

Sepsis, Severe Sepsis and Septic Shock



Robert S. Munford

Felipe Passos - 2010

Definição



Sepse, sepse grave e choque séptico são termos usados para descrever as respostas sistêmicas do organismo à infecção.



Definição

- Definição baseada na aplicação de achados clínicos e laboratoriais a um quadro provável de patogênese.
- Padronização das definições por comitê americano em 1992.



Definição



☞ Problemas:

☞ Falta de caracterização bioquímica precisa

☞ Incompreensão das causas



Definição



SIRS

- ⌘ Reação inflamatória anormal, generalizada, em órgãos distantes do insulto inicial.
- ⌘ Primeiras respostas:
 - ⌘ Taquicardia, leucocitose e febre.



Definição



☞ Caso ocorra em pacientes com infecção suspeita ou comprovada, SIRS é chamada de Sepsis.



Definição



Sepse Severa

- ☞ Sepsis associada à hipotensão e disfunção de órgãos distantes da infecção inicial.
- ☞ Reversível
 - ☞ Administração de fluidos intravasculares



Definição

Choque Séptico



- ❧ Hipotensão séptica associada à acidose láctica e hipoperfusão do órgão
- ❧ Irreversível



Epidemiologia



- ❧ Estimativas de incidência são comprometidas
 - Ausência de definições padronizadas e base populacional dos grupos de estudo.
- ❧ Estimativas disponíveis → Registros de alta hospitalar
 - ❧ Não utilizam as definições citadas.



Epidemiologia



- œ Levantamento de registro hospitalar nos EUA em 1995 mostra:
 - œ Mortalidade estimada em 28%
 - œ 9,3% de todas as mortes nos EUA em 1995.



Epidemiologia

∞ Estudo mais recente – Hospital Nacional de Pesquisas Discharge (EUA):

- Incidência de sepse aumentada quase quatro vezes de 1979 a 2000
- Incidência maior em homens não brancos
- Taxa de mortalidade diminuída de 28% para 18%



Epidemiologia

☞ Levantamentos em UTIs da Europa e EUA:

☞ 80% dos casos de seps~~e~~^e grave

☞ Indivíduos que já estavam internados por outra razão.

Seps~~e~~^e grave:

Microorganismos
comensais



Patógenos
clássicos



Epidemiologia



⌘ Cada vez mais frequente sepse devido a bactérias gram-positivas e fungos.



Epidemiologia

∞ Estudo de Rangel e Fausto: maior incidência de casos em UTIS do que em enfermarias.



∞ Pacientes podem desenvolver infecção que séptico.



Patogênese

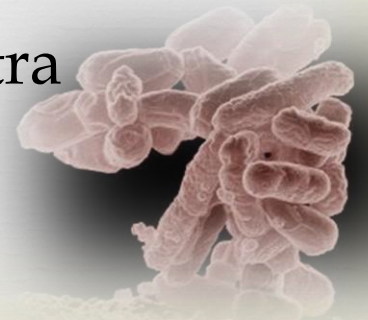


Resposta normal do hospedeiro

Defesas Locais - Imunidade inata



- Fagocitose e destruição de micróbios invasores
 - Macrófagos tissulares, neutrófilos, mastócitos e céls. dendríticas
 - Receptores + PAMPs (LPS)
 - Mediadores inflamatórios (citocinas, quimiocinas, mediadores lipídicos)
 - Deposição local de fibrina – Barreira contra disseminação



Resposta normal do hospedeiro

Mecanismos de ataque



- Ativação das vias do Complemento
- Anticorpos naturais IgM

↑ Permeabilidade e capilar



Difusão de moléculas para tecido inflamado



Resposta normal do hospedeiro

Mecanismos de ataque



- Resposta inata normalmente é eficaz
 - Presente no genoma, moldada pela evolução
- Mecanismos de escape dos patógenos



