



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2010/2011

André Filipe dos Santos Silva

Alterações hemodinâmicas na sépsis:
diagnóstico, monitorização e tratamento

Hemodynamic changes in sepsis: diagnosis,
monitoring and treatment

Maio, 2011

FMUP



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

André Filipe dos Santos Silva

Alterações hemodinâmicas na sépsis:
diagnóstico, monitorização e tratamento

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Doenças Infecciosas

Trabalho efectuado sob a Orientação de:

Prof. Doutor António Carlos Megre Eugénio Sarmiento

Maio, 2011

FMUP

Unidade Curricular "Dissertação/Monografia/Relatório de Estágio Profissionalizante"

Eu, André Filipe dos Santos Silva, abaixo assinado, nº mecanográfico 050801148, estudante do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter actuado com absoluta integridade na elaboração deste projecto de opção.

Neste sentido, confirmo que **NÃO** incorri em plágio (acto pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 12/4/2011

Assinatura: André Silva

Unidade Curricular "Dissertação/Monografia/Relatório de Estágio Profissionalizante"

Projecto de Opção do 6º ano – DECLARAÇÃO DE REPRODUÇÃO

Nome: André Filipe dos Santos Silva
Endereço electrónico: med05148@med.up.pt Telefone ou Telemóvel: 916271966
Número do Bilhete de Identidade: 13190900

~~Título de Dissertação/Monografia/Relatório de Estágio Profissionalizante~~ (cortar o que não interessa):

Alterações hemodinâmicas na sepsis: diagnóstico, monitorização e tratamento

Orientador:

Prof. Doutor António Carlos Miguel Eugênio Sarmento

Ano de conclusão: 2011

Designação da área do projecto:

Doenças Infecciosas

É autorizada a reprodução integral desta Dissertação/Monografia/Relatório de Estágio Profissionalizante (cortar o que não interessar) para efeitos de investigação e de divulgação pedagógica, em programas e projectos coordenados pela FMUP.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 12/4/2011

Assinatura: 

Agradecimentos

Ao Prof. Doutor António Sarmiento, orientador desta monografia, agradeço o apoio concedido, a partilha do saber e as valiosas contribuições e sugestões para o trabalho.

À Dra. Elizabeth Loureiro, minha madrinha de curso, por me fazer ver os caminhos a seguir, por me ajudar a ultrapassar-me e a aceitar-me.

À Ana Lia, aos meus amigos, família e todos os conhecidos que se cruzaram comigo por, por boa ou má influência, ajudarem a ser o que eu sou.

Índice

Lista de abreviaturas e siglas.....	7
Resumo/Abstract.....	8
Introdução.....	10
Fontes de Informação	12
Alterações hemodinâmicas na sépsis.....	13
Diagnóstico.....	15
Tratamento.....	17
Monitorização.....	21
Bibliografia.....	25
Tabelas e figuras.....	28

Lista de abreviaturas e siglas

SIRS – Síndrome de resposta inflamatória sistémica

PaCO₂ – Pressão parcial arterial de CO₂

UCI – Unidades de cuidados intensivos

LPS – Lipopolissacarídeo

LBP – Proteína ligando do lipopolissacarídeo (*lipopolisacharide-binding protein*)

CID – Coagulopatia intravascular disseminada

NO – Óxido nítrico

SU – Serviço de Urgência

EGDT – Terapêutica precoce dirigida (*early goal-directed therapy*)

PAM – Pressão arterial média

PVC – Pressão venosa central

SvO₂ – Saturação venosa mista em oxigénio

PAOP – Pressão de oclusão da artéria pulmonar

SaO₂ – Saturação arterial em oxigénio

VCS – Veia cava superior

ECG - Electrocardiograma

BNP – Peptídeo natriurético tipo-B

Resumo

Objectivos: Realizar uma revisão sobre os principais critérios de diagnóstico, orientações terapêuticas e parâmetros importantes a monitorizar das alterações hemodinâmicas verificadas na sépsis e choque séptico.

Fontes de Informação: artigos científicos disponíveis na base de dados PubMed.

Resultados: A incidência da sépsis é de 0,5 a 1,5 casos por milhar de habitantes, sendo responsável por cerca de 150 000 mortes todos os anos na Europa e 200 000 nos EUA. A hipoperfusão secundária a vasodilatação, perda de volume intravascular e falência cardíaca levam a colapso cardiovascular. Estas alterações hemodinâmicas são responsáveis pela elevada mortalidade da sépsis. É, então, de grande importância a compreensão destas alterações para que possam ser identificadas atempadamente e para que se possa instituir um tratamento optimizado e manter os parâmetros vitais monitorizados. Este artigo é uma revisão dos principais elementos diagnósticos de sépsis, das indicações terapêuticas e dos parâmetros a monitorizar nos pacientes com sépsis.

Conclusões: Apesar da criação de orientações terapêuticas com o objectivo de optimizar o tratamento da sépsis, esta continua a ter uma mortalidade elevada.

Palavras-chave

Sépsis; hemodinâmica; diagnóstico; monitorização; tratamento

Abstract

Objective: To review de main diagnostic criteria, therapeutic guidelines and parameters that are important to monitor of the hemodynamic changes in sepsis and septic shock.

Information sources: scientific articles available in the PubMed database.

Results: The incidence of sepsis is 0,5 to 1,5 case per thousand inhabitants, being responsible for about 150 000 deaths, every year, in Europe and 200 000 in the USA.

Hypoperfusion secondary to vasodilation, loss of intravascular volume and cardiac failure lead to cardiovascular collapse. These hemodynamic changes are responsible for the high mortality of sepsis. It is, therefore, very important to comprehend these changes so they can be timely identified and proper treatment and monitoring can be instituted. This article is a review of the main diagnostic elements of sepsis and of the main therapeutic indications and monitoring parameters in septic patients.

