

# Abordagem diagnóstica e manejo terapêutico inicial da sepse grave e choque séptico

## *Diagnostic and therapeutic management of sepsis severe initial and septic shock*

Clara Rodrigues Alves de Oliveira<sup>1</sup>, Aline Zocrato<sup>2</sup>, Amanda Oliveira<sup>2</sup>, Ana Catarina Melo<sup>2</sup>, Camila França<sup>2</sup>, Carolina Drummond<sup>2</sup>, Germana Pacheco<sup>2</sup>, Iana Lemos<sup>2</sup>, Larissa Matos<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Clínica Médica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG – Brasil.  
<sup>2</sup>Acadêmicas do Curso de Medicina da Faculdade de Medicina da UFMG, Belo Horizonte, MG – Brasil.

### RESUMO

A sepse relaciona-se a altas taxas de morbimortalidade em todo o mundo. Sepse grave associa-se à presença de pelo menos uma disfunção orgânica associada a um insulto, geralmente infeccioso. Choque séptico caracteriza-se pela existência de hipotensão refratária à reposição volêmica adequada. A seguinte revisão tem por objetivo discutir o manejo inicial da sepse grave e do choque séptico, explicitando as metas terapêuticas, medidas iniciais para alcançá-las, marcadores utilizados, incluindo a precocidade do lactato sérico, investigação e controle do foco infeccioso com antibioticoterapia empírica precoce e suporte hemodinâmico.

**Palavras-chave:** Sepse; Choque Séptico; Síndrome de Resposta Inflamatória Sistêmica/diagnóstico; Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica/terapia; Terapêutica.

### ABSTRACT

*Sepsis is related to high morbi-mortality rates all over the world. Severe sepsis is related to at least one kind of organic dysfunction after a insult, generally infectious, and septic shock is the presence of hypotension refractory to appropriate fluid intake. The following review aims to discuss the initial management of sepsis and septic shock, showing the therapeutic goals, initial measures to reach them, used markers, especially blood lactate, investigation and control of the infectious agent with early empiric use of antibiotics and hemodynamic support.*

**Key words:** Sepsis; Shock, Septic; Systemic Inflammatory Response Syndrome/diagnosis; Systemic Inflammatory Response Syndrome/therapy; Therapeutics.

## INTRODUÇÃO

A sepse representa o efeito hemodinâmico e metabólico sistêmico provocado por um insulto infeccioso e caracteriza-se pela presença de dois ou mais dos seguintes critérios definidores da síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SIRS): temperatura corporal acima de 38°C ou inferior a 36°C; frequência respiratória acima de 20 irpm ou PCO<sub>2</sub> inferior a 32 mmHg; frequência cardíaca acima de 90 batimentos/min; leucócitos acima de 12.000 ou inferior a 4.000 células/mm<sup>3</sup> ou mais de 10% de células imaturas na periferia. Sepse grave associa-se à presença de pelo menos uma disfunção orgânica associada ao insulto; e o choque séptico caracteriza-se pela presença de hipotensão refratária à reposição volêmica adequada. A síndrome de disfunção de múltiplos órgãos e sistemas refere-se à função orgânica alterada em pacientes gravemente doentes, na qual a homeostase não pode ser mantida sem in-

*Instituição:*  
Faculdade de Medicina da UFMG  
Belo Horizonte, MG – Brasil

*Endereço para correspondência:*  
Departamento de Clínica Médica da Faculdade de  
Medicina da UFMG  
Av. Prof. Alfredo Balena, 190 sala 245  
Bairro: Santa Efigênia  
Belo Horizonte, MG – Brasil  
CEP: 30130-100  
Email: lalamatos@gmail.com

tervenção. A infecção é provavelmente a causa mais comum de SIRS e associa-se à ação de citocinas que agem em órgãos e sistemas com receptores específicos.<sup>1</sup> (Tabelas 1 e 2)

**Tabela 1** - Patógenos microbianos mais frequentes no choque séptico

Organismos Gram-negativos	<i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella sp.</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Enterobacter sp.</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Proteus sp.</i> , <i>Acinetobacter sp.</i>
Organismos Gram-positivos	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Streptococcus faecalis</i> , <i>Streptococcus sp.</i> do grupo A
Fungos	<i>Candida albicans</i> , <i>Candida glabrata</i>

