HOSPITAL DA LUZ
LISBOA

FACIL
Formação Acelerada em Cuidados Intensivos Lisboa - 6ª Edição

13 e 14 de novembro de 2017
Auditório do Hospital da Luz Lisboa

Definições e fisiopatologia

Raquel Nazareth
Serviço de Medicina Intensiva
Hospital Beatriz Ângelo

14 de novembro de 2017

SUMÁRIO

PARTE 1. Definições e epidemiologia da sépsis e choque sético
- História
- Definições
- Epidemiologia

PARTE 2. Fisiopatologia da sépsis
- Fatores de risco
- Resposta do hospedeiro
- Efeitos sistémicos e específicos de órgão
- Infeções
- Fatores de prognóstico

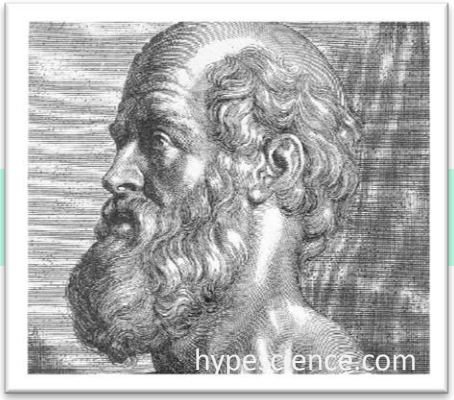
Pontos-chave

Bibliografia aconselhada

Sépsis – **PARTE 1**

DEFINIÇÕES E EPIDEMIOLOGIA

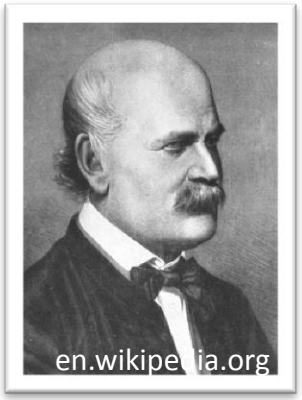
HISTÓRIA

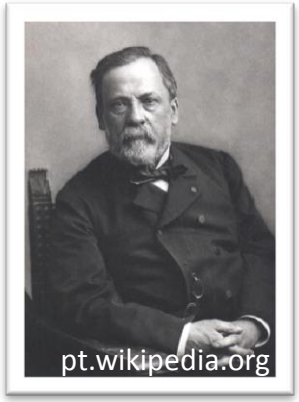


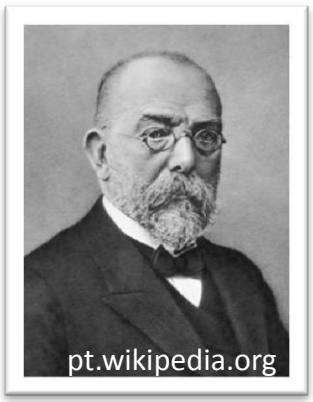
- Século IV a.C. - Hipócrates
  σήψις (*sipsi*) = processo de decomposição da matéria orgânica na presença de bactérias

- Século XI – Avicena
  blood rot = processos purulentos graves

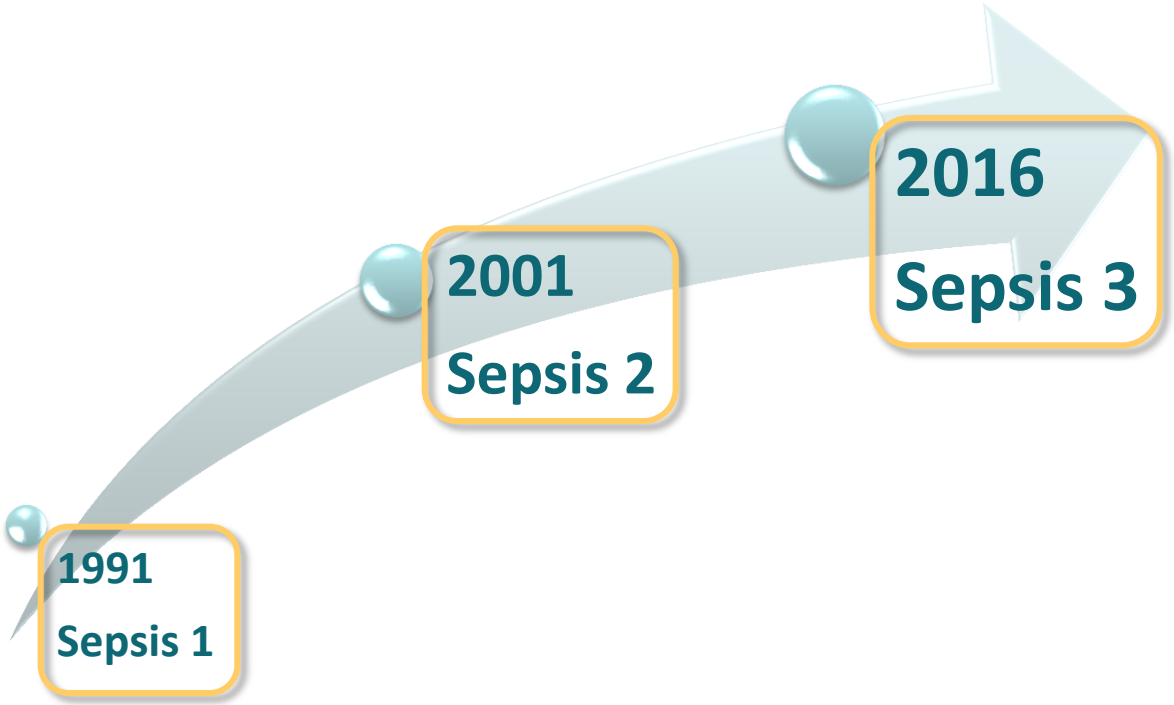
- Século XIX - Ignaz Semmelweiss, Joseph Lister, Louis Pasteur e Robert Koch







DEFINIÇÕES



DEFINIÇÕES

CHEST 1992; 101(6):1644-1655

accp/sccm consensus conference

Definitions for Sepsis and Organ Failure and Guidelines for the Use of Innovative Therapies in Sepsis

THE ACCP/SCCM CONSENSUS CONFERENCE COMMITTEE:
Roger C. Bone, M.D., F.C.C.P., Chairman
Robert A. Balk, M.D., F.C.C.P.
Frank B. Cerra, M.D.
R. Phillip Dellinger, M.D., F.C.C.P.
Alan M. Fein, M.D., F.C.C.P.
William A. Knaus, M.D.
Roland M. H. Schein, M.D.
William J. Sibbald, M.D., F.C.C.P.

