



Capítulo 2

SEPSE

BÁRBARA RIBEIRO MALACO PEREIRA¹
CLARA OLIVEIRA DE FARIA¹

¹Discente - Medicina da Universidade do Vale do Sapucaí

Palavras-Chave: Sepsis; Avaliação Sequencial de Falência de Órgãos; Fisiopatologia da sepsis.

DOI: 10.59290/978-65-6029-155-3.2



INTRODUÇÃO

A sepse é uma síndrome de disfunção orgânica com risco de vida causada pelas respostas desajustadas do hospedeiro à infecção (PAN *et al.*, 2022). Já o choque séptico é considerado a sua forma mais grave, ele se manifesta por uma queda na pressão arterial, característica do choque (SRZIC *et al.*, 2022). Além disso, a sepse é uma condição clínica séria que representa a resposta de um paciente a uma infecção grave e tem uma taxa de mortalidade muito alta (STEARNS-KUROSAWAS *et al.*, 2011). Ela se desenvolve quando a resposta inflamatória à infecção aumenta a tal nível que ocorrem alterações fisiológicas no hospedeiro. Essa resposta é às vezes denominada resposta inflamatória exuberante ou exagerada, mas essa pode não ser uma caracterização apropriada (STEARNS-KUROSAWAS *et al.*, 2011). Sua incidência aumentou desde que as primeiras definições de consenso foram estabelecidas em 1991, e aumentar a conscientização sobre sepse, sua importância e a necessidade de melhor tratamento levou a uma melhoria na definição de sepse e ao desenvolvimento de diretrizes para seu tratamento (SRZIC *et al.*, 2022). Tendo isso em vista, as primeiras diretrizes sobre a sepse foram publicadas em 2004, a segunda em 2008, a terceira em 2013, a quarta em 2016 e as últimas diretrizes revisadas apareceram em 2021, para reconhecimento e recomendações mais recentes para o tratamento (ROBBINS, 2018).

Na sepse, acontece que vários constituintes da parede celular microbiana se ligam aos receptores nas células do sistema imune inato, desencadeando respostas pró-inflamatórias (ROBBINS, 2018).

Os prováveis iniciadores da inflamação na sepse são vias de sinalização que se situam à jusante dos receptores de tipo Toll (TLRs), que

reconhecem uma série de substâncias derivadas de microrganismos contendo os chamados “padrões moleculares associados a patógenos” (PAMPs), bem como receptores acoplados à proteína G que detectam peptídeos bacterianos e receptores de lectina tipo C. Na ativação, as células imunes inatas produzem inúmeras citocinas, bem como outros mediadores inflamatórios, como a proteína do grupo de alta mobilidade Box-1 (HMGB1). Marcadores da inflamação aguda, como a proteína C reativa e a pró-calcitonina, também estão elevados. Este último é um indicador clinicamente útil de choque séptico (ROBBINS, 2018).

O estado hiperinflamatório, iniciado pela sepse, desencadeia mecanismos imunossupressores contrarregulatórios, que podem envolver tanto células imunes inatas como adaptativas. Como resultado, os pacientes sépticos podem oscilar entre estados hiperinflamatórios e imunossuprimidos durante a evolução clínica (ROBBINS, 2018).

DEFINIÇÃO

Sepse atualmente é definida como disfunção orgânica potencialmente fatal causada por uma resposta desregulada do hospedeiro à infecção; e clinicamente são necessários uma infecção suspeita ou documentada e um aumento agudo de ≥ 2 pontos em uma tabela de escores de “disfunção orgânica” (Sequential Organ Failure Assessment – SOFA) (ROBBINS, 2018).

