃO SANGÜÍNEA

E um assunto controverso em sepse. A terapia transfusional para melhora do conteúdo arterial de oxigênio (CaO₂) não se mostrou melhor na restauração de perfusão tecidual do que o aumento do DC isoladamente. A transfusão de concentrado de hemácias com células velhas e rígidas está associada à diminuição do pH intramucoso gástrico e desvio da curva da saturação da hemoglobina para a esquerda. Não há nível ótimo de hemoglobina definido a ser atingido no paciente séptico. A maioria dos pacientes tolera níveis de 8 a 10 mg/dl.

Níveis de hemoglobina de 7-8 mg/dl podem ser aceitos na sepse grave. Esta afirmação é uma recomendação grau B^{4,7}.

Níveis de hemoglobina devem ser mantidos acima de 8 a 10 mg/dl no choque séptico. Esta afirmação é uma recomendação grau D^{4,7}.

METAS NA REPOSIÇÃO VOLÊMICA

O choque séptico é, a princípio, um choque distributivo, com diminuição da resistência vascular sistêmica, causando diminuição relativa do volume circulante efetivo e do volume estressado do leito vascular por aumento da capacitância e aumento da fração não estressada. A reposição volêmica tenta restabelecer a pré-carga do ventrículo para a melhora do débito cardíaco e da oferta de oxigênio. Desta maneira, as medidas hemodinâmicas de pré-carga são úteis. A reposição volêmica é guiada inicialmente pela variação das medidas hemodinâmicas de pré-carga (PVC e PAPO). Apesar de muitas controvérsias, nenhum estudo provou aumento da mortalidade com o uso do cateter de artéria pulmonar. Dois grandes estudos publicados recentemente confirmam essa afirmação^{8,9}. Nenhum grande estudo usou medidas de oxigenação como índices de reanimação, já que estes foram delimitados no final da década de 80 e início da década de 90 quando esses conceitos ainda não eram amplamente aceitos. Não guiar a terapêutica do choque por variáveis de oxigenação é considerado inapropriada.

A reposição volêmica deve ser o passo inicial no suporte hemodinâmico dos pacientes com choque séptico. Esta afirmação é uma recomendação grau C^{3,4,7}.

PROTOCOLO DE REPOSIÇÃO VOLÊMICA

Na presença de sepse deve-se avaliar periodicamente a necessidade de infusão de líquidos e manter uma infusão constante com o objetivo de prevenir o aparecimento

de hipovolemia. A agressividade no esquema de infusão dos fluidos e na monitorização deve ser proporcional à gravidade do quadro observado, como a presença de hipotensão arterial persistente, sinais de comprometimento cardíaco ou neurológico e acidose láctica. O emprego do cateter de artéria pulmonar fica restrito às condições de re-fratariedade ao tratamento inicial e quando os parâmetros disponíveis não são suficientes ou adequados como guia terapêutico.

RECOMENDAÇÕES

- A reposição volêmica deve ser o passo inicial no suporte hemodinâmico dos pacientes com choque séptico. Esta afirmação é uma **recomendação grau C^{3,4,7}**.

- Tanto os fluidos colóides quanto os cristalóides podem ser usados para a reposição volêmica inicial. São igualmente efetivos, se titulados para obtenção dos índices clínicos, hemodinâmicos e de oxigenação. Esta afirmação é uma **recomendação grau C^{4,7}**. Monitorização hemodinâmica invasiva deve ser considerada nos pacientes que não respondem prontamente às medidas de reposição volêmica. Infusão de fluidos deve ser titulada a um nível de pressão de enchimento que **equivalha** aos maiores DC e volume sistólico. Esta afirmação é uma **recomendação grau D^{4,7}**.

- A albumina não deve ser usada na reposição volêmica inicial. Esta afirmação é uma **recomendação grau C^{4,7}**.

- Os níveis de hemoglobina de 7 a 8 mg/dl podem ser aceitos na sepse grave. Esta afirmação é uma **recomendação grau B^{4,7}**.

- Os níveis de hemoglobina devem ser mantidos acima de 8 a 10 mg/dl no choque séptico. Esta afirmação é uma **recomendação grau D^{4,7}**.

DROGAS VASOATIVAS

Monitorização Hemodinâmica

Apesar de 50% dos pacientes com choque séptico não retornarem ao equilíbrio hemodinâmico somente com a administração de fluidos, **muitos evoluem com estados de choque moderado ou grave**. A hipotensão arterial em adultos é referida como pressão arterial média (PAM) menor que 60 mmHg, abaixo destes níveis perde-se a auto-regulação dos leitos renal, coronariano e do sistema nervoso central. A PAM é uma variável mais adequada do que pressão sistólica, pois reflete melhor a pressão de perfusão orgânica. A prioridade inicial no tratamento do choque séptico é a restauração e manutenção da perfusão tecidual. A terapia com vasopressores visa restabelecer a pressão arterial para manter o fluxo e a perfusão tecidual necessária.

Os pacientes com necessidade de vasopressores devem sempre receber monitorização invasiva de pressão arterial. A medida invasiva da PAM também viabiliza o estudo da variação de pressão de pulso no ciclo respiratório ou Δpp. A maioria dos pacientes com choque séptico necessita de altas pressões de PAPO, a despeito do risco de edema pulmonar. A observação dos parâmetros de oxigenação são essenciais na avaliação da terapia vasopressora.

SELEÇÃO DE DROGAS VASOATIVAS

Os agentes vasopressores são largamente usados nos estados de choque com o intuito de manter níveis adequados de PAM e perfusão tecidual, porém podem reduzir o fluxo orgânico por vasoconstrição. Devem ser titulados para restaurar a PAM sem prejudicar o volume sistólico.

A dopamina é um precursor imediato da noradrenalina e adrenalina. Com doses menores que 5 µg/kg/min estimula os receptores DA₁ e DA₂ nos leitos renal, mesentérico e coronariano causando vasodilatação. Também causa aumento da taxa de filtração glomerular, fluxo sanguíneo renal e excreção de sódio, porém seu aumento de diurese acontece por inibição da bomba sódio-potássio ATPase nos túbulos, diminuindo a reabsorção de sódio. As análises de bons estudos em insuficiência renal aguda na sepse mostraram que a dopamina não alterou desfechos considerados importantes, e o maior estudo publicado até hoje nesse tópico corrobora esses achados. Por isso, seu uso com esse propósito não está indicado¹⁰. Em doses maiores que 10 µg/kg/min apresenta efeito alfa-adrenérgico com aumento da PAM. Seu efeito hemodinâmico em pacientes com choque séptico é o aumento da PAM por aumentar o DC e a frequência cardíaca com poucos efeitos na resistência vascular sistêmica. Taquicardia pode ser um efeito colateral indesejável. Especula-se que a dopamina redistribua o fluxo esplâncnico reduzindo o fluxo para a mucosa.

A dopamina é o agente de escolha para terapia vasopressora inicial em pacientes com choque séptico após vigorosa reposição com fluidos. Esta afirmação é uma recomendação grau E^{4,7}.

Não se deve usar dopamina em doses baixas com o intuito de preservar a função renal. Esta afirmação é uma recomendação grau E^{4,7,10}.

A adrenalina é um agonista alfa-adrenérgico que causa aumento da PAM em pacientes que não respondem aos agentes tradicionais. Aumenta o débito cardíaco e o volume sistólico, com menor atuação na frequência cardíaca e na resistência vascular. A adrenalina diminui o fluxo esplâncnico, com aumento do lactato sérico, esplâncnico e do sangue venoso hepático, e piora dos parâmetros de tonometria.

A adrenalina deve ser usada se outros vasopressores falharem em restaurar a PAM no choque séptico. Esta afirmação é uma recomendação grau D^{4,7}.

A noradrenalina é um potente agonista alfa-adrenérgico com efeitos beta menos pronunciados. É capaz de aumentar a PAM em pacientes que permanecem hipotensos após reposição volêmica e uso de dopamina. Preocupações do passado sugeriam efeitos vasoconstritores deletérios em vários leitos. A experiência recente com a noradrenalina em choque séptico mostrou que o fármaco pode aumentar a PAM com sucesso sem causar prejuízo nas funções orgânicas¹². Seu efeito hemodinâmico causa aumento da PAM por efeito vasoconstritor sem deteriorar o débito cardíaco e aumentar a frequência cardíaca. Já que o débito cardíaco aumenta pouco ou não muda e a pressão arterial aumenta consistentemente, há aumento no índice de trabalho sistólico do VE¹¹. Em pacientes com choque do tipo hipovolêmico os efeitos vasoconstritores da noradrenalina podem causar sérios danos na hemodinâmica renal. A situação é diferente no choque séptico, um choque distributivo e hiperdinâmico, no qual a diminuição do débito urinário se faz principalmente por diminuição da pressão de

perfusão renal.

Noradrenalina e dopamina são igualmente efetivas em restaurar a PAM em pacientes sépticos após reposição volêmica. Esta afirmação é uma recomendação grau C^{4,7,12}.

Todas as catecolaminas podem causar taquicardia, especialmente em pacientes hipovolêmicos. O aumento do consumo de oxigênio pelo miocárdio pode ser deletério em pacientes com doença coronariana prévia. Pacientes com insuficiência cardíaca podem ter piora do débito cardíaco com o aumento exagerado da pós-carga com vasopressores. A dose das catecolaminas deve ser diminuída sempre que o volume sistólico for prejudicado. Os vasopressores podem apresentar alterações de fluxo esplâncnico imprevisíveis¹³.

A disfunção cardíaca da sepse é um evento de mecanismo complexo onde não há evidência de isquemia. Sua prevalência chega até a 30% dos casos e cursa com importante dilatação das câmaras cardíacas e diminuição da fração de ejeção. O mecanismo não está totalmente claro.

A dobutamina é uma mistura racêmica de dois isômeros. O efeito predominante da dobutamina é inotrópico pela estimulação do receptor β₁ com ações variáveis na PAM. Estudos mostraram aumento do IC, do volume e do índice de trabalho sistólico do VE, porém com aumento concomitante da frequência cardíaca.

A dobutamina é o agente farmacológico de escolha para aumentar o débito cardíaco no tratamento do choque séptico. Esta afirmação é uma recomendação grau D^{4,7,11}.

A dobutamina é recomendada em pacientes com baixo débito cardíaco após reposição volêmica e PAM normal. Esta afirmação é uma recomendação grau E^{4,7,11}.

A dobutamina é recomendada em pacientes com evidência de má perfusão tecidual. A estratégia de terapia "supranormal" não apresenta melhora de resultados. Esta afirmação é uma recomendação grau D^{4,7,11,14}.

Os inibidores da fosfodiesterase, amrinona e milrinona, têm pouco espaço no tratamento do choque séptico. Os inotrópicos que agem na mobilização do cálcio intracelular causam grande gasto energético no miocárdio, com risco de isquemia miocárdica e infarto em pacientes com doença coronariana prévia. Uma nova classe de inotrópicos sensibilizadores do cálcio, da qual o levosimendan é um exemplo, que não causam aumento do gasto energético pelo coração ainda não apresentam estudos consistentes em sepse.