SIRS

Sépsis = síndrome de resposta inflamatória sistémica do hospedeiro à infeção

≥ 2

1. temperatura > 38◦C ou < 36◦C
2. FC > 90 bpm
3. FR > 20 cpm ou $PaCO_2$ < 32 mmHg
4. leucócitos > 12.000 ou < 4.000/µL ou > 10% formas imaturas

Sépsis grave = sépsis + disfunção de órgão

Choque sético = hipotensão apesar de fluidoterapia adequada + sinais má perfusão ou disfunção de órgão

1991

Sepsis 1

Controvérsias

SIRS sem infeção
Infeção sem sépsis
Sépsis resulta de resposta pro- e anti-inflamatória

SIRS *Systemic Inflammatory Response Syndrome*, ACCP *American College of Chest Physicians;* SCCM *Society of Critical Care Medicine*

DEFINIÇÕES

2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference

Crit Care Med 2003; 31:1250-56

Mitchell M. Levy, MD, FCCP; Mitchell P. Fink, MD, FCCP; John C. Marshall, MD; Edward Abraham, MD; Derek Angus, MD, MPH, FCCP; Deborah Cook, MD, FCCP; Jonathan Cohen, MD; Steven M. Opal, MD; Jean-Louis Vincent, MD, FCCP, PhD; Graham Ramsay, MD; For the International Sepsis Definitions Conference

2001

Sepsis 2

1991

Sepsis 1

accp/sccm consensus conference

Definitions for Sepsis and Organ Failure and Guidelines for the Use of Innovative Therapies in Sepsis

THE ACCP/SCCM CONSENSUS CONFERENCE COMMITTEE:

Roger C. Bone, M.D., F.C.C.P., Chairman
Robert A. Balk, M.D., F.C.C.P.
Frank B. Cerra, M.D.
R. Phillip Dellinger, M.D., F.C.C.P.
Alan M. Fein, M.D., F.C.C.P.
William A. Knaus, M.D.
Roland M. H. Schein, M.D.
William J. Sibbald, M.D., F.C.C.P.

CHEST 1992; 101(6):1644-1655

Infection[a]

Documented or suspected *and* some of the following[b]:

General parameters

Fever (core temperature >38.3°C)
Hypothermia (core temperature <36°C
Heart rate >90 bpm or >2 SD above the normal value for age
Tachypnea: >30 bpm
Altered mental status
Significant edema or positive fluid balance (>20 ml/kg over 24 h)
Hyperglycemia (plasma glucose >110 mg/dl or 7.7 mM/l) in the absence of diabetes

Inflammatory parameters

Leukocytosis (white blood cell count >12,000/µl)
Leukopenia (white blood cell count <4,000/µl)
Normal white blood cell count with >10% immature forms
Plasma C reactive protein >2 SD above the normal value
Plasma procalcitonin >2 SD above the normal value

Hemodynamic parameters

Arterial hypotension[b] (systolic blood pressure <90 mmHg, mean arterial pressure <70, or a systolic blood pressure decrease >40 mmHg in adults or <2 SD below normal for age)
Mixed venous oxygen saturation >70%[b]
Cardiac index >3.5 l min^{-1} m^{-2}[c,d]
Organ dysfunction parameters
Arterial hypoxemia ($PaO_2/FIO2$ <300)
Acute oliguria (urine output <0.5 ml kg^{-1} h^{-1} or 45 mM/l for at least 2 h)
Creatinine increase ≥0.5 mg/dl
Coagulation abnormalities (international normalized ratio >1.5 or activated partial thromboplastin time >60 s)
Ileus (absent bowel sounds)
Thrombocytopenia (platelet count <100,000/µl)
Hyperbilirubinemia (plasma total bilirubin >4 mg/dl or 70 mmol/l)

Tissue perfusion parameters

Hyperlactatemia (>3 mmol/l)
Decreased capillary refill or mottling

ACCP *American College of Chest Physicians;* SCCM *Society of Critical Care Medicine;* ESICM *European Society of Critical Care Medicine*

Critérios de diagnóstico da sépsis

Infection[a]

Documented or suspected *and* some of the following[b]:

General parameters

Fever (core temperature >38.3°C)
Hypothermia (core temperature <36°C
Heart rate >90 bpm or >2 SD above the normal value for age
Tachypnea: >30 bpm
Altered mental status
Significant edema or positive fluid balance (>20 ml/kg over 24 h)
Hyperglycemia (plasma glucose >110 mg/dl or 7.7 mM/l) in the absence of diabetes

Inflammatory parameters

Leukocytosis (white blood cell count >12,000/µl)
Leukopenia (white blood cell count <4,000/µl)
Normal white blood cell count with >10% immature forms
Plasma C reactive protein >2 SD above the normal value
Plasma procalcitonin >2 SD above the normal value

Hemodynamic parameters

Arterial hypotension[b] (systolic blood pressure <90 mmHg, mean arterial pressure <70, or a systolic blood pressure decrease >40 mmHg in adults or <2 SD below normal for age)
Mixed venous oxygen saturation >70%[b]
Cardiac index >3.5 l min^{-1} m^{-2}[c,d]

Organ dysfunction parameters

Arterial hypoxemia ($PaO_2/FIO2$ <300)
Acute oliguria (urine output <0.5 ml kg^{-1} h^{-1} or 45 mM/l for at least 2 h)
Creatinine increase ≥0.5 mg/dl
Coagulation abnormalities (international normalized ratio >1.5 or activated partial thromboplastin time >60 s)
Ileus (absent bowel sounds)
Thrombocytopenia (platelet count <100,000/µl)
Hyperbilirubinemia (plasma total bilirubin >4 mg/dl or 70 mmol/l)

Tissue perfusion parameters

Hyperlactatemia (>3 mmol/l)
Decreased capillary refill or mottling

Adaptado de Levy MM, Fink MP, Marshall JC, *et al*, 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003;31:1250-56

DEFINIÇÕES

The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)

