

**AC&T – ACADEMIA DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA**  
**PÓS-GRADUAÇÃO “LATO SENSU” EM HEMATOLOGIA CLÍNICA E**  
**LABORATORIAL – 17ª TURMA**

**RAFAELA ADAMS CORREIA**

**SEPSE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

**CAMPO LARGO – PR**

**2016**

**RAFAELA ADAMS CORREIA**

**SEPSE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Artigo de revisão apresentado ao curso de Pós-graduação "*lato sensu*" em Hematologia Clínica e Laboratorial como parte das exigências para a obtenção do título de Especialista em Hematologia Clínica e Laboratorial.

**CAMPO LARGO – PR**

**2016**

## SUMÁRIO

INTRODUÇÃO .....	5
OBJETIVO.....	6
DESENVOLVIMENTO .....	6
IMUNOFISIOPATOLOGIA DA SEPSE .....	6
CONCEITOS E DIAGNÓSTICO DA SEPSE .....	10
EPIDEMIOLOGIA DA SEPSE NO BRASIL.....	13
CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	16
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	17

## SEPSE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Rafaela Adams Correia<sup>1</sup>

Paulo Cesar Naoum<sup>2</sup>

Flávio Augusto Naoum<sup>3</sup>

**Resumo:** A sepse é uma doença complexa caracterizada por um conjunto de reações inflamatórias locais e sistêmicas desenvolvidas em resposta a invasão de microrganismos e que pode se apresentar como distintas situações clínicas dentro de um quadro evolutivo da mesma condição fisiopatológica. Os avanços científicos na fisiopatologia da sepse permitiram novas definições consensuais, no entanto, os conceitos mais antigos e os critérios de Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SRIS) permanecem úteis na prática clínica, auxiliando no diagnóstico precoce. Atualmente, a sepse é considerada um importante problema de saúde pública. Dada a sua relevância, este trabalho objetivou apresentar uma revisão sistemática, apresentando a fisiopatologia, conceitos, diagnóstico e epidemiologia da sepse no Brasil, para tanto, foi realizado um levantamento bibliográfico nas bases de dados *Google Scholar*, *Scielo* e *PubMed*, no período de 2001 a 2016. Tanto a sepse quanto suas complicações acometem pacientes de ambos os sexos e, principalmente, aqueles com idade superior a 60 anos. Segundo estudos clínico-epidemiológicos, a taxa de mortalidade média no Brasil varia de 31,1 a 58,2% e as pontuações SOFA e APACHE II quando elevadas indicam uma maior gravidade da doença e maior probabilidade de evolução para o óbito.

**Palavras-chave:** sepse, diagnóstico, fisiopatologia, epidemiologia e resposta inflamatória.

**Abstract:** Sepsis is a complex disease characterized by a set of local and systemic inflammatory reactions developed in response to invasion of microorganisms and may present as distinct clinical situations within an evolutionary framework of the same pathophysiological condition. Scientific advances in the pathophysiology of sepsis have allowed new consensus definitions, however, older concepts and criteria for Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) remain useful in clinical practice, aiding in early diagnosis. Sepsis is currently considered a major public health problem. Due to its relevance, this work aimed to present a systematic review, presenting the pathophysiology, concepts, diagnosis and epidemiology of sepsis in Brazil, for which a bibliographic survey was carried out in the Google Scholar, Scielo and PubMed databases, in the period of 2001 To 2016. Both sepsis and its complications affect patients of both sexes and, especially, those older than 60 years. According to clinical-epidemiological studies, the average mortality rate in Brazil varies from 31.1 to 58.2% and SOFA and APACHE II scores when high

---

<sup>1</sup> Pós-graduanda – Hematologia Clínica e Laboratorial – Academia de Ciência e Tecnologia – rafaela\_adams@hotmail.com

<sup>2</sup> Doutor – Coordenador do Curso – Academia de Ciência e Tecnologia - a.c.t@terra.com.br

<sup>3</sup> Doutor – Coordenador Clínico – Academia de Ciência e Tecnologia - a.c.t@terra.com.br

indicate a greater severity of the disease and a higher probability of evolution to death.

**Keywords:** sepsis, diagnosis, pathophysiology, epidemiology and inflammatory response.

## INTRODUÇÃO

A sepse é uma doença que envolve uma interação entre o sistema imune do hospedeiro e os microrganismos infectantes. A resposta inflamatória do hospedeiro é essencial à interrupção e resolução do processo infeccioso, mas também frequentemente responsável pelos sinais e sintomas da doença, já que a incapacidade de destruir ou de conter o microrganismo resulta habitualmente em lesão adicional devido à progressão da inflamação e infecção (BOSMANN, WARD, 2013; CHEN, YIN, ZHANG, 2011; COHEN, 2002; UHLE, 2016).

Quando desregulada, a resposta imune coloca em movimento uma complexa cascata de reações inflamatórias locais e sistêmicas, caracterizada principalmente por uma produção ou ação excessiva das citocinas, levando a alterações orgânicas funcionais, como as observadas na sepse e no choque séptico, podendo até mesmo causar a morte do hospedeiro (BOSMANN, WARD, 2013; CHEN, YIN, ZHANG, 2011; COHEN, 2002; ERTMER, C., REHBERG, S., 2016; FRACASSO, 2008; MOSSIE, 2013; PEREIRA et al., 2007; UHLE, 2016)

A evolução da sepse manifesta-se como diferentes estágios clínicos de um mesmo processo fisiopatológico, o que torna o diagnóstico precoce um desafio. Na sepse, à medida que o comprometimento sistêmico avança, aumenta muito a chance de o paciente não sobreviver ao tratamento (ERTMER, C., REHBERG, S., 2016; FRACASSO, 2008; HENKIN et al., 2009; MOSSIE, 2013; PEREIRA et al., 2007; UHLE, 2016). Dada à necessidade de pronto reconhecimento, profissionais da saúde devem ser capazes de reconhecer os sintomas e sinais de gravidade e providenciar tratamento imediato (ALMEIDA, MARQUES, 2010; FERREIRA, NASCIMENTO, 2014; ILAS/COREN-SP, 2016; SANTOS, MORAES, 2016; SILVA, 2011).