METAS NO EMPREGO DE DROGAS VASOATIVAS

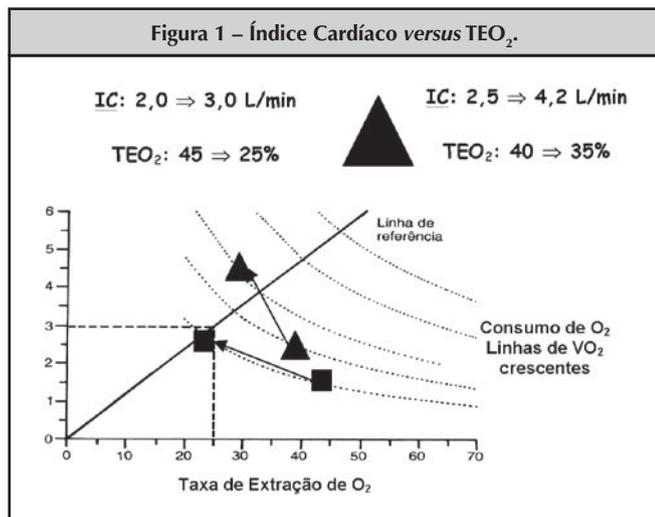
Quando a adequada reposição volêmica não restabelece a PAM para níveis aceitáveis e melhora a perfusão tissular, a terapia com vasopressores deve ser iniciada. Na evidência de disfunção cardíaca da sepse os agentes inotrópicos podem ser usados. O objetivo final tanto da reposição volêmica quanto do emprego de drogas vasoativas é restaurar a perfusão tecidual sistêmica e regional, revertendo a acidose láctica e normalizando o metabolismo celular. Os parâmetros usados para a reanimação do paciente em sepse incluem os hemodinâmicos (frequência cardíaca, pressão arterial, PVC, PAPO, App, débito cardíaco, volume diastólico do ventrículo direito) e os de oxigenação tecidual sistêmica e regional (lactato, BE, ScO₂, SvO₂, tonometria gástrica). A melhoria dos padrões hemodinâmicos tem como objetivo melhorar e corrigir os pa-

drões de oxigenação, os quais são as metas mais importantes do tratamento.

A titulação de noradrenalina e dobutamina é recomendada para manutenção da PAM e débito cardíaco em pacientes sépticos. Esta afirmação é uma recomendação grau D^{4,7,11,14}.

PROTOCOLO PARA ADMINISTRAÇÃO DE DROGAS VASOATIVAS

Com o uso de cateter de artéria pulmonar e a obtenção da SvO₂, é possível calcular a taxa de extração global de oxigênio (TEO₂). A relação entre TEO₂ e débito cardíaco fornece curvas que auxiliam na análise do consumo sistêmico de oxigênio (VO₂). Para um determinado débito cardíaco existe uma TEO₂. A otimização do DC para aumentar a DO₂ (da fórmula DO₂ = CaO₂ x DC), seja por reposição volêmica ou com vasopressores, leva a uma alteração da TEO₂. Esta pode ser linear ou não ao aumento do DC. Ou seja, a otimização da DO₂ deve ser aproveitada pelos tecidos, causando nenhuma ou pouca diminuição da TEO₂, demonstrando o uso desse oxigênio. Se a otimização da DO₂ não for aproveitada pelos tecidos, seja por não haver necessidade ou por alterações da captação do oxigênio pela célula, a TEO₂ diminui, mostrando que os tecidos estão “devolvendo” o oxigênio pelo sistema venoso. Desse modo é possível avaliar o consumo de oxigênio (VO₂)¹⁴. Essa estratégia necessita de medida de DC, SvO₂ e oximetria de pulso, é muito mais confiável e útil com monitorização contínua dos índices, já que as alterações podem ser rápidas e são mais bem avaliadas em tempo real (Figura 1). A melhoria da VO₂ deve ser acompanhada de melhora de parâmetros de oxigenação, como lactato e tonometria, para corroborar que existe real melhora da perfusão tecidual.



No exemplo do quadrado preto há aumento do IC com diminuição linear da TEO₂ mantendo o mesmo consumo de O₂ (mesma linha de VO₂). No exemplo do triângulo preto há aumento do IC sem diminuição linear da TEO₂ aumentando o consumo de O₂ (muda para linha de VO₂ mais alta).

RECOMENDAÇÕES

• A dopamina é o agente de escolha para terapia vasopressora inicial em pacientes com choque séptico após vigorosa reposição com fluidos. Esta afirmação é uma recomendação grau E^{4,7}.

• A noradrenalina e dopamina são igualmente efetivas em restaurar a PAM em pacientes sépticos após reposição volêmica. Esta afirmação é uma recomendação grau C^{4,7,12}.

• A adrenalina deve ser usada se outros vasopressores falharam em restaurar a PAM no choque séptico. Esta afirmação é uma recomendação grau D^{4,7}.

• Não se deve usar dopamina em doses baixas com o intuito de preservar a função renal. Esta afirmação é uma recomendação grau E^{4,7,10}.

• A dobutamina é o agente farmacológico de escolha para aumentar o débito cardíaco no tratamento do choque séptico. Esta afirmação é uma recomendação grau D^{4,7,11}.

• A dobutamina é recomendada em pacientes com baixo débito cardíaco após reposição volêmica e PAM normal. Esta afirmação é uma recomendação grau E^{4,7,11}.

• A dobutamina é recomendada em pacientes com evidência de má perfusão tecidual. A estratégia de terapia “supranormal” não apresenta melhora de resultados. Esta afirmação é uma recomendação grau D^{4,7,11,14}.

• A titulação de noradrenalina e dobutamina é recomendada para manutenção da PAM e do débito cardíaco em pacientes sépticos. Esta afirmação é uma recomendação grau D^{4,7,11,14}.

RESUMO

Um dos pilares no tratamento do paciente com choque séptico é o suporte hemodinâmico. As principais características clínicas e de monitorização invasiva são revistas, bem como as principais intervenções hemodinâmicas incluindo reposição volêmica e uso de drogas vasoativas.

Unitermos: hemodinâmica, drogas vasoativas, fluidos, transfusão sanguínea

REFERÊNCIAS

- Peters J, Mack GW, Lister G – The importance of the peripheral circulation in critical illnesses. *Intensive Care Med*, 2001;27:1446-1458.
- Rivers EP, Ander DS, Powell D – Central venous oxygen saturation monitoring in the critically ill patient. *Curr Opin Crit Care*, 2001;7:204-211.
- 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.
- Vincent JL – Hemodynamic support in septic shock. *Intensive Care Med*, 2001;27:(Supl1):S80-S92.
- Michard F, Boussat S, Chemla D et al – Relation between respiratory changes in arterial pulse pressure and fluid responsiveness in septic patients with acute circulatory failure. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000;162:134-138.
- Gunn SR, Pinsky MR – Implications of arterial pressure variation in patients in the intensive care unit. *Curr Opin Crit Care*, 2001;7:212-217.
- Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients in sepsis. Task Force of the American College of Critical Care Medicine, Society of Critical care Medicine *Crit Care Med*, 1999;27:639-660.
- Rodhes A, Cusack JA – A randomized, controlled trial of the pulmonary artery catheter in critically ill patients. *Intensive Care Med*, 2002;28:256-264.
- Sandham JD, Hull RD, Brant RF et al – A randomized, controlled trial of the use of pulmonary-artery catheters in high-risk surgical patients. *N Engl J Med*, 2003;348:5-14.
- Kellum JA, Pinsky MR – Use of vasopressor agents in critically ill patients. *Curr Opin Crit Care*, 2002;8:236-241.
- Martin C, Viviani X, Arnaud S et al – Effects of norepinephrine plus dobutamine or norepinephrine alone on left ventricular performance of septic shock patients. *Crit Care Med*, 1999;27:1708-1713.
- Martin C, Viviani X, Leone M et al – Effect of norepinephrine on the outcome of septic shock. *Crit Care Med*, 2000;28:2758-2765.
- Sakka SG, Reinhart K, Wegscheider K et al – Variability of splanchnic blood flow in patients with sepsis. *Intensive Care Med*, 2001;27:1281-1287.
- Vincent JL – Determination of oxygen delivery and consumption versus cardiac index and oxygen extraction ratio. *Crit Care Clin*, 1996;12:995-1006.

Terapias Inovadoras*

Innovative Therapies

Reinaldo Salomão¹, Gilberto Friedman², Pedro Celeny³, José Oliva Proença⁴, Otelo Rigato⁵

SUMMARY

Sepsis pathophysiology-based therapy has been the aim of several clinical trial in the last 25 years. This document synthesizes the results from those studies highlighting the definitive evidences for the clinical use of these compounds.

Key Words: *clinical trials, pathophysiology, sepsis*

A patogênese e as manifestações clínicas da sepse resultam de uma complexa interação entre o agente infeccioso e o hospedeiro. Manifestando-se com diferentes estágios de um mesmo processo, coloca o médico diante de um de seus maiores desafios, uma emergência médica associada à elevada morbidade e mortalidade em que a resposta protetora e deletéria fazem parte do mesmo processo¹.

Diversos fatores têm sido relacionados ao mau prognóstico na sepse. Dois deles, a presença de doença de base² e o adequado tratamento antimicrobiano³, merecem especial atenção, pois são relevantes no cuidado dos pacientes sépticos e constituem importantes áreas de investigação. Assim, entender a relevância da doença de base na modulação da resposta inflamatória e na susceptibilidade às infecções e entender a necessidade de desenvolver novas drogas, incluindo as antimicrobianas, são necessidades cada vez mais atuais e prementes.

As terapias experimentais devem ser vistas dentro do contexto do avanço dos conhecimentos de fisiopatogenia da sepse. Elas representam o próximo passo, dentro de uma abordagem em que têm acontecido grandes progressos na terapia de suporte do paciente séptico e no desenvolvimento de novas drogas antimicrobianas. O espaço a elas reservado deve estar associado aos tratamentos já estabelecidos e padronizados.

Para lograr-se êxito em tal abordagem, são fundamentais os estudos que contribuem para o melhor entendimento da complexa fisiopatogenia da sepse e os estudos experimentais e clínicos que avaliam as terapêuticas experimentais orientadas pela patogênese.

Esse documento visa rever as bases fisiopatológicas que embasaram e ainda sustentam os estudos clínicos envolvendo moléculas que interferem diretamente na resposta do hospedeiro ao agente infeccioso.

MÉTODO

Para se avaliar os estudos sobre terapias experimentais

na sepse, realizou-se uma revisão sistemática da literatura, tomando-se primariamente como base de dados a MedLine, no período entre 1980 e 2002, utilizando-se como descritor principal o termo *sepsis / septic shock*, cruzando-o com os descritores [sh] *LPS, CD14, BPI, TNF, IL-1, ibuprofen, activated protein C, antithrombin, tissue factor* e *corticoid*. Depois, foram recuperadas referências bibliográficas a partir de outras fontes e bases de dados. Sempre que pertinente, todas as referências foram classificadas de acordo com o nível de evidência, seguindo-se os critérios descritos por Sackett⁴.

TERAPIAS EXPERIMENTAIS: ALVOS TERAPÊUTICOS ORIENTADOS PELA PATOGÊNESE

A terapêutica adjunta busca interferir no processo fisiopatológico em curso no paciente séptico ou na prevenção de sua instalação. Apesar do melhor entendimento da sepse, da disponibilidade de novas ferramentas na área de biotecnologia e de resultados promissores em modelos experimentais, os resultados clínicos, em grande parte, não são animadores. De uma forma geral, as estratégias da terapia experimental são dirigidas à neutralização de produtos ou componentes bacterianos tóxicos, como o LPS/lipídeo A, à interação desses com seus alvos celulares e à modulação da resposta celular resultante dessa interação.

