

# 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

---



- ❧ Levantamento de registro hospitalar nos EUA em 1995 mostra:
  - ❧ Mortalidade estimada em 28%
    - ❧ 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<sup>e</sup> grave

↻ Indivíduos que já estavam internados por outra razão.

Seps<sup>e</sup> 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

---

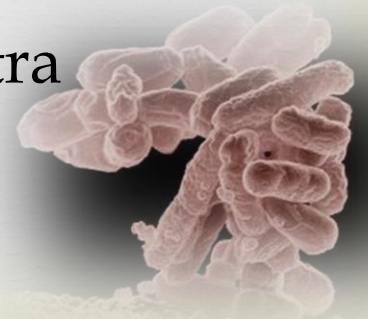


# Resposta normal do hospedeiro

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

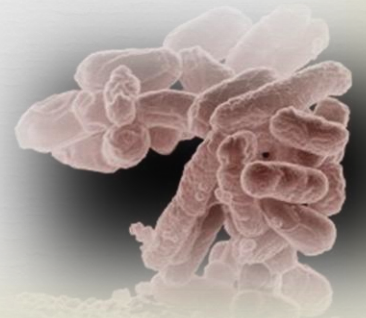


# Resposta normal do hospedeiro

## 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

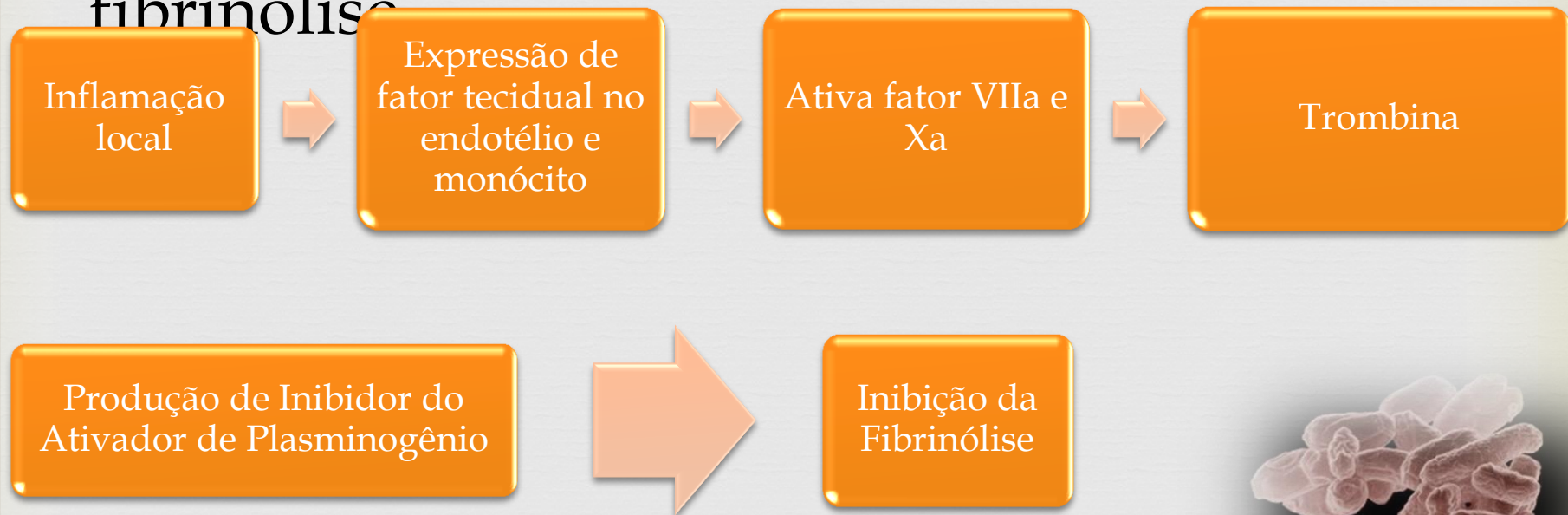
## Resposta Metabólica



# 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

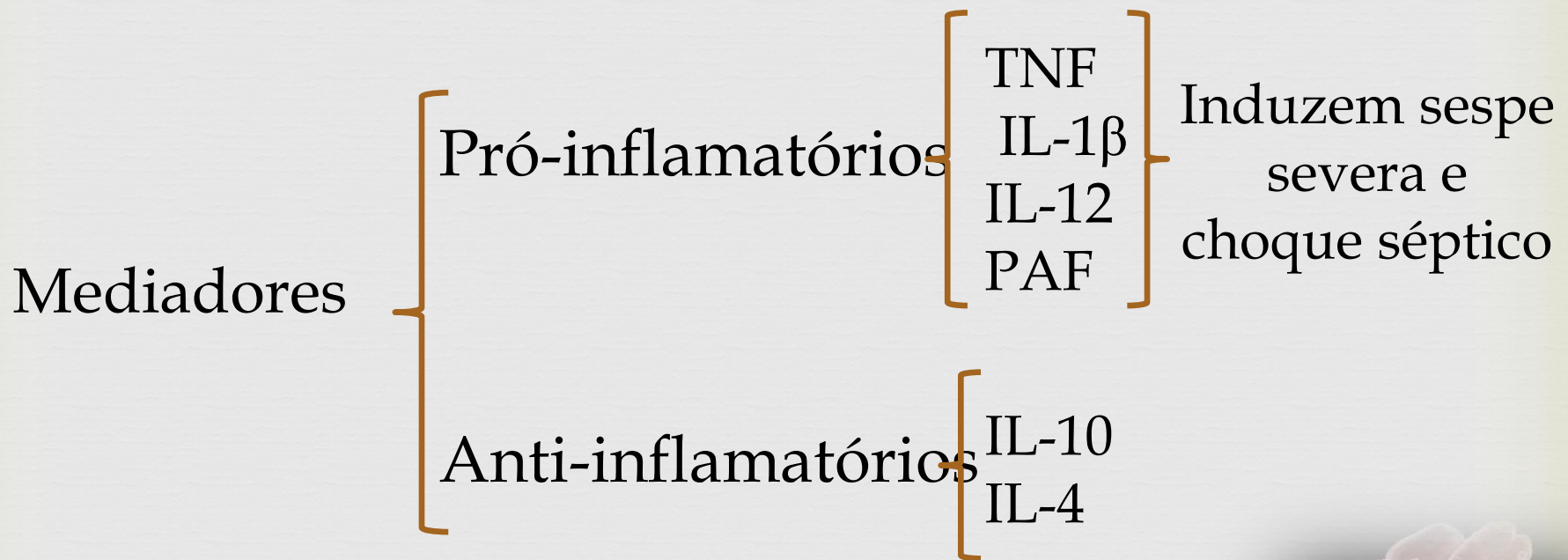
∞ Defeitos de coagulação ↑ ( vWF)





# 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- $\gamma$       ↑ 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

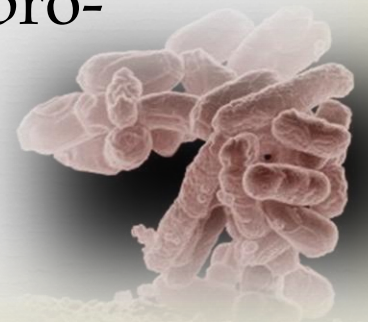
Citocinas e outros mediadores



- 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.

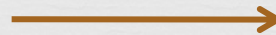


# Resposta patológica do hospedeiro

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



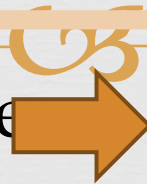
- Vias de ativação
  - Complexo antígeno-anticorpo ou via clássica (CRP)
  - Via da lectina-manose
  - Via alternativa por (lipo) polissacarídeos