Portanto, a maioria dos clínicos pediátricos optou por usar essa nova definição de sepse, o que diferiu dos critérios anteriores de sepse pediátrica que usavam critérios de síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SIRS) (Figura 1), que têm propriedades preditivas ruins e incluíam o termo redundante, sepse grave. A força-tarefa do SCCM (Society of Critical Care Medicine) recomenda que a sepse em crianças



seja identificada por um Phoenix Sepsis Score de pelo menos 2 pontos em crianças com suspeita de infecção, o que indica disfunção poten-

cialmente fatal dos sistemas respiratório, cardiovascular, de coagulação e/ou neurológico. (SCHLAPBACH *et al.*, 2024) (**Figura 2.1**)

Figura 2.1 SIRS (Síndrome de Resposta Inflamatória Sistêmica)

Dois ou mais dos seguintes:	
Temperatura	>38°C ou <36°C
Frequência cardíaca	>90/min
Frequência respiratória	>20/min ou Pa co ₂ <32 mm Hg (4,3 kPa)
Contagem de leucócitos	>12 000/mm ³ ou <4000/mm ³ ou >10% de bandas imaturas

Fonte: SINGER *et al.*, 2016.

A pontuação predominante em uso atual é a Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) (originalmente a Sepsis-related Organ Failure Assessment) (Figura 2) (SINGER *et al.*, 2016). Essa tabela de escores SOFA analisa 6 sistemas orgânicos graduando entre 0 e 4 pontos de acordo com o grau de disfunção orgânica/falência. Entretanto, deve-se destacar que está sendo

fortemente incentivado que haja uma confirmação prospectiva desses novos critérios junto às diferentes unidades de saúde, principalmente em países que apresentam recursos financeiros limitados para a área da saúde (ROBBINS, 2018). Uma pontuação SOFA mais alta está associada a uma maior probabilidade de mortalidade (SINGER *et al.*, 2016) (**Figura 2.2**).

Figura 2.2 SOFA (Pontuação de avaliação da falência de órgãos relacionada com a sepsis)

System	Score				
	0	1	2	3	4
Respiration					
Pao ₂ /Fio ₂ , mm Hg (kPa)	≥400 (53.3)	<400 (53.3)	<300 (40)	<200 (26.7) with respiratory support	<100 (13.3) with respiratory support
Coagulation					
Platelets, ×10 ³ /μL	≥150	<150	<100	<50	<20
Liver					
Bilirubin, mg/dL (μmol/L)	<1.2 (20)	1.2-1.9 (20-32)	2.0-5.9 (33-101)	6.0-11.9 (102-204)	>12.0 (204)
Cardiovascular					
MAP ≥70 mm Hg	MAP ≥70 mm Hg	MAP <70 mm Hg	Dopamine <5 or dobutamine (any dose) ^b	Dopamine 5.1-15 or epinephrine ≤0.1 or norepinephrine ≤0.1 ^b	Dopamine >15 or epinephrine >0.1 or norepinephrine >0.1 ^b
Central nervous system					
Glasgow Coma Scale score ^c	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal					
Creatinine, mg/dL (μmol/L)	<1.2 (110)	1.2-1.9 (110-170)	2.0-3.4 (171-299)	3.5-4.9 (300-440)	>5.0 (440)
Urine output, mL/d				<500	<200

Abbreviations: Fio₂, fraction of inspired oxygen; MAP, mean arterial pressure; Pao₂, partial pressure of oxygen.

^a Adapted from Vincent *et al.*²⁷

^b Catecholamine doses are given as μg/kg/min for at least 1 hour.

^c Glasgow Coma Scale scores range from 3-15; higher score indicates better neurological function.



Entretanto, para evitar atrasos no início do tratamento de pacientes que são colocados fora da UTI, uma nova versão simplificada da escala SOFA foi projetada, um sistema de pontuação rápida SOFA chamado quick SOFA (qSOFA). Ele é recomendado para diagnóstico rápido em pacientes ambulatoriais e internações hospitalares de emergência para pacientes com suspeita de infecção e sepse (SRZIC *et al.*, 2022).