Mervyn Singer, MD, FRCP; Clifford S. Deutschman, MD, MS; Christopher Warren Seymour, MD, MSc; Manu Shankar-Hari, MSc, MD, FFICM; Djillali Annane, MD, PhD; Michael Bauer, MD; Rinaldo Bellomo, MD; Gordon R. Bernard, MD; Jean-Daniel Chiche, MD, PhD; Craig M. Coopersmith, MD; Richard S. Hotchkiss, MD; Mitchell M. Levy, MD; John C. Marshall, MD; Greg S. Martin, MD, MSc; Steven M. Opal, MD; Gordon D. Rubenfeld, MD, MS; Tom van der Poll, MD, PhD; Jean-Louis Vincent, MD, PhD; Derek C. Angus, MD, MPH

JAMA 2016;315(8):801-810

2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference

Crit Care Med 2003; 31:1250-56

Mitchell M. Levy, MD, FCCP; Mitchell P. Fink, MD, FCCP; John C. Marshall, MD; Edward Abraham, MD; Derek Angus, MD, MPH, FCCP; Deborah Cook, MD, FCCP; Jonathan Cohen, MD; Steven M. Opal, MD; Jean-Louis Vincent, MD, FCCP, PhD; Graham Ramsay, MD; For the International Sepsis Definitions Conference

2016

Sepsis 3

2001

Sepsis 2

1991

Sepsis 1

accp/sccm consensus conference

Definitions for Sepsis and Organ Failure and Guidelines for the Use of Innovative Therapies in Sepsis

THE ACCP/SCCM CONSENSUS CONFERENCE COMMITTEE:
Roger C. Bone, M.D., F.C.C.P., Chairman
Robert A. Balk, M.D., F.C.C.P.
Frank B. Cerra, M.D.
R. Phillip Dellinger, M.D., F.C.C.P.
Alan M. Fein, M.D., F.C.C.P.
William A. Knaus, M.D.
Roland M. H. Schein, M.D.
William J. Sibbald, M.D., F.C.C.P.

CHEST 1992; 101(6):1644-1655

ACCP *American College of Chest Physicians;* SCCM *Society of Critical Care Medicine;* ESICM *European Society of Critical Care Medicine*

The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)

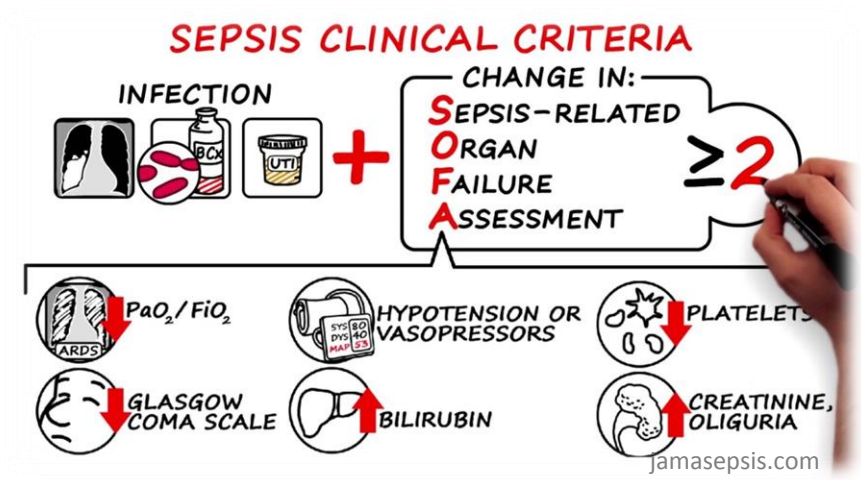
SEPSIS 3

Mervyn Singer, MD, FRCP; Clifford S. Deutschman, MD, MS; Christopher Warren Seymour, MD, MSc; Manu Shankar-Hari, MSc, MD, FFICM; Djillali Annane, MD, PhD; Michael Bauer, MD; Rinaldo Bellomo, MD; Gordon R. Bernard, MD; Jean-Daniel Chiche, MD, PhD; Craig M. Coopersmith, MD; Richard S. Hotchkiss, MD; Mitchell M. Levy, MD; John C. Marshall, MD; Greg S. Martin, MD, MSc; Steven M. Opal, MD; Gordon D. Rubenfeld, MD, MS; Tom van der Poll, MD, PhD; Jean-Louis Vincent, MD, PhD; Derek C. Angus, MD, MPH

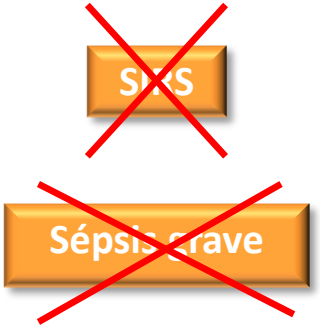
JAMA 2016;315(8):801-810

- **Sépsis:** disfunção grave de órgão devido a reação imunológica desregulada do hospedeiro em resposta à infeção

- **Disfunção de órgão:** ↑ ≥ 2 pontos na **escala de SOFA** => taxa de mortalidade global: 10%



http://clincalc.com/IcuMortality/SOFA.aspx



The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)

SEPSIS 3

Mervyn Singer, MD, FRCP; Clifford S. Deutschman, MD, MS; Christopher Warren Seymour, MD, MSc; Manu Shankar-Hari, MSc, MD, FFICM; Djillali Annane, MD, PhD; Michael Bauer, MD; Rinaldo Bellomo, MD; Gordon R. Bernard, MD; Jean-Daniel Chiche, MD, PhD; Craig M. Coopersmith, MD; Richard S. Hotchkiss, MD; Mitchell M. Levy, MD; John C. Marshall, MD; Greg S. Martin, MD, MSc; Steven M. Opal, MD; Gordon D. Rubenfeld, MD, MS; Tom van der Poll, MD, PhD; Jean-Louis Vincent, MD, PhD; Derek C. Angus, MD, MPH

JAMA 2016;315(8):801-810

SOFA

Table 1. Sequential [Sepsis-Related] Organ Failure Assessment Score[a]

	System	Score 0	1	2	3	4
1	Respiration					
	PaO_2/FIO_2, mm Hg (kPa)	≥400 (53.3)	<400 (53.3)	<300 (40)	<200 (26.7) with respiratory support	<100 (13.3) with respiratory support
2	Coagulation					
	Platelets, $\times 10^3/\mu L$	≥150	<150	<100	<50	<20
3	Liver					
	Bilirubin, mg/dL (μmol/L)	<1.2 (20)	1.2-1.9 (20-32)	2.0-5.9 (33-101)	6.0-11.9 (102-204)	>12.0 (204)
4	Cardiovascular	MAP ≥70 mm Hg	MAP <70 mm Hg	Dopamine <5 or dobutamine (any dose)[b]	Dopamine 5.1-15 or epinephrine ≤0.1 or norepinephrine ≤0.1[b]	Dopamine >15 or epinephrine >0.1 or norepinephrine >0.1[b]
5	Central nervous system					
	Glasgow Coma Scale score[c]	15	13-14	10-12	6-9	<6
6	Renal					
	Creatinine, mg/dL (μmol/L)	<1.2 (110)	1.2-1.9 (110-170)	2.0-3.4 (171-299)	3.5-4.9 (300-440)	>5.0 (440)
	Urine output, mL/d				<500	<200

Abbreviations: FIO_2, fraction of inspired oxygen; MAP, mean arterial pressure; PaO_2, partial pressure of oxygen.