Conclusion: Despite the creation of therapeutic guidelines that aim to optimize its treatment, sepsis still has a high mortality ratio.

Keywords

Sepsis; hemodynamics; diagnosis; monitoring; treatment

Introdução

Em 1991, o American College of Chest Physicians e a Society of Critical Care Medicine juntaram-se para debater e chegar a um consenso quanto à definição de um termo criado e usado no vocabulário médico desde tempos remotos[1] mas que não tinha ainda uma definição estrita e consensual. Esse termo era "sépsis". Nesse Consenso, publicado em 1992, foram criados e/ou definidos quatro conceitos que, desde então, se viriam a tornar basilares na Medicina Intensiva e na Infecçologia[2].

O termo mais lato, e que abrange os outros três, é o de Síndrome de Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS). O SIRS ficou definido pela presença de pelo menos dois dos seguintes quatro achados clínicos e laboratoriais:

- Temperatura superior a 38,3 °C ou inferior a 36 °C;
- Frequência cardíaca superior a 90 bpm;
- Frequência respiratória superior a 20 cpm ou PaCO₂ inferior a 32 mmHg;
- Leucocitose (mais de 12000/mm³ células brancas) ou leucopenia (menos de 4000/mm³).

Estes achados podem ser provocados por infecção, trauma, choque térmico ou processos inflamatórios auto-imunes. Esta definição, apesar de ter recebido críticas por ser demasiado sensível e muito pouco específica, incluindo quase todas as situações de infecção ou resposta inflamatória merecedora de cuidados hospitalares, provou ser, ainda hoje, a mais útil tanto para clínicos como para investigadores[3, 4].

O termo "sépsis" ficou então definido como o SIRS de causa infecciosa.

Mais dois termos foram criados nesse Consenso de 1992. O de "sépsis grave" consiste em disfunção orgânica, hipotensão ou hipoperfusão provocados pelo quadro séptico. "Choque séptico" existe quando, num quadro de falência circulatória, essa hipotensão ou hipoperfusão não responde à fluidoterapia que seria, supostamente, necessária e suficiente para repor a volemia ao paciente afectado.

A necessidade de estudar e compreender a sépsis torna-se mais relevante se atentarmos no seu impacto em termos de saúde pública. A sua incidência na

população geral situa-se entre 0,5 e 1,5 casos por milhar de habitante[5], sendo mais frequente no ambiente hospitalar, particularmente nas Unidades de Cuidados Intensivos (UCI). Cerca de 150 000 pessoas morrem de sépsis, por ano, na Europa, e 200 000 nos Estados Unidos da América[6]. Seis a 14% dos doentes internados nas UCI têm como motivo de admissão a sépsis, podendo esse número chegar aos 24% em Portugal[7]. Com uma mortalidade a variar entre 20% e 60%, consoante o estrato etário e as séries[5, 7], a sépsis é a principal causa de morte nas UCI não-coronárias[3].

Na sépsis e no choque séptico, observa-se uma multitude de sinais e sintomas que têm por base alterações e disfunções que começam a nível molecular, celular, tecidual e orgânico. Este trabalho centra-se nas consequências destas alterações sobre o sistema cardiovascular e sua interferência com a hemodinâmica. A profunda hipotensão, com conseqüente hipoperfusão tecidual, e o colapso cardiovascular que se verificam nos quadros de choque séptico levam à morte, se não forem prontamente revertidos.

Como tal, o presente artigo apresenta uma revisão da literatura sobre os conhecimentos mais importantes e possíveis de aplicar no dia-a-dia do clínico sobre as alterações hemodinâmicas da sépsis, fazendo um pequeno resumo da sua patogenia e focando-se nas indicações diagnósticas e de tratamento mais importantes e nos parâmetros hemodinâmicos que são fulcrais avaliar à cabeceira do doente.

Fontes de informação

Artigos científicos disponíveis na base de dados PubMed. Na pesquisa inicial foram empregues as palavras-chave “sepsis”, “hemodynamics”, “diagnosis”, “monitoring” e “treatment”. Após uma colheita inicial de artigos sobre o tema, vários aspectos foram aprofundados pesquisando artigos de interesse citados nos que haviam sido consultados inicialmente ou por pesquisa directa de outros artigos visando esses aspectos na base de dados.

As referências foram geridas utilizando o EndNote® X4 © 2010 Thomson Reuters.

Alterações hemodinâmicas na sépsis

Não é objectivo deste artigo explicar minuciosamente os aspectos e alterações fisiológicas observadas na sépsis. Mas será sempre necessário fazer uma breve revisão dos principais aspectos da resposta hemodinâmica do organismo.

O primeiro acontecimento dá-se quando os antigénios ou outros produtos microbianos entram na corrente sanguínea. Isto acontece quando a infecção local ultrapassa um determinado limite de contenção. O ponto de partida mais frequente da sépsis grave é o aparelho respiratório (20,6%), sobretudo o inferior, seguido das infecções intra-abdominais (20,1%), e infecções do aparelho urinário (19,8%)[8, 9]. O lipopolissacarídeo (LPS) das bactérias Gram-negativo, o ácido lipoteicóico e o peptidoglicano das bactérias Gram-positivo, ou o ergosterol de alguns fungos são os exemplos mais comuns de antigénios microbianos que despertam a resposta inata. É importante referir que a resposta e a série de eventos diferem consoante o antigénio específico em causa. Esses antigénios, ultrapassando um determinado limite, são então reconhecidos por receptores membranares das células do sistema reticuloendotelial, monócitos e macrófagos; o receptor da manose tipo-1 reconhece componentes da parede celular de algumas bactérias e fungos, o CD-14 reconhece a proteína ligando do LPS, a LBP, e a super-família dos receptores *Toll-like* reconhece uma grande variedade dos mesmos e outros antigénios[10].

