



**UNIVERSIDADE FRANCISCANA
CURSO DE MEDICINA**

WILLIAM GUSTAVO JAROMICZ KENSY

**TRABALHO FINAL DE GRADUAÇÃO:
PROTOCOLO ASSISTENCIAL DE DIAGNÓSTICO E MANEJO DE SEPSE EM UM
HOSPITAL SECUNDÁRIO**

Professor Orientador: Thiago Teixeira Cavalheiro

SANTA MARIA

2020

PROTOCOLO ASSISTENCIAL DE DIAGNÓSTICO E MANEJO DE SEPSE EM UM HOSPITAL SECUNDÁRIO

Trabalho de conclusão de curso para obtenção de título de graduação em Medicina, apresentado na Universidade Franciscana – UFN.

Orientador: Thiago Teixeira Cavalheiro

RESUMO

A sepse é uma síndrome caracterizada por uma resposta exacerbada a uma infecção, o que causa dano a diferentes tecidos e sistemas do corpo, alcançando níveis de mortalidade de até 50%. Uma vez que os sinais e sintomas de sepse não são específicos e dada sua crescente prevalência em nosso meio devido a fatores que tornam a população mais suscetível a tal enfermidade, faz-se necessária a criação de um protocolo assistencial coeso e prático que auxilie a equipe médica não apenas no diagnóstico e manejo do paciente séptico, mas também na triagem daquele que possa vir a apresentar-se séptico se não tratado adequadamente. Neste trabalho é proposto um fluxograma para orientar o reconhecimento e manejo inicial do paciente com sepse, baseado em publicações científicas internacionais atualizadas e de referência sobre o tema, principalmente o *Sepse 3.0* publicado no JAMA em 2016 e as estratégias do *Campanha Sobrevivendo à Sepse* de 2018, além das recomendações adaptadas para a América Latina do Instituto Latino Americano da Sepse (ILAS).

Palavras chaves: sepse; choque séptico; protocolo; infecção; fluxograma.

ABSTRACT

Sepsis is a syndrome characterized as a exacerbated response to an infection, leading to damage in the different tissues and systems of the body, reaching mortality levels up to 50%. Once sepsis signs and symptoms are unnespecific and its prevalence has grown due to factors that make our population more susceptible to this entity, it is necessary to create a coesive and practical assistencial protocol that auxiliates the medical staff on the diagnosys and manegement of the septic paciente as well as the screening of those who may become septical if not treated properly. This academic work proposes a flowchart to guide recognition and inicial manegement of the septical patient, based on updated international cientific publishments which are references on the theme, speccially Sepsis 3.0, published on JAMA in 2016, and the strategies of the 2018 Surviving Sepsis Campain, as well as the adapted recomendations of the Instituto Latinoamericano de Sepse (ILAS)

Key-words: sepsis; septic chock; protocol; infection; flowchart.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Principais sinais, sintomas e alterações laboratoriais na sepse

Tabela 2. Antigos critérios de sepse

Tabela 3. Novos critérios de sepse

Tabela 4. Escore qSOFA

Tabela 5. Escore SOFA para descrever disfunção/falência de órgãos.

SUMÁRIO

| | |
|--|-----------|
| 1. INTRODUÇÃO..... | 1 |
| 1.1 CONCEITO DE SEPSE..... | 1 |
| 1.2 EPIDEMIOLOGIA..... | 1 |
| 2. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO..... | 2 |
| 3. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO..... | 2 |
| 4. CASOS ESPECIAIS..... | 3 |
| 5. DIAGNÓSTICO..... | 3 |
| 5.1 DIAGNÓSTICO E CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL (CID-10).... | 3 |
| 5.2 FISIOPATOLOGIA..... | 3 |
| 5.3 CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS..... | 4 |
| 6. TRATAMENTO..... | 10 |
| 6.1 CONDUTAS GERAIS..... | 11 |
| 6.2 CONDUTAS ESPECÍFICAS..... | 12 |
| 7. MONITORIZAÇÃO E ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO..... | 19 |
| 8. FLUXOGRAMA..... | 20 |
| 9. REFERENCIAL BIBLIOGRÁFICO..... | 21 |

1. INTRODUÇÃO

No atual cenário médico, frente ao gigantesco número de casos de sepse ou choque séptico e sua alta mortalidade, faz-se necessário um protocolo assistencial que guie a equipe médica, através de fluxograma atualizado e baseado em evidências, frente a um caso suspeito ou confirmado de sepse, visando diminuir as atuais altas taxas de mortalidade e, não obstante, reintroduzir o paciente à sociedade com a menor morbidade possível. O objetivo deste protocolo é propor a identificação de usuários de serviços de emergência com quadros suspeitos ou confirmados de sepse ou choque séptico e auxiliar a equipe quanto ao melhor manejo de cada caso.

1.1 CONCEITO DE SEPSE

Através do último consenso feito em 2016 pela *Society of Critical Care Medicine* (SCCM) e a *Society of Intensive Care Medicine* (ESICM), definiu-se sepse como a presença de disfunção orgânica – aumento de 2 pontos no escore *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA)- ameaçadora à vida secundária à resposta desregulada do hospedeiro a uma infecção - sendo “infecção” definida como a presença de um foco infeccioso, suspeito ou confirmado. Já o termo “choque séptico” foi redefinido como sendo a presença de sepse com a necessidade do uso de vasopressor para manter a pressão arterial média maior ou igual a 65mmHg, com valor de lactato maior ou igual a 2mmol/L após adequada ressuscitação volêmica (SINGER M, et al, 2016).

1.2 EPIDEMIOLOGIA

Um recente estudo utilizando dados do Global Burden of Diseases, Injuries and Risk Factors Study (GBD), embora tenha demonstrado queda na incidência (37% menor) e na mortalidade (52,8% menor) se comparados a estudos prévios de 1990-2017, estimou cerca de 48,9 milhões de casos de sepse por ano mundialmente, com aproximadamente 11 milhões de óbitos (RUDD K E, et al, 2020). Os valores médios gastos por paciente, por sua vez, chegam a US\$ 18,2 mil nos EUA, totalizando US\$24 bilhões em 2013 (PAOLI C J, et al, 2018). No que concerne o Brasil, por outro lado, são gastos cerca de US\$ 10 mil por caso, em 2007, estimando-se cerca de 420 mil casos por ano, apenas de pacientes que chegam à UTI, apresentando uma taxa de

mortalidade de até 50% (MACHADO, *et al*, 2017), dado com variabilidade conforme contexto clínico.