Várias definições e critérios estão atualmente em uso para sepse, choque séptico e disfunção de órgãos, no entanto apesar de toda a polêmica, os conceitos de sepse, sepse grave e choque séptico permanecem úteis na

prática clínica, assim como os critérios de Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SRIS) continuam tendo fundamental importância para triagem de pacientes potencialmente infectados (ABRAHAM, 2016; BARBOSA et al., 2004; KAUKONEN et al., 2015; LEVY et al., 2003; MATOS, VICTORINO, 2004; SINGER et al., 2016).

A sepse é, atualmente, considerada um problema de saúde pública, visto que, apesar dos avanços científicos e na gestão clínica dessa doença, a prevalência e as taxas de mortalidade permanecem extremamente elevadas, fato este que está associado ao envelhecimento da população, ao desenvolvimento de agentes infecciosos mais virulentos e resistentes a antibióticos, e ao aumento no número de pacientes imunossuprimidos e das intervenções cirúrgicas de alto risco (HENKIN et al., 2009; ILAS/CFM, 2016; SIQUEIRA-BATISTA et al., 2011).

## **OBJETIVO**

Este estudo teve por objetivo realizar uma revisão bibliográfica sistemática a respeito de fisiopatologia, conceitos, diagnóstico e epidemiologia da sepse no Brasil. Para tanto, foi realizado um levantamento bibliográfico de artigos nacionais e internacionais, trabalhos acadêmicos (dissertações e teses), documentos eletrônicos e livros publicados no período de 2001 a 2016 e identificados por meio dos seguintes descritores: sepse, diagnóstico, fisiopatologia, epidemiologia e resposta inflamatória. A coleta de dados foi realizada nas bases eletrônicas de dados *Google Scholar*, *Scielo* e *PubMed*.

## **DESENVOLVIMENTO**

### **IMUNOFISIOPATOLOGIA DA SEPSE**

A imunidade natural é a primeira linha de defesa contra as infecções. Entre seus componentes estão as superfícies endoteliais (que atuam como barreiras à entrada de microrganismos), fagócitos e proteínas plasmáticas, entre elas as citocinas, o sistema complemento e outros mediadores da inflamação. Os componentes celulares da imunidade natural reconhecem estruturas, conhecidas como padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs), que são expressas pelos microrganismos e cruciais para a virulência

e/ou sobrevivência dos mesmos. Receptores, que se ligam a essas estruturas e estão localizados na superfície celular, em vesículas endossômicas e no citoplasma das células do hospedeiro, são chamados de receptores de reconhecimento padrão (RRP) e são expressos por neutrófilos, macrófagos, células dendríticas, células endoteliais e outros tipos celulares (ABBAS, LICHTMAN, PILLAI, 2008; BHAN et al., 2016; BOSMANN, WARD, 2013; CHEN, YIN, ZHANG, 2011; COHEN, 2002; UHLE, 2016).

Como exemplo de RRP, temos os receptores *Toll-like* (TLR). Os principais TLR envolvidos na ativação de células do sistema imune são os TLR 2 e 4, o primeiro reconhece os peptidoglicanos de bactérias gram-positivas, enquanto o segundo reconhece os lipopolissacarídeos (LPS) de bactérias gram-negativas. Os LPS estão entre os PAMPs mais estudados e tem suas atividades biológicas mediadas pela interação com as células do hospedeiro. Para tanto o LPS liga-se à superfície celular por meio do CD14, seu principal receptor, encontrado em macrófagos e neutrófilos. Uma proteína plasmática, a proteína de ligação do LPS, transfere o LPS para a CD14 ligada à membrana das células mielóides. Após a ligação do LPS ao CD14, forma-se um complexo, que por meio da sua ligação ao receptor TLR-4, desencadeia a ativação de várias respostas celulares, como a expressão de citocinas, que servem não apenas para limitar a infecção, mas também para desencadear respostas imunológicas adaptativas ou específicas (ABBAS, LICHTMAN, PILLAI, 2008; BHAN et al., 2016; BOSMANN, WARD, 2013; CHEN, YIN, ZHANG, 2011; COHEN, 2002; UHLE, 2016).

As células natural killer (NK) também secretam citocinas inflamatórias e atuam de forma a destruir diretamente as células infectadas e/ou estressadas, por isso estão entre as principais células efetoras da imunidade natural. Além disso, as células NK constituem uma fonte importante de interferon gama (INF- $\gamma$ ), o qual ativa os macrófagos a eliminarem os microrganismos fagocitados (ABBAS, LICHTMAN, PILLAI, 2008; BHAN et al., 2016; BOSMANN, WARD, 2013; CHEN, YIN, ZHANG, 2011; COHEN, 2002; UHLE, 2016).