[a] Adapted from Vincent et al.[27]

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

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

Vincent JL, Moreno R, Takala J, *et al*; Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med*. 1996;22(7):707-710

http://clincalc.com/IcuMortality/SOFA.aspx

The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)

SEPSIS 3

Mervyn Singer, MD, FRCP; Clifford S. Deutschman, MD, MS; Christopher Warren Seymour, MD, MSc; Manu Shankar-Hari, MSc, MD, FFICM; Djillali Annane, MD, PhD; Michael Bauer, MD; Rinaldo Bellomo, MD; Gordon R. Bernard, MD; Jean-Daniel Chiche, MD, PhD; Craig M. Coopersmith, MD; Richard S. Hotchkiss, MD; Mitchell M. Levy, MD; John C. Marshall, MD; Greg S. Martin, MD, MSc; Steven M. Opal, MD; Gordon D. Rubenfeld, MD, MS; Tom van der Poll, MD, PhD; Jean-Louis Vincent, MD, PhD; Derek C. Angus, MD, MPH

JAMA 2016;315(8):801-810

Limitações da escala de SOFA:

- NÃO diagnostica sépsis
- NÃO identifica os indivíduos cuja disfunção de órgão é devida a infeção
- NÃO determina as estratégias individuais de tratamento nem o *outcome* individual

A escala de SOFA identifica grupos de doentes com maior potencial de risco de morte por infeção.

* Em doentes séticos internados em UCI o valor preditivo da escala de SOFA para a mortalidade hospitalar foi superior ao dos critérios de SIRS

The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)

SEPSIS 3

Mervyn Singer, MD, FRCP; Clifford S. Deutschman, MD, MS; Christopher Warren Seymour, MD, MSc; Manu Shankar-Hari, MSc, MD, FFICM; Djillali Annane, MD, PhD; Michael Bauer, MD; Rinaldo Bellomo, MD; Gordon R. Bernard, MD; Jean-Daniel Chiche, MD, PhD; Craig M. Coopersmith, MD; Richard S. Hotchkiss, MD; Mitchell M. Levy, MD; John C. Marshall, MD; Greg S. Martin, MD, MSc; Steven M. Opal, MD; Gordon D. Rubenfeld, MD, MS; Tom van der Poll, MD, PhD; Jean-Louis Vincent, MD, PhD; Derek C. Angus, MD, MPH

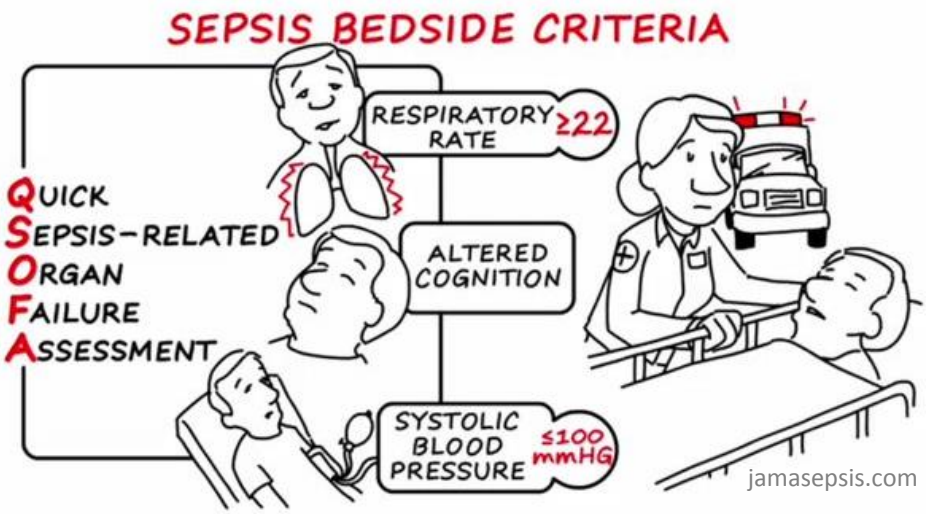
JAMA 2016;315(8):801-810

- Avaliação de doentes não internados em UCI → ***quick*SOFA** (qSOFA)
  - Taquipneia: FR ≥ 22 cpm
  - Alteração da consciência: GCS < 15
  - Hipotensão: TAS ≤ 100 mmHg

≥ 2

Limitação:

- apenas validado retrospetivamente



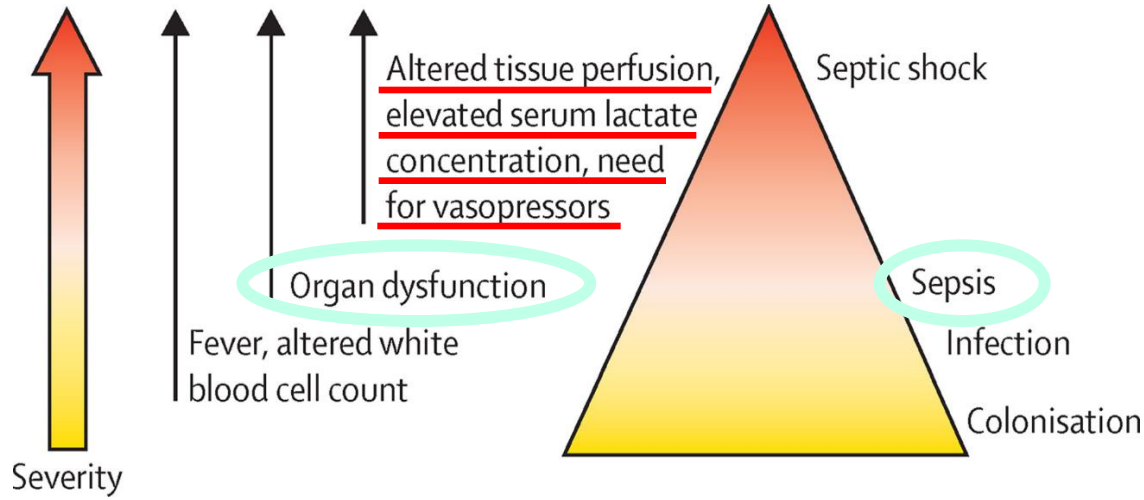
The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)