No que concerne ao grande número de casos de sepse, pode-se atribuir como causas principais a maior longevidade populacional, com conseqüente aumento da prevalência e controle de doenças crônicas e imunossupressoras, criando uma população mais suscetível a infecções, bem como critérios diagnósticos mais sensíveis que facilitam uma identificação precoce de pacientes com suspeita de sepse ou choque séptico, que outrora vinham a óbito sem um diagnóstico firmado. Vale ressaltar, ainda, que o conhecimento de médicos e da equipe de enfermagem sobre o tema mostra-se, por vezes, inadequado ou insuficiente, corroborando, pois, a necessidade de protocolos que instruem e auxiliem na identificação de pacientes passíveis de adquirir tal síndrome ou que já a apresentam. (ASSUNÇÃO M, *et al*, 2010; MELECH C S, *et al*, 2015).

2. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Para compor este estudo, serão utilizadas publicações internacionais de renome sobre sepse, que foram há pouco atualizadas: The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). – publicado no Journal of the American Medical Association (SINGER *et al.*, 2016) e as últimas diretrizes da Surviving Sepsis Campaign (SSC), publicadas no Intensive Critical Care (LEVY *et al.*, 2018).

Além disso, serão incluídos como referências de literatura artigos de revisão bibliográfica, com tempo de publicação não excedendo o limite de 13 anos. Para tal busca serão usados os descritores “sepse”, “septicemia”, “choque séptico” e suas combinações em português e inglês, com o termo “and” como operador booleano, sendo estabelecido o período temporal de 2007 a 2020.

3. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos artigos que apresentem revisões com foco em sepse em pediatria, bem como casos de sepse neonatal e casos obstétricos.

4. CASOS ESPECIAIS

O protocolo deve abordar pacientes cirúrgicos (pré e pós operatórios), pois esses precisam de uma suspeição e identificação precoce da sepse, bem como uma abordagem cirúrgica em tempo hábil – caso o foco infeccioso seja operável-, uma vez que a própria cirurgia é fator de risco tanto para sepse quanto para resistência microbiana.

5. DIAGNÓSTICO

5.1 DIAGNÓSTICO E CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS (CID-10)

- A02.1** Septicemia por salmonela
- A22.7** Septicemia carbunculosa
- A26.7** Septicemia por Erysipelothrix
- A32.7** Septicemia listeriótica
- A40** Septicemia estreptocócica
- A41.0** Septicemia por *Staphylococcus aureus*
- A41.3** Septicemia por *Haemophilus influenzae*
- A41.4** Septicemia por anaeróbios
- A41.5** Septicemia por outros microorganismos gram-negativos
- A42.7** Septicemia actinomicótica
- B37.7** Septicemia por Candida

5.2 FISIOPATOLOGIA

A resposta do corpo a uma infecção depende de alguns fatores, como o tipo de micro-organismo, sua virulência e densidade, cuja resposta traduz-se por um complexo mecanismo de ativação da defesa inata e adquirida, fatores pró e anti-inflamatórios, através da regulação de elementos que incluem a quimiotaxia, aderência, morte e fagocitose bacteriana e de detritos do tecido lesionado, com o objetivo de localizar e controlar a invasão do agente infeccioso, bem como a reparação do tecido. Tais atos

envolvem a ativação de células fagocitárias circulantes e fixas- principalmente macrófagos-, além de produção de mediadores pró e anti-inflamatórios como citocinas e quimiocinas (SALOMÃO R, INFECTOLOGIA BASES CLÍNICAS E TRATAMENTO, 2017, 1ª EDIÇÃO).

Na sepse, essa resposta torna-se desregulada e generalizada, envolvendo eventos tanto pró quanto anti-inflamatórios, comprometendo tecidos afastados do local da infecção, causando lesão celular e, conseqüentemente, comprometendo a homeostase corporal. A causa para tal resposta ainda é incerta, mas provavelmente multifatorial, envolvendo fatores próprios do micro-organismo – componentes da parede celular bacteriana e seus produtos tóxicos-, e próprios do hospedeiro – susceptibilidade genética, liberação aumentada de mediadores pró-inflamatórios e ativação exacerbada do sistema complemento (RHODES A, *et al*, 2015).

O comprometimento da coagulação nesses pacientes é comum, uma vez que sua exacerbação compromete a anticoagulação e fibrinólise, gerando trombose da microcirculação e hemorragias, caracterizando o quadro de Coagulação Intravascular Disseminada (CIVD), o que gera conseqüências sistêmicas pela diminuição da oferta de oxigênio aos tecidos, contribuindo com a disfunção de outros sistemas orgânicos (SIMMONS J, *et al*, 2015).

A lesão celular na sepse não está totalmente elucidada, porém estipula-se que seja causada tanto por hipóxia decorrente da resposta errônea da coagulação quanto por lesão direta por mediadores pró-inflamatórios, com conseqüente disfunção mitocondrial, por inibição direta de enzimas respiratórias, danos no seu DNA e aumento do estresse oxidativo, acarretando citotoxicidade e potencial apoptose celular. (SEMERARO N, *et al*, 2012).

5.3 CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

Ao longo do tempo, a síndrome hoje conhecida por sepse sofreu várias mudanças quanto aos seus critérios diagnósticos. Através do *American College of Chest Physicians* e da *Society of Critical Care Medicine* (SCCM), ocorreu, em 1991, a primeira conferência do consenso, que definiu os termos síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS), sepse, sepse grave e choque séptico com critérios

clínicos e laboratoriais. Entretanto, devido à alta sensibilidade e baixa especificidade, tais conceitos foram criticados, fazendo-se necessária uma segunda conferência do consenso, ocorrida em 2001, a qual tentou aumentar a especificidade pelo acréscimo de sinais e sintomas comuns à sepse, porém mantendo as definições dos conceitos anteriores.