Resposta normal do hospedeiro

Resposta Sistêmica



- Mantém a infecção e a inflamação restrita ao tecido local – Evita dano sistêmico
 - Impede disseminação hematogênica
 - Reduz adesão leucocitária em tecidos não infectados
 - Neutraliza mediadores químicos que penetram no sangue



Resposta normal do hospedeiro

Resposta Sistêmica



- ⌘ Moléculas antimicrobianas e leucócitos efetores (neutrófilos, NK)
- ⌘ Controlada por cérebro e fígado



Resposta normal do hospedeiro

Regulação pelo Sistema Nervoso



Resposta normal do hospedeiro

Regulação pelo Fígado e Baço

- Fígado – Filtro de microrganismos da circulação porta
 - Informa o SNC sobre infecções
 - Produção de elementos da resposta sistêmica aguda
 - Adaptações metabólicas associada à infecção
- Baço – Filtro para microrganismos opsonizados



Resposta normal do hospedeiro

Resposta da Fase Aguda

- Respostas:
 - Anti-infecciosas
 - Anti-inflamatórias
 - Pró-coagulantes
 - Metabólicas
 - Termo-regulatórias



Resposta normal do hospedeiro

Respostas Anti-infecciosas



- Leucocitose aguda
 - Marginação de Neutrófilos
 - Antagonistas de citocinas (recep. solúveis de TNF)
 - Mediadores anti-inflamatórios (cortisol, adrenalina, IL4, IL10)
 - Inibição de adesão a endotélio intacto



Resposta normal do hospedeiro

Respostas Anti-infecciosas



- Neutrófilos circulantes – Recrutados
 - Moléculas de adesão → Aderência ao
endotélio inflamado
 - Diapedese



Resposta normal do

hospedeiro

Respostas Anti-infecciosas



- ↑ Produção de proteínas que ligam moléculas microbianas (LBP, PCR, ligantes de manose)
 - Reconhecimento e morte de micróbios



Resposta normal do hospedeiro

Resposta Anti-inflamatória

- Neutrófilo não aderente ao epitélio intacto
 - Infecção restrita ao sítio de ocorrência.
 - Antagonistas de citocinas (receptores solúveis de TNF)
 - Mediadores anti-inflamatórios (cortisol, adrenalina, IL4, IL10)
- - ↑
 - Mediadores anti-inflamatórios (epinefrina, cortisol, TGF-B)
 - IL-4, IL-6, IL-10, IL-13
 - Antioxidantes



Resposta normal do hospedeiro

Resposta Anti-inflamatória



- Evidências recentes : resposta inflamatória
compartimentalizada →

Linha

Sangu

e

Líquido
peritoneal



Resposta normal do hospedeiro

Resposta Metabólica



- Vários mecanismos mantêm a glicemia
 - Glicogenólise, gliconeogênese, proteólise muscular e lipólise
 - Estímulo de hormônios contra regulatórios



Resposta normal do

hospedeiro

Resposta Metabólica

- Glicose para suprir cérebro e células do sistema imune
- Resposta anti-inflamatória x Metabólica
 - Reguladas por catecolaminas e glicocorticóides