SEPSIS 3

Mervyn Singer, MD, FRCP; Clifford S. Deutschman, MD, MS; Christopher Warren Seymour, MD, MSc; Manu Shankar-Hari, MSc, MD, FFICM; Djillali Annane, MD, PhD; Michael Bauer, MD; Rinaldo Bellomo, MD; Gordon R. Bernard, MD; Jean-Daniel Chiche, MD, PhD; Craig M. Coopersmith, MD; Richard S. Hotchkiss, MD; Mitchell M. Levy, MD; John C. Marshall, MD; Greg S. Martin, MD, MSc; Steven M. Opal, MD; Gordon D. Rubenfeld, MD, MS; Tom van der Poll, MD, PhD; Jean-Louis Vincent, MD, PhD; Derek C. Angus, MD, MPH

JAMA 2016;315(8):801-810

Choque sético: sépsis associada a disfunção circulatória e alteração do metabolismo celular => taxa de mortalidade hospitalar ≥ 40%



Vincent JL, Mira JP, Antonelli M*l*; Sepsis: older and newer concepts, *Lancet Respir Med.* 2016;4:237–240

Sépsis
+
Hipotensão persistente
(apesar de ressuscitação volume adequada)
+
Vasopressores
(PAM alvo ≥ 65 mmHg)
+
Lactato ≥ 2 mmol/L ou ≥ 18 mg/dL

Critical Care Medicine. 45(9):1436–1442, SEP 2017
DOI: 10.1097/CCM.0000000000002512, PMID: 28542029
Issn Print: 0090-3493
Publication Date: 2017/09/01

The Impact of the Sepsis-3 Septic Shock Definition on Previously Defined Septic Shock Patients*

Sarah A. Sterling; Michael A. Puskarich; Andrew F. Glass; Faheem Guirgis; Alan E. Jones

587 doentes

19% excluídos: 67 doentes sem informação de lactato
50 doentes com elevação lactato mas sem hipotensão

470 doentes com choque sético (**Sepsis 1**)

57% excluídos: 159 doentes sem necessidade de vasopressores/hipotensão
111 doentes com lactato normal
mortalidade 14.4%

42.6% = 200 doentes com choque sético (**Sepsis 3**)

> taxa bacteriémia (51 vs. 33%)

> disfunção de órgão (SOFA 9 vs. 5)

> mortalidade 28.5%

EPIDEMIOLOGIA

INCIDÊNCIA (1)

1000livesplus.wales.nhs.uk

- **Incidência em crescendo**
  - idade populacional
  - maior atenção para o problema global da sépsis
  - epidemiologia restrita à população internada na UCI

- **Taxa de mortalidade** 30 – 35% (Vincent JL *et al*, *Lancet Respir Med*, 2014)

  *Austrália e Nova Zelândia: redução 30 > 20% (2000-2012); EUA: 20% (PROCESS, 2014); Europa: 45-55% (2013)

- EUA – 2% admissões hospitalares; > 750.000 doentes/ano (Angus DC, *N Engl J Med*, 2013)
  - 50% doentes séticos internamento em UCI
  - 10% total admissões em UCI

INCIDÊNCIA (2)

Estudo SOAP *(Sepsis Ocurrence in Acutely Ill Patients)*

Europa: 24 países; 1.098 UCI (1-15 maio de 2002); 3.147 adultos; idade média: 64 anos; seguimento: 2 meses

- 37.4% doentes com sépsis (24.7% na admissão)
- 68% foco respiratório, 22% foco abdominal
- 60% exames microbiológicos positivos
  - 30% *S. aureus* (14% MRSA), 14% *Pseudomonas spp*, 13% *E. coli*
- Sépsis => > disfunção de órgão; > internamento UCI e hospitalar; > taxa de mortalidade
- Fatores de prognóstico: idade, neoplasia, admissão por causa médica, balanço hídrico positivo, choque sético

Vincent JL *et al*, Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study, *Crit Care Med* 2006; 34(2):344-353

INCIDÊNCIA (3)

THE LANCET Respiratory Medicine

Assessment of the worldwide burden of critical illness: the Intensive Care Over Nations (ICON) audit

Prof Jean-Louis Vincent, MD, Prof John C Marshall, MD, Silvio A Ñamendys-Silva, MD, Prof Bruno François, MD, Ignacio Martin-Loeches, MD, Prof Jeffrey Lipman, MD, Prof Konrad Reinhart, MD, Prof Massimo Antonelli, MD, Peter Pickkers, MD, Hassane Njimi, PhD, Edgar Jimenez, MD, Yasser Sakr, MD, on behalf of the ICON investigators

† Details of ICON investigators are given in the appendix

Published Online: 13 April 2014

8-18 maio 2012

84 países; 730 UCI; 10.069 doentes

Europa 54.1%; Ásia 19.2%; América 17.1%; Oceânia 4.4%; Médio Oriente 3.9%; África 1.4%

2.973 séticos (29.5%)

- mortalidade UCI 25.8% (total 16.2%)
- mortalidade hospitalar 35.3% (total 22.4%)