Citocinas, incluindo a interleucina-1 (IL-1) e o fator de necrose tumoral (TNF), que são produzidas principalmente por macrófagos, em baixas quantidades atuam como mediadores da inflamação local e induzem a expressão de moléculas de adesão sobre as células endoteliais. Essas

moléculas de adesão medeiam a fixação dos leucócitos circulantes à parede vascular e estes, por sua vez, são estimulados por quimiocinas a migrarem através do endotélio para o local de infecção, onde se acumulam. Os microrganismos ligados a receptores são, então, ingeridos e fagocitados pelos neutrófilos e macrófagos (ABBAS, LICHTMAN, PILLAI, 2008; BHAN et al., 2016; BOSMANN, WARD, 2013; CHEN, YIN, ZHANG, 2011; COHEN, 2002; UHLE, 2016).

Quando neutrófilos e macrófagos são ativados por produtos microbianos, eles produzem enzimas lisossômicas, derivados reativos do oxigênio (ROS) e intermediários reativos do nitrogênio, principalmente o óxido nítrico (NO), que funcionam para destruir não somente o agente infeccioso, como causam danos ao tecido normal (ABBAS, LICHTMAN, PILLAI, 2008; BHAN et al., 2016; BOSMANN, WARD, 2013; CHEN, YIN, ZHANG, 2011; COHEN, 2002; UHLE, 2016).

Diferentes proteínas encontradas no plasma e em líquidos extracelulares também reconhecem os PAMPs e servem como moléculas efetoras do sistema imunológico natural, como as pentraxinas e os membros do sistema complemento, por exemplo. Dentre as pentraxinas, destaca-se a proteína C reativa (PCR), uma proteína de fase aguda, que tem sua síntese hepática aumentada induzida principalmente pela interleucina-6 (IL-6). A PCR atua como opsonina e pode ativar o sistema complemento, que é constituído por um conjunto de proteínas, tanto solúveis no plasma como expressas na membrana celular, e quando ativado, em resposta a estímulos anormais, tais como microrganismos persistentes, anticorpos contra antígenos próprios ou complexos imunes depositados nos tecidos, promove opsonização, fagocitose, estimula o recrutamento de leucócitos, a inflamação e induz a lise de microrganismos (ABBAS, LICHTMAN, PILLAI, 2008; BOSMANN, WARD, 2013; CHEN, YIN, ZHANG, 2011; COHEN, 2002; UHLE, 2016).

No entanto, muitos microrganismos patogênicos evoluíram para resistir aos mecanismos de defesa natural e sua eliminação requer mecanismos da imunidade adquirida, que é inicialmente estimulada pela imunidade natural. A resposta imunológica adquirida a microrganismos que residem dentro de fagossomos dos fagócitos é mediada por linfócitos TCD4<sup>+</sup>. Os linfócitos T<sub>H</sub>1 produzem grandes quantidades de mediadores pró-inflamatórios, incluindo IFN-

$\gamma$ , TNF e IL-1, enquanto que os  $T_H2$  produzem citocinas anti-inflamatórias, incluindo interleucina-4 (IL-4), interleucina-5 (IL-5), interleucina-10 (IL-10) e interleucina-13 (IL-13) (ABBAS, LICHTMAN, PILLAI, 2008; BOSMANN, WARD, 2013; CHEN, YIN, ZHANG, 2011; COHEN, 2002; UHLE, 2016).

O TNF, por exemplo, resultante principalmente da ativação de macrófagos via TLR, é considerado um mediador importante envolvido na patogênese da sepse. Além de participar dos processos locais e iniciais de defesa, como o recrutamento de neutrófilos e monócitos para locais de infecção, quando produzido em grande quantidade, por sua ação sistêmica, o TNF: causa caquexia; age no hipotálamo para induzir febre; atua nos hepatócitos para aumentar a síntese de proteínas séricas (como o fibrinogênio); se relaciona com hipoglicemia; inibe a contratilidade do miocárdio e o tônus da musculatura lisa dos vasos sanguíneos, resultando em hipotensão arterial; causa trombose intravascular, principalmente como perda das propriedades anticoagulantes normais do endotélio, além de estimular a expressão do fator tecidual pela célula endotelial, um potente ativador da coagulação, e inibir a expressão de trombomodulina, um inibidor da coagulação (ABBAS, LICHTMAN, PILLAI, 2008).

Muitos dos efeitos biológicos do TNF são compartilhados pela IL-1, ou seja, a IL-1, assim o TNF, quando secretada em baixa quantidade, atua como um mediador da inflamação local, e, quando secretada em maiores quantidades exerce efeitos sistêmicos, induzindo a febre e a síntese de proteínas plasmáticas de fase aguda pelo fígado. Porém, ao contrário do TNF, a IL-1 induz a produção de neutrófilos e plaquetas pela medula óssea, não induz a morte celular por apoptose e, mesmo em altas concentrações sistêmicas, por si só não causa as alterações fisiopatológicas do choque séptico (ABBAS, LICHTMAN, PILLAI, 2008).

No entanto, a IL-10, por sua vez, possui papel protetor na supressão da produção de citocinas pró-inflamatórias, tais como TNF e IL-1, e é considerada um inibidor das respostas imunes do hospedeiro, por inibir muitas das funções dos macrófagos ativados, como a produção de interleucina-12 (IL-12), que estimula a produção de  $INF-\gamma$  pelas células NK (ABBAS, LICHTMAN, PILLAI, 2008).