Tabela 1. Principais sinais, sintomas e alterações laboratoriais na sepse

| |
|--|
| <p>Cardiovascular: Taquicardia, hipotensão, hiperlactatemia, edema periférico, diminuição da perfusão periférica, livedo reticular, elevação de enzimas cardíacas e arritmias.</p> |
| <p>Respiratória: Dispneia, taquipneia, cianose e hipoxemia.</p> |
| <p>Neurológica: Confusão, redução do nível de consciência, delirium, agitação e polineuropatias.</p> |
| <p>Renal: Oligúria e elevação de escórias nitrogenadas.</p> |
| <p>Hematológica: Plaquetopenia, alterações do coagulograma, anemia, leucocitose, leucopenia e desvio à esquerda.</p> |
| <p>Gastroenterológica: Gastroparesia, íleo adinâmico, úlceras de stress, hemorragias digestivas, diarreia e distensão abdominal.</p> |
| <p>Hepáticas: Colestase, aumento de enzimas canaliculares e elevação discreta de transaminases.</p> |
| <p>Endócrinas e metabólicas: Hiperglicemia, hipertrigliceridemia, catabolismo proteico, hipoalbuminemia, hipotensão por comprometimento suprarrenal e redução dos hormônios tireoidianos.</p> |

Fonte: Adaptado de acordo aos parâmetros utilizados pelo INSTITUTO LATINO-AMERICANO DE SEPSE (2015).

Tabela 2. Antigos critérios de sepse.

| Definições prévias (1991/2001) |
|---|
| Síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS): pode ser secundária a várias condições, como: traumas, queimaduras, pancreatite, infecções. |
| São necessários dois ou mais dos seguintes critérios para se estabelecer o diagnóstico: |
| <ul style="list-style-type: none"> - Leucocitose $> 12.000/mm^3$, leucopenia $< 4.000/mm^3$ ou $> 10\%$ de formas imaturas (bastonetes). - Frequência cardíaca > 90 bpm. - Temperatura central $> 38^\circ C$ ou $< 36^\circ C$. - Frequência respiratória > 20 incursões por minuto ou $PaCO_2 < 32$ mmHg ou, ainda, |
| necessidade de ventilação mecânica por um processo agudo. |
| Sepse: SRIS relacionada à infecção documentada ou presumida. |
| Sepse grave: sepse associada à disfunção orgânica (cardiovascular, neurológica, renal, respiratória, hepática, hematológica, metabólica), hipotensão ou hipoperfusão tecidual. |
| Choque séptico: hipotensão ou hipoperfusão não responsiva ao volume com necessidade de uso de agentes vasopressores em pacientes com quadro de sepse. |

Fonte: Tabela adaptada de acordo com os parâmetros utilizados por AZEVEDO e MACHADO (2019).

Acerca disso, em 2016, através da SCCM e da *European Society of Intensive Care Medicine* (ESICM), ocorreu a terceira conferência do consenso, na qual foram publicadas novas definições e conceitos, com base na análise de grandes bancos de dados. Sepse, antes definida pela suspeita de infecção e a presença de SIRS, passou a ser definida pela suspeita de infecção com 2 ou mais pontos no escore *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA). Já o conceito de sepse severa – presença de sepse e sinais como hipotensão, hipóxia, lactato elevado ou outro marcador laboratorial indicativo de disfunção orgânica- foi removido, uma vez que toda sepse, em si, é grave. Por sua vez, o conceito de choque séptico também sofreu mudança: antes definido como presença de sepse com hipotensão após adequada

ressuscitação volêmica, passou a ser definido por sepse com necessidade de uso de vasopressores para manter a pressão arterial média (PAM) igual ou maior que 65mmHg, além do valor de lactato sérico igual ou maior que 2mmol/L após adequada ressuscitação volêmica.

Tabela 3. Novos critérios de sepse

| Diagnóstico sindrômico | Nova definição (Sepse 3.0) | Critérios clínicos |
|-----------------------------------|--|--|
| Sepse | Disfunção orgânica com risco de morte decorrente de uma resposta desregulada do organismo a uma infecção. | Aumento do escore SOFA ≥ 2. |
| Sepse grave | Termo abandonado. | — |
| Choque séptico | Subgrupo de sepse com disfunção cardiovascular e celular associado com risco aumentado de óbito. | <ul style="list-style-type: none"> – Uso de vasopressor para manter PAM ≥ 65 mmHg. – Lactato > 18 mg/dL ou 2 mmol persistente após ressuscitação volêmica adequada. |

Fonte: Tabela adaptada de acordo com os parâmetros utilizados por SINGER *et al.* (2016).

No mesmo consenso foi também sugerido um novo escore, o *quick Sequential Organ Failure Assessment* (qSOFA), composto por três variáveis – rebaixamento do sensório, frequência respiratória acima de 22irpm e pressão arterial sistólica abaixo de 100mmHg-, para reconhecer pacientes com piores desfechos: elevado risco de morte ou permanência em Unidade de Terapia Intensiva por período superior a três dias utilizando apenas critérios clínicos, sem necessidade de avaliação laboratorial. A presença de dois de três pontos no qSOFA define esse paciente como de alto risco, que deverá ser monitorado e eventualmente encaminhado para UTI (SINGER M, et al, 2016).

Tabela 4. Escore qSOFA

| Escore qSOFA |
|---|
| Taquipneia (Frequência respiratória ≥ 22 respirações por minuto) – 1 ponto. |
| Alteração no nível de consciência (qualquer mudança na Escala de Coma de Glasgow) – 1 ponto. |
| Hipotensão sistólica (PAS < 100 mmHg) - 1 ponto. |

Fonte: Adaptado de acordo aos parâmetros utilizados por AZEVEDO e MACHADO (2019).

Por conseguinte, levando-se em conta que o custo médio por paciente séptico e a mortalidade aumentam em função da demora na identificação e tratamento do quadro, além da deterioração clínica (PAOLI C J, et al, 2018), a avaliação do paciente passível a evoluir para um quadro de sepse inicia-se na triagem, pela aplicação do escore qSOFA, não com fins diagnósticos, mas como preditor de disfunção orgânica, servindo de estímulo para um tratamento mais agressivo, como monitorização frequente (SINGER, et al, 2016). Caso positivo, o paciente receberá uma ficha especial, de cor amarela, e encaminhado a uma sala reservada, a “sala da sepse”. Tal método traz uma grande sensibilidade e certo aumento de especificidade, aumentando o número de pacientes passíveis de diagnóstico já no início da afecção, sem trazer grandes aumentos no trabalho da equipe de enfermagem, uma vez que tais parâmetros avaliativos são realizados rotineiramente.