Sépsis – **PARTE 2**

FISIOPATOLOGIA

FATORES DE RISCO

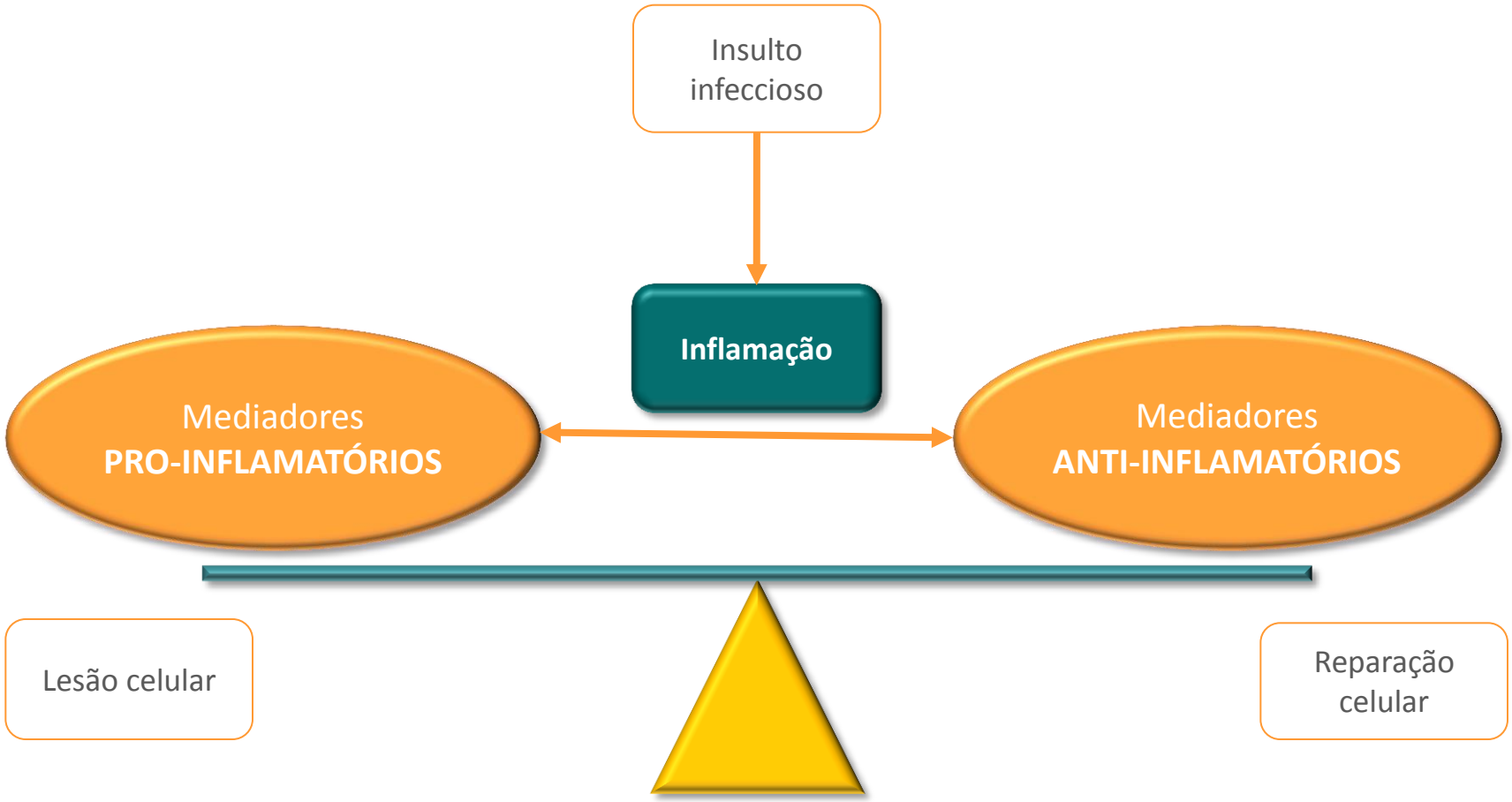
Predisposição individual

- idade, género, raça
- polimorfismos genéticos
- doenças crónicas (diabetes, neoplasia, doença renal crónica, infeção VIH/SIDA, esplenectomia)
- imunossupressão iatrogénica