Assim sendo, compreende-se que o equilíbrio entre mediadores pró-inflamatórios e anti-inflamatórios define a progressão e gravidade da infecção. Deste modo, quando há uma superprodução de mediadores pró-inflamatórios endógenos, incluindo citocinas, fator ativador de plaquetas, ROS e NO, eles interagem sinergicamente colocando em movimento cascatas complexas de reações e séries de respostas inflamatórias locais e sistêmicas, que levam a alterações, como o aumento da permeabilidade vascular, vasodilatação e alteração do equilíbrio pró e anticoagulante. Alterações estas que podem causar consequências patológicas, como danos ao tecido e falência de múltiplos órgãos durante a evolução da sepse (BHAN et al., 2016; BOSMANN, WARD, 2013; CHEN, YIN, ZHANG, 2011; COHEN, 2002; ERTMER, C., REHBERG, S., 2016; FRACASSO, 2008; HENKIN et al., 2009; MOSSIE, 2013; PEREIRA et al., 2007; SIQUEIRA-BATISTA et al., 2011; UHLE, 2016).

### **CONCEITOS E DIAGNÓSTICO DA SEPSE**

Em 1991, o *American College of Chest Physicians* (ACCP) e a *Society of Critical Care Medicine* (SCCM), em uma conferência de consenso, definiram a SRIS como uma reação inflamatória exagerada do organismo em resposta a uma variedade de insultos infecciosos ou não (como trauma, queimaduras e pancreatite), que se caracterizava pelo achado de pelo menos 2 dos seguintes critérios: temperatura corporal  $> 38,3^{\circ}\text{C}$  ou  $< 36^{\circ}\text{C}$ , frequência cardíaca  $> 90$  bpm, frequência respiratória  $> 20$  rpm ou  $\text{PaCO}_2 < 32\text{mmHg}$  e contagem de leucócitos  $< 4.000$  ou  $> 12.000/\text{mm}^3$  ou  $> 10\%$  bastões. Por conseguinte, quando a SRIS era resultante de um processo infeccioso confirmado, denominava-se sepse (BARBOSA et al., 2004; BOECHAT, BOECHAT, 2010; HENKIN et al., 2009; KAUKONEN et al., 2015; MATOS, VICTORINO, 2004; SIQUEIRA-BATISTA et al., 2011).

Anos depois, devido aos avanços na compreensão da fisiopatologia da sepse, essas e outras definições tiveram seus conceitos consensualmente revisados numa conferência, realizada em Washington, no ano de 2001, envolvendo 29 participantes norte-americanos e europeus. O diagnóstico de sepse passou a incluir uma suspeita de infecção, definida como um processo patológico induzido por microrganismo, e outros possíveis sinais clínicos e

laboratoriais (sensíveis, porém não somente específicos para sepse) característicos de disfunções orgânicas, tais como: instabilidade hemodinâmica; edema significativo ou balanço hídrico positivo; estado mental alterado; hiperglicemia na ausência de diabetes *mellitus*; aumento das concentrações de proteína C reativa (PCR) e procalcitonina; oligúria; testes de função hepática alterados (hiperbilirrubinemia); alteração da função renal (aumento da uréia e creatinina); trombocitopenia e outras anormalidades de coagulação; hipoxemia; e hiperlactatemia (BARBOSA et al., 2004; BOECHAT, BOECHAT, 2010; HENKIN et al., 2009; LEVY et al., 2003; MATOS, VICTORINO, 2004; SIQUEIRA-BATISTA et al., 2011).

A definição de sepse grave não foi alterada e referia-se à sepse complicada por hipoperfusão tecidual e disfunção de órgãos. Já o choque séptico, em adultos, se caracterizava por um estado de insuficiência circulatória aguda representada por hipotensão arterial apesar de adequada reposição volêmica, na ausência de outras causas de hipotensão (BARBOSA et al., 2004; HENKIN et al., 2009; LEVY et al., 2003; MATOS, VICTORINO, 2004; SIQUEIRA-BATISTA et al., 2011).

Os participantes também apresentaram o sistema PIRO (“P” predisposição, “I” infecção, “R” resposta e “O” disfunção orgânica) como um sistema de estadiamento de gravidade da sepse, com a finalidade de avaliar o risco e prever o prognóstico, como forma de ajudar na inclusão de pacientes em estudos clínicos e estimar a probabilidade de resposta a intervenções terapêuticas. Este sistema utiliza parâmetros clínicos e laboratoriais para ajudar a diagnosticar e classificar o paciente, e baseia-se em: condições predisponentes como idade, gênero e presença e grau de imunossupressão; local, tipo e amplitude da infecção; resposta do hospedeiro à infecção e presença, número e gravidade da disfunção orgânica (BARBOSA et al., 2004; BOECHAT, BOECHAT, 2010; HENKIN et al., 2009; LEVY et al., 2003; MATOS, VICTORINO, 2004; SIQUEIRA-BATISTA et al., 2011).

Reconhecendo a necessidade de reexaminar tais definições, um terceiro consenso foi realizado pelo grupo SCCM e *European Society of Intensive Care Medicine* (ESICM), em 2015. Sepse grave teve sua definição excluída, assim como a SRIS, considerada inespecífica para o diagnóstico da sepse, por estar presente na maioria dos pacientes hospitalizados e ocorrer em muitas

condições benignas relacionadas ou não com infecção (ABRAHAM, 2016; SINGER et al., 2016).