Ao serem activadas, estas células vão libertar importantes factores quimiotáticos e de activação de outras células mais eficientes e especializadas do sistema imune, provocando também, indirectamente, as alterações endoteliais e vasculares que levam, eventualmente, ao colapso circulatório. O factor de necrose tumoral α , a interleucina- 1β , a interleucina-6 e a interleucina-12 são os mais importantes[10, 11]. Uma pequena nota sobre as proteínas de choque térmico, nomeadamente a Hsp70, que tem a sua expressão aumentada face a endotoxemias e que, ao contrário das outras proteínas, tem acção anti-inflamatória e estabilizadora da função vascular[12].

Um importante passo é a activação do endotélio, na qual as quimiocinas são reconhecidas por receptores nas membranas e no citoplasma das células endoteliais. Estas respondem sofrendo alterações estruturais e bioquímicas, produzindo também substâncias quimiotáticas e os derivados do ácido araquidónico, fulcrais na cascata da inflamação e que, sendo umas pró- e outras anti-trombóticas, estão na base da coagulopatia intravascular disseminada (CID) da sépsis. A selectina-E, a ICAM-1 e a VCAM-1 são moléculas de adesão do endotélio que se destinam a ligar neutrófilos, monócitos e células T, respectivamente. Da acção destas células sobre o endotélio resulta um aumento da permeabilidade vascular, de forma a permitir a passagem de células e substâncias do compartimento intravascular para o interstício. É verdade que isto também facilita a disseminação microbiana, facilitando a formação de abscessos ou infecções metastáticas[11].

O aumento da produção de óxido nítrico (NO), por incremento da síntese de NO sintase, em resposta do endotélio às citocinas inflamatórias com consequente dilatação capilar e aumento da permeabilidade vascular, é a principal razão da perda de resistência vascular sistémica, do descontrolo da pressão arterial e da perda de volume intravascular. A vasodilatação e a perda de volume intravascular resultam em hipotensão marcada, hipoperfusão tecidular e lesão orgânica. Essa lesão orgânica também se faz sentir no miocárdio, onde o aporte diminuído de oxigénio, o NO, as espécies reactivas de oxigénio, derivadas da síntese de NO e da acção das células inflamatórias a nível sistémico, e outros factores circulantes depressores do miocárdio (como as citocinas) levam a disfunção mitocondrial nos cardiomiócitos, com diminuição da contractilidade e dilatação das câmaras cardíacas[13, 14]. Esta cardiomiopatia agrava ainda mais a hipotensão, levando a colapso cardiovascular e morte por choque cardiogénico ou distributivo[15].

Diagnóstico

Como já foi referido previamente neste artigo, os primeiros critérios de diagnóstico da sépsis assentam nos 4 critérios de diagnóstico do SIRS, ao qual se junta um quinto, obrigatório: a causa do quadro clínico ser definitiva ou presumidamente infecciosa. Desses critérios – temperatura corporal superior a 38,3 °C ou inferior a 36 °C, frequência cardíaca superior a 90 bpm, frequência respiratória superior a 20 cpm ou PaCO₂ inferior a 32 mmHg e leucocitose (>12 000/mm³) ou leucopenia (<4000/mm³) – pelo menos dois tinham que estar presentes no momento do diagnóstico[2].

No entanto, quando decorreu uma nova conferência internacional composta por especialistas americanos e europeus, 10 anos depois da primeira conferência de consenso, constataram que os critérios, embora úteis e correctos, eram demasiado sensíveis e abrangentes, mas tinham pouco valor prognóstico[16].

Sendo assim, a International Sepsis Definition Conference[3] apontou uma série mais vasta de elementos de diagnóstico. Não requerendo qualquer tipo de abordagem tipo “check-list”, estes elementos servem para orientar os clínicos no diagnóstico da sépsis, podendo ser importantes para avaliação do prognóstico (ver Tabela 1).

A inclusão de parâmetros hemodinâmicos na avaliação da sépsis não tinha ocorrido na conferência de 1992.

Tendo em conta o impacto que as alterações hemodinâmicas induzidas pela sépsis têm no prognóstico da doença, a sua inclusão como critério de avaliação aumenta o alerta dos clínicos para a gravidade do quadro, possibilita uma forma de melhor monitorizar e acompanhar o doente[17, 18] e levou à instituição de terapêutica destas alterações, algo que veio melhorar substancialmente a sua sobrevivência[8, 19].

O primeiro critério apontado é o de hipotensão arterial, definida como pressão sistólica inferior a 90 mmHg ou pressão arterial média inferior a 70 mmHg ou uma descida na pressão sistólica habitual superior a 40 mmHg. A vasodilatação, a perda de volume intravascular e a depressão da função cardíaca verificadas na sépsis explicam a hipotensão. No entanto, devido à acção de mecanismos de compensação

simpáticos, pode não ser documentada hipotensão numa fase inicial e haver já sofrimento orgânico por hipoperfusão[17]. Os sinais de hipoperfusão orgânica, juntamente com a saturação venosa mista, são importantes na avaliação do doente séptico.

A ocorrência de sofrimento orgânico pode muitas vezes ser um sinal precoce de sépsis, e pode ser detectada por estes elementos[20]. A hipoperfusão causa hipoxemia arterial, oligúria, aumento de creatinina e hiperlactacidemia porque os diferentes órgãos já não respondem dentro de parâmetros fisiológicos e normais à agressão imposta pela infecção e alterações hemodinâmicas subsequentes. Estes parâmetros devem merecer atenção redobrada, sendo cuidadosamente monitorizados na sépsis.

A hipoxemia arterial, reconhecida por uma fracção PaO_2/FiO_2 inferior a 300, é de reconhecida importância não só na sépsis como em muitas outras situações e faz parte dos parâmetros habitualmente avaliados numa UCI. A oligúria aguda, juntamente com um aumento na creatininemia, pode traduzir insuficiência renal aguda, sendo fácil de monitorizar à cabeceira. A lactacidemia é um parâmetro fácil de obter, sendo importante, não só na avaliação inicial da gravidade do quadro, como na resposta à terapêutica.