Vale ressaltar, que o qSOFA não define sepse, mas permite a identificação rápida de todos os pacientes com risco potencial de sepse porque é um indicador de um risco aumentado de deterioração clínica. As principais vantagens do qSOFA são que ele é fácil de medir e não requer testes de laboratório, pode ser executado de forma rápida e repetida (SRZIC *et al.*, 2022).

EPIDEMIOLOGIA

A sepse é uma das principais causas de morbidade, mortalidade e utilização de cuidados de saúde para crianças em todo o mundo. Globalmente, estima-se que ocorram 22 casos de sepse infantil por 100.000 pessoas-ano e 2.202 casos de sepse neonatal por 100.000 nascidos vivos, o que se traduz em 1,2 milhões de casos de sepse infantil por ano. Mais de 4% de todos os pacientes hospitalizados com menos de 18 anos e aproximadamente 8% dos pacientes admitidos em UTIPs em países de alta renda têm sepse. A mortalidade para crianças com sepse varia de 4% a até 50%, dependendo da gravidade da doença, fatores de risco e localização geográfica. A incidência e a mortalidade por sepse variaram substancialmente entre as regiões, com a maior carga na África Subsaariana, Oceania, sul da Ásia, leste da Ásia e sudeste da Ásia (RUDD *et al.*, 2020). A maioria das crianças que morrem de sepse sofre de choque refratário e/ou síndrome de disfunção de múltiplos órgãos, com muitas mortes ocor-

rendo nas primeiras 48 a 72 horas de tratamento (WEISS *et al.*, 2020).

Apesar do declínio da incidência e da mortalidade padronizadas por idade, a sepse continua sendo uma das principais causas de perda de saúde em todo o mundo e tem uma carga relacionada à saúde especialmente alta na África Subsaariana (RUDD *et al.*, 2020).

FISIOPATOLOGIA

Em crianças a fisiopatologia da sepse é melhor entendida de acordo com as manifestações clínicas do caso, pois não há alterações que já de início apontam para um quadro séptico (Plunkett A. *et al.*, 2015). As manifestações clínicas da sepse são principalmente taquicardia, taquipnéia, febre ou hipotermia, leucocitose ou leucopenia, hipermetabolismo sistêmico, consumo elevado de oxigênio, hipoperfusão sistêmica, acidose metabólica, pela liberação do ácido láctico, é um estado circulatório hiperdinâmico (PEREIRA JUNIOR GA., 1998). Para entender as manifestações clínicas é preciso entender as alterações fisiológicas que acontecem no corpo do hospedeiro. A maior consequência fisiológica da sepse ocorre porque os neutrófilos naturalmente vão até o local da infecção, como parte da resposta imune, com isso, os neutrófilos começam a se aderir às células endoteliais e à parede endotelial, essa adesão ocorre através de proteínas como integrinas e selectinas (Jacobi, 2002). Mesmo sendo uma resposta esperada, a adesão de neutrófilos, tanto na parede endotelial como nas células presentes na corrente sanguínea, causa proteases e fosfolipases, levando a danos da parede endotelial e ao aumento da permeabilidade vascular da microcirculação (Jacobi J., 2002). Além disso, como consequência do dano endotelial e da liberação de citocinas pelas células do sistema imune, ocorre a liberação de fator tecidual, que causa um estímulo



lo procoagulante, formando trombos na microcirculação (Jacobi, 2002). A maior responsável pela indução da coagulação é a queda de proteína C, um importante anticoagulante (Jacobi, 2002). Esse conjunto de alterações é visto como o principal causador dos danos aos órgãos encontrados nos casos de sepse, ocorre edema pulmonar pelo aumento da troca intersticial, a alteração cardíaca ocorre devido à perda de líquidos que são extravasados pelos danos endoteliais (Hunt, 2019). Como consequência acontece a dilatação do ventrículo esquerdo, e com isso, a ejeção de sangue diminui, causando a hipotensão cardíaca (Hunt, 2019). Por fim, acontece severa hipotensão e perda de fluídos, o que caracteriza o quadro mais grave, o choque séptico (Jacobi, 2002).