Fonte: Adaptado de: Kumar A. et al.<sup>9</sup>

**Tabela 2** - Locais mais frequentes de infecção

Pulmão	
Intra-abdominal	Perfuração intestinal/peritonite, pós-operatório de perfuração intestinal/deiscência anastomótica, peritonite espontânea bacteriana, outras peritonites, abscesso intra-abdominal, colecistite, intestino isquêmico/infarto intestinal, enterocolite por <i>Clostridium difficile</i> / megacólon tóxico
Geniturinário	
Pele e tecidos moles	Infecções necrotizantes de tecido mole, celulite, abscesso, úlcera de decúbito
Infecção de sítio cirúrgico	

## EPIDEMIOLOGIA

A sepse é a causa mais comum de admissão em CTI não coronariano.<sup>2</sup> Os casos de sepse grave situam-se em 38; 51; 77; 81; e 95 por 100.000 habitantes na Finlândia; Inglaterra, Gales e Irlanda do Norte; Oceania; EUA e França, respectivamente. A incidência e mortalidade de sepse, sepse grave e choque séptico no Brasil variam entre 19,6 e 46,9%; 27,3 e 29,6%; 23 e 50,8%; 16,7 e 33%; 34,4 e 46,9%; e 52,2 e 65,3%, respectivamente, o que representa taxa de mortalidade superior à demonstrada por outros países.<sup>3</sup>

## MANEJO INICIAL DA SEPSE GRAVE E CHOQUE SÉPTICO

A sepse grave e o choque séptico determinam depleção do volume intravascular, intensa vasodilatação periférica, depressão miocárdica e hipermetabolismo, que culminam em desequilíbrio entre a oferta e a demanda sistêmicas de oxigênio, com hipóxia tecidual global, podendo evoluir para disfunção de múltiplos órgãos e morte.<sup>4</sup> A transição para a gravidade ocorre em horas críticas, momento em que a sua identificação e o manejo adequado e rápido determinam melhor prognóstico.<sup>4-6</sup>

A abordagem da SIRS envolve a manipulação de variáveis hemodinâmicas (pré-carga, contratilidade miocárdica e pós-carga), com o objetivo de obter equilíbrio entre oferta sistêmica de oxigênio e sua demanda tecidual, observados pela normalização da saturação venosa central de oxigênio, redução da concentração arterial de lactato e elevação do BE e pH. A aplicação desses objetivos terapêuticos em estágios iniciais melhora o prognóstico e reduz a mortalidade dos pacientes a curto e longo prazos.<sup>4</sup>

### Objetivos/metapas terapêuticas

A estratégia de ressuscitação nas primeiras seis horas de atendimento é guiada por metas que visam a manter a pressão venosa central (PVC) entre 8 e 12 mmHg (em paciente sob ventilação mecânica ou com redução prévia da complacência ventricular, manter entre 12 e 15 mmHg), pressão arterial sistêmica média (PAM)  $\geq$  65 mmHg, saturação venosa central (SvcO<sub>2</sub>)  $\geq$  70% e o débito urinário  $\geq$  0,5 mL/kg/h. As metas são perseguidas por meio da administração de cristaloides para obtenção da PVC entre 8 e 12 mmHg, administração de vasopressores ou vasodilatadores para manter a PAM entre 65 e 90 mmHg, transfusão de concentrado de hemácias se a SvcO<sub>2</sub> for  $<$  70%, para atingir hematócrito de pelo menos 30% e administração de inotrópicos se a Svc O<sub>2</sub> permanece  $<$  70%, a despeito do cumprimento das metas anteriores.

A instituição do protocolo terapêutico deve ser estabelecida assim que for reconhecida a hipoperfusão relacionada à sepse grave e/ou choque séptico.<sup>6</sup> O atendimento inicial deve contemplar a mensuração de dados vitais (temperatura, frequência cardíaca, frequência respiratória, pressão arterial), cateteriza-

ção urinária, cateterização venosa central e arterial, monitorização cardíaca, oximetria de pulso, solicitação de hemograma completo, glicemia, lactato arterial, exames de coagulação, gasometria arterial e coleta de amostras de sangue e outros espécimes para investigação de foco infeccioso.<sup>4,6</sup> Exames de imagem devem ser obtidos para confirmar o possível foco infeccioso. Entretanto, sua realização é limitada pela situação clínica do paciente. Podem ser de grande valor, nesses casos, os exames realizados à beira do leito, como a ultrassonografia.<sup>6</sup>