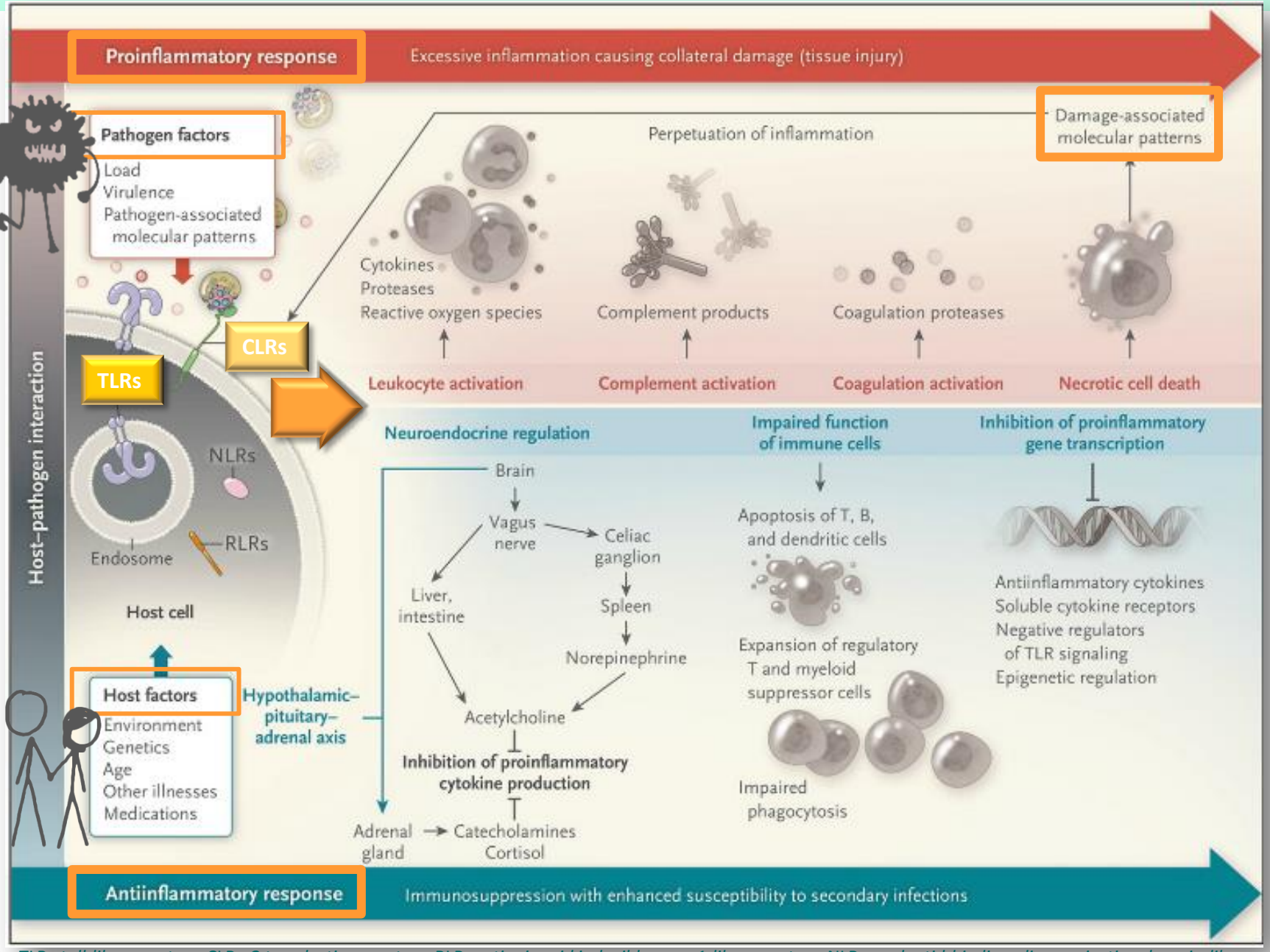
Agente causal

- inóculo
- virulência

SÉPSIS: definições e fisiopatologia



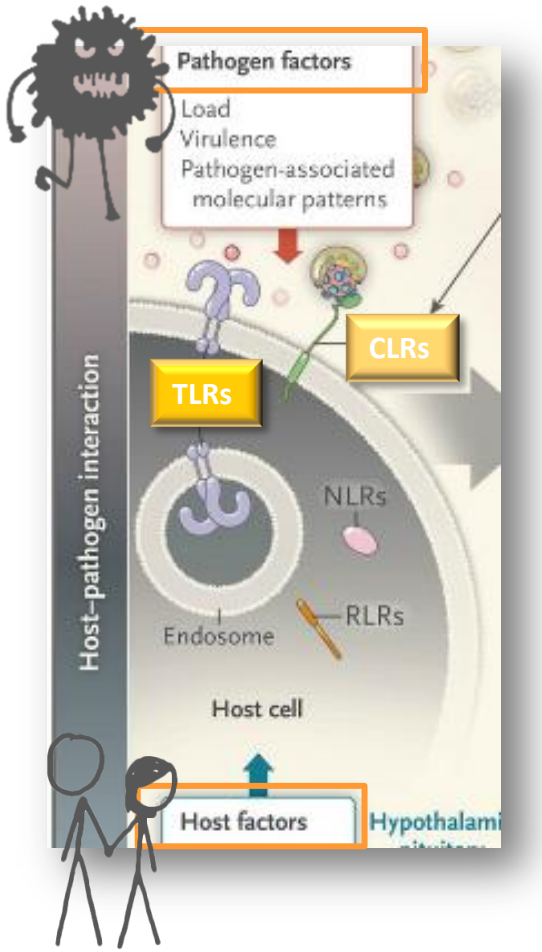
RESPOSTA DO HOSPEDEIRO



Adaptado de Angus D, van der Poll T, *Severe Sepsis and Septic Shock*, N Engl J Med 2013; 369(9):840-851

TLRs *toll-like receptors*; CLRs *C-type lectin receptors*; RLRs *retinoic acid inducible gene 1-like receptors*; NLRs *nucleotid-binding oligomerization domain-like receptors*

RESPOSTA DO HOSPEDEIRO



1ª linha: pele e mucosas

2ª linha: imunidade inata
(complemento, células fagocitárias, linfócitos NK)

Interação:

- Padrões moleculares expressos pelo patogéneo, **PAMP**
- Recetores de reconhecimento de PAMP expressos à superfície das células do hospedeiro, **TLRs** e **CLRs**

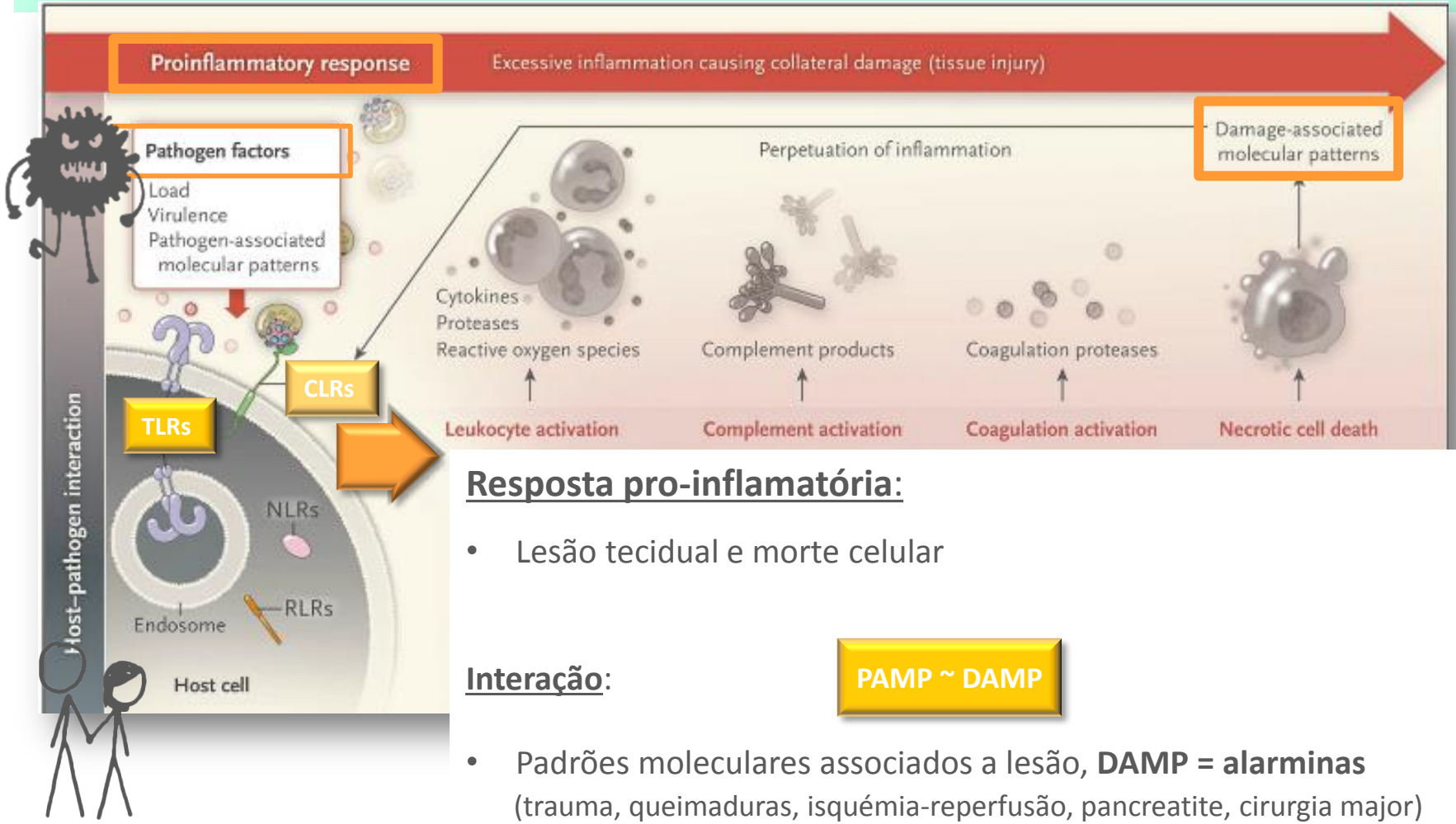
Mediadores pro-inflamatórios de bactérias
Gram (-) – lipopolissacárido (TLR 4)
Gram (+) - ácido lipoteicóico e peptidoglicano (TLR 2)
Superantigénio (*S. aureus*, *Streptococcus* β-hemolítico grupo A)