CAUSAS

A principal causa da sepse são infecções bacterianas, que se iniciam de maneira localizada, mas se espalham pelo corpo (Jacobi, 2002). As bactérias que mais evoluem do quadro de infecção localizada para sepse são: *Staphylococcus aureus*, *coagulase-negative staphylococci* (CoNS), *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae b*, *Neisseria meningitidis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli*, *Salmonella enterica*, *Shigella dysenteriae*, *Citrobacter freundii*, *Serratia marcescens*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Bacteroides fragilis* (Unar A. et al., 2023). Isso ocorre pois a sepse se caracteriza pela produção excessiva de mediadores inflamatórios, podendo ser interpretada como uma resposta inflamatória “desgovernada” (PEREIRA JUNIOR, 1998). A resposta imune é algo natural do organismo que ocorre frente a uma infecção, a primeira linha de defesa ocorre por meio de células fagocitárias, os macrófagos e monócitos,

e o sistema complemento, sendo esses, inespecíficos, e responsáveis pela liberação de citocinas e de mediadores inflamatórios, podendo levar a amplificação inflamatória, então caso a infecção não seja combatida, as imunoglobulinas são ativadas e agem de maneira específica (PEREIRA JUNIOR, 1998).

Por isso a principal causa da sepse são infecções bacterianas, componentes da parede bacteriana são os principais ativadores dessa resposta imune, em destaque, as endotoxinas, o lipídio A nas bactérias gram-negativas e o ácido teicóico nas bactérias gram-positivas (PEREIRA JUNIOR, 1998). Então, são liberados os mediadores químicos, como resposta às moléculas desses patógenos, sendo divididos em dois, os mediadores primários (fator de necrose tumoral alfa, interleucina-I) ativam a resposta imune humoral e celular do organismo, que leva a liberação de mediadores secundários (citocinas, agentes do sistema complemento, prostanoídes) e granulócitos, que novamente ativam células fagocitárias (PEREIRA JUNIOR, 1998). Os macrófagos também são responsáveis pela liberação de leucotrienos e fator ativador plaquetário (PAF), também mediadores químicos, que agem em células mais distantes (PEREIRA JUNIOR, 1998). O que acaba formando um ciclo sem fim, e levando a infecção ao longo do corpo do hospedeiro, causando a sepse e posteriormente ao choque séptico caso não seja interrompido (PEREIRA JUNIOR, 1998).

Mesmo que a causa mais comum seja bacteriana, vírus e fungos também podem levar a um quadro séptico (Unar A. et al., 2023). Os vírus também causam uma resposta inflamatória do organismo, ou seja, também causam a liberação de citocinas, e caso não seja curada, evolui para sepse, o vírus Sars-CoV-2 merece destaque nesse caso, pois é um vírus com capacidade de reação inflamatória muito forte, e



que se replica muito rápido, sendo assim é também um grande causador de sepse (UNAR *et al.*, 2023).

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da sepse é bastante complexo, principalmente em crianças, pois de início não acontecem tantas alterações clínicas, inicialmente são procurados os sintomas citados acima, febre ou hipotermia, taquicardia, entre outros, que levam ao preceito de que existe uma infecção (Weiss, *et al.*, 2020). Se encontrados esses sintomas, existem alternativas que podem levar ao diagnóstico, ou pelo menos excluir a possibilidade de sepse, esses testes são ligados às causas da sepse (Evans, 2018). Como dito acima, ocorre o dano à troca intersticial, onde é realizada a chegada de oxigênio nos tecidos, sendo assim, a hipóxia pode ser um indicador de sepse (Evans, 2018). Além disso, quando desconfiado de caso de sepse, é importante a realização de exames de sangue, pois em casos de sepse o exame de sangue apresenta baixo nível plaquetário e produtos da degradação de fibrinogênio, fatores ligados ao dano endotelial e à coagulação na microcirculação (Jacobi, 2002). No entanto, essas alterações não são vistas em exames de rotina, sendo necessário uma busca mais profunda (Jacobi, 2002).