INTERVENÇÃO NA INTERAÇÃO CELULAR DO LPS

Quimicamente, a endotoxina das bactérias gram-negativas é um lipopolissacarídeo (LPS), que tem na sua porção mais interna o lipídeo A, seguido do *core* e, na região externa, o antígeno O, composto por cadeias repetidas de oligossacárides. O lipídeo A é a porção responsável pela toxicidade da molécula e é antígenicamente conservado entre as bactérias gram-negativas patogênicas. Dessa forma, a perspectiva de desenvolver anticorpos contra estruturas comuns do LPS,

1. Professor Livre-Docente da Disciplina de Doenças Infecciosas e Parasitárias - UNIFESP

2. Professor de Medicina, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.

3. Professor de Medicina, Faculdade de Medicina, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.

4. Médico Pediatra Intensivista Titulado pela Sociedade Brasileira de Pediatria e Associação de Medicina Intensiva Brasileira, Médico responsável pela UTI do Hospital e Maternidade Brasil, Coordenador Técnico do Hospital AC Camargo, Presidente da Comissão de Título de Especialista da AMIB

5. Médico da Disciplina de Doenças Infecciosas e Parasitárias - UNIFESP
Médico da Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Sírio Libanês

*Apresentado na Assembléia do Consenso Brasileiro de Sepse em fevereiro de 2003 - Aceito para publicação em 26 de novembro de 2004

Endereço para correspondência: Prof. Dr. Reinaldo Salomão - Rua Pedro de Toledo 781, 15º andar - 04039 - 032 S. Paulo, SP - rsalomao-dipa@pesquisa.epm.br

capazes de neutralizar os efeitos tóxicos da endotoxina de bactérias não relacionadas sorologicamente, era muito promissora⁵.

Anticorpos anti-lipídeo A, obtidos pela primeira vez em 1971⁶, mostraram capacidade de reagir com lipídeos A livres de diversas bactérias não relacionadas. Entretanto, ainda é controverso se esses anticorpos são capazes de reconhecer e ligar-se ao lipídeo A/core presentes na molécula de LPS, protegendo-se assim de seus efeitos tóxicos, ou se essa eventual proteção possa ser por outros mecanismos desencadeados pela imunização.

Resultados experimentais promissores foram obtidos com anticorpos policlonais anti-lipídeo A/core, desencadeando uma série de ensaios clínicos. Em um estudo prospectivo, aleatório e duplamente encoberto, o uso de anticorpos anti-*E. coli* J5 reduziu a mortalidade em 37% de pacientes com bacteremia por gram-negativos, chegando a 39% no grupo com choque séptico, em relação aos pacientes que receberam placebo⁷. Entretanto, esses resultados não foram confirmados em outro estudo clínico⁸. Esperava-se que resultados mais homogêneos fossem obtidos com anticorpos monoclonais anti-lipídeo A. De fato, resultados promissores foram obtidos com anticorpos anti-lipídeo A, tipo E5, em dois ensaios clínicos, também prospectivos e duplamente encobertos^{9,10}. Interessantemente, em ambos estudos os anticorpos protegiam um subgrupo de pacientes; todavia, enquanto um protegia pacientes mais graves, inclusive com choque¹⁰, o outro mostrava proteção apenas para pacientes sem choque⁹. Infelizmente, esses resultados não foram confirmados em estudos de fase III posteriores, que utilizaram anticorpos anti-lipídeo A, HA-1A¹¹ e E5¹², trazendo novamente a questão da capacidade de ligação e de proteção desses anticorpos. Trabalhando com anticorpos monoclonais anti-lipídeo A verificou-se que a capacidade de ligação desses anticorpos ao LPS relaciona-se inversamente com a complexidade de formação do core. Assim, anticorpos anti-lipídeo A não podem ser recomendados para pacientes com sepse grave ou choque séptico, uma vez que os estudos com maior amostra não demonstraram a mesma eficácia dos estudos de fase II.

A toxicidade do LPS pode também ser inibida interferindo na interação com a LBP ou bloqueando a interação com o receptor CD14. Estudos experimentais demonstraram que anticorpos anti-CD14 inibem a interação do complexo LPS-LBP ao seu receptor em diferentes populações celulares, bloqueando a ativação induzida pelo LPS^{13,14}. Essa abordagem foi recentemente empregada em estudo clínico, em que se avaliou o efeito do IC14, um anticorpo quimérico anti-CD14 humano, nas alterações induzidas pela administração de LPS em voluntários saudáveis. O IC14 atenuou os sintomas clínicos e inibiu a liberação de citocinas pró-inflamatórias, acarretando apenas discreta alteração na função fagocitária de monócitos e granulócitos¹⁵. Anticorpos anti-LBP mostraram proteção aos efeitos tóxicos do LPS e lipídeo A em modelos experimentais, provavelmente bloqueando a liberação de citocinas como o TNF- α ¹⁶. Não foram ainda publicados estudos clínicos.

Proteína bactericida e indutora de permeabilidade (*bactericidal/permeability – increasing protein*, BPI) é uma proteína liberada por granulócitos, que guarda grande homologia com a LBP¹⁷. Além de neutralizar o LPS, a BPI é citotóxica para

bactérias gram-negativas. Sua atividade biológica é devida à região N terminal de aproximadamente 25kD¹⁸. Fragmento recombinante dessa região foi produzido, e sua atividade investigada em modelos experimentais e ensaios clínicos. Injeção de rBPI₂₃ protegeu camundongos dos efeitos tóxicos do LPS, 93% de sobrevida no grupo que recebeu rBPI₂₃ versus 13% no grupo controle, reduzindo a produção de TNF- α e IL-1¹⁹. Proteção também foi observada em sepse em primatas (37% versus 100% sobrevida)²⁰. Ensaios clínicos foram então conduzidos em crianças com meningococemia^{21,22}. Em estudo clínico prospectivo, multicêntrico, 190 crianças (duas semanas de vida a 18 anos) foram divididas aleatoriamente para receber rBPI21 e 203 para receber placebo. Não houve diferença de mortalidade entre os grupos ($p = 0,48$), embora os autores argumentem que o estudo não teve “poder” de detectar diferenças de mortalidade e surgiu menor morbidade nos pacientes expostos²².

INTERVENÇÃO NA CASCATA DE CITOCINAS INFLAMATÓRIAS

Experimentos animais e estudos clínicos trouxeram à tona a importância de citocinas inflamatórias na patogênese do choque endotóxico e séptico e fundamentaram a intervenção nessa resposta do hospedeiro como potencial alvo terapêutico na sepse. Ao mesmo tempo em que se abria espaço para novas abordagens, outras eram revisitadas dentro de um contexto mais rico de informações. É o caso, por exemplo dos corticosteróides.

É antigo o interesse no papel dos corticosteróides na fisiopatogenia da sepse e é provavelmente um dos mais recorrentes temas como terapia adjuvante. São potentes inibidores da produção de TNF- α , tanto em nível pré como em pró-transcricional. Diversos estudos experimentais mostraram proteção aos efeitos tóxicos da endotoxina e em modelos de sepse, enquanto resultados clínicos controversos eram relatados. Em 1987, dois grandes estudos clínicos, prospectivos, aleatórios e duplamente encobertos foram publicados. Nesses estudos foram utilizadas doses elevadas de corticóide (30 mg/kg de metilprednisona por dose)²³. Não se observou diferença na prevenção ou reversão do choque, nem na mortalidade geral. Todavia, duas observações causaram grande impacto. No subgrupo com elevação de creatinina, houve mais mortes nos pacientes que receberam corticosteróides que naqueles que receberam placebo, e, no grupo que recebeu corticosteroide, mais mortes foram relacionadas a infecções secundárias. Esses estudos tiveram repercussões importantes, quer em relação ao planejamento de novos estudos, quer na própria prática médica, visto não ser incomum naquela ocasião o uso, de certa forma empírico, de corticosteróides na sepse.

Mais recentemente, no entanto, estudos clínicos enfatizaram a importância do corticóide na sepse, renovando a necessidade de mais ensaios clínicos. Um primeiro aspecto diz respeito à associação entre função adrenal e sobrevida na sepse. A má resposta à corticotropina, refletindo maior disfunção da adrenal, foi associada com pior evolução em adultos com sepse^{24,25}. Níveis basais de corticóide e capacidade de resposta à corticotropina foram relacionados com prognóstico em 189 pacientes com choque séptico, permitindo inclusive um escalonamento de gravidade²⁴. Outro aspecto importante é o

efeito do corticóide na modulação da resposta aos vasoconstritores, normalmente alterada nos pacientes sépticos^{26,27}. Um estudo clínico prospectivo, aleatório e duplamente encoberto foi conduzido com 299 pacientes com choque séptico²⁸, avaliando o efeito do uso de doses baixas de hidrocortisona e fludrocortisona na mortalidade. Baseado em resultados anteriores, antecipava-se o principal potencial de benefício entre os pacientes que não respondessem ao estímulo com corticotropina. De fato, observou-se nesse grupo de pacientes redução de mortalidade aos 28 dias de observação (placebo = 63% *versus* corticosteróide 53%, $p = 0,04$), assim como na mortalidade observada na UTI e no hospital, e também maior precocidade na retirada de drogas vasoativas (no dia 28, foi retirado em 40% do grupo placebo *versus* 57% do grupo com corticosteróide, $p = 0,001$).

Os antiinflamatórios não-esteróides (AINE) também foram avaliados no tratamento da sepse, por serem capazes de induzir resposta favorável em alguns modelos. Em estudos experimentais com cães²⁹, o ibuprofeno não reduz a hipotensão arterial induzida por endotoxina, mas restaura o débito cardíaco e previne acidose. A droga não previne alteração da permeabilidade³⁰, e seu efeito é mais pronunciado quando administrado antes da endotoxina³¹.

Estudos clínicos demonstraram algum benefício do ibuprofeno na sepse humana sem, no entanto, poder comprovar redução da mortalidade na pequena amostra de pacientes estudada³²⁻³⁴. Bernard e col.³⁵ publicaram grande estudo clínico, aleatório e duplamente encoberto, em pacientes com sepse grave, utilizando infusão contínua de ibuprofeno. Os efeitos mais pronunciados desse estudo foram a diminuição do consumo de oxigênio e do lactato sérico. A taxa de mortalidade e a prevalência de disfunção orgânica não foram alteradas por essa terapêutica. Esses resultados apontam para uma inefetividade dos AINE na diminuição da letalidade dessa síndrome. Em outro estudo clínico, Arons e col.³⁶, procuraram comparar o uso de ibuprofeno em pacientes sépticos febris e hipotérmicos, que perfazem aproximadamente 10% da população de pacientes sépticos. Comparados aos febris, os pacientes hipotérmicos têm um maior nível sérico de TNF- α e IL-6 e aumento dos metabólitos urinários de tromboxano B₂ e prostaciclina, além de mortalidade significativamente maior, de 70% *versus* 35% para os febris. Nesses pacientes hipotérmicos, o tratamento com ibuprofeno aumentou os dias livres de disfunções orgânicas graves e reduziu a mortalidade: de 90% (18 de 20) nos pacientes tratados com placebo para 54% (13 de 24) nos pacientes tratados com ibuprofeno. Devido à pequena amostra desse estudo, não se poderia, a princípio, recomendar seu uso rotineiro.

Outra abordagem nessa linha é o uso de pentoxifilina, um derivado da metilxantina, que atua na modulação da produção de TNF- α no nível pré-transcricional³⁷. Em um estudo clínico³⁸ envolvendo recém-nascidos prematuros, foram incluídas 100 crianças com diagnóstico de sepse, confirmado com hemocultura positiva, aleatórias para receberem pentoxifilina ($n = 40$; 5 mg/kg/h por 6 horas durante 6 dias), ou placebo ($n = 38$). Houve redução dos níveis de TNF- α , mas não de IL-1, no grupo com pentoxifilina. Apenas uma criança morreu nesse grupo em contraste com 6 no grupo placebo ($p = 0,046$). Observou-se ainda menor disfunção orgânica no primeiro grupo.