Resposta normal do hospedeiro

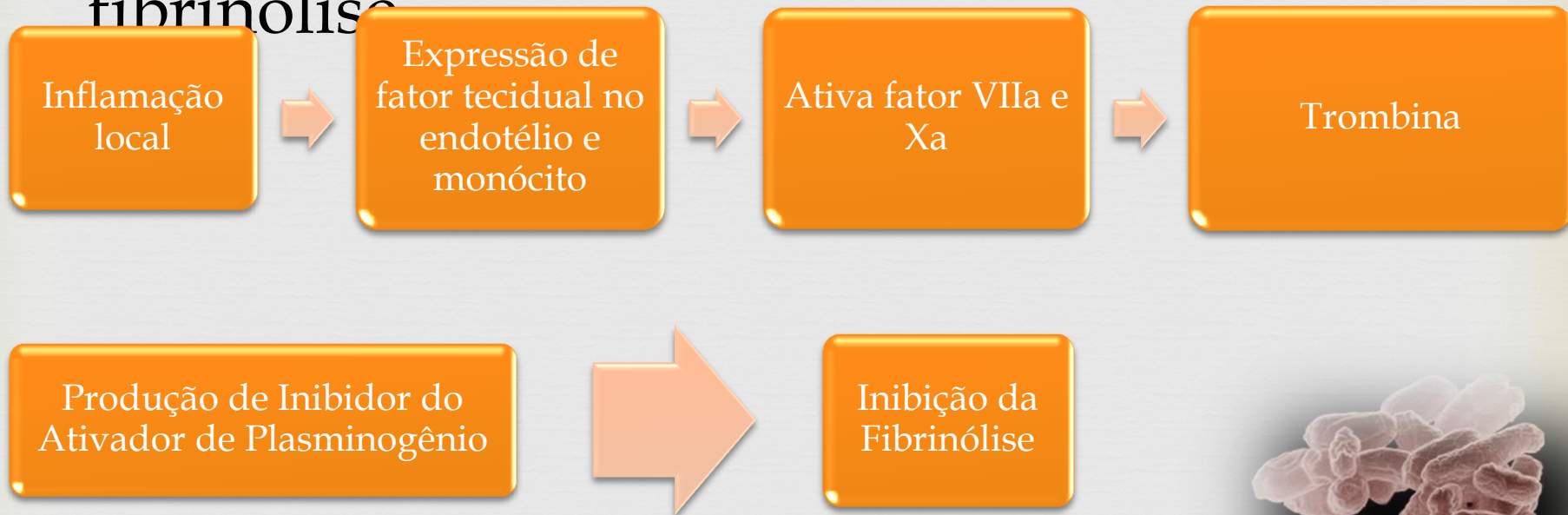
Resposta Metabólica



Resposta normal do hospedeiro

Resposta Pró-coagulante

- Previne infecções sistêmicas através da ativação da coagulação e inibição da fibrinólise



Resposta normal do hospedeiro

Resposta Pró-coagulante



Mecanismo de auto-controle:

- ☞ Proteína C ativada (APC) bloqueia ativação da trombina
- ☞ Inativação de Va e VIIIa



Resposta normal do hospedeiro

Resposta Termo-regulatória

- Indução do centro termorregulador hipotalâmico por vias aferentes
 - Direcionamento de sangue para órgãos internos
 - ↑ Fluxo em locais infectados
 - Atividade bactericida de neutrófilos e macrófagos
 - Inibe crescimento bacteriano



Resposta patológica do hospedeiro

Sepse

- Resposta sistêmica inicial do corpo:
 - Leucocitose
 - Taquicardia
 - Taquipnéia
 - Febre
- Estado mais sério, que ameaça a vida.



Resposta patológica do hospedeiro

Sepse Sévera

- Disfunção de órgãos e hipotensão reversíveis, associadas à sepse.
 - Apoptose em baço e intestino
 - Alterações miopáticas
 - Alterações na morfologia vascular
- Não foi observada necrose significativa



Resposta patológica do hospedeiro

Disfunção da microcirculação - Experimento

- Músculo utilizado: Da língua

- Pacientes com sepse grave

Diminuição da densidade dos vasos

Diminuição de pequenos vasos perfundidos



Resposta patológica do hospedeiro

Disfunção da microcirculação



☞ Causas das alterações:

- ☞ Deformabilidade diminuída de eritrócitos e neutrófilos ativados
- ☞ Agregação de neutrófilos
- ☞ Microtrombose



Resposta patológica do hospedeiro

Ativação ou lesão do endotélio vascular



- Pode ser a causa central que leva à sepse grave e ao choque séptico.
- Endotélio vascular é responsável por:
 - Tônus vascular
 - Permeabilidade vascular
 - Coagulação.