Outro grande indicativo de sepse é a disfunção cardíaca, mais especificamente a dilatação do ventrículo esquerdo, portanto, é significativo o monitoramento cardíaco diante de suspeita de sepse (Hunt, 2019). Sendo assim, o diagnóstico da sepse deve ser feito a partir de diferentes âmbitos, pois não existe um exame específico capaz de detectar a sepse, e sim, o conjunto de várias alterações encontradas no corpo do hospedeiro (HUNT, 2019).

TRATAMENTO

A sepse é uma doença comum em unidades de terapia intensiva em todo o mundo, que está associada a morbidade e mortalidade relevantes. Embora esforços massivos de pesquisa tenham sido feitos por décadas, não há terapia específica para sepse até o momento. Decisivo no tratamento da sepse é o diagnóstico precoce, porque o resultado dos pacientes tratados pode ser significativamente melhorado pela eliminação precoce do foco de infecção, a administração mais rápida possível de uma ampla e calculada antibiose, bem como a estabilização da situação hemodinâmica (BRACHT *et al.*, 2019).

Tendo isso em vista, as diretrizes atualizadas da campanha SSC foram publicadas em 2021, incluem recomendações para reconhecimento e tratamento precoce, diagnóstico de origem e tratamento de infecção, cuidados hemodinâmicos, ventilação e recomendações adicionais de tratamento terapêutico. Uma nova recomendação forte nas diretrizes é o uso de programas e ferramentas como qSOFA, National Early Warning Result (NEWS) e Modified Early Warning Result (MEWS) para melhorar o atendimento, incluindo o reconhecimento nas populações de pacientes gravemente enfermos e de alto risco (SRZIC *et al.*, 2022).

Recomenda-se que o qSOFA não seja usado como o único método para reconhecer sepse e choque séptico, sem SIRS, NEWS ou MEWS (SRZIC *et al.*, 2022).

CONCLUSÃO

Conclui-se que, a sepse é uma doença grave causada pela resposta anormal do organismo à infecção, com alta taxa de mortalidade. O choque séptico é a forma mais grave de sepse e é caracterizado por pressão arterial baixa e per-



da de líquidos, derivados principalmente do comprometimento da microcirculação. A sepse começa com um aumento da resposta inflamatória e alterações fisiológicas no corpo, como uma transição entre um estado hiper inflamatório e imunossupressor. Sendo definida como uma doença que causa falência múltipla de órgãos, a sepse atinge principalmente o pulmão e o coração, são os primeiros a demonstrarem alterações. Além disso, com o decorrer dos anos as definições de sepse e as diretrizes de tratamento têm sido atualizadas para melhorar o diagnóstico e tratamento precoces. São geralmente recomendados a utilização de sistemas como a pontuação SOFA e quick SOFA (q-SOFA) para avaliar e identificar os fatores de risco, e esses critérios devem ser necessários