A sepse passou a ser definida como uma disfunção orgânica potencialmente fatal causada por uma resposta imune desregulada em resposta a uma infecção e caracterizada clinicamente na evidência de infecção por aumento agudo de  $\geq 2$  pontos no escore *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA), utilizado para determinar o risco de mortalidade baseado no grau de disfunção de 6 sistemas de órgãos (respiratório, coagulação, fígado, cardiovascular, renal e neurológico) em pacientes de Unidades de Terapia Intensiva (UTI). Já o choque séptico, atualmente, definido como sepse acompanhada por profundas anormalidades circulatórias e celulares ou metabólicas capazes de aumentar a mortalidade substancialmente, está presente quando na presença de sepse há a necessidade de administrar vasopressor para elevar a pressão arterial média acima de 65 mmHg e lactato  $>2$  mmol/L (18 mg/dL) após reanimação volêmica adequada (ABRAHAM, 2016; SINGER et al., 2016; TOWNSEND, RIVERS, TEFERA, 2016).

No entanto, os novos critérios utilizados para definir disfunção orgânica não foram prontamente aceitos por sociedades americanas, como o ACCP, *American College of Emergency Physicians* e o Instituto Latino Americano de Sepse (ILAS). Segundo o ILAS: *não* há estudos científicos suficientes para alterar as definições na forma como foram propostas; com base nos novos conceitos apenas a população mais gravemente doente será selecionada; e entende-se que o SOFA é um escore de gravidade, adequado para identificar pacientes com alto risco de óbito ou permanência na UTI por mais de 3 dias, que visa prever morbimortalidade e não foi validado como estratégia de triagem de pacientes sépticos. Assim, no Brasil onde a taxa de mortalidade é alta e busca-se a detecção precoce de uma possível infecção, os critérios de SRIS continuam tendo fundamental importância para triagem de pacientes potencialmente infectados, embora não sejam fundamentais para se definir a presença de sepse (ILAS, 2016).

O ILAS divulgou, em meados de 2015, um protocolo clínico, parte da Campanha “Sobrevivendo à Sepse”, onde destacou que o diagnóstico da sepse deve ser realizado por uma equipe multidisciplinar, que deve estar sempre atenta a presença dos critérios da resposta inflamatória sistêmica e,

mesmo na ausência desses, das disfunções orgânicas, a fim de que o tratamento seja iniciado o mais brevemente possível. O protocolo preconiza pacotes de 3 e 6 horas, contadas a partir do momento do registro do diagnóstico no prontuário do paciente e incluem: dosagem de lactato, coleta de hemoculturas, antibioticoterapia de amplo espectro, ressuscitação hemodinâmica e outras medidas da estratégia de otimização, da qual fazem parte a reposição volêmica, noradrenalina, dobutamina e, eventualmente, concentrado de hemácias, além do controle glicêmico (ILAS, 2016).

### **EPIDEMIOLOGIA DA SEPSE NO BRASIL**

A sepsé tem grande relevância em termos de saúde pública, devido às altas taxas de morbimortalidade e aos altos custos hospitalares envolvidos no tratamento da doença (ILAS/CFM, 2016). No Brasil, segundo dados obtidos através Sistema de Informações de Mortalidade (SIM), entre os anos de 2011 e 2015, aproximadamente, 80,5 mil pessoas morreram em decorrência de septicemia, sendo 51,5% do sexo feminino e 71,9% com idade superior a 60 anos. O número de óbitos por septicemia subiu de 14.071 em 2011 para 19.281 em 2015 (BRASIL, 2016).

Segundo o Relatório Nacional, publicado pelo ILAS em 2015, que incluiu 32,6 mil pacientes admitidos em 119 centros hospitalares brasileiros entre os anos de 2005 e 2015, os casos de sepsé grave e choque séptico têm aumentado nos últimos anos. O mesmo relatório aponta que a maioria dos pacientes, com dados incluídos a partir de 2010, era do sexo masculino e idade média de 61,4 anos (ILAS, 2016).

O estudo BASES, que trata-se de um estudo de coorte observacional multicêntrico, foi realizado em cinco UTI privadas e públicas de duas regiões do Brasil e envolveu 1383 pacientes adultos admitidos de maio de 2001 a janeiro de 2002; 58,7% dos pacientes eram do sexo masculino. A mediana da idade foi de 65,2 anos e a taxa de mortalidade global em 28 dias foi de 21,8%. As taxas de mortalidade de pacientes com SIRS, sepsé, sepsé grave e choque séptico foram de 24,3%, 34,7%, 47,3% e 52,2%, respectivamente. Para pacientes com SIRS sem infecção, a taxa de mortalidade foi de 11,3% (SILVA et al., 2004).

Dados brasileiros obtidos, entre 2002 e 2010, em uma análise descritiva retrospectiva, demonstrou que dos mais de 9,4 milhões de óbitos registrados no período, cerca de 12,9% foram associados a sepse e outros 21,2%, potencialmente relacionados à sepse grave. O estudo também revela que a proporção de óbitos associados à sepse em relação ao total de óbitos aumentou de 9,77% em 2002 para 16,46% em 2010. Além disso, a mortalidade associada à sepse foi particularmente mais elevada em pessoas com 60 anos ou mais, principalmente, naquelas com mais de 80 anos de idade, e significativamente maior (15%) em homens do que em mulheres (TANIGUCHI et al., 2014).

Outros estudos brasileiros descreveram as principais características clínico-epidemiológicas da sepse e utilizaram instrumentos para avaliar a severidade do comprometimento orgânico, tais como o escore SOFA e o *Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II* (APACHE II) (ZANON et al. 2008; SALES JUNIOR et al., 2006; KAUSS et al., 2010; CARVALHO et al., 2010; FREITAS, 2010). Este pode ser calculado em todos os pacientes recém-admitidos na UTI e é também uma ferramenta útil para a estratificação de risco, porém com base em uma série de valores laboratoriais e sinais clínicos, levando-se em consideração a presença de doenças agudas e crônicas (FREITAS, 2010).