Resposta patológica do

hospedeiro

Ativação ou lesão do endotélio vascular

∞ Lesão endotelial contribui para alterações, como:

∞ Extravasamento de líquidos

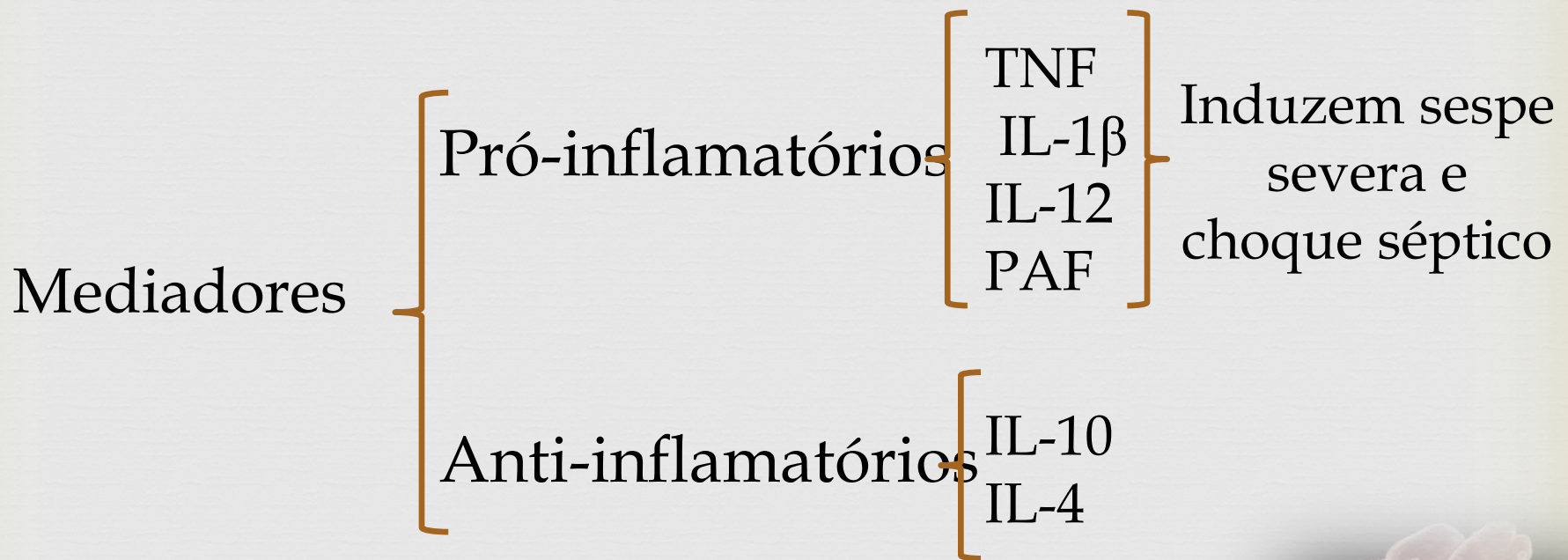
∞ Variação na pressão arterial

∞ Defeitos de coagulação ↑ (vWF)



Resposta patológica do hospedeiro

Citocinas e outros mediadores



Resposta patológica do hospedeiro

Citocinas e outros mediadores

- Monócitos – resposta a LPS:

↓ TNF, IL-12 e IFN- γ ↑ IL-1Ra e IL-10

- IL-6

- Sinal de SOS produzido pela célula em resposta a uma injúria.
- Citocina pró-coagulante.
- Direciona a resposta sistêmica de fase aguda



Resposta patológica do hospedeiro

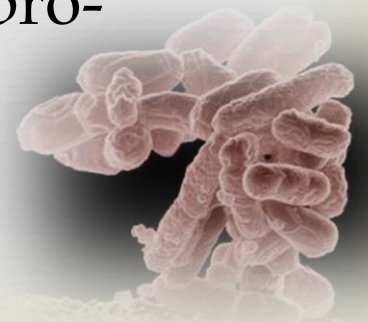
Citocinas e outros mediadores



- Mediadores pró-inflamatórios tardios
 - HMGB-1 e MIF

HMGB-1

- Fator de transcrição;
- Estimula macrófagos: produção de citocinas pró-inflamatórias
- ↑ Permeabilidade



Resposta patológica do

hospedeiro

Citocinas e outros mediadores



MIF

- Macrófagos e linfócitos T;
- Oposição às ações de glicocorticóides;
- Concentração aumenta durante infecções e estresse;
- Sepses severa: níveis extremamente altos.