Intervenção mais específica, isto é, neutralização com anticorpos ou outros antagonistas, como moléculas quiméricas com porções de receptores, tem sido dirigida ao TNF- α e a IL-1. Nesse sentido, a importância dessas citocinas na fisiopatologia da sepse e o desenvolvimento da biotecnologia contribuíram para a realização desses estudos. Alguns estudos que fundamentaram essa linha demonstraram que a infusão de TNF e IL-1 em animais ou mesmo humanos causa diminuição da pressão arterial e coagulopatia, freqüentemente observadas na sepse; (b) níveis plasmáticos desses mediadores são freqüentemente elevados em pacientes com essa síndrome; (c) bloqueio específico da ação desses mediadores em animais com sepse-símile reduz a mortalidade.

Especificamente em relação ao TNF, ele é o mediador que, isoladamente, poderia desencadear um espectro de alterações hemodinâmicas, metabólicas, de lesão tecidual e de disfunção orgânica, tornando extremamente importante sua inativação. Estratégias para antagonizar o TNF incluem anticorpos monoclonais anti-TNF e receptores solúveis de TNF. Com poucas exceções, a neutralização do TNF- α em estudos animais previne choque e morte após desafio séptico, protegendo, dessa forma, esses animais dos efeitos tóxicos do LPS e de bacteremias fatais.

Estudo de fase I com anticorpos murinos antiTNF- α humano³⁹ demonstrou meia-vida de 52 horas e poucos efeitos colaterais. Subseqüentemente, estudo de fase II⁴⁰, multicêntrico, foi realizado envolvendo 80 pacientes com sepse grave. Esse estudo comprovou a boa tolerabilidade do medicamento, sem, no entanto, mostrar qualquer redução na taxa de mortalidade. Dois anos mais tarde, Dhainaut e col.⁴¹ relataram um estudo envolvendo 42 pacientes (fase II), divididos aleatoriamente para receberem placebo ou três diferentes doses de um anticorpo humanizado antiTNF- α . A taxa de mortalidade foi similar entre os grupos.

Vários estudos clínicos (fase III), prospectivos, aleatórios e duplamente encobertos, utilizando anticorpos monoclonais, não mostraram benefícios na evolução desses pacientes. Reinhart e col.⁴² demonstraram que a infusão de um anticorpo monoclonal antiTNF, em um grupo de pacientes com sepse grave ou choque séptico não mostrou qualquer diferença na taxa de mortalidade entre os grupos, tratamento e placebo. Apenas em um subgrupo de pacientes com concentração sérica de IL-6 superior a 1.000 pg/ml, a taxa de mortalidade mostrou uma tendência à diminuição. Da mesma forma, o INTERSEPT (*International Sepsis Trial Study Group*) não foi capaz de mostrar qualquer benefício dessa terapêutica⁴³. A taxa de mortalidade no 28º dia de hospitalização foi similar entre os grupos. Aproximadamente nove meses após esse estudo ter começado, uma análise intermediária do NORASEPT (*American Sepsis Trial North*), utilizando o mesmo anticorpo monoclonal, indicou que não haveria qualquer benefício da infusão desse medicamento em pacientes sem choque. Dessa forma, a inclusão desses pacientes no estudo INTERSEPT foi interrompida. A taxa de mortalidade permaneceu similar entre os grupos, sendo identificada apenas uma redução no tempo de choque séptico. O NORASEPT II⁴⁴ envolveu 1.900 pacientes com choque séptico e, novamente, não demonstrou alteração na taxa de mortalidade. No entanto, o desenvolvimento de coagulação intravascular disseminada foi reduzido nos pacientes tratados com antiTNF.

Outra estratégia de bloquear a ação do TNF seria a utilização de receptores solúveis dessa citocina. Dois estudos fase III utilizaram diferentes receptores solúveis com esse intuito^{45,46}. O primeiro, publicado em 1996 por Fisher e col.⁴⁵, utilizou o p75, em três doses diferentes, comparados com placebo, em pacientes com sepse grave e choque séptico. O estudo mostrou um aumento, dose-dependente, da taxa de mortalidade no grupo que recebeu o antagonista de TNF. O segundo estudo⁴⁶, envolvendo 1.342 pacientes com sepse grave, com ou sem choque precoce, mostrou que a taxa de mortalidade entre os grupos placebo e tratamento foi a mesma, assim como o tratamento não influenciou a incidência ou a resolução das disfunções orgânicas. Dessa forma, poder-se-ia concluir que a estratégia de bloquear o TNF- α não trouxe qualquer benefício para pacientes sépticos, podendo até ter sido prejudicial. No entanto, o estudo MONARCS⁴⁷, fase III, utilizando o medicamento afelimomab (anticorpo monoclonal antiTNF, mostrou resultados diferentes dos outros estudos envolvendo o bloqueio de TNF. Essa intervenção resultou na redução significativa da taxa de mortalidade no 28º dia e melhora da disfunção orgânica em pacientes com sepse grave com níveis de IL-6 > 1.000 pg/ml (SEPTTEST positivo). Nesses pacientes, a taxa de mortalidade no grupo placebo atingiu 47,6%, enquanto no grupo afelimomab 43,6% ($p = 0.041$), com redução do risco relativo de morte de 14,3% (os dados completos desse estudo ainda não foram publicados).

Entre as substâncias capazes de inibir IL-1, o antagonista do receptor de IL-1 (IL-1ra) tem sido o mais bem estudado e caracterizado. IL-1ra é produzido por macrófagos em resposta a diferentes produtos microbianos. Esse antagonista reconhece e se liga a ambos os tipos de receptores de IL-1 e não possui nenhuma atividade agonista. IL-1ra liga-se a seu receptor e impede a ligação de L-1, bloqueando, dessa forma, o sinal de transdução e, por conseguinte, as respostas celulares induzidas por IL-1.

A forma não-glicosilada de IL-1ra foi isolada, purificada e produzida pela tecnologia de DNA recombinante, utilizando a fermentação de *E. coli*. IL-1ra previne a morte em modelos animais de endotoxemia e bacteremia por *E. coli* e atenua a queda de pressão arterial após infusão de endotoxina ou bactérias Gram-negativas e Gram-positivas⁴⁸.

IL-1ra recombinante humana diminui a produção de IL-6 de células mononucleares do sangue periférico após estimulação, *ex-vivo*, com endotoxina, em voluntários saudáveis. Devido à potente atividade intrínseca da IL-1 sobre o tecido-alvo, é necessário administrar IL-1ra recombinante humana sob infusão contínua, em uma dose que crie um grande excesso molar acima da concentração de IL-1 mensurada.

Com base nessas informações, um estudo clínico⁴⁹, fase II, foi realizado em 99 pacientes com síndrome séptica, comparando os efeitos de IL-1ra (em diferentes doses) com placebo. IL-1ra foi bem tolerado e houve uma diminuição, dose-dependente, da taxa de mortalidade: 44% em 25 pacientes do grupo placebo, 32% para os 25 pacientes que receberam 17 mg/h de IL-1ra, 25% para os 24 pacientes que receberam 67 mg/h de IL-1ra e 18% para os pacientes que receberam 133 mg/h. No entanto, estudo em fase III⁵⁰, envolvendo 893 pacientes divididos de forma aleatória para receberem IL-1ra recombinante humana ou placebo, demonstrou uma redução na taxa de mortalidade de 15%, sem, contudo, significância

estatística ($p = 0.22$). Os resultados dessa fase III também sugeriram que o maior benefício alcançado com essa terapêutica esteve diretamente relacionado com a gravidade dos pacientes. Mais recentemente outro estudo⁵¹, envolvendo uma grande amostra de pacientes, com sepse grave e choque séptico, demonstrou que a infusão de IL-1ra não esteve associada à redução da taxa de mortalidade.

Em virtude desses resultados, novamente, deve-se concluir que essa terapêutica não ofereceu benefício adicional a esse grupo de pacientes e, portanto, não deve ser indicada para pacientes sépticos graves.

Vários aspectos devem ser considerados para explicar o fracasso da abordagem de neutralizar os efeitos das citocinas inflamatórias como terapia adjunta da sepse. Três deles são muito relevantes. O primeiro e óbvio é que essa resposta é fundamental no controle das infecções. Demonstrou-se experimentalmente que a neutralização do TNF- α , através de antagonistas e da deleção genética, embora proteja os animais do choque endotóxico, torna-os mais suscetíveis à infecção. Outro aspecto é que a associação entre níveis elevados de TNF- α e mau prognóstico na sepse, demonstrada inicialmente em pacientes com meningocemia, não foi consistentemente observada em pacientes com outros quadros sépticos. Alguns estudos não encontraram tal associação, e outros, entre os quais um de nosso grupo, associaram a presença de TNF- α com maior competência imunológica e melhor prognóstico⁵². É interessante notar que grande parte dos pacientes que recebeu inibidores do TNF- α nos ensaios clínicos não tinha níveis circulantes detectáveis dessa citocina. Por último, é importante considerar que o próprio organismo procura controlar a resposta inflamatória em curso durante a infecção. Demonstrou-se há alguns anos que a produção de citocinas inflamatórias, como TNF- α e IFN- γ , estava diminuída quando se estimulavam células do sangue periférico de pacientes sépticos^{53,54}. Pode-se demonstrar que, enquanto a produção de TNF- α e IFN- γ encontra-se diminuída, a produção de IL-10 está preservada, sugerindo uma regulação diferenciada da resposta inflamatória⁵⁵. A menor capacidade de produção de TNF- α por monócitos de pacientes sépticos foi por nós demonstrada em nível celular, através da detecção intracelular de TNF- α por citometria de fluxo⁵⁶. A regulação negativa da atividade dos monócitos pode ser modulada por componentes séricos^{57,58} e em nível celular⁵⁶.

TERAPIA DIRECIONADA PARA CONTROLAR OS EFEITOS SISTÊMICOS INDUZIDOS PELO LPS (OU OUTROS PRODUTOS BACTERIANOS) E PELAS CITOCINAS.

Uma das mais promissoras abordagens adjuntas é a modulação dos efeitos do óxido nítrico (NO), uma molécula com múltiplos efeitos biológicos que desempenha fundamental papel no choque séptico. O NO é sintetizado pela ação da óxido-nítrico-sintase, que existe na isoforma constitutiva (tipo I e III) e na isoforma induzível (tipo II). As isoformas constitutivas (cNOS) são expressas em células neuronais (tipo I) e endoteliais (tipo III), e as isoformas induzíveis (iNOS) são expressas em diversas células, incluindo macrófagos⁵⁹. Enquanto cNOS é responsável pelas reações de homeostasia, a iNOS é envolvida em situações de estresse, como aquelas induzidas pelo LPS ou citocinas. Alguns ensaios clínicos fo-

ram conduzidos com antagonistas não-seletivos de NOS, envolvendo casuística extremamente pequenas. Embora alguns efeitos benéficos tenham sido observados, como aumento da pressão arterial média e redução da necessidade de drogas vasoativas⁵⁹⁻⁶², efeitos deletérios, atribuídas principalmente pela inibição não seletiva da NOS, foram observados. Infelizmente, um amplo estudo de fase III foi interrompido por apresentar maior mortalidade no grupo de intervenção (L-NAME) do que no grupo placebo (dados não publicados até dezembro de 2002).

Devido às complexas interações entre inflamação e coagulação, há um enorme interesse neste promissor alvo terapêutico, que é a interface desses dois mecanismos fisiopatológicos em pacientes sépticos. Citocinas inflamatórias podem ativar a cascata da coagulação, resultando em consumo dos fatores de coagulação, com as complicações inerentes, além de importantes repercussões na própria gênese de fatores inflamatórios e outros mediadores – como bradicinina – agravando o quadro de hipotensão e perfusão tecidual. Entre as abordagens possíveis, tem-se o uso de inibidor do fator tecidual e a infusão de antitrombina e proteína C ativada.