A partir daí, abre-se o protocolo de sepse: o médico de plantão será informado da chegada de tal paciente através de um aviso enviado ao seu computador –instalado pela equipe de informática do hospital-, o qual já iniciará uma contagem regressiva de 1 hora para que se inicie o atendimento de forma efetiva, juntamente com contato com a farmácia do hospital e o laboratório para requisição de exames em tempo integral. Tendo o médico iniciado o atendimento ao paciente suspeito de sepse, verifica-se a gravidade do seu estado, diagnosticando a presença de disfunção orgânica através do uso do escore SOFA, avaliando seis sistemas, a saber:

- A) Respiratório: através da relação PaO₂/FiO₂;
- B) Hematológico: através da contagem de plaquetas;
- C) Hepático: através da dosagem de bilirrubina;

- D) Cardiovascular: através da avaliação da Pressão Arterial Média e/ou uso de vasopressores;
- E) Neurológico: através da Escala de Coma de Glasgow;
- F) Renal: através da dosagem da creatinina sérica e/ou débito urinário.

Tabela 5. Escore SOFA para descrever disfunção/falência de órgãos.

| SoFA escore | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|---|------------|-----------------|---|---|--|
| Respiração PaO₂/FiO₂ (a) | ≥400 | <400 | <300 | <200 (a) | <100 |
| Coagulação Plaquetas 10³/mm³ | ≥150 | <150 | <100 | <50 | <20 |
| Hipotensão cardiovascular (b) | PAM ≥70 | PAM <70 | Dopamina ≤5 ou Dobutamina, qualquer dose | Dopamina >5 ou Epinefrina ≤0.1 ou Norepinefrina ≤0.1 | Dopamina >15 ou Epinefrina >0,1 ou Norepinefrina >0,1 |
| Fígado Bilirrubina (mg/dL) | <1.2 | 1.2 a 1.9 | 2.0 a 5.9 | 6 a 11.9 | >12 |
| SNC Escala de Coma de Glasgow | >14 | 13 a 14 | 10 a 12 | 6 a 9 | <6 |

| | | | | | |
|--|------|-----------|-----------|-----------|------|
| Renal: | | | | 3.5 a 4.9 | >5 |
| Creatinina (mg/dL) ou débito urinário (ml/dL) | <1.2 | 1.2 a 1.9 | 2.0 a 3.4 | <500 | <200 |

Fonte: Tabela adaptada de acordo aos parâmetros utilizados por VINCENT *et al.* (1996).

(a) Com suporte ventilatório.

(b) Agentes adrenérgicos administrados por pelo menos 1 hora (doses em mcg/kg/min).

Quanto ao diagnóstico do agente infeccioso, além de coletar hemocultura de dois sítios, com volume de pelo menos 20ml, com um frasco para aeróbios e um para anaeróbios, antes do início da antibioticoterapia – que apresentam positividade em cerca de 30-50% dos pacientes-, a pesquisa do foco inicial é de suma importância para auxílio epidemiológico quanto aos germes mais prevalentes, não devendo ser feita a coleta indiscriminada de todos os sítios para evitar confusão diagnóstica, apenas dos mais pertinentes. Estatisticamente, pulmões e abdome estão mais frequentemente associados com bacteremia, merecendo especial atenção (MILLER J M, *et al*, 2018).

No tocante às culturas de micro-organismos, essas demoram em média 48 horas para positivarem, embora alguns microrganismos de crescimento lento, como o grupo HACEK (*Haemophilus*, *Aggregatibacter*, *Cardiobacterium*, *Eikenella* e *Kingella*), espécies de *Brucella*, *Mycobacterium* e fungos podem levar até 5 dias. Por isso, algumas técnicas alternativas à hemocultura já estão disponíveis, por serem mais rápidas, como a MALDI (*Matrix Assisted Laser Desorption Ionization*), TOF (*Time of Flight*) e PCR (Reação em Cadeia da Polimerase), porém com custos muito mais elevados. Deve-se atentar a cultura de ponta de cateter pelo maior risco de contaminação, devendo, pois, serem evitadas (MWAIGWISYA S, *et al*, 2015).

6. TRATAMENTO

6.1 CONDUTAS GERAIS

Todo paciente séptico deve ser visto como uma emergência médica, portanto, o manejo do tempo é crucial. Deve ser adotado, pois, o chamado “*Bundle 1h*” ou pacote de uma hora, preconizado pela CSS, a fim de fazer com que a equipe aja de maneira mais rápida e segura possível, além do *checkpoint* da 6ª hora, adotado pelo Instituto Latinoamericano de Sepsis (ILAS). Tal esquema contempla seis intervenções diagnósticas e terapêuticas, sendo composto pelos seguintes itens:

- A) Coleta de exames em busca de disfunções orgânicas: gasometria e lactato arterial, hemograma completo, creatinina, bilirrubina e coagulograma;
- B) O lactato deve ser coletado e enviado ao laboratório o mais rápido possível, visando evitar falsos-negativos, tendo como objetivo o seu resultado em 30 minutos;
- C) Coleta de hemocultura de 2 sítios distintos e/ou de outros sítios pertinentes ao caso, antes do início da antibioticoterapia, pois a bacteremia sanguínea é combatida rapidamente pelo antibiótico. Entretanto, se a coleta não poderá ser feita de imediato, o início da antibioticoterapia não deve ser postergada;
- D) Prescrição e administração empírica por via intravenosa de antimicrobiano de amplo espectro, visando o sítio suspeito, e baseado na prevalência dos germes de cada sítio, seja de uma infecção comunitária ou nosocomial, seguindo a orientação do serviço de controle de infecção hospitalar da instituição;
- E) Seguir os princípios da farmacocinética e farmacodinâmica de cada fármaco, por isso, o auxílio de um farmacêutico e da equipe de enfermagem devem estar disponíveis visando a otimização da terapia;
- F) Início da reposição volêmica em pacientes hipotensos ou com sinais de hipotensão com 30ml/kg de cristaloides.