Resposta patológica do hospedeiro

Citocinas e outros mediadores



- Perda no “balanço” resposta inflamatória X anti-inflamatória causa sepse severa.
- Não há teoria sobre a transição da sepse para sepse severa e para choque séptico.



Resposta patológica do hospedeiro

Citocinas e outros mediadores



Ativador da sepse infecciosa



Dominância de mecanismo anti-inflamatórios



Pacientes em fase aguda da resposta sistêmica



Resposta patológica do hospedeiro

Ativação do complemento



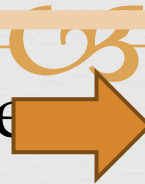
- Vias de ativação
 - Complexo antígeno-anticorpo ou via clássica (CRP)
 - Via da lectina-manose
 - Via alternativa por (lipo) polissacarídeos



Resposta patológica do hospedeiro

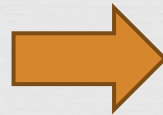
Ativação do complemento

Inibidor da C1-esterase
ativação



Regulação da

Sepse grave



Proteolítica

Inativação

- A administração do inibidor teve efeitos modestos sobre o desfecho da sepse em modelos primatas



Resposta patológica do hospedeiro

Fator C5a

- Potente quimiotático
 - Vasodilatação
 - ↑ Permeabilidade vascular
 - ↑ Liberação de enzimas de grânulos de fagócitos
-
- ✓ Sepses precoce: neutrófilos perdem a responsividade à C5a



Resposta patológica do hospedeiro

Coagulopatia

- Comum em pacientes com sepse grave
- Mecanismos não completamente esclarecidos
 - Extensão da resposta normal à infecção aguda
 - Lesão ou disfunção endotelial vascular
 - Local ou difusa



Resposta patológica do hospedeiro

Relação coagulopatia/sepse

- Contribuição para disfunção de órgãos é controversa
 - Estudos de autópsias - Ausência de associação entre a deposição de fibrina (CID) e falência de órgãos
 - Administração de drogas anti-coagulantes foi ineficaz na restauração da função do órgão ou na sobrevivência na sepse grave



Resposta patológica do hospedeiro

Meningococcemia *versus* Febres Hemorrágicas Virais



- Infecção meningocócica
 - Trombos em diversos tecidos
- FHV
 - Níveis de fatores de coagulação são baixos e há pouca evidência que a CID contribua para a disfunção dos órgãos



Imunossupressão

Sepse severa



- Sepsis severa → imunossupressão
- Perda da hipersensibilidade tipo IV

↓ MHC classe II
↓ Moléculas co-estimulatórias em
monócitos

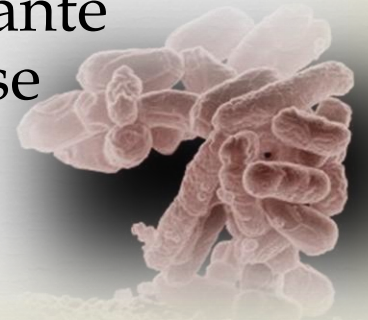
- Monócitos { TNF ↑
IL-10 ↓ ou inalterado



Imunossupressão

Sepses severa

- Neutrófilos → ↓ IL-1 β e IL-8
- Células NK e linfócitos TCD8 - Intactos
- Linfócitos TCD4; células dendríticas e do epitélio intestinal; linfócitos B
Apoptose extensa → glicocorticóide importante indutor de apoptose