É importante enfatizar que nenhuma destas ocorrências é específica de sépsis e nem todas estão obrigatoriamente presentes. Elas devem ser observadas e interpretadas em conjunto. Umas são mais habituais do que outras e mesmo mais indicativas de presença de doença ou não, mas todas têm a sua importância e deverá ser na avaliação de todo este espectro que as decisões clínicas deverão ser tomadas[3].

Tem havido uma tentativa de incluir mais aspectos laboratoriais na definição e, especialmente, no diagnóstico de sépsis e SIRS, numa tentativa de tornar a sua detecção mais objectiva e específica. Algo que muitos investigadores têm procurado encontrar é um bom marcador celular ou tecidual, que possa ser detectado fácil e

atempadamente e que possa oferecer, com elevada sensibilidade e especificidade o diagnóstico de sépsis. Tentativas têm sido feitas[11, 21], mas, pelo menos no que toca a marcadores hemodinâmicos dessa natureza, tal não existe[22].

Tratamento

Em 2004, especialistas de vários países, pertencentes a 11 organizações de saúde diferentes, juntaram-se para analisar o conhecimento existente e adquirido sobre tratamento de sépsis e criou as primeiras e mais completas orientações terapêuticas[23]. Quatro anos mais tarde, o mesmo grupo juntou-se para, à luz da grande quantidade de conhecimento que entretanto surgiu, fruto da avaliação e investigação baseada nas primeiras orientações, rever as suas indicações e actualizá-las. Assim, as orientações da *Surviving Sepsis Campaign* de 2008[8] tornaram-se uma ajuda para o tratamento médico da sépsis e choque séptico, sendo a base das indicações terapêuticas apontadas neste artigo.

O primeiro ponto focado por essas orientações é a importância de uma terapêutica precoce, que possa ser iniciada logo no Serviço de Urgência (SU), a ser instituída mal o clínico se aperceba ou suspeite que o doente que se lhe apresenta está séptico. Essa terapêutica precoce dirigida[24] – *Early goal-directed therapy* (EGDT) – tornou-se pedra basilar no tratamento da sépsis, permitindo diminuir drasticamente a mortalidade e morbidade da sépsis[9, 25], e embora não seja do âmbito deste artigo explorá-la, os parâmetros a que ela se dirige são da maior importância – pressão arterial média (PAM), pressão venosa central (PVC) e saturação venosa mista em oxigénio (SvO₂) – sendo os métodos utilizados, no fundo, os mesmos do tratamento em UCI.

No entanto, o ponto mais importante das orientações é a enumeração das recomendações e sugestões para o tratamento da sépsis. Os pontos relativos à administração de corticosteróides e critérios de escolha de vasopressores foram alterados relativamente ao consenso de 2004. Os restantes sofreram algumas alterações, mas a sua menção merece destaque (ver Tabela 2).

1. Fluidoterapia

O principal objectivo da fluidoterapia é aumentar a pré-carga e melhorar o volume intravascular e preenchimento capilar[26, 27]. Recomenda-se a fluidoterapia inicial com colóides ou cristalóides. O conhecimento actual aponta para uma eficácia igual entre colóides e cristalóides na sépsis[28, 29]. O volume de distribuição é muito maior para cristalóides do que para colóides, pelo que os primeiros requerem maior dose para atingirem a mesma finalidade de melhorar a PAM. Dever-se-á iniciar o tratamento da hipotensão com uma dose 1000 mL de cristalóides ou 300-500 mL de colóides ao longo de 30 minutos. Caso haja sinais de hipoperfusão, a administração deverá ser mais rápida. Um ponto contra o uso dos cristalóides é o seu maior risco de edema. São, no entanto, mais baratos.

O valor alvo de PVC deverá ser acima dos 8 mmHg (acima dos 12 mmHg caso o doente se encontre a receber ventilação mecânica). Se se verificar um aumento rápido e significativo da PVC sem concomitante subida de tensão arterial ou outro sinal de melhoria hemodinâmica, a velocidade de administração de fluidos deve ser reduzida e deve iniciar-se a administração de aminas simpaticomiméticas com efeito α - e β -adrenérgico. É, pois, de extrema importância a constante monitorização do paciente. Tem havido muita controvérsia sobre a fiabilidade da medição da PVC e da pressão de oclusão da artéria pulmonar (PAOP) para avaliar o aumento da pré-carga[30] e mesmo se esta é um bom indicador de melhoria hemodinâmica[31]. É sabido que o melhor indicador das pressões de preenchimento cardíaco é a pressão telediastólica. Mas a dificuldade na sua medição impossibilita o seu uso à cabeceira do doente. A natureza e gravidade da sépsis requerem um método simples e contínuo de monitorização, ainda que menos fiável[27].

Pode ser necessário continuar com um ritmo alto de administração de fluidos durante as primeiras 24 horas de tratamento. Nas primeiras 6 horas, caso os *end-points* não tenham sido atingidos com infusão de fluidos, deve ser iniciada

transfusão de glóbulos vermelhos com o objectivo de manter o hematócrito acima de 30%[8].

2. Terapêutica vasopressora

A terapêutica com vasopressores destina-se a manter uma pressão de perfusão adequada, mesmo se a hipovolemia não tiver sido ainda resolvida. Abaixo de uma certa PAM, a auto-regulação dos leitos vasculares perde-se e a perfusão fica dependente apenas da pressão. Sendo assim, o principal alvo da terapêutica vasopressora é a PAM, com um *end-point* de 65 mmHg. Idealmente, esta deverá ser feita após o início da fluidoterapia, mas muitas vezes o uso concomitante das duas é necessário[8].