para um melhor diagnóstico e, consequentemente, um melhor tratamento, especialmente em áreas com recursos limitados. A sepse continua sendo um grande problema nas unidades de terapia intensiva e os tratamentos mais eficazes ainda estão sendo investigados. Embora a principal causa de sepse seja a infecção bacteriana, vírus, fungos e protozoários também podem causar sepse, principalmente em pacientes imunossuprimidos. Mesmo com várias mudanças ao longo dos anos, ainda é difícil diagnosticar a sepse em quadro inicial, é preciso se atentar a um exame de sangue bastante específico e em sinais que apontam alterações cardíacas e pulmonares, que são as primeiras manifestações da sepse, além de sinais de hipóxia ao longo do corpo.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BRACHT H, Hafner S, Weiß M. Sepsis-Update: Definition und Epidemiologie [Sepsis Update: Definition and Epidemiology]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 2019 Jan;54(1):10-20. German. doi: 10.1055/a-0625-5492. Epub 2019 Jan 8. PMID: 30620952.
- EVANS T. Diagnosis and management of sepsis. *Clin Med (Lond)*. 2018 Mar;18(2):146-149. doi: 10.7861/clinmedicine.18-2-146. PMID: 29626019; PMCID: PMC6303466.
- HUNT A. Sepsis: an overview of the signs, symptoms, diagnosis, treatment and pathophysiology. *EmergNurse*. 2019 Sep 2;27(5):32-41. doi: 10.7748/en.2019.e1926. PMID: 31475503
- JACOBI J. Pathophysiology of sepsis. *Am J Health Syst Pharm*. 2002 Feb 15;59 Suppl 1:S3-8. doi: 10.1093/ajhp/59.suppl_1.S3. PMID: 11885412.
- KUMAR, Vinay. Robbins Patologia Básica . Disponível em: Minha Biblioteca, (10ª edição). Grupo GEN, 2018.
- PAN S, Lv Z, *et al*. Sepsis-Induced Brain Dysfunction: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *Oxid Med Cell Longev*. 2022 Aug 24;2022:1328729. doi: 10.1155/2022/1328729. PMID: 36062193; PMCID: PMC9433216.
- PEREIRA JUNIOR GA *et al*. Fisiopatologia da sepse e suas implicações terapêuticas. *Medicina, Ribeirão Preto*, 31: 349-362, jul./set. 1998.
- PLUNKETT A, Tong J. Sepsis in children. *BMJ*. 2015 Jun 9;350:h3017. doi: 10.1136/bmj.h3017. Erratum in: *BMJ*. 2015 Jul 07;350:h3704. doi: 10.1136/bmj.h3704. PMID: 26060188.
- RUDD KE, *et al*. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 2020 Jan 18;395(10219):200-211. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32989-7. PMID: 31954465; PMCID: PMC6970225.
- SCHLAPBACH LJ, *et al*; Society of Critical Care Medicine Pediatric Sepsis Definition Task Force. International Consensus Criteria for Pediatric Sepsis and Septic Shock. *JAMA*. 2024 Feb 27;331(8):665-674. doi: 10.1001/jama.2024.0179. PMID: 38245889; PMCID: PMC10900966.
- SINGER M , Deutschman CS , Seymour CW, *et al*. As terceiras definições de consenso internacional para sepse e choque séptico (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801–810. doi:10.1001/jama.2016.0287
- SRZÍĆ I, Neseck Adam V, Tunjić Pejak D. SEPSIS DEFINITION: WHAT'S NEW IN THE TREATMENT GUIDELINES. *Acta Clin Croat*. 2022 Jun;61(Suppl 1):67-72. doi: 10.20471/acc.2022.61.s1.11. PMID: 36304809; PMCID: PMC9536156.
- STEARNS-KUROSAWA DJ, Osuchowski MF, Valentine C, Kurosawa S, Remick DG. The pathogenesis of sepsis. *Annu Rev Pathol*. 2011;6:19-48. doi: 10.1146/annurev-pathol-011110-130327. PMID: 20887193; PMCID: PMC3684427.
- UNAR A, Bertolino L, Patauner F, Gallo R, Durante-Mangoni E. Pathophysiology of Disseminated Intravascular Coagulation in Sepsis: A Clinically Focused Overview. *Cells*. 2023 Aug 22;12(17):2120. doi: 10.3390/cells12172120. PMID: 37681852; PMCID: PMC10486945.
- WEISS SL, *et al*. Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis-Associated Organ Dysfunction in Children. *Pediatr Crit Care Med*. 2020 Feb;21(2):e52-e106. doi: 10.1097/PCC.0000000000002198. PMID: 32032273.