### **Marcadores de bom prognóstico e a importância do lactato sérico**

A diminuição da oferta tecidual de oxigênio no paciente crítico determina aumento compensatório da sua extração tecidual.<sup>7</sup> A persistência do desequilíbrio entre oferta e demanda de oxigênio exaure a resposta compensatória, resultando em débito de oxigênio, hipóxia tecidual, metabolismo anaeróbico e produção de lactato.<sup>7</sup> A compensação é tentada pelo aumento da liberação de catecolaminas e fatores neuro-humorais, que mantêm a pressão arterial sistêmica em caso de perfusão tecidual reduzida. Por isso, os sinais vitais (como PAM) são indicadores ruins de ressuscitação adequada e desenvolvimento de falência orgânica, porque não refletem a gravidade da hipóxia tecidual global. Os níveis séricos de lactato, nesse caso, são mais adequados, já que são independentes dos valores de pressão arterial sistêmica.<sup>7</sup> Os níveis séricos iniciais intermediários e altos de lactato (respectivamente: 2-3,9 e > 4 mmol/L) associam-se, de forma independente, ao aumento da mortalidade em pacientes com sepse grave e choque séptico. A relação entre níveis de lactato e mortalidade independem da existência de choque clinicamente aparente.<sup>5</sup> Depuração eficaz de lactato (porcentagem de lactato eliminado durante as seis primeiras horas de atendimento ao paciente com sepse grave e choque séptico) é indicador independente de queda na mortalidade, refletindo resolução da hipóxia tecidual global.<sup>7</sup> Redução de 11% na mortalidade hospitalar é observada para cada aumento de 10% na depuração de lactato.<sup>7</sup>

A falência múltipla de órgãos constitui evento fundamental na patogênese da sepse, marcador de evolução grave e determinante do prognóstico. O aumento no fluxo sanguíneo para a microcirculação

durante a ressuscitação reduz o seu desenvolvimento, independentemente de alterações substanciais na hemodinâmica global.<sup>8</sup>

*Ressuscitação inicial:* pode ser realizada pela infusão de coloides ou cristalóides e objetiva atingir as metas supracitadas. Iniciar com 1.000 mL de cristalóides ou 300-500 mL de colóides em 30 minutos.<sup>6</sup> Considerar, caso a meta da SvO<sub>2</sub> não seja atingida, a infusão de: fluidos novamente, concentrado de hemácias se hematócrito ≥ 30% e/ou de dobutamina até 20 µg/kg/min.

*Investigação e controle do foco infeccioso:* a obtenção de amostras de espécime clínico para a realização de culturas deve ser feita, desde que não retarde o início da antibioticoterapia.<sup>4,6</sup> Devem ser coletadas ao menos duas amostras de sangue para hemoculturas, sendo ao menos uma percutânea e outra de cada acesso vascular, exceto se ele for recente (menos de 48 horas). A coleta de material para a realização de culturas de outros sítios (preferencialmente quantitativas) deve ser obtida de acordo com a suspeita clínica. A probabilidade de um microrganismo ser o agente etiológico aumenta quando ele é isolado de ambas as hemoculturas. O acesso vascular é provável fonte de infecção quando a cultura feita com material dele coletado se torna positiva antes da hemocultura periférica (mais de duas horas antes).<sup>6</sup> Os estudos de imagem podem também ajudar a confirmar a fonte de infecção.<sup>6</sup> É fundamental a avaliação do paciente com o intuito de encontrar focos infecciosos passíveis de remoção e que incluem: drenagem de abscessos, debridamento de tecido necrótico e descontinuidade imediata de acessos vasculares potencialmente infectados.<sup>6</sup>

*Antibioticoterapia:* a escolha adequada de antimicrobiano empírico é fundamental para tornar a terapia antimicrobiana efetiva e a rapidez do seu início é fundamental para a evolução favorável de pacientes com sepse grave.<sup>6,9</sup> A antibioticoterapia efetiva na primeira hora de hipotensão associa-se ao aumento da sobrevivência em adultos em choque séptico.<sup>6,10</sup> A escolha do antimicrobiano empírico adequado depende de fatores relacionados ao paciente, como intolerância a drogas, doenças subjacentes e de padrões de suscetibilidade dos patógenos na comunidade e no hospital. Deve ser reavaliada diariamente com o intuito de prevenir o desenvolvimento de resistência e reduzir a toxicidade e seus custos.<sup>6</sup>