A recomendação actual é a de se utilizar noradrenalina ou dopamina como catecolaminas de primeira escolha para corrigir a hipotensão no choque séptico (administradas via cateter central)[8]. A dopamina tem sido usada em baixas doses como protector renal, mas nenhuma evidência aponta para que seja vantajosa. A fenilefrina, a adrenalina e a vasopressina devem ser usadas como fármacos de recurso, devendo dar-se prioridade à noradrenalina. Em termos de eficácia para melhorar a pressão arterial, não existem diferenças evidentes entre noradrenalina, dopamina e adrenalina, mas esta última tem um maior efeito taquicardizante e constritor da vasculatura esplâncnica, podendo agravar a hipoperfusão de órgãos vitais, pelo que se deve deixar para segunda linha. A dopamina aumenta o débito cardíaco e a PAM por aumentar o volume de ejeção, podendo ser melhor para doentes com função sistólica comprometida, e com frequência cardíaca baixa, podendo ser mais arritmogénica[32]. A noradrenalina aumenta a PAM principalmente por vasoconstrição sistémica sem grande acção cronotrópica[17, 33].

Sharshar et al.[34] verificaram que os valores circulantes de vasopressina, após uma subida nas primeiras horas em que se desenvolve o choque séptico, baixam

para valores dentro dos normais, ao contrário do que seria de esperar, entre as 24 e as 48 horas. A isso chamaram “deficiência relativa de vasopressina”. Embora se desconheça o verdadeiro significado fisiológico e a sua razão, a administração de baixas doses de vasopressina e análogos poderá ser eficaz e trazer alguns benefícios em situações refractárias aos outros vasopressores[35, 36].

Todos os fármacos vasoactivos têm efeitos secundários potencialmente prejudiciais, como arritmias e aumento do consumo de oxigénio por parte do miocárdio, devendo portanto ser administrados com cuidado. Quando os objectivos terapêuticos tiverem sido atingidos, o clínico deve, após um período que sirva para consolidar os efeitos da terapêutica, ir reduzindo a infusão dos vasopressores até estes não serem mais necessários[37].

3. Terapêutica inotrópica

O principal fármaco utilizado em situações de choque séptico é a noradrenalina. No entanto, no tratamento da disfunção miocárdica, recomenda-se o uso de dobutamina, que poderá ser usado juntamente com a noradrenalina. A dobutamina é um agonista β_1 puro[37]. Quando as pressões de enchimento cardíaco, PVC e PAOP se elevam sem se acompanharem por melhoria no débito cardíaco, apesar da PAM se encontrar estabilizada, a dobutamina poderá ser eficaz na melhoria da perfusão orgânica[8]. Apesar de isto não ter sido ainda demonstrado, ela é certamente eficaz na melhoria da função cardíaca *per se*.

4. Corticoterapia

Ao fim de tantos anos, o uso de corticosteróides ainda é controverso na prática clínica e a sépsis é uma situação que não foge a esta regra. Aquilo que se pensa é que o seu uso em baixas doses (nunca acima dos 300 mg por dia) poderá ser benéfico em adultos – e somente neste estrato etário – cuja tensão arterial não responda nem à fluidoterapia nem ao uso de aminas vasoactivas[8]. Dos fármacos

conhecidos, o preferido para este efeito será a hidrocortisona. Poder-se-á adicionar fludrocortisona à hidrocortisona[38]. Quanto ao uso de corticosteróides na sépsis, há resultados contraditórios nos ensaios clínicos randomizados multicêntricos efectuados: Annane et al demonstraram, em 2002, haver melhoria na sobrevida dos pacientes que recebiam corticoterapia em adição à terapêutica base[38]; o estudo CORTICUS não revelou melhorias estatisticamente significativas na sobrevida, apesar de ter mostrado uma recuperação mais rápida do estado de choque no grupo que recebeu corticosteróides[39]. Convém recordar os efeitos dos corticosteróides na depressão da resposta imune e no desenvolvimento de hiperglicemia e miopatia.

Para além destas recomendações já estabelecidas, novas descobertas, ainda no foro do trabalho laboratorial, dão algumas boas indicações para o futuro tratamento da sépsis e choque séptico. Talvez a mais relevante seja a de que o tratamento com alanil-glutamina melhora a resposta vascular tanto à infecção como à terapêutica[40]. Isto deve-se ao facto de a alanil-glutamina induzir a expressão de Hsp70, uma proteína já referida pelas suas propriedades anti-inflamatórias, anti-endotoxémicas e de estabilização da função vascular.

Dois estudos demonstraram melhoria na sobrevida dos doentes a quem era administrado a estratégia definida por Rivers et al.[24] (EGDT, fluidoterapia, vasopressores, inotrópicos) relativamente aos doentes que receberam o tratamento clássico[41-43]. Isto só vem demonstrar a importância de seguir as recomendações de um tratamento estandardizado e fruto da evidência recolhida ao longo de anos de investigação.

Monitorização

Devido à natureza das alterações hemodinâmicas, à possibilidade de as detectar e à velocidade com que instalam, importa que os métodos de avaliação da

resposta cardiovascular do doente ao tratamento sejam de fácil interpretação e estejam acessíveis imediatamente ao médico. Desta forma, os principais parâmetros cardiovasculares e hemodinâmicos que são avaliados para monitorizar o doente são a actividade eléctrica cardíaca, a saturação arterial em oxigénio (SaO_2), a PVC, a PAM, o débito urinário, a saturação venosa mista em oxigénio ($ScvO_2$) na artéria pulmonar e o lactato sérico, informativo das condições de perfusão do doente[8, 24, 42, 44]. Os valores considerados pontos-chave para cada um são, respectivamente:

- $SaO_2 \geq 90\%$
- $PAM \geq 65$ mmHg
- PVC 8 - 12 mmHg
- Débito urinário $\geq 0,5$ mL/kg/hora
- $ScvO_2 \geq 70\%$
- Lactato sérico < 4 mmol/L