O *checkpoint* da 6ª hora é utilizado para pacientes com hiperlactetemia e/ou hipoperfusão persistente, e baseia-se na reavaliação do status volêmico e de perfusão tecidual.

6.2 CONDUTAS ESPECÍFICAS

Além de utilizar-se do *Bundle 1h*, outros tratamentos de suporte são necessários para o manejo otimizado do paciente séptico, sendo eles a reposição volêmica, antibioticoterapia descalonada, corticoterapia, uso de vasopressores, manejo nutricional, manejo glicêmico, uso de hemocomponentes, uso de biomarcadores e terapia de substituição renal. A seguir, caracterizamos cada uma:

A) Reposição volêmica: geralmente a primeira medida de ressuscitação hemodinâmica em pacientes sépticos, devendo ser feita em pacientes com clara indicação, como hipotensos (PAS < 90mmHg, PAM < 65mmHg ou, eventualmente, redução da PAS em 40mmHg da pressão habitual) ou com sinais de hipoperfusão (oligúria, tempo de enchimento capilar aumentado, presença de livedo e alteração do nível de consciência), ou ainda com hiperlactatemia (aumento em 2 vezes do valor basal). Deve-se ter cautela na sua prescrição, uma vez que feita de forma incorreta pode acarretar iatrogenias, como edema intersticial, diminuindo a extração de oxigênio e trocas gasosas alveolares, além de comprometimento da função de órgãos como os rins, síndrome compartimental e disfunção celular (RHODES A, *et al*, 2016) Quando indicada, pode ser feita através de:

- 1) **Cristaloides:** podem ser de solução salina isotônica ou mais balanceadas e próximas à composição do plasma, e são preconizados para a reposição inicial, pois tem custo baixo e se distribuem uniformemente no espaço extracelular, permanecendo cerca de apenas um quarto no espaço intravascular. Tem seu efeito máximo ao final da infusão e por curto período, necessitando-se, pois, de volumes maiores para que a volemia seja restabelecida. A infusão deve ser iniciada com 30ml/kg dentro da primeira hora (ROCHWERG B, *et al*, 2015);
- 2) **Coloides:** podem ser proteicos ou não proteicos, tendo sua expansão volêmica às custas de pressão coloido-oncótica, permanecendo totalmente no intravascular, gerando aumento rápido da volemia, com uso de menores volumes. Porém, além de ter o custo muito maior em comparação aos cristaloides, pacientes sépticos, em geral, estão com a permeabilidade vascular

aumentada, podendo essa solução extravasar para o interstício, e, uma vez que o importante nesses pacientes é o gradiente de pressão coloido-oncótica entre o intravascular e o extravascular e não o valor plasmático absoluto, esse gradiente anula-se, tornando difícil a determinação da duração e real expansão volêmica, portanto não devem ser utilizados na reposição volêmica inicial (PATEL A, *et al*, 2014).

A avaliação da fluidorresponsividade deve ser feita com métodos dinâmicos, os quais se baseiam na resposta do sistema circulatório a variações controladas de pré-carga, através de um desafio hídrico com manobras que aumentem o retorno venoso, como a elevação passiva dos membros inferiores e durante a fase expiratória da ventilação mecânica. Determina-se a fluidorresponsividade quando há aumento do débito cardíaco entre 10 a 15% ou aumento de aproximadamente 300ml na volemia após elevação dos membros inferiores com técnica adequada, ou ainda pode-se fazer uso de outros métodos dinâmicos altamente sugestivos de fluidorresponsividade como variação de pressão de pulso sistólico na curva de PAM > 13% ou variação do diâmetro da cava > 12%, nos pacientes em ventilação mecânica, variação acentuada da curva de pressão venosa central (PVC), quando da queda de 3mmHg na fase inspiratória sobre ventilação espontânea, ou ainda sinais indiretos à beira do leito que indicam elevação do débito cardíaco como aumento da PAM, diminuição da frequência cardíaca, aumento do débito urinário e elevação da saturação venosa central de oxigênio (RAMOS F J S, *et al*, 2009).

B) Antibioticoterapia: a terapia empírica deve ser realizada com pelo menos dois antibióticos de mecanismos de ação diferentes (KUMAR A, *et al*, 2010) e com espectro para os patógenos supostamente causadores, não só bactérias, como fungos e vírus. A escolha empírica deve levar em conta os seguintes critérios:

- 1) Foco primário de infecção;
- 2) Potencial patógeno associado;
- 3) Se o patógeno foi contraído na comunidade ou no hospital;
- 4) Infecções prévias;
- 5) Uso prévio de antimicrobianos;
- 6) Susceptibilidade específica do paciente, como em imunossuprimidos;

- 7) Toxicidade específica da droga;
- 8) Presença de disfunção orgânica.

(RELLO J, *et al*, 2011)

Uma vez confirmado o foco de infecção, faz-se necessária uma terapia antimicrobiana mais seletiva e específica, avaliando-se o grau de absorção do fármaco no sítio, bem como a prevalência de cada germe e grau de resistência. Quanto ao esquema de administração de antimicrobianos, deve-se atentar para os seguintes fatores:

- 1) Utilizar dose máxima para o foco suspeito ou confirmado, utilizando dose de ataque sem ajuste para função renal ou hepática, visando a diminuição da carga bacteriana ou fúngica, principalmente dentro das primeiras 24 horas, devendo ser ajustada à função renal ou hepática posteriormente;
- 2) Diluir adequadamente com intuito de evitar incompatibilidade e concentrações excessivas;
- 3) Utilizar terapia combinada, com duas ou três drogas quando da suspeita de germes multirresistentes. Cuidado especial em pacientes em choque séptico, quando a utilização de drogas de diferentes classes pode ser necessária;
- 4) O descalonamento antimicrobiano deve ser realizado uma vez confirmado o patógeno e seu grau de resistência, ou em clara evidência de melhora clínica;
- 5) O tempo de tratamento recomendado é de 7-10, salvo pacientes com pouca ou demorada resposta clínica, ou com bacteremia por *Staphylococcus aureus* e infecções por fungos e vírus.