*Vasopressores:* a PAM deve ser mantida ≥ 65 mmHg. Os agentes de primeira escolha são norepinefrina ou dopamina, a serem administrados por

intermédio de cateter central, assim que disponível. A persistência de hipotensão pode requerer o uso de adrenalina, fenilefrina ou vasopressina. A dopamina em baixas doses não está recomendada para proteção renal.<sup>6</sup>

*Transfusão de hemoderivados:* recomendada quando a hemoglobina estiver abaixo de 7 g%, sem evidências de hipoperfusão tecidual, ou elevada demanda de oxigênio, como hemorragia aguda, isquemia miocárdica, hipoxemia grave ou acidose láctica. A transfusão deve ser considerada também quando o hematócrito está abaixo de 30% e a ScvO<sub>2</sub> também baixa durante as seis primeiras horas de ressuscitação. O plasma não deve ser usado na ausência de sangramento ativo ou para estabelecer procedimentos invasivos, para a correção de problemas de coagulação. A transfusão de plaquetas só é sugerida quando a sua contagem for menor que 5.000/mm<sup>3</sup> ou entre 5.000-30.000/mm<sup>3</sup> e houver alto risco de sangramento.<sup>6</sup>

*Agentes inotrópicos:* dobutamina é o inotrópico de escolha quando o débito cardíaco está baixo e a PAM e a pressão de enchimento ventricular esquerdo estão adequadas. Pacientes sépticos que mantêm hipotensão após a ressuscitação volêmica podem apresentar débito cardíaco alto, baixo ou normal, sendo recomendada a associação de agente inotrópico-vasopressor se não for possível mensurá-lo. Não está recomendado o aumento do índice cardíaco para níveis supranormais predeterminados.<sup>6</sup>

*Abordagens adicionais:* corticoterapia é preconizada somente no choque séptico em que a PAM é identificada como pouco responsiva à ressuscitação volêmica e aos vasopressores, não devendo ser aplicada na sepse sem choque.<sup>6</sup> Ventilação mecânica deve ser instituída em pacientes com lesão pulmonar aguda ou com síndrome da angústia respiratória aguda para evitar complicações da septicemia.<sup>6</sup> Em pacientes críticos e sob VM a sedação pode reduzir a duração da ventilação e o tempo de internação em CTI e nos hospitais. Os bloqueadores neuromusculares devem ser evitados nos pacientes sépticos devido

ao risco do bloqueio prolongado mesmo após a sua descontinuação.<sup>6</sup> Insulinoterapia IV deve ser administrada em pacientes com sepse grave e hiperglicemia para manter a glicemia inferior a 150 mg/dL. É necessário administrar fonte de glicose e que a glicemia seja monitorada a cada 1-2 horas, até que seus níveis adequados sejam atingidos, e a cada quatro horas.<sup>6</sup>

## REFERÊNCIAS

1. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, *et al.* Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Chest. 1992 June; 101(6):1644-55.
2. Salles MJC, Sprovieri SRS, Bedrikow R, *et al.* Síndrome da resposta inflamatória sistêmica/sepse: resumo e estudo da terminologia e fisiopatologia. Rev Assoc Med Bras. 1999; 45(1):86-92.
3. Henkin CS, Coelho JC, Paganella MC, Siqueira RM, Dias FS. Sepse: uma visão atual. Scientia Med. 2009; 19(3):135-45.
4. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, *et al.* Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med. 2001 Nov 8; 345(19):1368-77.
5. Mikkelsen ME, Miltiades AN, Gaieski DF, *et al.* Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. Crit Care Med. 2009 May; 37(5):1670-7.
6. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, *et al.* Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. Crit Care Med. 2008; 36:296-327.
7. Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP, *et al.* Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. Crit Care Med. 2004 Aug; 32(8):637-42.
8. Trzeciak S, McCoy JV, Phillip DR, *et al.* Early increases in microcirculatory perfusion during protocol-directed resuscitation are associated with reduced multi-organ failure at 24 hours in patients with sepsis. Intensive Care Med. 2008 Dec; 34(12):2210-7.
9. Kumar A, Ellis P, Arabi Y, *et al.* Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. Chest. 2009; 136(5):1237-48.
10. Kumar A, Roberts D, Wood KE, *et al.* Duration of hypotension prior to initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. Crit Care Med. 2006; 34(6):1589-96.