A SaO_2 , medida através de oxímetro de pulso, deverá estar acima de 92% em grávidas e crianças pequenas. Embora para valores acima de 65 mmHg, a irrigação esplâncnica não seja dependente da pressão de perfusão, pacientes previamente hipertensos poderão beneficiar de uma outra avaliação de eficácia de perfusão, incluindo um *end-point* superior. Importa referir que a PVC deve situar-se entre os 12 e os 15 mmHg caso o paciente em causa esteja em ventilação mecânica ou tenha *compliance* ventricular diminuída[45]. Uma alternativa à medição da $ScvO_2$ na artéria pulmonar é a sua medição na veia cava superior (VCS). A $ScvO_2$, fisiologicamente, é 2-3% mais alta na VCS mas, nos doentes sépticos, é cerca de 5% mais alta[46]. O lactato é um indicador muito importante de prognóstico e de resposta à terapêutica.

Apesar das limitações actuais, um bom método de avaliação da eficácia da fluidoterapia são a PVC e a PAM[8]. No entanto, outros autores afirmam que os melhores indicadores de enchimento cardíaco e preenchimento vascular são o conjunto da PAM, do débito cardíaco e do débito urinário[37, 44]. Curiosamente, um

questionário levado a cabo no Canadá[47] revelou que apenas uma minoria dos clínicos recorriam à PVC para monitorizar os doentes sépticos, preferindo os outros parâmetros. A verdade é que, se todos os parâmetros atrás apontados forem avaliados em conjunto, o clínico ficará com uma boa ideia da condição do doente. Segundo Varpula et al., os melhores preditores da condição do doente ao fim das primeiras 6 horas são a combinação da MAP com lactato sérico, e os melhores preditores ao fim de 48 horas são a MAP, a CVP e a SvO₂. Charron et al. alertam para a possibilidade de doentes com volume respiratório corrente diminuído, o que é frequente em doentes sépticos, poderem ter os parâmetros hemodinâmicos controlados apesar de, em termos absolutos, estarem abaixo dos valores de referência. Isto deve-se ao facto de, com menos volume corrente há menor variação nas pressões intra-torácicas, havendo menor variação nas pressões cardíacas[48].

McArthur aponta a pressão na aurícula direita e a pressão de oclusão da artéria pulmonar (PAOP) como meios pouco fiáveis de monitorizar o doente séptico[49], baseando-se em vários ensaios randomizados e meta-análises que demonstram a falta de eficácia dos cateteres da artéria pulmonar (e suas medições) em predizer e alterar o prognóstico dos doentes sépticos. As medições da PAM, da PVC e da ScvO₂ devem ser efectuados através de um cateter central[8].

A monitorização da função cardíaca também é de grande importância, tendo em conta que a lesão cardíaca directa também contribui para o quadro clínico da sépsis. Os meios normalmente utilizados são, além da tensão arterial, o electrocardiograma (ECG) e a medição do peptídeo natriurético tipo-B (BNP), um dos peptídeos libertados pelos cardiomiócitos em resposta à dilatação ventricular. No ECG, as alterações habituais nos quadros de sépsis são o alargamento e diminuição da amplitude do QRS. Alguns doentes desenvolvem bloqueio de ramo. Estas alterações revertem com a melhoria do quadro clínico[50, 51]. Não foi ainda verificado o seu valor preditivo em termos de avaliação prognóstica. A medição do BNP, um dos peptídeos libertados pelos cardiomiócitos em resposta à dilatação ventricular, tem-se provado uma ajuda

importante no prognóstico e estratificação do risco de morte nos doentes em choque séptico[52]. Valores superiores a 100pg/mL correlacionam-se fortemente com um aumento da mortalidade[53, 54].

Estudos recentes têm apontado a ecocardiografia como um método simples, barato e muito eficaz de não só monitorizar mas também predizer a resposta à fluidoterapia. Por exemplo, alterações no diâmetro das veias cavas, distensibilidade na inferior e colapsabilidade na superior, predizem a capacidade do coração em aumentar a sua pré-carga, o que acontece quando recebe infusão de fluidos[55, 56]; ou alterações no volume de ejeção do ventrículo esquerdo são preditores da capacidade deste corresponder ao aumento na pré-carga[57]. Numa revisão efectuada por autores franceses, o uso estandardizado e sistemático do ecógrafo à cabeceira do doente séptico é vivamente aconselhado[48].

Foram apresentados, neste artigo, as principais indicações na prática corrente de diagnóstico, tratamento e monitorização do doente séptico numa UCI, algumas considerações sobre algumas práticas, parâmetros ou valores que ainda são discutíveis, bem como pequenas sugestões, à luz do conhecimento actual, que podem melhorar a abordagem à sépsis e choque séptico. A mortalidade e morbilidade da sépsis continuam elevadas e não têm diminuído significativamente nos últimos tempos.