(RHODES A, *et al*, 2016)

C) Uso de corticoide: inibem pontos-chave da resposta inflamatória, como síntese de citocinas e quimiocinas, apoptose, resposta de células T e sistema complemento, além de diminuir a liberação de radicais livres e adesão e agregação de granulócitos. Contudo, podem sobrevir efeitos colaterais de seu uso mal controlado, como

superinfecção e sangramento gastrointestinal, além do comprometimento da cicatrização e efeitos metabólicos prejudiciais. Sendo assim, seu uso deve ser individualizado, e limitar-se, principalmente, a pacientes em choque séptico e que sejam refratários ao tratamento preconizado da hipotensão. A droga de escolha é a hidrocortisona 50mg, a cada 6 horas (ANNANE D, *et al*, 2018).

D) Uso de vasopressores: Em casos de hipotensão não responsiva à ressuscitação volêmica inicial, o uso de drogas vasoativas está indicado, bem como seu uso em concomitância à ressuscitação inicial em casos mais graves. São utilizados principalmente para gerar aumento na pressão arterial e no débito cardíaco, ou seja, combinam efeitos na contratilidade cardíaca e tônus vascular. Os agonistas adrenérgicos têm prioridade devido ao seu rápido início de ação, alta potência e meia-vida curta, o que permite uma melhor monitorização e ajuste fácil da dose. É importante, contudo, entender os mecanismos de ação em cada receptor:

- 1) Alfa-1 adrenérgicos: presentes no músculo liso dos vasos, causam vasoconstrição arteriolar mesentérica, renal e de pele, aumento a resistência vascular sistêmica, redistribuindo o fluxo sanguíneo das extremidades para órgãos centrais;
 - 2) Beta-1 adrenérgicos: possuem efeito inotrópico por sua localização no músculo cardíaco, aumentando a frequência e contratilidade cardíaca;
 - 3) Beta-2 adrenérgicos: possuem efeito contrário ao do alfa-1, tendendo a reduzir o tônus vascular, promovendo vasodilatação, principalmente no músculo esquelético, além de estarem também presentes, em menor quantidade, no músculo cardíaco, auxiliando no efeito inotrópico.
- (WESTFALL TC, 12ª EDIÇÃO, 2012).

Quanto as principais drogas vasopressoras e inotrópicas utilizados, temos:

- 1) Noradrenalina: droga inicial de escolha, agonista forte alfa-adrenérgico e agonista fraco beta-adrenérgico. Atua causando vasopressão, através do aumento da resistência vascular sistêmica e, por conseguinte, aumento de pressão de perfusão e discreto aumento na contratilidade miocárdica e

melhora na perfusão coronariana. Como possíveis paraefeitos pode-se citar vasoconstrição esplâncnica, taquicardia, vasoconstrição excessiva, taquiarritmias e aumento do stress oxidativo. Sua dose é de 0,05-2 mcg/kg/min;

- 2) Dopamina: molécula precursora da noradrenalina, com seus efeitos variando conforme a dose utilizada - <4mcg/kg/min, efeito dopaminérgico, com vasodilatação dos leitos arteriais esplâncnicos e renais; entre 5 e 10mcg/kg/min, atua nos receptores beta-adrenérgicos, aumentando o débito cardíaco; acima de 10mcg/kg/min atua nos receptores alfa-adrenérgicos, causando vasoconstrição arterial e venosa, aumentando a pressão arterial. Por causar mais arritmias do que a noradrenalina, seu uso como droga inicial não está indicado;
- 3) Adrenalina: catecolamina endógena potente, liberada pela adrenal, possui efeito beta 1 e 2, melhorando a contratilidade miocárdica em baixas doses, aumentando a pressão arterial e o débito cardíaco, porém causa aumento da concentração de lactato regional e sérico. Está indicada em casos de não responsividade a outros vasopressores;
- 4) Fenilefrina: agonista alfa-adrenérgico seletivo, aumentando a PA sistêmica e causando vasoconstrição dos vasos de capacitância venosa, podendo causar vasoconstrição esplâncnica. Seu uso no choque séptico é contraindicado, uma vez que pode causar queda do débito cardíaco e da frequência cardíaca nesses pacientes;
- 5) Vasopressina: a vasopressina é um hormônio antidiurético (receptores V2 nos ductos coletores renais) com função vasoconstritora (receptores V1 das células musculares vasculares). Pode ainda ter efeito vasodilatador paradoxal por liberação de óxido nítrico. Pode ser usada em concomitância com a noradrenalina. Sua dose é de 0,01-0,04 U/min;

- 6) Dobutamina: catecolamina sintética, com afinidade pelos receptores beta-adrenérgicos, promovendo inotropismo e cronotropismo, além de vasodilatação. Alterações secundárias incluem aumento da frequência cardíaca e diminuição da resistência vascular sistêmica, podendo acarretar hipotensão e taquiarritmias. Sua dose é de 5-20mmcg/kg/min.
(GAMPER G, *et al*, 2016)

E) Terapia nutricional: a desnutrição do paciente crítico associa-se a maior tempo de internação, maior índice de infecções, retardo na cicatrização e eleva a mortalidade. Portanto, todos os pacientes graves devem ser avaliados quanto ao risco nutricional e ter suas necessidades calóricas e proteicas avaliadas e calculadas preferencialmente com base em dados antropométricos e na bioimpedância, e seus alvos atingidos preferencialmente nos primeiros três dias. As diretrizes da SSC sugerem um alvo calórico de 25kcal/kg/dia e 1,5g/dia de proteínas. Contudo, em pacientes instáveis hemodinamicamente ou em uso de doses altas de vasopressores, a terapia nutricional deve ser postergada até que a perfusão esteja restabelecida, devido ao risco de exacerbação da hipoxia, com aumento da lesão celular, além de aspiração por resíduo gástrico aumentado, uma vez que a motilidade gastrointestinal encontra-se diminuída nesses pacientes. (COSTA RC, *et al*, 2011).