Imunossupressão

Sepse severa

- Prevenção da morte :
 - Administração de Bcl-2 (anti-apoptótica) em linfócitos
- Vida prolongada de neutrófilos
TNF e G-CSF (pró-inflamatórias)
- Vida diminuída de neutrófilos
IL-10 apoptose



Choque séptico

Choque vasoconstrictivo

- Baixo débito cardíaco
- Alta resistência periférica
- Em pacientes hipovolêmicos

- Decréscimo do volume intravascular
 - i. ↑ Reserva de sangue nas veias (pooling venosa)
 - ii. Permeabilidade capilar
 - iii. ↑ Perda de fluido por transpiração e respiração forçada
 - iv. Pouca ingestão de líquidos



Choque séptico

Choque vasoconstrictivo



- Pressão venosa sustentada pela vasoconstricção periférica
- Restauração do volume vascular
 - Administração de fluidos intravenosos
 - Vasodilatação



Choque séptico

Vasodilatação

- Pouco visto em choque hemorrágico agudo
- Raramente visto em choque cardiogênico ou em choques hemorrágicos por infecções virais
 - Disfunção miocárdica e aumento da permeabilidade capilar



Choque séptico

Vasodilatação



∞ Terapêutica visa:

∞ Vasodilatação

∞ Diminuição da resistência vascular sistêmica

∞ Elevação do débito cardíaco



Fatores predisponentes para sepsis

- ✓ Sítios mais comuns em infecções primárias
 - Pulmão e abdome
- ✓ Nenhuma fonte óbvia de infecção é achada em 1/3 a 1/2 dos casos
- ✓ Culturas-negativas e culturas-positivas
 - Similar morbidade e mortalidade em camundongos



Fatores predisponentes para sepse

- ✓ Resposta distinta na produção de citocinas
 - Gram + *versus* Gram -
- ✓ Em Gram +, há aumento de IL-1 β , IL-6 e IL-18
- ✓ Em Gram -, há aumento de TNF



Diferente expressão
gênica de
macrófagos

- ✓ Características clínicas indistinguíveis entre as duas sepse



Fatores predisponentes para sepse

Bacteremia



- ✓ Infecção local leva à disfunção de órgãos e hipotensão
 - Como ocorre?
 - ✓ Infecção local gera bacteremia ou toxemia
 - ✓ Estímulo de citocinas pró-inflamatórias disseminadas

Meningococemia

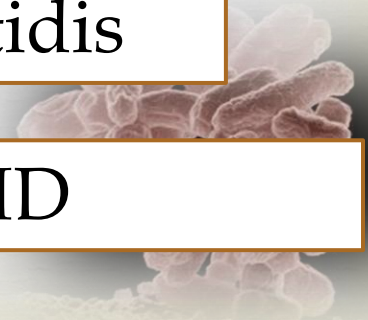


N. meningitidis

Endotoxinas no sangue



CID



Fatores predisponentes para sepse

Linha de evidência 1

- ✓ Grande maioria dos casos está relacionada a infecções oportunistas
 - Imunodepressão ou destruição da barreira epitelial
 - Inflamação
 - Associada à elevada mortalidade e pior prognóstico
- ✓ *Candida albicans*, *S. aureus* e *Enterococcus faecium*



Fatores predisponentes para sepse

Linha de evidência 2

- ✓ Bactérias comensais não causam a sepse diretamente, porque:
 1. Bacteremia baixa e passageira
 2. O risco de desenvolver sepse não correlaciona-se diretamente com a densidade de bactérias cultiváveis no sangue
 3. Bacteremia não possui aspectos clínicos distintos
 4. Semelhança na mortalidade entre camundongos com hemocultura positiva ou negativa com sepse ou choque séptico



Fatores predisponentes para sepse



- ✓ Sepses em pacientes com infecção extravascular
 - Mediadores inflamatórios → Vasos sanguíneos tissulares
- ✓ Índice maior de mortalidade em infecções abdominais e pulmonares (menor que em ITU)



Fatores predisponentes para sepse

- ✓ Idade e sítio de infecção → Risco para desenvolver sepse severa
- ✓ A natureza da bactéria não foi importante.