Em relação ao fator tecidual, a maioria dos estudos foi conduzida utilizando a forma recombinante do inibidor do fator tecidual (TFPI). Estudos em voluntários expostos à injeção de LPS mostraram redução da geração de trombina, sem alteração significativa dos níveis de citocinas⁶³. Resultados promissores foram relatados em estudo de fase II, que incluiu 210 pacientes com sepse grave. Os grupos não diferiram significativamente em relação a efeitos adversos e, foi observada redução de mortalidade (20%) quando se consideraram todos os indivíduos tratados (foram utilizadas duas doses diferentes) em comparação ao grupo que recebeu placebo⁶⁴. Com os resultados obtidos, foi desencadeado estudo de fase III, recentemente concluído (dados não publicados até dezembro de 2002).

Importante diminuição dos níveis circulantes de proteína C e de antitrombina é observada em pacientes sépticos. Proteína C humana (hPC), uma proteína plasmática dependente de vitamina K, desempenha papel fundamental na regulação da hemostasia. Essa complexa proteína circula na sua forma inativa, atuando na superfície endotelial e nas plaquetas, após conversão para sua forma ativa. Essa forma ativa (APC) funciona como anticoagulante, inativando os fatores Va e VIIIa, bloqueando, dessa forma, a geração de trombina. A capacidade da APC de inibir a geração de trombina poderia reduzir os efeitos inflamatórios mediados por ela, diminuindo a clivagem do receptor de trombina e, subsequentemente, reduzindo a ativação plaquetária e da célula endotelial. Demonstrou-se recentemente que a APC pode modular diretamente a função endotelial, induzindo a expressão de genes com atividade antiinflamatória e inibindo a morte celular por apoptose⁶⁵. Além disso, a APC também mostrou-se capaz de inibir a ativação de monócitos e macrófagos alveolares induzidas por LPS e por citocinas. APC foi usada em uma série de estudos experimentais e clínicos^{66,67}, incluindo aqueles de fase II, que levaram à condução de um estudo de multicêntrico de fase III. Nesse estudo⁶⁸, prospectivo, aleatório e duplamente encoberto, foram arrolados 1.690 pacientes com sepse grave, sendo 840 no grupo controle e 850 no grupo tratado. Observou-se uma redução do risco relativo de morte de 19,5% e

redução do risco absoluto de morte de 6,1% ($p = 0,005$) em favor do grupo tratado, sendo a incidência de sangramento mais alta neste grupo ($p = 0,06$).

Resultados experimentais e ensaios clínicos promissores foram igualmente obtidos com antitrombina. Estudo multicêntrico de fase II foi publicado junto a uma metanálise dos ensaios clínicos de antitrombina, apontando para uma redução de 39% da mortalidade nos pacientes tratados⁶⁹, o que levou a um grande estudo de fase III. Esse estudo⁷⁰, aleatório, prospectivo, duplamente encoberto, incluiu 2.314 pacientes, sendo 1.157 de cada grupo. Não houve diferença de mortalidade no grupo que recebeu antitrombina III (38,9%) e no grupo controle (38,7%). Importante equívoco desse estudo foi permitir a administração de heparina concomitante à antitrombina III, o que resultou em aumento do risco de hemorragia.

A abordagem terapêutica adjuvante da sepse baseada na sua patogênese é uma realidade e uma perspectiva, cujos horizontes se ampliam à medida que aumentam os conhecimentos de sua complexa fisiopatogenia.

O fator de ativação plaquetário (PAF) é um potente fosfolípido autacóide implicado como mediador em diferentes patologias, incluindo a sepse. Diversos estudos avaliaram o potencial benefício do uso de antagonistas do PAF na terapia da sepse. Em 1994, um estudo clínico de fase III, que incluiu 262 pacientes com síndrome séptica, avaliou o efeito de um antagonista natural do receptor do PAF, o BN 52021. O estudo, embora não demonstrasse proteção na população estudada, indicava proteção significativa em paciente com sepse por bactérias gram-negativas ($p = 0,03$)⁷¹. Esses resultados levaram à condução de outro estudo pelos mesmos pesquisadores, que incluiu 690 pacientes com sepse grave, possivelmente associada com infecção por bactérias gram-negativas, que não demonstrou redução significativa da mortalidade⁷². Dois outros estudos de fase II, um deles incluindo pacientes com choque séptico, não demonstraram redução da mortalidade. Em um deles, não se demonstrou melhora no estado hemodinâmico, da função respiratória e escores de falência orgânica⁷², enquanto em outro, foi referida melhora desses parâmetros⁷⁴.

RECOMENDAÇÕES:

1) Intervenção na interação celular do LPS:

a) Anticorpos anti-lípido A/core: levou a resultados clínicos conflitantes. Permanece questionável a capacidade desses anticorpos de neutralizarem os efeitos do lipídeo A presentes no LPS. Anticorpos anti-lípido-A não podem ser recomendados para o tratamento de pacientes com sepse grave/choque séptico. **Nível de evidência I; grau A.**

b) Bloqueio CD14 e anticorpos anti-LBP: ainda em fase experimental. Um único estudo clínico publicado em voluntários saudáveis. **Não existem evidências** que sustentem o uso clínico tanto de anticorpos anti-CD14 quanto anti-LBP.

c) Proteína bactericida e indutora de permeabilidade (*bactericidal/permeability – increasing protein*, BPI). Bom suporte experimental; estudo clínico não mostrou redução de mortalidade em crianças com meningococemia. **Nível de evidência I; grau B.**

2) Intervenção na cascata de citocinas inflamatórias

a) Corticosteróides: considerável suporte experimental; estudos clínicos enfatizaram sua importância na sepse, levando a novos ensaios clínicos.

b) Doses altas (30 mg metilprednisona/kg): sem benefício, podendo até mesmo ser deletério.

Nível de evidência I; grau A.

c) Doses baixas. Estudo clínico usando baixas doses de corticosteroide (50 mg hidrocortisona a cada 6 horas e fludrocortisona 50 µg/dia) por 7 dias reduziu a mortalidade em pacientes com choque séptico e disfunção adrenal. Indicado para pacientes com choque séptico que apresentam disfunção adrenal relativa. **Nível de evidência II; grau C.**

d) Pentoxifilina. Poucos estudos clínicos conduzidos; um estudo em crianças com sepse mostrou proteção, e outro em adultos não alterou mortalidade. Mais estudos são necessários antes de seu uso na clínica.

e) Antagonistas do TNF- α . Pode-se considerar hoje que o suporte experimental constituía uma visão parcial dos efeitos dessa citocina, desconsiderando sua importante contribuição como defesa do hospedeiro. Muitos pacientes submetidos à terapia com antagonistas não tinham níveis detectáveis na circulação. A maioria dos estudos clínicos, fase III, não mostrou benefícios. Um estudo (receptor solúvel p75) apresentou maior mortalidade no grupo tratado. Pacientes com níveis séricos de IL-6 superior a 1000 pg/ml, apresentaram redução de mortalidade quando tratados com anticorpos monoclonais. Em síntese, os resultados são conflitantes quanto à real eficácia dessa intervenção. **Nível de evidência I; grau B.**

f) Antagonistas da IL-1. Suporte experimental na mesma direção dos estudos com TNF- α . Estudos clínicos não demonstraram benefício. **Nível de evidência I; grau A.**

3) Terapia direcionada a controlar efeitos sistêmicos

a) Inibidores do óxido nítrico: o uso de inibidores não específicos de NOS inibe a enzima constitutiva e induzível; pode, em parte, justificar a ausência de efeitos benéficos em alguns estudos experimentais. Um estudo de fase III utilizando L-NAME como antagonista foi suspenso por aumentar a mortalidade (**dados não publicados**).

b) Inibidores da via do fator tecidual: resultados promissores em estudo de fase II. Estudo de fase III concluído e não publicado.

c) Antitrombina: resultados promissores obtidos em estudos experimentais de fase II. Estudo de fase III não confirmou benefício. Questiona-se se o projeto desse estudo, permitindo o uso de heparina, foi adequado. Não deve ser usada na clínica até que novos estudos confirmem seu potencial benefício. **Nível de evidência I; grau B.**

d) Proteína C: suporte em estudos experimentais e clínicos de fase II, teve seu benefício confirmado em um amplo estudo de fase III. Uso liberado pelo FDA em pacientes com sepse grave. **Nível de evidência I; grau B.**

RESUMO

A terapêutica da sepse baseada em seus aspectos fisiopatológicos tem sido alvo de vários estudos clínicos nos últimos 25 anos. Este documento sintetiza os resultados destes estudos procurando destacar as evidências definitivas para o uso

ou não destes compostos.

Unitermos: estudos clínicos, fisiopatologia, sepse

REFERÊNCIAS

- Quartin AA, Schein RM, Kett DH et al - Magnitude and duration of the effect of sepsis on survival. Department of Veterans Affairs Systemic Sepsis Cooperative Studies Group. *JAMA*, 1997;277:1058-1063.
- McCabe WR, Jackson GG - Gram-negative bacteremia I - etiology and ecology. *Arch Intern Med*, 1962;110:847-855.
- Salomao R, Castelo Filho A, Pignatari AC et al - Nosocomial and community acquired bacteremia: variables associated with outcomes. *Rev Paul Med*, 1993;111:456-461.
- Sackett DL - Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. *Chest*, 1989;95(Suppl2):2S-4S.
- Salomao R, Rigato O, Pignatari A et al - Bloodstream infections: epidemiology, pathophysiology and therapeutic perspectives. *Infection*, 1999;27:1-11.
- Galanos C, Luderitz O, Westphal O - Preparation and properties of antisera against the lipid-A component of bacterial lipopolysaccharides. *Eur J Biochem*, 1971;24:116-122.
- Ziegler EJ, McCutchan JA, Fierer J et al - Treatment of gram-negative bacteremia and shock with human antiserum to a mutant *Escherichia coli*. *N Engl J Med*, 1982;307:1225-1230.
- Calandra T, Glauser MP, Schellekens J et al - Treatment of gram-negative septic shock with human IgG antibody to *Escherichia coli* J5: a prospective, double-blind, randomized trial. *J Infect Dis*, 1988;158:312-319.
- Greenman RL, Schein RM, Martin MA et al - A controlled clinical trial of E5 murine monoclonal IgM antibody to endotoxin in the treatment of gram-negative sepsis. The XOMA Sepsis Study Group. *JAMA*, 1991;266:1097-1102.
- Bone RC, Balk RA, Fein AM et al - A second large controlled clinical study of E5, a monoclonal antibody to endotoxin: results of a prospective, multicenter, randomized, controlled trial. The E5 Sepsis Study Group. *Crit Care Med*, 1995;23:994-1006.
- McCloskey RV, Straube RC, Sanders C et al - Treatment of septic shock with human monoclonal antibody HA-1A. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. CHESS Trial Study Group. *Ann Intern Med*, 1994;121:1-5.
- Angus DC, Birmingham MC, Balk RA et al - E5 murine monoclonal antiendotoxin antibody in gram-negative sepsis: a randomized controlled trial. E5 Study Investigators. *JAMA*, 2000;283:1723-1730.
- Wright SD, Ramos RA, Tobias PS et al - CD14, a receptor for complexes of lipopolysaccharide (LPS) and LPS binding protein. *Science*, 1990;249:1431-1433.
- Frey EA, Miller DS, Jahr TG et al - Soluble CD14 participates in the response of cells to lipopolysaccharide. *J Exp Med*, 1992;176:1665-1671.
- Verbon A, Dekkers PE, ten Hove T et al - IC14, an anti-CD14 antibody, inhibits endotoxin-mediated symptoms and inflammatory responses in humans. *J Immunol*, 2001;166:3599-3605.
- Gallay P, Barras C, Tobias PS et al - Lipopolysaccharide (LPS)-binding protein in human serum determines the tumor necrosis factor response of monocytes to LPS. *J Infect Dis*, 1994;170:1319-1322.
- Tobias PS, Mathison JC, Ulevitch RJ - A family of lipopolysaccharide binding proteins involved in responses to gram-negative sepsis. *J Biol Chem*, 1988;263:13479-13481.
- Gazzano-Santoro H, Parent JB, Conlon PJ et al - Characterization of the structural elements in lipid A required for binding of a recombinant fragment of bactericidal/permeability-increasing protein rBPI23. *Infect Immun*, 1995;63:2201-2205.
- Kohn FR, Ammons WS, Horwitz A et al - Protective effect of a recombinant amino-terminal fragment of bactericidal/permeability-increasing protein in experimental endotoxemia. *J Infect Dis*, 1993;168:1307-1310.
- Schlag G, Redl H, Davies J et al - Protective effect of bactericidal/permeability-increasing protein (rBPI21) in baboon sepsis is related to its antibacterial, not antiendotoxin, properties. *Ann Surg*, 1999;229:262-271.
- Giroir BP, Quint PA, Barton P et al - Preliminary evaluation of recombinant amino-terminal fragment of human bactericidal/permeability-increasing protein in children with severe meningococcal sepsis. *Lancet*, 1997;350:1439-1443.
- Levin M, Quint PA, Goldstein B et al - Recombinant bactericidal/permeability-increasing protein (rBPI21) as adjunctive treatment for children with severe meningococcal sepsis: a randomised trial. rBPI21 Meningococcal Sepsis Study Group. *Lancet*, 2000;356(9234):961-967.
- Bone RC, Fisher CJ Jr, Clemmer TP et al - A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*, 1987;317:653-658.
- Annane D, Sebille V, Troche G et al - A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin. *JAMA*, 2000;283:1038-1045.
- Bollaert PE, Fieux F, Charpentier C et al - Baseline cortisol levels, cortisol response to corticotropin, and prognosis in late septic shock. *Shock*,