Em estudo realizado em UTI de três hospitais de Passo Fundo dos 560 pacientes incluídos no estudo, 55,5% eram do sexo masculino e tinham idade média de 60,7 anos (56,8% com mais de 60 anos). Sepse, sepse grave e choque séptico foram encontrados em 36,4%, 27,8% e 35,8%, respectivamente, dos casos de SRIS infecciosa, encontrada em 71,3% dos pacientes. O escore médio geral APACHE II foi de 18; 15 para sobreviventes e 24 para não sobreviventes. O escore SOFA médio foi 5,4, já escores médios do SOFA para SRIS, sepse, sepse grave e choque séptico foram 3,99, 2,65, 4,90 e 8,12, respectivamente. Os escores SOFA médios no primeiro e último dia de pacientes que sobreviveram foram estatisticamente diferentes do escore SOFA médios no primeiro e último dia dos não-sobreviventes ( $p < 0,001$ ). A taxa de mortalidade foi 31,1% e no 28º dia após inclusão no estudo, de 34,6%: 6,1% para SRIS não infecciosa, 10,1% para sepse, 22,6% para sepse grave e 64,8% para choque séptico (ZANON et al. 2008).

No estudo coordenado pelo Fundo Brasileiro de Educação e Pesquisa da Associação de Medicina Intensiva Brasileira (Fundo-AMIB) e pela Clínica Médica da Pós-graduação em Terapia Intensiva da Universidade Federal do Rio de Janeiro, que envolveu 75 UTI de 65 hospitais de todas as regiões do Brasil, foram admitidos, no mês de setembro de 2003, 3128 pacientes; 521 (16,7%) diagnosticados como tendo sepse (19,6%), sepse grave (29,6%) ou choque séptico (50,8%). No grupo séptico, houve predomínio do sexo masculino (55,7%) e idade média encontrada foi de 61,7 anos. O escore APACHE II médio foi de 20 e relacionou-se bem com mortalidade e gravidade ( $p < 0.05$ ). O escore SOFA médio no primeiro dia foi de 7 e, a partir do terceiro dia, elevou-se nos não-sobreviventes ( $p < 0,001$ ), apresentando notável relação com evolução para óbito. A mortalidade global dos pacientes sépticos foi de 46,6%, já nos subgrupos sepse, sepse grave e choque séptico foram de 16,7%, 34,4% e 65,3%, respectivamente (SALES JUNIOR et al., 2006).

Entre os anos de 2004 e 2005, foi realizado um estudo no Hospital Universitário de Londrina (LUH), no norte do Paraná, que envolveu a análise de 1.179 pacientes, 57,1% do sexo masculino e com idade média de 59 anos. Na admissão na UTI, 121 pacientes não apresentavam os critérios de SRIS e nem foco infeccioso, 10 tinham alguma infecção localizada, mas não apresentavam critérios de SRIS, e 1.048 (88,9%) pacientes apresentavam os critérios de SRIS; 554 destes com alguma infecção associada. Estes foram classificados como pacientes com sepse (30), sepse grave (269) e choque séptico (255). A pontuação média do APACHE II foi de 13 para pacientes sem SRIS; 16 para aqueles com SRIS, mas sem infecção; 19 para pacientes com infecção localizada; 22 para sepse; 23 para sepse grave; e 30 para pacientes com choque séptico. O SOFA médio na admissão na UTI foi de 4 para pacientes sem SRIS; 4 para SRIS sem infecção; 6 para infecção localizada; 4,5 para sepse; 6,0 para sepse grave; e 10 para pacientes com choque séptico. Devido à piora da condição clínica durante toda a internação na UTI, os pacientes foram classificados em mais de uma categoria de diagnóstico e uma nova avaliação revelou 28 pacientes com infecção localizada, 64 com sepse, 353 com sepse grave e 412 com choque séptico. A mortalidade em 28 dias de acompanhamento foi de 42,2%, em média, e atingiu 49,9% dos pacientes com sepse grave e 72,7% dos pacientes com choque séptico. Pacientes não

sobreviventes tiveram uma pontuação média APACHE II significativamente maior (27) do que os sobreviventes (16). O escore SOFA médio foi significativamente maior para os não-sobreviventes (8) em comparação com os sobreviventes (4) (KAUSS et al., 2010).

Carvalho et al. (2010) analisaram a incidência de sepse no Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia. Dos 403 pacientes internados na UTI de adultos encontraram 75 (18,6%) pacientes sépticos: 23 (30,6%) com sepse clínica, 32 (42,7%) com sepse grave e 20 (26,7%) com choque séptico. O intervalo de tempo médio entre a admissão na UTI e o desenvolvimento da sepse foi de 10 dias. As taxas de pacientes com sepse hospitalar (infecção identificada após 48 horas de internação no hospital), comunitária (infecção identificada com menos de 48 horas após a internação no hospital) e adquirida na UTI (infecção que se manifesta após 48 horas de admissão na UTI) foram de 72%, 28% e 74%, respectivamente. A frequência de mortalidade nos pacientes com sepse foi 15,4%, 34,6% e 50% naqueles com sepse clínica, sepse grave e choque séptico, respectivamente, sendo 60% dos óbitos relacionados com a sepse hospitalar. Taxas de mortalidade total nos casos de sepse, sepse grave e choque séptico foram de 15,4%, 34,6% e 50%, respectivamente.