F) Manejo glicêmico: a resistência insulínica pelo aumento de catecolaminas e de hormônios contrainsulínicos, bem como o aumento da gliconeogênese e glicogenólise hepática e muscular geram hiperglicemia no paciente séptico. Tal evento agudo, se não manejado adequadamente, tem impacto negativo no prognóstico através de lesão celular, principalmente por estresse oxidativo, pela aumentada produção de radicais livres pelas mitocôndrias. O tratamento da hiperglicemia deve ser feito quando essa for maior que 180mg/dL após duas medidas consecutivas, e baseia-se, pois, no uso da insulina endovenosa- cujos efeitos vão desde a proteção e regulação da função mitocondrial, até diminuição da produção de fatores inflamatórios e estimulação da cascata anti-inflamatória-, buscando alvos glicêmicos de 140-180mg/dL. O controle glicêmico durante a infusão de insulina deve ser feito a cada 1 ou 2 horas - dando-se preferência ao sangue arterial coletado de cateter invasivo, se disponível, e por método *point of care*-, a fim de se evitar grandes variações, inclusive hipoglicemia e

suas possíveis consequências- convulsões, dano cerebral, depressão, arritmias cardíacas, além do aumento do risco de morte. Se necessário, valores devem ser confirmados pelo laboratório de bioquímica de referência (FINFER, S, *et al*, 2009).

G) Ventilação mecânica: para manter o balanço adequado entre oferta e demanda de oxigênio, a saturação de hemoglobina e atenuar o aumento do esforço respiratório, a maioria dos pacientes sépticos necessitarão de algum grau de suplementação de oxigênio. Nos pacientes que necessitam de ventilação mecânica, deve-se seguir os preceitos de ventilação protetora, como volume corrente otimizado e baixo (máximo de 6ml/kg), limitação da pressão de platô inspiratório (menor ou igual a 30cmH₂O), *driving pressure* de no máximo 15 cmH₂O e posição prona para pacientes com relação PaO₂/FiO₂ menor que 150 (BELLANI G, *et al*, 2016).

H) Uso de hemocomponentes: o envolvimento e lesão endotelial decorrente da sepse leva a consumo de plaquetas, fatores de coagulação e proteínas reguladoras do trombo. Quando necessária, uma correta utilização de hemocomponentes – concentrado de hemácias, plasma fresco, crioprecipitado e plaquetas – deve ser realizada com a máxima cautela, uma vez que seu uso incorreto acarreta efeitos deletérios – potencialização da cascata de coagulação e aumento da inflamação em tecidos devido aos antígenos presentes nos compostos- e a piora do quadro. Portanto, concentrado de hemácias pode ser utilizado somente quando a hemoglobina estiver abaixo de 7mg/dL, reservadas as situações de hipoxemia grave, hemorragia e síndrome coronariana aguda. Plasma, plaquetas e crioprecipitado, por outro lado, devem ser usados apenas quando da presença de coagulopatia como disfunção orgânica com sangramento ativo. As plaquetas, em especial, devem ser repostas quando abaixo de 10.000/mm³, ou 20.000/mm³ quando houver risco importante de sangramento e 50.000/mm³ quando houver sangramento ativo ou necessidade de procedimentos invasivos (HOLST LB, *et al*, 2014).

I) Uso de biomarcadores: A Proteína C Reativa (PCR) e Procalcitonina (PCT), apesar de não serem específicos de algum foco de infecção, bem como de agente

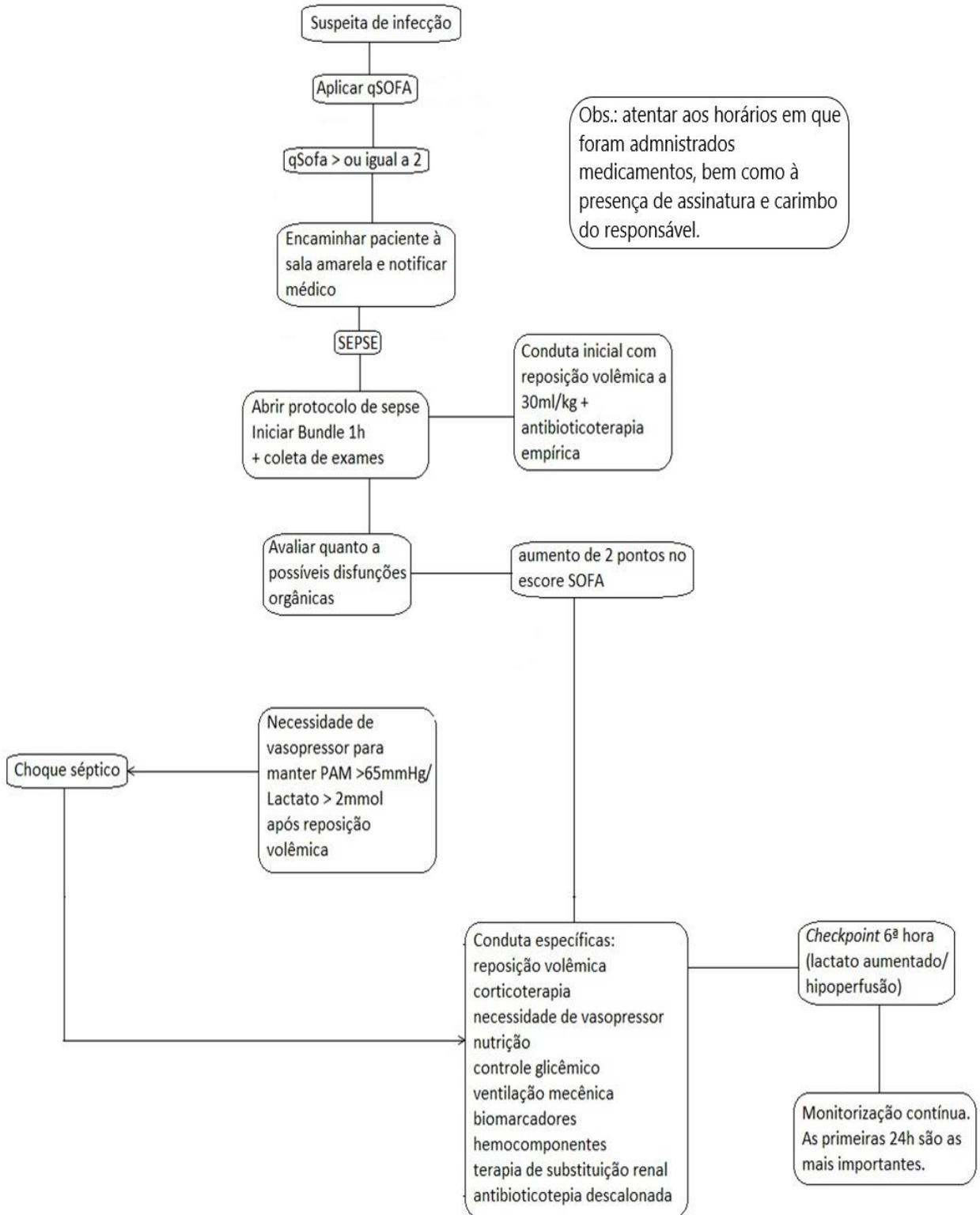
infeccioso ou predizerem desfechos, o uso de biomarcadores no paciente com suspeita ou sepse confirmada é útil no tocante à avaliação prognóstica, uma vez que avaliam o grau de inflamação e têm boa correlação com a carga bacteriana, sendo mais correta a avaliação nos primeiros 5 dias de evolução do quadro. A diminuição diária em 10% da PCR, por exemplo, implica numa diminuição do risco de morte em cerca de 32%, após ajuste para a gravidade clínica (POVOA P, *et al*, 2013). Já a avaliação seriada da PCT, na avaliação inicial após 24 e 48 horas, bem como valores de seu *clearance*, já são capazes de predizer o prognóstico de pacientes em sepse ou choque séptico (AZEVEDO DE, J R A, *et al*, 2012).