- 2003;19:13-15.
26. Bellissant E, Annane D - Effect of hydrocortisone on phenylephrine--mean arterial pressure dose-response relationship in septic shock. *Clin Pharmacol Ther*, 2000;68:293-303.
 27. Annane D, Bellissant E, Sebille V et al - Impaired pressor sensitivity to noradrenaline in septic shock patients with and without impaired adrenal function reserve. *Br J Clin Pharmacol*, 1998;46:589-597.
 28. 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.
 29. Jacobs ER, Soulsby ME, Bone RC et al - Ibuprofen in canine endotoxin shock. *J Clin Invest*, 1982;70:536-541.
 30. Snapper JR, Hutchison AA, Ogletree ML et al - Effects of cyclooxygenase inhibitors on the alterations in lung mechanics caused by endotoxemia in the unanesthetized sheep. *J Clin Invest*, 1983;72:63-76.
 31. Balk RA, Tryka F, Bone RC et al - The effect of ibuprofen on endotoxin induced injury in sheep. *J Crit Care*, 1986;1:230.
 32. Bernard GR, Reines HD, Halushka PV et al - Prostacyclin and thromboxane A2 formation is increased in human sepsis syndrome. Effects of cyclooxygenase inhibition. *Am Rev Respir Dis*, 1991;144:1095-1101.
 33. Galt SW, Bech FR, McDaniel MD et al - The effect of ibuprofen on cardiac performance during abdominal aortic cross-clamping. *J Vasc Surg*, 1991;13:876-884.
 34. Haupt MT, Jastremski MS, Clemmer TP et al - Effect of ibuprofen in patients with severe sepsis: a randomized, double-blind, multicenter study. The Ibuprofen Study Group. *Crit Care Med*, 1991;19:1339-1347.
 35. Bernard GR, Wheeler AP, Russell JA et al - The effects of ibuprofen on the physiology and survival of patients with sepsis. The Ibuprofen in Sepsis Study Group. *N Engl J Med*, 1997;336:912-918.
 36. Arons MM, Wheeler AP, Bernard GR et al - Effects of ibuprofen on the physiology and survival of hypothermic sepsis. Ibuprofen in Sepsis Study Group. *Crit Care Med*, 1999;27:699-707.
 37. Beutler B, Cerami A - The biology of cachectin/TNF--a primary mediator of the host response. *Annu Rev Immunol*, 1989;7:625-655.
 38. Lauterbach R, Pawlik D, Kowalczyk D et al - Effect of the immunomodulating agent, pentoxifylline, in the treatment of sepsis in prematurely delivered infants: a placebo-controlled, double-blind trial. *Crit Care Med*, 1999;27:807-814.
 39. Saravolatz LD, Wherry JC, Spooner C et al - Clinical safety, tolerability, and pharmacokinetics of murine monoclonal antibody to human tumor necrosis factor-alpha. *J Infect Dis*, 1994;169:214-217.
 40. Fisher CJ Jr, Opal SM, Dhainaut JF et al - Influence of an anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody on cytokine levels in patients with sepsis. The CB0006 Sepsis Syndrome Study Group. *Crit Care Med*, 1993;21:318-327.
 41. Dhainaut JF, Vincent JL, Richard C et al - CDP571, a humanized antibody to human tumor necrosis factor-alpha: safety, pharmacokinetics, immune response, and influence of the antibody on cytokine concentrations in patients with septic shock. CPD571 Sepsis Study Group. *Crit Care Med*, 1995;23:1461-1469.
 42. Reinhart K, Wiegand-Lohnert C, Grimminger F et al - Assessment of the safety and efficacy of the monoclonal anti-tumor necrosis factor antibody-fragment, MAK 195F, in patients with sepsis and septic shock: a multicenter, randomized, placebo-controlled, dose-ranging study. *Crit Care Med*, 1996;24:733-742.
 43. Cohen J, Carlet J - INTERSEPT: an international, multicenter, placebo-controlled trial of monoclonal antibody to human tumor necrosis factor-alpha in patients with sepsis. International Sepsis Trial Study Group. *Crit Care Med*, 1996;24:1431-1440.
 44. Abraham E, Anzueto A, Gutierrez G et al - Double-blind randomised controlled trial of monoclonal antibody to human tumour necrosis factor in treatment of septic shock. NORASEPT II Study Group. *Lancet*, 1998;351(9107):929-933.
 45. Fisher CJ, Agosti JM, Opal SM et al - Treatment of septic shock with the tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein. The Soluble TNF Receptor Sepsis Study Group. *N Engl J Med*, 1996;334:1697-1702.
 46. Abraham E, Laterre PF, Garbino J et al - Lenercept (p55 tumor necrosis factor receptor fusion protein) in severe sepsis and early septic shock: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase III trial with 1,342 patients. *Crit Care Med*, 2001;29:503-510.
 47. Panacek E, Marshall J, Fischkoff S et al - Neutralization of tnf by a monoclonal antibody improves survival and reduces organ dysfunction in human sepsis: results of the monarcs trial. MONARCS Study Group.[CHEST 2000 Scientific Highlights: Abstracts of Original Investigations and Case Reports: October 22-26; San Francisco, California: Original Investigations: Slide Presentations: Monday, October 23, 2000: Critical Care: Outcomes, 1:00 pm-3:00 pm]
 48. Wakabayashi G, Gelfand JA, Burke JF et al - A specific receptor antagonist for interleukin 1 prevents Escherichia coli-induced shock in rabbits. *FASEB J*, 1991;5:338-343.
 49. Fisher CJ Jr, Slotman GJ, Opal SM et al - Initial evaluation of human recombinant interleukin-1 receptor antagonist in the treatment of sepsis syndrome: a randomized, open-label, placebo-controlled multicenter trial. The IL-1RA Sepsis Syndrome Study Group. *Crit Care Med*, 1994;22:12-21.
 50. Fisher CJ Jr, Dhainaut JF, Opal SM et al - Recombinant human interleukin 1 receptor antagonist in the treatment of patients with sepsis syndrome. Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Phase III rhIL-1ra Sepsis Syndrome Study Group. *JAMA*, 1994;271:1836-1843.
 51. Opal SM, Fisher CJ, Dhainaut JF et al - Confirmatory interleukin-1 receptor antagonist trial in severe sepsis: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. The Interleukin-1 Receptor Antagonist Sepsis Investigator Group. *Crit Care Med*, 1997;25:1115-1124.
 52. Rigato O, Ujvari S, Castelo A et al - Tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) and sepsis: evidence for a role in host-defense. *Infection*, 1996;24:314-318.
 53. Mitov IG, Kropec A, Benzing A et al - Differential cytokine production in stimulated blood cultures from intensive care patients with bacterial infections. *Infection*, 1997;25:206-212.
 54. Ertel W, Kremer JP, Kenney J et al - Downregulation of proinflammatory cytokine release in whole blood from septic patients. *Blood*, 1995;85:1341-1347.
 55. Rigato O, Salomao R - Impaired production of interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha but not of interleukin 10 in whole blood of patients with sepsis. *Shock*, 2003;19:113-116.
 56. Salomao R, Brunialti MK, Kallas EG et al - Lipopolysaccharide-cell interaction and induced cellular activation in whole blood of septic patients. *J Endotoxin Res*, 2002;8:371-379.
 57. Kitchens RL, Thompson PA, Viriyakosol S et al - Plasma CD14 decreases monocyte responses to LPS by transferring cell-bound LPS to plasma lipoproteins. *J Clin Invest*. 2001;108:485-493
 58. Zweigner J, Gramm HJ, Singer OC et al - High concentrations of lipopolysaccharide-binding protein in serum of patients with severe sepsis or septic shock inhibit the lipopolysaccharide response in human monocytes. *Blood*, 2001;98:3800-3808.
 59. Pollock JS, Forstermann U, Tracey WR et al - Nitric oxide synthase isozymes antibodies. *Histochem J*, 1995;27:738-744.
 60. Petros A, Bennett D, Vallance P - Effect of nitric oxide synthase inhibitors on hypotension in patients with septic shock. *Lancet*, 1991;338(8782-8783):1557-1558.
 61. Avontuur JA, Tutein Nolthenius RP, van Bodegom JW et al - Prolonged inhibition of nitric oxide synthesis in severe septic shock: a clinical study. *Crit Care Med*, 1998;26:660-667.
 62. Grover R, Zaccardelli D, Colice G et al - An open-label dose escalation study of the nitric oxide synthase inhibitor, N(G)-methyl-L-arginine hydrochloride (546C88), in patients with septic shock. Glaxo Wellcome International Septic Shock Study Group. *Crit Care Med*, 1999;27:913-922.
 63. Santos AA, Wilmore DW - The systemic inflammatory response: perspective of human endotoxemia. *Shock*, 1996;6:(Suppl1):S50-S56.
 64. Abraham E, Reinhart K, Svoboda P et al - Assessment of the safety of recombinant tissue factor pathway inhibitor in patients with severe sepsis: a multicenter, randomized, placebo-controlled, single-blind, dose escalation study. *Crit Care Med*, 2001;29:2081-2089.
 65. Joyce DE, Gelbert L, Ciaccia A et al - Gene expression profile of antithrombotic protein c defines new mechanisms modulating inflammation and apoptosis. *J Biol Chem*, 2001;276:11199-11203.
 66. White B, Livingstone W, Murphy C et al - An open-label study of the role of adjuvant hemostatic support with protein C replacement therapy in purpura fulminans-associated meningococemia. *Blood*, 2000;96:3719-3724.
 67. Rintala E, Kauppila M, Seppala OP et al - Protein C substitution in sepsis-associated purpura fulminans. *Crit Care Med*, 2000;28:2373-2378.
 68. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF et al - Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med*, 2001;344:699-709.
 69. Eisele B, Lamy M, Thijs LG et al - Antithrombin III in patients with severe sepsis. A randomized, placebo-controlled, double-blind multicenter trial plus a meta-analysis on all randomized, placebo-controlled, double-blind trials with antithrombin III in severe sepsis. *Intensive Care Med*, 1998;24:663-672.
 70. Warren BL, Eid A, Singer P et al - Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2001;286:1869-1878.
 71. Dhainaut JF, Tenaillon A, Le Tulzo Y et al - Platelet-activating factor receptor antagonist BN 52021 in the treatment of severe sepsis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical trial. BN 52021 Sepsis Study Group. *Crit Care Med*, 1994;22:1720-1728.
 72. Dhainaut JF, Tenaillon A, Hemmer M et al - Confirmatory platelet-activating factor receptor antagonist trial in patients with severe gram-negative bacterial sepsis: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. BN 52021 Sepsis Investigator Group. *Crit Care Med*, 1998;26:1963-1971
 73. Vincent JL, Spapen H, Bakker J et al - Phase II multicenter clinical study of the platelet-activating factor receptor antagonist BB-882 in the treatment of sepsis. *Crit Care Med*, 2000;28:638-642
 74. Poeze M, Froom AH, Ramsay G et al - Decreased organ failure in patients with severe SIRS and septic shock treated with the platelet-activating factor antagonist TCV-309: a prospective, multicenter, double-blind, randomized phase II trial. TCV-309 Septic Shock Study Group. *Shock*, 2000;14:421-428.