Outro estudo observacional prospectivo foi realizado com pacientes hospitalizados nas UTI de um hospital filantrópico, localizado em Londrina, no interior do Estado do Paraná, de agosto a dezembro de 2007. Dos 146 pacientes estudados, 58,9% eram do sexo masculino e a média de idade de 60,5 anos, com idade mínima de 12 e máxima de 95 anos; 58,2% dos pacientes tinham idade acima de 60 anos. O escore APACHE II médio registrado no estudo foi de 20. A mortalidade observada foi de 58,2%. Dos pacientes que evoluíram para o óbito, 63,5% apresentavam escore APACHE II acima de 20 e 63,5% tinham idade acima de 60 anos (FREITAS, 2010).

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

As manifestações clínicas da sepse e de suas complicações são consequência da produção ou ação excessiva de mediadores inflamatórios

como resultado de uma resposta imune desregulada em resposta a patógenos e seus produtos, como o LPS, oriundo de bactérias gram-negativas.

Apesar dos recentes conceitos, definições terminológicas e critérios diagnósticos mais antigos, a respeito da sepse e sua evolução, continuam sendo largamente utilizados na prática clínica e em estudos epidemiológicos. Assim, como a sepse pode ser precocemente identificada por meio de sinais clínicos e laboratoriais em um paciente com suspeita infecção, o conhecimento por parte de uma equipe multidisciplinar, das características clínicas da doença, pode contribuir para o diagnóstico e tratamento precoces do paciente séptico.

Estudos clínico-epidemiológicos revelam que a sepse é uma constante nas UTI do Brasil, apresentando alta taxa de mortalidade em pacientes de ambos os sexos e em todas as faixas etárias, mas afetando principalmente aqueles com idade superior a 60 anos. Observou-se também que quanto mais elevadas as pontuações SOFA e APACHE II, maiores são a gravidade da doença e a probabilidade de evolução para o óbito. No mesmo sentido, pacientes em choque séptico apresentam índices de mortalidade maiores do que pacientes com sepse e sepse grave, devido a maiores complicações sistêmicas e de difícil reversão do quadro clínico.

Por fim, considerando a grande importância da sepse em termos de saúde pública e que os dados epidemiológicos apresentados podem estar subestimados, tornam-se relevantes novas investigações epidemiológicas e a busca constante de ações voltadas à redução da mortalidade.

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

ABBAS, Abul K.; LICHTMAN, Andrew H.; PILLAI, Shiv. *Imunologia Celular e Molecular* [Tradução]. Elsevier, Rio de Janeiro, ed. 6, 2008.

ABRAHAM, Edward. New Definitions for Sepsis and Septic Shock: Continuing Evolution but With Much Still to Be Done. *JAMA*, v. 315, n. 8, p. 757-759, fev. 2016.

ALMEIDA, Tatiane Araújo; MARQUES, Isaac Rosa. Sepse: atualizações e implicações para a enfermagem. *Rev Enferm UNISA*, v. 10, n. 2, p. 128-187, 2009.

- BARBOSA et al. Critérios para Diagnóstico e Monitorização da Resposta Inflamatória. *Revista Brasileira Terapia Intensiva*, v. 16, n. 2, p. 105-108, abr./jun. 2004.
- BHAN C et al. Role of cellular events in the pathophysiology of sepsis. *Inflammation Research*, jul. 2016.
- BOECHAT, Antônio Luiz; BOECHAT, Narjara de Oliveira. Sepsis: diagnóstico e tratamento. *Rev Bras Clin Med.*, v. 8, n. 5, p. 420-427, set./out. 2010.
- BOSMANN, Markus; WARD, Peter A. The Inflammatory Response in Sepsis. *Trends Immunol.*, v. 34, n. 3, p. 129-136, mar. 2013.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Portal da Saúde. Canais diretos. Painel de Indicadores da Situação de Saúde. Painel: Monitoramento da Mortalidade CID – 10. Subcategoria do Indicador: Algumas doenças infecciosas e parasitárias (A00-B99). Categoria do Indicador: Mortalidade. Indicador: Septicemia (A40-A41). Período: 2011-2015. Disponível em: <<http://svs.aids.gov.br>>. Acesso em: 15 de outubro de 2016.
- CARVALHO, Renan Henrique et al. Sepsis, sepsis grave e choque séptico: aspectos clínicos, epidemiológicos e prognóstico em pacientes de Unidade de Terapia Intensiva de um Hospital Universitário. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 43, n.5, p. 591-593, set./out. 2010.
- CHEN, Xing-hai; YIN, Yong-jie; ZHANG, Jing-xiao. Sepsis and immune response. *World J Emerg Med.*, v. 2, n. 2, p. 88-92, 2011.
- COHEN, Jonathan. The immunopathogenesis of sepsis. *Nature*, v. 420, p. 885-891, dez. 2002.
- ERTMER, C.; REHBERG, S. Pathophysiology of sepsis. *Dtsch Med Wochenschr*, v. 141, n. 15, p. 1067-1073 jul. 2016.
- FERREIRA, Rosa Gomes dos Santos; NASCIMENTO, Jorge Luis. Intervenções de enfermagem na sepsis: saber e cuidar na sistematização assistencial. *Revista Saúde e Desenvolvimento*, v. 6, n. 3, p. 45-55, jul./dez. 2014.
- FRACASSO, J. F. Contribuição ao entendimento da patogenia da sepsis. *Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.*, v. 29, n. 2, p. 119-127, 2008.
- FREITAS, Eliane Regina Ferreira Sernache. Perfil e gravidade dos pacientes das unidades de terapia intensiva: aplicação prospectiva do escore APACHE II. *Rev. Latino-Am. Enfermagem*, v. 18, n. 3, mai./jun. 2010.
- HENKIN, Caroline Schwartz et al. Sepsis: uma visão atual. *Scientia Medica*, v. 19, n. 3, p. 135-145, jul./set. 2009.
- INSTITUTO LATINO AMERICANO DA SEPSIS. Campanha de Sobrevivência a Sepsis: Protocolo Clínico. São Paulo, jun. 2015. Disponível em: <http://www.sepsisnet.org>. Acesso em: 17 de setembro de 2016.