J) Terapia de substituição renal: por ter causa multifatorial – lesão endotelial glomerular, toxicidade medicamentosa, baixa perfusão renal, lesão séptica-, a disfunção renal não possui terapia específica, sendo, portanto, o controle de danos durante o tratamento a melhor escolha. Quando insuficiente, a hemodiálise é a escolha, quando dentro das indicações formais para diálise (ROCHWERG B, *et al*, 2015).

7. MONITORIZAÇÃO E ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

O atendimento nas primeiras 24 horas do paciente séptico é de suma importância para desfechos favoráveis. Uma equipe multidisciplinar é necessária em termos de sobrevida hospitalar e reabilitação pós-alta, devendo se estabelecer uma linha de cuidado adequada. Uma boa nutrição, fisioterapia respiratória e motora, fonoaudiologia para recuperação da deglutição e fonação, além de suporte psicológico e do serviço social no acompanhamento do paciente contribuem para a reabilitação e reinserção do paciente de volta à sociedade.

8.FLUXOGRAMA



8. REFERENCIAL BIBLIOGRÁFICO

1. SINGER M, et al. **The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)**. JAMA, 2016.
2. RUDD K E, et al. **Global, regional and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden Disease Study**. Lancet, 2020.
3. PAOLI C J, et al. **Epidemiology and Costs of Sepsis in the United States – An Analysis Based on Timing of Diagnosis and Severity Level**. NCBI, 2018
4. LAGU T, et al. **Hospitalizations, costs, and outcomes of severe sepsis in the United States 2003 to 2007**. NCBI, 2016.
5. MACHADO FR, AZEVEDO LCP. **Sepsis: A Threat That Needs a Global Solution**. NCBI, 2018.
6. ASSUNÇÃO M, et al. **Survey on physicians knowledge of sepsis: do they recognize it promptly?** NCBI, 2010.
7. MELECH C S, PAGANINI M S. **Avaliação do conhecimento de médicos e equipe de enfermagem nas ocorrências de sepse**. Repositório Digital Institucional UFPR, 2016.
8. SALOMÃO R, **Infectologia Bases Clínicas e Tratamento, 1ª edição**, 2017.
9. RHODES A, et al. **The Surviving Sepsis Campaign bundles and outcome: results from the International Multicentre Prevalence Study on Sepsis**. NCBI, 2015.
10. SIMMONS J, et al. **The coagulopathy of acute sepsis**. NCBI, 2015.
11. SEMERARO N, et al. **Sepsis, thrombosis and organ dysfunction**. Science Direct, 2012.

12. MILLER JM, **A Guide to utilization of the Microbiology Laboratory for Diagnosis of Infectious Diseases: 2018 Update by the Infectious Diseases Society of America and the American Society for Microbiology.** Oxford Academic, 2018.
13. MWAIGWISYA S, et al. **Emerging commercial molecular tests for the diagnosis of bloodstream infection.** NCBI, 2015.
14. ROCHWERG B, et al. **Fluid type and the use of renal replacement therapy in sepsis: a systematic review and network meta-analysis.** NCBI 2015.
15. PATEL A, et al. **Randomised trials of human albumin for adults with sepsis: systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis of all-cause mortality.** NCBI 2014.
16. RAMOS F, et al. **Avaliação da fluidorresponsividade a volume em pacientes sob ventilação espontânea.** Scielo, 2009.
17. KUMAR A, et al. **Early combination antibiotic therapy yields improved survival compared with monotherapy in septic shock: a propensity-matched analysis.** NCBI, 2010.
18. RELLO J, et al. **Determinants of prescription and choice of empirical therapy for hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia.** NCBI, 2011.
19. ANNANE D, et al. **Hydrocortisone plus Fludrocortisone for Adults with Septic Shock.** NEJM, 2018.
20. WESTFALL TC, et al. **As Bases Farmacológicas da terapia de Goodman e Gilman, 12ª edição,** 2012.
21. GAMPER G, et al. **Vasopressors for hypotensive shock.** NCBI, 2016.

22. COSTA RC, et al. **Diretrizes clínicas na saúde complementar. Sepsis: nutrição.** AMB, 2011.
23. FINFER, S, et al. **Intensive versus Conventional Glucose Control in Critically Ill Patients.** NEJM, 2009.
24. BELLANI G, et al. **Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries.** NCBI, 2016.
25. HOLST LB, et al. **Lower versus Higher Hemoglobin Threshold for Transfusion in Septic Shock.** NEJM, 2014.
26. POVOA P, et al. **Uso de biomarcadores na sepsis: muitas perguntas, poucas respostas.** SCIELO, 2013.
27. AZEVEDO DE JRA, et al. **Procalcitonina como biomarcador de prognóstico da sepsis grave e choque séptico.** SCIELO, 2012.