Princípios de Antibioticoterapia em Sepsis

Principles of Antibiotic Therapy in Sepsis

Luís Fernando Aranha Camargo¹, Otelo Rigato².

SUMMARY

Along with efforts aimed at optimizing recognition of infectious focus, knowledge of antibiotic resistant profiles and correct interpretation of culture results, standardization of antibiotic therapy is of paramount importance in reducing mortality associated with sepsis in the ICU. Although there are enough scientific evidences related to reduced mortality and adequate antibiotic therapy, standardizing therapy relies on local data or studies with low levels of evidence. We present in this review the best evidences for adequate initial antibiotic therapy in the main infections in ICU patients.

Key Words: infection, pneumonia, fungemia, meningitis, bacteremia, antibiotic therapy

As infecções adquiridas dentro da Unidade de Terapia Intensiva respondem por considerável morbimortalidade, excesso de internação e custo. Da mesma maneira, infecções graves que ocasionam admissão na UTI estão associados a considerável mortalidade. Evidências implicam a inadequação da antibioticoterapia, entendida como administração de drogas com dose e/ou espectro de ação inadequados ou mesmo a não introdução de terapia, está diretamente relacionada a aumento da mortalidade em pacientes em Unidade de Terapia Intensiva. Desta maneira, além de esforços no sentido de identificar corretamente focos infecciosos, conhecimento de perfis de resistência e adequada interpretação de resultados de culturas, a padronização da terapia antimicrobiana é de valor fundamental na redução da mortalidade relacionada a sepsis em UTI.

PNEUMONIA HOSPITALAR

As pneumonias hospitalares ocorrem com maior frequência em pacientes sob ventilação mecânica (> 70%) e, em muitas situações, os conceitos de fisiopatologia, diagnóstico e tratamento são direcionados para pneumonia associada ao ventilador (PAV)¹.

As PAV são as infecções mais frequentes em UTI brasileiras e européias. Nos Estados Unidos, ocorrem anualmente 150.000 a 300.000 pneumonias hospitalares^{2,3}. Em geral, a mortalidade atribuída situa-se entre 5% e 20%, sendo maior em pacientes clínicos que cirúrgicos^{4,5}.

TRATAMENTO

Independente da opção terapêutica utilizada, o tratamento para pneumonia hospitalar, em particular para VAP, deve ser introduzido o mais precocemente possível. Os parâmetros clínicos e radiológicos devem ser utilizados como parâmetros para decidir pelo início do tratamento. Os resultados de cultura devem ser usados para ajustar o esquema de tratamento

introduzido empiricamente. Os tempos de internação e de ventilação mecânica e o uso prévio de antimicrobianos, são os principais parâmetros epidemiológicos considerados para avaliar o risco de agentes multiresistentes e os critérios para escolha de agentes de última linha. Os pacientes com mais de sete dias de internação e uso prévio de antibióticos de amplo espectro são propensos a infecções por agentes multiresistentes, enquanto que os pacientes com menos de 72 horas de internação, apresentam infecções, mesmo associadas à ventilação mecânica, por agentes comumente encontrados na comunidade. *Candida* spp. muito raramente causa pneumonia em pacientes em UTI^{5,6}.

Embora não haja um consenso sobre o tempo ideal para a duração do tratamento, há uma tendência para redução do tempo de tratamento, não devendo ultrapassar 14 dias.

As propostas terapêuticas propostas a seguir (Tabelas 1, 2, 3, 4 e 5) baseiam-se em fatores de risco, resultados de estudos não aleatórios e opinião de sociedades de especialistas (*Nível de Evidência de V – Grau de recomendação E*).

Tabela 1 – Proposta para Tratamento de Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica que se Desenvolve até Cinco Dias após a Internação Hospitalar.

Primeira Opção	Alternativas	Observações
Ceftriaxona	Levofloxacina, gatifloxacina, piperacilina/tazobactam, cefuroxime (casos mais leves)	Considerar cobertura para agentes atípicos em casos mais graves com eritromicina ou claritromicina (exceto com o uso de quinolonas) Considerar cobertura para estafilococos (clindamicina ou oxacilina) em pacientes neurológicos (neurotrauma ou acidente vascular encefálico (AVE)) Cobertura mais agressiva para pacientes provenientes de casas de repouso ou similares

1. Doutor em Medicina; Supervisor do CTI – HIAE; Chefe da CCIH – Hospital do Rim (UNIFESP)

2. Doutor em Medicina; Médico do CTI – Hospital Sirio Libanês; Professor da Disciplina de Doenças Infecciosas e Parasitárias (UNIFESP)

Apresentado na Assembléia do Consenso Brasileiro de Sepsis em fevereiro de 2003

Aceito para publicação em Dezembro de 2004

Endereço para correspondência: Rua Barão de Santa Eulália, 170/21 - Real Parque - 05685-090 São Paulo, SP

Tabela 2 – Proposta de Tratamento de Pneumonia Leve a Moderada Ocorrendo Cinco Dias após a Internação Hospitalar sem uso de Antibióticos Prévios

Primeira Opção	Alternativas	Observações
Ceftriaxona e clindamicina	Ciprofloxacina Piperacilina/ tazo-bactan Aztreonam e clindamicina	Aspiração presenciada: cobertura para anaeróbios quando a opção for ciprofloxacina

Tabela 3 – Sugestão para Tratamento de Pneumonia Grave Ocorrendo após Cinco Dias de Internação sem uso Prévio de Antimicrobianos

Primeira Opção	Alternativas	Observações
Cefepime e vancomicina	Ciprofloxacina ou amicacina e vancomicina Ceftazidime e vancomicina.	Em caso de alergia à vancomicina ou insuficiência renal em uso de drogas potencialmente nefrotóxicas, considerar substituição da vancomicina por linezolid

Tabela 4 – Sugestão para Tratamento de Pneumonia Leve a Moderada após 5 dias de Internação com História de uso Prévio de Antimicrobianos (primeira opção e alternativas dependem dos antimicrobianos usados previamente)

Primeira Opção	Alternativas	Observações
Cefepime e vancomicina	Ciprofloxacina e vancomicina Cefepime isolado Imipenem/ meropenem Imipenem/ meropenem e vancomicina Piperacilina/ tazobac-tan e vancomicina	Em caso de alergia à vancomicina ou insuficiência renal em uso de drogas potencialmente nefrotóxicas, considerar substituição da vancomicina por linezolid

Tabela 5 – Sugestão para Tratamento de Pneumonia Grave após 5 dias de Internação com História de uso Prévio de Antimicrobianos (primeira opção e alternativas dependem dos antimicrobianos usados previamente)

Primeira Opção	Alternativas	Observações
Imipenem/ meropenem + ciprofloxacina + vancomicina	Imipenem/ meropenem e vancomicina Cefepime + ciprofloxacina + vancomicina Ciprofloxacina+ amicacina + vancomicina Cefepime + amicacina + vancomicina Polimixina b e/ou + vancomicina	Reservar amicacina e polimixina para casos extremos ou quando o antibiograma mostrar sensibilidade Em caso de alergia à vancomicina ou insuficiência renal em uso de drogas potencialmente nefrotóxicas, considerar substituição da vancomicina por linezolid

INFECÇÕES FÚNGICAS*

A incidência de infecção hospitalar por fungos aumentou nas últimas décadas: 12% das infecções da corrente sangüí-

nea de pacientes de UTI são causadas por estes agentes.

Candida spp. ocupa o quarto lugar em frequência dos agentes que causam infecções hospitalares em corrente sangüínea em UTI americana. Aproximadamente dois terços das fungemias primárias estão associadas ao uso dos cateteres venosos centrais e aparecem na mesma proporção em pacientes de UTI. Fungemia está associada à alta taxa de mortalidade geral (até 55%) e à elevada taxa de mortalidade atribuída (aproximadamente 38%)^{2,7}.

Nos EUA, a maioria das infecções por *Candida* é causada por *C. albicans*, enquanto no Brasil a maior prevalência é para as espécies de *Candida* não-albicans. *Candida* não-albicans tende a ser mais resistente aos azólicos. *C. glabrata* e *C. krusei* são mais resistentes a fluconazol que *C. albicans* e *C. parapsilosis*. Isolados de *C. krusei* são homogeneamente resistentes ao fluconazol.

TRATAMENTO

Nos últimos anos, ocorreram muitas mudanças na estratégia da terapêutica antifúngica.

Tratamento de infecções com *Candida* isolada em hemocultura ou em local relevante sem resultado de teste de sensibilidade⁸⁻¹⁰:

- Para *Candida albicans*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis* ou *Candida spp* (sem identificação): Pacientes estáveis que não receberam azólicos previamente - fluconazol 200 mg, por via venosa a cada 12 horas. (considerar 600 mg/dia em infecções intra-abdominais) (*Nível de evidência I - Grau de recomendação B*); pacientes instáveis (sepse grave, choque séptico) anfotericina B - 0, mg/kg/dia (*Nível de evidência V- Grau de recomendação E*)

- *Candida glabrata*: - independente do quadro clínico, iniciar com anfotericina B - 0,7 mg/kg/dia (*Nível de evidência V - Grau de recomendação E*)

- *Candida krusei*: - independente do quadro clínico: anfotericina B - 1 mg/kg/dia (*Nível de evidência V- Grau de recomendação E*)

TERAPIA EMPÍRICA PARA CANDIDÍASE DISSEMINADA EM PACIENTES FEBRIS NÃO-NEUTROPÊNICOS

Pacientes instáveis (choque séptico, sepse grave, imunodeprimidos): Anfotericina B - 0,7 mg/kg/dia (*Nível de evidência V - Grau de recomendação E*); pacientes estáveis: fluconazol 400 a 800 mg/d, por via oral ou venosa (*Nível de evidência I - Grau de recomendação B*)

Candidúria: Considerar candidúria como relevante quando, representar indício de candidemia sistêmica; associada a sintomas urinários ou em pacientes com uso de sonda; febre sem outro foco evidente; pacientes neutropênicos, transplantados ou submetidos a manipulação de via urinária. (*Nível de evidência V- Grau de recomendação E*)

- Tratamento de candidúria: Fluconazol - 200 mg/dia por via venosa (7 a 14 dias); Anfotericina B se houver resistência no teste de sensibilidade. (*Nível de evidência V- Grau de recomendação E*)

Endocardite – Tratamento (*Nível de evidência V - Grau de recomendação E*)

- Anfotericina B - 0,7 a 1 mg/kg/dia por tempo não inferior a 6 semanas

- Considerar tratamento cirúrgico e terapia supressiva seqüencial com fluconazol

Observações: Anfotericina Lipossomal - não há evidência de maior eficácia em relação a anfotericina convencional. Há comprovada redução de toxicidade renal e efeitos sistêmicos (reações pirogênicas) (*Nível de evidência II- Grau de recomendação C*). As melhores indicações para o uso de preparados lipossomais são creatinina sérica superior a 2,5 ou depuração < 25 ml/min; piora progressiva da função renal; reações sistêmicas graves; infecções fúngicas refratárias ao tratamento com anfotericina convencional. (*Nível de evidência V- Grau de recomendação E*). Caspafungina (droga do novo grupo equinocandina) tem se mostrado eficaz no tratamento de cepas de *Candida* (sensíveis e resistentes a fluconazol), *Aspergillus spp.* e *Histoplasma* e pode ser opção em caso de intolerância a anfotericina convencional

* O Consenso definiu as estratégias para tratamento de candidemia em UTI antes da publicação de estudos clínicos envolvendo a caspofungina e voriconazol, os quais hoje representam alternativa segura e eficaz.