# Resposta patológica do hospedeiro

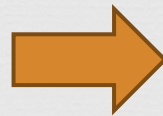
Ativação do complemento

Inibidor da C1-esterase  
ativação



Regulação da

Sepse grave



Inativação

Proteolítica

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

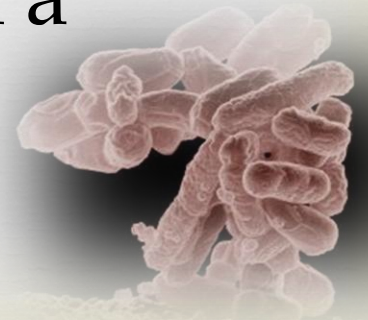




# Resposta patológica do hospedeiro

Fator C5a

- Potente quimiotático
  - Vasodilatação
  - ↑ Permeabilidade vascular
  - ↑ Liberação de enzimas de grânulos de fagócitos
- 
- ✓ Sepsis 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

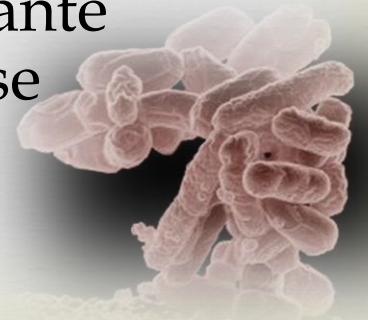
- Monócitos { TNF ↑  
IL-10 ↓ ou inalterado



# Imunossupressão

Sepses severa

- Neutrófilos → ↓ IL-1 $\beta$  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 $\beta$ , 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

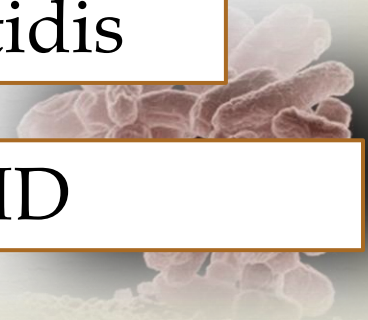


N. meningitidis

Endotoxinas no sangue



CID



# Fatores predisponentes para sepse

Linha de evidência 1

- ✓ Grande maioria dos casos está relacionada a infecções oportunistas
  - Immunodepressão 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  $\rightarrow$  endotoxinas  $\uparrow$   $\rightarrow$  TNF  $\uparrow$   $\rightarrow$  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



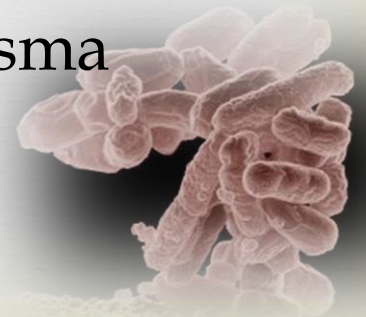
\*Bactéria comensal (*E. coli* / *Klebsiella*) → Paciente doente → Inflamação local no tecido e invasão da corrente sanguínea



# 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