Bibliografia

1. Opal, S.M., *The evolution of the understanding of sepsis, infection, and the host response: a brief history*. Crit Care Clin, 2009. **25**(4): p. 637-63, vii.
2. *American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis*. Crit Care Med, 1992. **20**(6): p. 864-74.
3. Levy, M.M., et al., *2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference*. Crit Care Med, 2003. **31**(4): p. 1250-6.
4. Carlet, J., et al., *Sepsis: time to reconsider the concept*. Crit Care Med, 2008. **36**(3): p. 964-6.
5. Linde-Zwirble, W.T. and D.C. Angus, *Severe sepsis epidemiology: sampling, selection, and society*. Crit Care, 2004. **8**(4): p. 222-6.
6. Angus, D.C., et al., *Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care*. Crit Care Med, 2001. **29**(7): p. 1303-10.
7. Cardoso, T., et al., *Reducing mortality in severe sepsis with the implementation of a core 6-hour bundle: results from the Portuguese community-acquired sepsis study (SACiUCI study)*. Crit Care, 2010. **14**(3): p. R83.
8. Dellinger, R.P., et al., *Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008*. Crit Care Med, 2008. **36**(1): p. 296-327.
9. Nguyen, H.B. and D. Smith, *Sepsis in the 21st century: recent definitions and therapeutic advances*. Am J Emerg Med, 2007. **25**(5): p. 564-71.
10. Lopez-Bojorquez, L.N., A.Z. Dehesa, and G. Reyes-Teran, *Molecular mechanisms involved in the pathogenesis of septic shock*. Arch Med Res, 2004. **35**(6): p. 465-79.
11. Cinel, I. and S.M. Opal, *Molecular biology of inflammation and sepsis: a primer*. Crit Care Med, 2009. **37**(1): p. 291-304.
12. Lindquist, S. and E.A. Craig, *The heat-shock proteins*. Annu Rev Genet, 1988. **22**: p. 631-77.
13. Price, S., et al., *Myocardial dysfunction in sepsis: mechanisms and therapeutic implications*. Eur Heart J, 1999. **20**(10): p. 715-24.
14. Court, O., A. Kumar, and J.E. Parrillo, *Clinical review: Myocardial depression in sepsis and septic shock*. Crit Care, 2002. **6**(6): p. 500-8.
15. Parker, M.M., et al., *Serial cardiovascular variables in survivors and nonsurvivors of human septic shock: heart rate as an early predictor of prognosis*. Crit Care Med, 1987. **15**(10): p. 923-9.
16. Marshall, J.C., *SIRS and MODS: what is their relevance to the science and practice of intensive care?* Shock, 2000. **14**(6): p. 586-9.
17. LeDoux, D., et al., *Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock*. Crit Care Med, 2000. **28**(8): p. 2729-32.
18. Pinsky, M.R., et al., *Fluid and volume monitoring*. Int J Artif Organs, 2008. **31**(2): p. 111-26.
19. Póvoa, P. and A.H. Carneiro, *Adrenergic support in septic shock: a critical review*. Hosp Pract (Minneap), 2010. **38**(1): p. 62-73.
20. Marshall, J.C., et al., *Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome*. Crit Care Med, 1995. **23**(10): p. 1638-52.
21. Póvoa, P., *Biomarcadores no diagnóstico de Infecção e Sepsis*. Revista Portuguesa de Medicina Intensiva, 2010. **17**(1): p. 31-41.
22. Vincent, J.L., *Clinical sepsis and septic shock--definition, diagnosis and management principles*. Langenbecks Arch Surg, 2008. **393**(6): p. 817-24.

23. Dellinger, R.P., et al., *Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock*. Crit Care Med, 2004. **32**(3): p. 858-73.
24. Rivers, E., et al., *Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock*. N Engl J Med, 2001. **345**(19): p. 1368-77.
25. Nguyen, H.B., et al., *Severe sepsis and septic shock: review of the literature and emergency department management guidelines*. Ann Emerg Med, 2006. **48**(1): p. 28-54.
26. Hollenberg, S.M., et al., *Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients: 2004 update*. Crit Care Med, 2004. **32**(9): p. 1928-48.
27. Parker, M.M., *Goals for fluid resuscitation: a real challenge*. Crit Care Med, 2007. **35**(1): p. 295-6.
28. Finfer, S., et al., *A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit*. N Engl J Med, 2004. **350**(22): p. 2247-56.
29. Choi, P.T., et al., *Crystalloids vs. colloids in fluid resuscitation: a systematic review*. Crit Care Med, 1999. **27**(1): p. 200-10.
30. Kumar, A., et al., *Pulmonary artery occlusion pressure and central venous pressure fail to predict ventricular filling volume, cardiac performance, or the response to volume infusion in normal subjects*. Crit Care Med, 2004. **32**(3): p. 691-9.
31. Osman, D., et al., *Cardiac filling pressures are not appropriate to predict hemodynamic response to volume challenge*. Crit Care Med, 2007. **35**(1): p. 64-8.
32. Regnier, B., et al., *Haemodynamic effects of dopamine in septic shock*. Intensive Care Med, 1977. **3**(2): p. 47-53.
33. Martin, C., et al., *Effect of norepinephrine on the outcome of septic shock*. Crit Care Med, 2000. **28**(8): p. 2758-65.
34. Sharshar, T., et al., *Circulating vasopressin levels in septic shock*. Crit Care Med, 2003. **31**(6): p. 1752-8.
35. Dunser, M.W., et al., *Arginine vasopressin in advanced vasodilatory shock: a prospective, randomized, controlled study*. Circulation, 2003. **107**(18): p. 2313-9.
36. Dunser, M.W., et al., *Management of vasodilatory shock: defining the role of arginine vasopressin*. Drugs, 2003. **63**(3): p. 237-56.
37. Girbes, A.R., A. Beishuizen, and R.J. Strack van Schijndel, *Pharmacological treatment of sepsis*. Fundam Clin Pharmacol, 2008. **22**(4): p. 355-61.
38. Annane, D., et al., *Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock*. JAMA, 2002. **288**(7): p. 862-71.
39. Sprung, C.L., et al., *Hydrocortisone therapy for patients with septic shock*. N Engl J Med, 2008. **358**(2): p. 111-24.
40. Jing, L., Q. Wu, and F. Wang, *Glutamine induces heat-shock protein and protects against Escherichia coli lipopolysaccharide-induced vascular hyporeactivity in rats*. Crit Care, 2007. **11**(2): p. R34.
41. Micek, S.T., et al., *Before-after study of a standardized hospital order set for the management of septic shock*. Crit Care Med, 2006. **34**(11): p. 2707-13.
42. Nguyen, H.B., et al., *Implementation of a bundle of quality indicators for the early management of severe sepsis and septic shock is associated with decreased mortality*. Crit Care Med, 2007. **35**(4): p. 1105-12.
43. Gao, F., et al., *The impact of compliance with 6-hour and 24-hour sepsis bundles on hospital mortality in patients with severe sepsis: a prospective observational study*. Crit Care, 2005. **9**(6): p. R764-70.
44. Varpula, M., et al., *Hemodynamic variables related to outcome in septic shock*. Intensive Care Med, 2005. **31**(8): p. 1066-71.
45. Bendjelid, K. and J.A. Romand, *Fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: a review of indices used in intensive care*. Intensive Care Med, 2003. **29**(3): p. 352-60.