INFECÇÕES INTRA-ABDOMINAIS

As infecções intra-abdominais podem ser classificadas da seguinte forma:

- Peritonites: bacteriana espontânea; secundária; terciária
- Abscessos intraperitoneais
- Infecções de vias biliares: colecistite aguda; colangite

As infecções intra-abdominais são causadas, na grande maioria das vezes, por bacilos gram-negativos e anaeróbios, freqüentemente polimicrobianas. As exceções ao item acima incluem: Infecções por enterococos, que geralmente surgem após terapia antimicrobiana prévia; infecções fúngicas, também emergentes após antibioticoterapia prévia; abscessos viscerais decorrentes de disseminação hematogênica, sendo o *Staphylococcus aureus* o agente mais comum; abscesso hepático amebiano.

Na peritonite bacteriana espontânea (PBE), os agentes mais comuns são *Escherichia coli* e *Streptococcus pneumoniae*. As peritonites secundárias são causadas, geralmente, por perfuração de vísceras ocas e têm etiologia polimicrobiana. Infecções das vias biliares também são polimicrobianas e incluem bacilos gram-negativos, anaeróbios e enterococos. Todos os abscessos devem ser drenados, seja por ato cirúrgico ou por punção guiada por tomografia ou ultra-sonografia.

As terapêuticas propostas (Tabelas 6 e 7) baseiam-se em fatores de risco, resultados de estudos não aleatório e opinião de sociedades de especialistas (*Nível de evidência V- Grau de recomendação E*)^{11,12}.

Tabela 6 – Terapia Presuntiva para Peritonite Bacteriana Espontânea.	
Primeira opção	Ceftriaxona 2 g/dia ou Cefotaxima 3 g/dia
Segunda opção	Ampicilina-sulbactam 3 g cada 6 h OU Ticarcilina-clavulanato 3,1 g cada 4-6 h OU Piperacilina-tazobactam 4,5 g cada 6 h OU Imipenem 500 mg cada 6 h OU Clindamicina 600 mg cada 6 h + Ciprofloxacina 400 mg, por via venosa cada 12 h (indicado para alérgicos à penicilina)

Tabela 7 - Terapia Presuntiva para Peritonite Bacteriana Secundária.

Primeira escolha	Piperacilina-tazobactam 4,5 g cada 6 h + metronidazol 500 mg, por via venosa cada 8 h ou Imipenem 500 mg cada 6 h ou Meropenem 1 g cada 6 h ou Ciprofloxacina 400 mg, por via venosa cada 12 horas + metronidazol 500 mg, por via venosa cada 8 horas ou Cefalosporina de 3ª ou 4ª geração + metronidazol 500 mg, por via venosa cada 8 horas.
Segunda escolha	Uso da clindamicina como anaerobicida; Uso de aminoglicosídeos, devido à toxicidade e à má distribuição em cavidades

MENINGITES

As meningites bacterianas estão associadas a altas taxas de morbidade e mortalidade, principalmente quando são diagnosticadas com atraso. Os agentes mais comuns são *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* e *Haemophilus influenzae*, sendo este último muito mais comum em crianças de até dois anos de idade. Sepses como conseqüência de meningite é mais comum quando causada por *Neisseria meningitidis* ou *Haemophilus influenzae*. O tratamento da meningite mudou nas últimas duas décadas em decorrência do aparecimento de cepas de pneumococo resistentes à penicilina.

Pacientes portadores de doenças imunossupressoras, como collagenoses e neoplasias, e usuários crônicos de corticosteróides podem desenvolver meningites por agentes etiológicos menos comuns, como *Listeria monocytogenes*.

Apesar de o diagnóstico de meningite estar classicamente associado à presença de febre, cefaléia, sinais meníngeos e vômitos, podem ser pouco sensíveis na UTI. O diagnóstico definitivo deve ser feito por meio do exame de líquido. Exames de imagem, como a tomografia computadorizada de crânio, são necessários para o diagnóstico das complicações supurativas. O uso da dexametasona em adultos tem sido recomendada para todas as meningites bacterianas na dose de 10 mg a cada 6 horas, por 4 dias, iniciada até 20 minutos antes do início dos antibióticos. Tal benefício é maior na meningite por pneumococo (*Nível de evidência II- Grau de recomendação C*)¹³.

As terapêuticas antimicrobianas propostas (Tabelas 8 e 9) baseiam-se em fatores de risco, resultados de estudos não

Tabela 8 – Agentes Etiológicos mais Prováveis nas Meningites.

Faixa etária	Agente etiológico mais provável	
Recém-nascidos	Estreptococo do grupo B <i>Listeria monocytogenes</i>	
< 2 anos	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Haemophilus influenzae</i>	
2 a 18 anos	<i>Neisseria meningitidis</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i>	
19 a 59 anos	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Neisseria meningitidis</i>	
> 60 anos	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Listeria monocytogenes</i>	
Meningite adquirida no hospital	Qualquer idade	Bacilos gram-negativos <i>Staphylococcus aureus</i> Estafilococos coagulase-negativos

Tabela 9 – Tratamento da Meningite de acordo com o Agente Etiológico.

<i>Neisseria meningitidis</i> (meningococo)	Penicilina G Adultos: 4 milhões U a cada 4 h Crianças: 50.000 U/kg a cada 6 h Alérgicos à penicilina: cloranfenicol
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (pneumococo)	Para pneumococos suscetíveis à penicilina (MIC < 0,1 µg/ml): usar penicilina como descrito para meningococo MIC entre 0,1 e 1 µg/ml: ceftriaxona 2 g, por via venosa a cada 12 h ou cefotaxima 2 g, por via venosa a cada 4-6 horas. MIC > 1,0 µg/ml: vancomicina 500 mg EV 6/6 h
<i>Haemophilus influenzae</i>	Ceftriaxona 2 g, por via venosa a cada 12 h ou Cefotaxima 2 g, por via venosa a cada 4-6 horas
Estreptococo do grupo B	Ampicilina 2 g, por via venosa a cada 4 h + Cefotaxima 2 g, por via venosa a cada 6 h
<i>Listeria monocytogenes</i>	Ampicilina 2 g, por via venosa a cada 4 h
<i>Staphylococcus aureus</i>	Oxacilina 2 g, por via venosa a cada 4 h OU Vancomicina 500 mg, por via venosa a cada 6 h
Bacilos gram-negativos (espécies de <i>Pseudomonas</i> , <i>Enterobacter</i> e <i>Acinetobacter</i>) Cefepima Ceftazidima Carbapenens:	2 g EV a cada 8 h ou 2 g EV a cada 8 h ou meropenem 2 g EV a cada 8 h OU imipenem 1 g, por via venosa a cada 8 h. Para cepas resistentes a cefalosporinas, podem ser usadas aminoglicosídeos por via subaracnóidea. Gentamicina: 0,03 mg/ml estimado de LCR ou Amicacina: 0,1 mg/ml estimado de LCR.

aleatórios e opinião de sociedades de especialistas (*Nível de evidência V- Grau de recomendação E*)^{14,15}.

RESUMO

Além de esforços no sentido de identificar corretamente focos infecciosos, conhecimento de perfis de resistência e adequada interpretação de resultados de culturas, a padronização da terapia antimicrobiana é de valor fundamental na redução da mortalidade relacionada a sepse em UTI. Embora haja evidências mostrando redução de mortalidade em UTI com utilização de antibioticoterapia adequada, as padronizações de conduta são baseadas em dados locais ou em estudos com baixos níveis de evidência. Apresentamos nesta revisão as melhores evidências para antibioticoterapia inicial nas principais infecções em pacientes em UTI.

Unitermos: Infecção, UTI, pneumonia, fungemia, meningite, bacteremia, antibioticoterapia

REFERÊNCIAS

- Strasbaugh L - Nosocomial Respiratory Infections, em: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R - Principles and Practice of Infectious Diseases. Philadelphia, PA, Churchill Livingstone, 2000;3020-3027.
- National Nosocomial Infection Surveillance (NNIS). System report, data summary from January 1990-May 1999. Am J Infect Control, 1999;27:520-532.
- Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM et al - The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. JAMA, 1995;274:639-644.
- Heyland DK, Cook, DJ, Griffith L et al - The attributable morbidity and mortality of ventilator-associated pneumonia in the critically ill patient. The Canadian Critical Trial Group. Am J Respir Crit Care Med, 1999;154:1249-1256.
- American Thoracic Society. Hospital-acquired pneumonia in adults: diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy and preventive strategies. A consensus statement. American Thoracic Society. Am J Respir Crit Care Med, 1995;153:1711-1725.
- Chastre J, Fagon JY - Ventilator-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med, 2002;165:867-903.
- Blumberg HM, Jarvis WR, Soucie JM et al - Risk factors for candidal bloodstream infections in surgical intensive care unit patients: the NEMIS prospective multicenter study. The National Epidemiology of Mycosis Survey. Clin Infect Dis, 2001;33:177-186.
- Kontoyiannis DP, Bodey GP, Mantzoros CS - Fluconazole vs. amphotericin B for the management of candidaemia in adults: a meta-analysis. Mycoses, 2001;44:125-135.
- Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD et al - Practice guidelines for the treatment of candidiasis. Clin Infect Dis, 2000;30:662-678.
- Sobel JD, Kauffman CA, McKinsey D et al - Candiduria: a randomized, double-blind study of treatment with fluconazole and placebo. Clin Infect Dis, 2000;30:19-24.
- Bohnen JM, Solomkin JS, Dellinger EP et al - Guidelines for clinical care: anti-infective agents for intra-abdominal infection. A Surgical Infection Society policy statement. Arch Surg, 1992;127:83-89.
- Mazuski JE - The Surgical Infection Society Guidelines on Antimicrobial Therapy for Intra-Abdominal Infections: Evidence for the Recommendations. Surg Infect, 2002;3:175-233.
- de Gans J, van de Beek D - Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. N Engl J Med, 2002;347:1549-1556.
- Begg N, Cartwright KA, Cohen J et al - Consensus statement on diagnosis, investigation, treatment and prevention of acute bacterial meningitis in immunocompetent adults. British Infection Society Working Party. J Infect, 1999;39:1-15.
- Oostenbrink R, Moons KG, Theunissen CC et al - Signs of meningeal irritation at the emergency department: how often bacterial meningitis? Pediatr Emerg Care, 2001;17:161-164.