INSTITUTO LATINO AMERICANO DA SEPSE. Relatório Nacional. Protocolos Gerenciados de Sepse: Sepse grave e choque séptico. Período: 2005-2015. São Paulo, jan. 2016. Disponível em: <http://www.ilas.org.br/dados-brasileiros.php>. Acesso em: 23 de agosto de 2016.

INSTITUTO LATINO AMERICANO DE SEPSE. Declaração Sepse 3.0. [Internet], mar. 2016. Disponível em: [www.ilas.org.br](http://www.ilas.org.br). Acesso em: 22 de novembro de 2016.

INSTITUTO LATINO AMERICANO DE SEPSE/ CONSELHO REGIONAL DE ENFERMAGEM DE SÃO PAULO. Sepse, um problema de saúde pública: a atuação e colaboração da enfermagem na rápida identificação e tratamento da doença. São Paulo, 2016. Disponível em: [www.ilas.org.br](http://www.ilas.org.br). Acesso em: 21 de novembro de 2016.

INSTITUTO LATINO AMERICANO PARA ESTUDOS DA SEPSE/CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA. Sepse: um problema de saúde pública. Brasília, 2015. Disponível em: [www.ilas.org.br](http://www.ilas.org.br). Acesso em: 21 de novembro de 2016.

KASPER, Dennis L.; FAUCI, Anthony S. Fauci. Doenças infecciosas de Harrison. [recurso eletrônico], AMGH, Porto Alegre, ed. 2, cap. 16, 2015.

KAUKONEN, Kirsi-Maija et al. Systemic Inflammatory Response Syndrome Criteria in Defining Severe Sepsis. The new england journal of medicine, v. 372, n.17, p. 1629-1638, abr. 2015.

KAUSS, I. A. M. et al. The epidemiology of sepsis in a Brazilian teaching hospital. Braz J Infect Dis, v. 14, n. 3, mai./jun. 2010.

LEVY et al. International Sepsis Definitions Conference. Intensive Care Med, v. 29, p. 530-538, 2003.

MATOS, Gustavo Faissol Janot de; VICTORINO, Josué Almeida. Critérios para o Diagnóstico de Sepse, Sepse Grave e Choque Séptico. Revista Brasileira Terapia Intensiva, v. 16, n. 2, p. 102-104, abr./jun. 2004.

MOSSIE, Andualem. Pathophysiology of sepsis. World Journal of Medicine and Medical Science, v. 1, n. 8, p. 159-168, dez. 2013.

PEREIRA, Kelly Rocha et al. Sepse: Epidemiologia, Fisiopatologia e Tratamento. Multitemas, n. 35, p. 189-206, dez. 2007.

SALES JUNIOR, João Andrade L. et al. Sepse Brasil: Estudo Epidemiológico da Sepse em Unidades de Terapia Intensiva Brasileiras. Revista Brasileira Terapia Intensiva, v. 18, n. 1, p. 9-17, jan./mar. 2006.

SANTOS, Jaciara Ismerim Souza; MORAES, Rhafaela Caroline Santana. Ocorrência e controle de casos da sepse e a ação do enfermeiro como agente preventor: uma revisão integrativa. Aracaju, 2016.

SILVA, Eliézer et al. Brazilian Sepsis Epidemiological Study (BASES study). Critical Care, v. 8, n. 4, p. R251-R260, ago. 2004.

SILVA, Eliézer. Sepsis: um problema de todos. Rev Bras Ter Intensiva, n. 23, v. 2, p. 115-116, 2011.

SINGER, M. et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA, v. 315, n. 8, p. 801-810, fev. 2016.

SIQUEIRA-BATISTA, Rodrigo et al. Sepsis: atualidades e perspectivas. Rev Bras Ter Intensiva, v. 23, n. 2, p. 207-216, 2011.

TANIGUCHI, Leandro U. et al. Sepsis-related deaths in Brazil: an analysis of the national mortality registry from 2002 to 2010. Critical Care, v. 18, n. 6, 2014.

TOWNSEND, Sean R.; RIVERS, Emanuel; TEFERA, Lemeneh. Definitions for Sepsis and Septic Shock. JAMA, v. 316, n. 4, p. 457-458, jul. 2016.

UHLE, F. et al. Pathogenic, immunologic, and clinical aspects of sepsis - update 2016. Expert Rev Anti Infect Ther., v. 14, n. 10, p. 917-927, out. 2016.

ZANON, Fernando et al. Sepsis na Unidade de Terapia Intensiva: Etiologias, Fatores Prognósticos e Mortalidade. Revista Brasileira de Terapia Intensiva, v. 20, n. 2, p. 128-134, abr./jun. 2008.