Pseudomonas aeruginosa



Alvéolos pulmonares de coelhos

TNF versus anti-TNF e IL-10



“Nós estamos inclinados para a visão de que não só estes sintomas de infecção generalizada são difíceis de diferenciar daqueles de processo local, mas também o prognóstico depende largamente do caráter do foco primário. Em suma, o caráter essencial é a extensão, severidade e afabilidade ao tratamento do processo local ao invés da sepse propriamente dita.”

Felty e Keefer



Fatores predisponentes para sepse

Endotoxemia



- Endotoxinas bacterianas na corrente sanguínea causam inflamação sistêmica

- Principal evidência:

Meningococemia -> ↑ endotoxinas ↑ -> TNF ↑ -> risco de morte



Fatores predisponentes para sepsis

Endotoxemia



- Meningococemia fulminante
 - Patógenos → Indivíduo saudável → Desenvolve-se na corrente sanguínea antes que uma defesa eficaz seja montada
- ↳ Não há inflamação local para impedir a invasão bacteriana ou induzir respostas sistêmicas



Fatores predisponentes para sepse

Endotoxemia

- A meningococemia é um modelo pobre para os casos típicos de bacteremia por gram-negativas



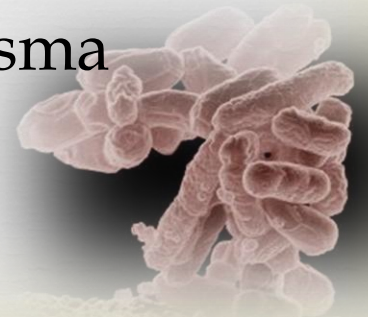
*Bactéria comensal (*E. coli* / *Klebsiella*) → Paciente doente → Inflamação local no tecido e invasão da corrente sanguínea



Fatores predisponentes para sepse

Endotoxemia

- Modelo de infusão de endotoxinas
 - Semelhante à meningococemia
 - Utilidade para o estudo da sepse é limitado
 - Indivíduos saudáveis
 - Exposição aguda a endotoxinas
 - Nenhuma inflamação local
- LAL (Limulus Amebocyte Lysate)
 - Teste para detecção de endotoxinas no plasma



Fatores predisponentes para sepse

Endotoxemia



- Incerteza de que endotoxina detectada no plasma seja capaz de induzir inflamação *in vivo*.
- Mecanismos de neutralização de endotoxinas são muito ativos no plasma de seres humanos doentes
 - Fatores que ligam endotoxinas com lipoproteínas do plasma
 - Aumento dos níveis sanguíneos de proteínas neutralizantes de endotoxinas



Fatores predisponentes

para sepse

Endotoxemia - TEORIA



Baixos valores de endotoxinas em pacientes sépticos

Incapazes de estimular células no compartimento sistêmico



Fatores predisponentes para sepse

Endotoxemia

Correlação endotoxemia - bacteremia gram-negativa - sepse severa são incoerentes e fracas



Não significa que as endotoxinas tenham pouca ou nenhuma contribuição na patogênese da sepse severa

- Principal sítio para a ação estimulatória da endotoxina pode estar em um tecido extravascular infectado e não na circulação sanguínea



Fatores predisponentes para sepse

Endotoxemia



- Mecanismos de inativação de endotoxinas ainda não instalados → Endotoxinas mais ativas no sangue de pacientes com infecção aguda
- Pior prognóstico em pacientes infectados



Fatores predisponentes para sepse

Outras Toxinas

- Toxinas estreptocócicas e estafilocócicas (TSST-1) - **Superantígenos**



Ligação cruzada de moléculas MHC II das APCs com os domínios Vbeta dos receptores das células T



Liberação de citotoxinas proinflamatórias de Células T