46. Blasco, V., et al., [*Venous oximetry: physiology and therapeutic implications*]. *Ann Fr Anesth Reanim*, 2008. **27**(1): p. 74-82.
47. McIntyre, L.A., et al., *A survey of Canadian intensivists' resuscitation practices in early septic shock*. *Crit Care*, 2007. **11**(4): p. R74.
48. Charron, C., et al., *Echocardiographic measurement of fluid responsiveness*. *Curr Opin Crit Care*, 2006. **12**(3): p. 249-54.
49. McArthur, C.J., *Cardiovascular monitoring in sepsis: why pulmonary artery catheters should not be used*. *Crit Care Resusc*, 2006. **8**(3): p. 256-9.
50. Rich, M.M., et al., *ECG changes during septic shock*. *Cardiology*, 2002. **97**(4): p. 187-96.
51. Madias, J.E. and R. Bazaz, *On the mechanism of the reduction in the ECG QRS amplitudes in patients with sepsis*. *Cardiology*, 2003. **99**(3): p. 166-8.
52. Kandil, E., et al., *B-type natriuretic peptide: a biomarker for the diagnosis and risk stratification of patients with septic shock*. *Arch Surg*, 2008. **143**(3): p. 242-6; discussion 246.
53. Post, F., et al., *B-type natriuretic peptide as a marker for sepsis-induced myocardial depression in intensive care patients*. *Crit Care Med*, 2008. **36**(11): p. 3030-7.
54. Chen, Y. and C. Li, *Prognostic significance of brain natriuretic peptide obtained in the ED in patients with SIRS or sepsis*. *Am J Emerg Med*, 2009. **27**(6): p. 701-6.
55. Feissel, M., et al., *The respiratory variation in inferior vena cava diameter as a guide to fluid therapy*. *Intensive Care Med*, 2004. **30**(9): p. 1834-7.
56. Vieillard-Baron, A., et al., *Superior vena caval collapsibility as a gauge of volume status in ventilated septic patients*. *Intensive Care Med*, 2004. **30**(9): p. 1734-9.
57. Feissel, M., et al., *Respiratory changes in aortic blood velocity as an indicator of fluid responsiveness in ventilated patients with septic shock*. *Chest*, 2001. **119**(3): p. 867-73.

Tabelas e figuras

Tabela 1.

Elementos de caracterização da sépsis[3]

Infecção (obrigatório)

Suspeita ou documentada

Parâmetros gerais

Febre (temperatura superior a 38,3 °C)

Hipotermia (temperatura inferior a 36 °C)

Frequência cardíaca superior a 90 bpm

Taquipneia (frequência respiratória superior a 20 cpm)

Alteração da consciência

Edema significativo ou balanço hídrico positivo (>20 ml/kg em 24 h)

Hiperglicemia sem diabetes

Parâmetros inflamatórios

Leucocitose (>12 000/mm³)

Leucopenia (<4000/mm³)

>10% de formas imaturas

Proteína C reactiva >2 DP acima do valor normal

Procalcitonina >2 DP acima do valor normal

Parâmetros hemodinâmicos

Hipotensão arterial

Saturação venosa de oxigénio mista < 70%

Índice cardíaco >3,5 l/min/m²

Sinais de disfunção orgânica

Hipoxemia arterial (PaO₂/FiO₂ <300)

Oligúria aguda (<0,5 ml/kg/h ou 45 ml/l em 2 horas)

Aumento da creatinina de pelo menos 0,5 mg/dl

Alterações da coagulação

Trombocitopenia (<100 000/mm³)

Hiperbilirrubinemia (bilirrubina total >4 mg/dL)

Parâmetros de perfusão orgânica

Hiperlactacidemia (>3 mmol/l)

Atraso ou diminuição no preenchimento capilar

Tabela 2.

Indicações gerais de suporte hemodinâmico[8]

Fluidoterapia

Usar cristalóides ou colóides

PVC alvo acima de 8 mmHg (acima de 12 mmHg se o doente estiver a receber ventilação mecânica)

Administrar 1000 ml de cristalóides ou 300-500 ml de colóides durante 30 minutos. Diminuir o ritmo de perfusão se as pressões de enchimento cardíaco aumentarem sem melhoria hemodinâmica concomitante.

Hematócrito

Transfundir glóbulos vermelhos para atingir um hematócrito $\geq 30\%$ (válido para as primeiras 6 horas)

Terapêutica vasopressora

Manter uma PAM acima de 65 mmHg

Administrar, por via central, noradrenalina ou dopamina como escolha inicial

A adrenalina será uma boa segunda escolha em casos de choque séptico que não responda à administração de noradrenalina ou dopamina. Não escolher adrenalina, fenilefrina ou vasopressina como fármaco inicial

Não usar doses baixas de dopamina para proteção renal

Terapêutica inotrópica

Usar dobutamina em pacientes com comprometimento cardíaco

Corticosteróides

Considerar hidrocortisona intravenosa em adultos cujo choque não responda à fluidoterapia e vasopressores

A dose de hidrocortisona a administrar deverá ser inferior a 300 mg por dia

Não usar corticosteróides na ausência de choque