Cascata de sinalização

Ativação NF-kb > citocinas proinflamatórias TNF-α e IL-1β
quimiocinas ICAM-1, VCAM-1
NO

PAMP *pathogen associated molecular patterns*; TLRs *toll-like receptors*; CLRs *C-type lectin receptors*; RLRs *retinoic acid inducible gene 1-like receptors*; NLRs *nucleotid-binding oligomerization domain-like receptors*

RESPOSTA DO HOSPEDEIRO



Resposta pro-inflamatória:

- Lesão tecidual e morte celular

Interação:

PAMP ~ DAMP

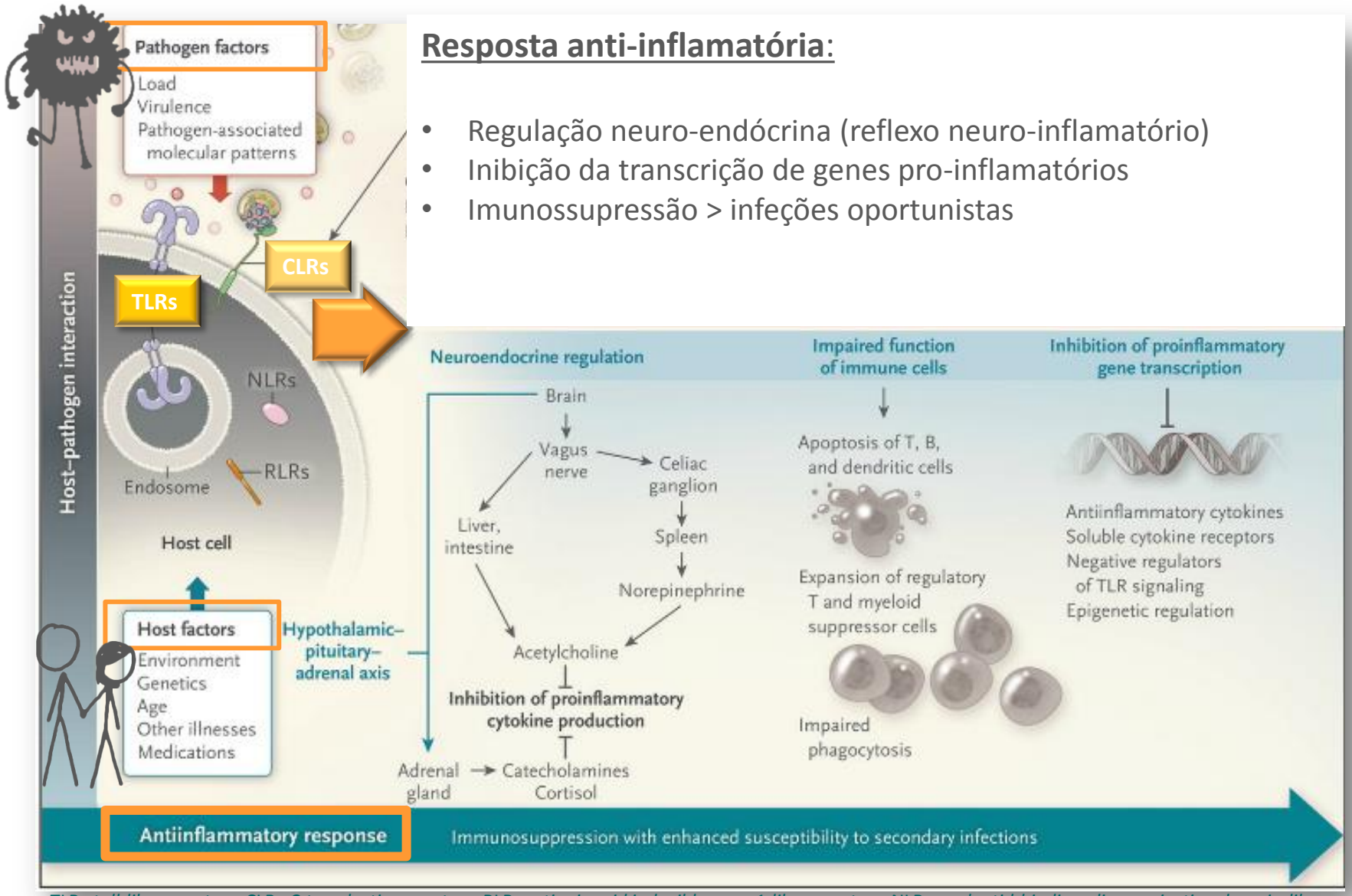
- Padrões moleculares associados a lesão, **DAMP = alarminas** (trauma, queimaduras, isquémia-reperfusão, pancreatite, cirurgia major)

- Recetores de reconhecimento de PAMP

3ª linha: imunidade adaptativa **> resolução do insulto** (linfócitos B e T)

TLRs *toll-like receptors*; CLRs *C-type lectin receptors*; RLRs *retinoic acid inducible gene 1-like receptors*; NLRs *nucleotid-binding oligomerization domain-like receptors*; DAMP *damage-associated molecular patterns*

RESPOSTA DO HOSPEDEIRO



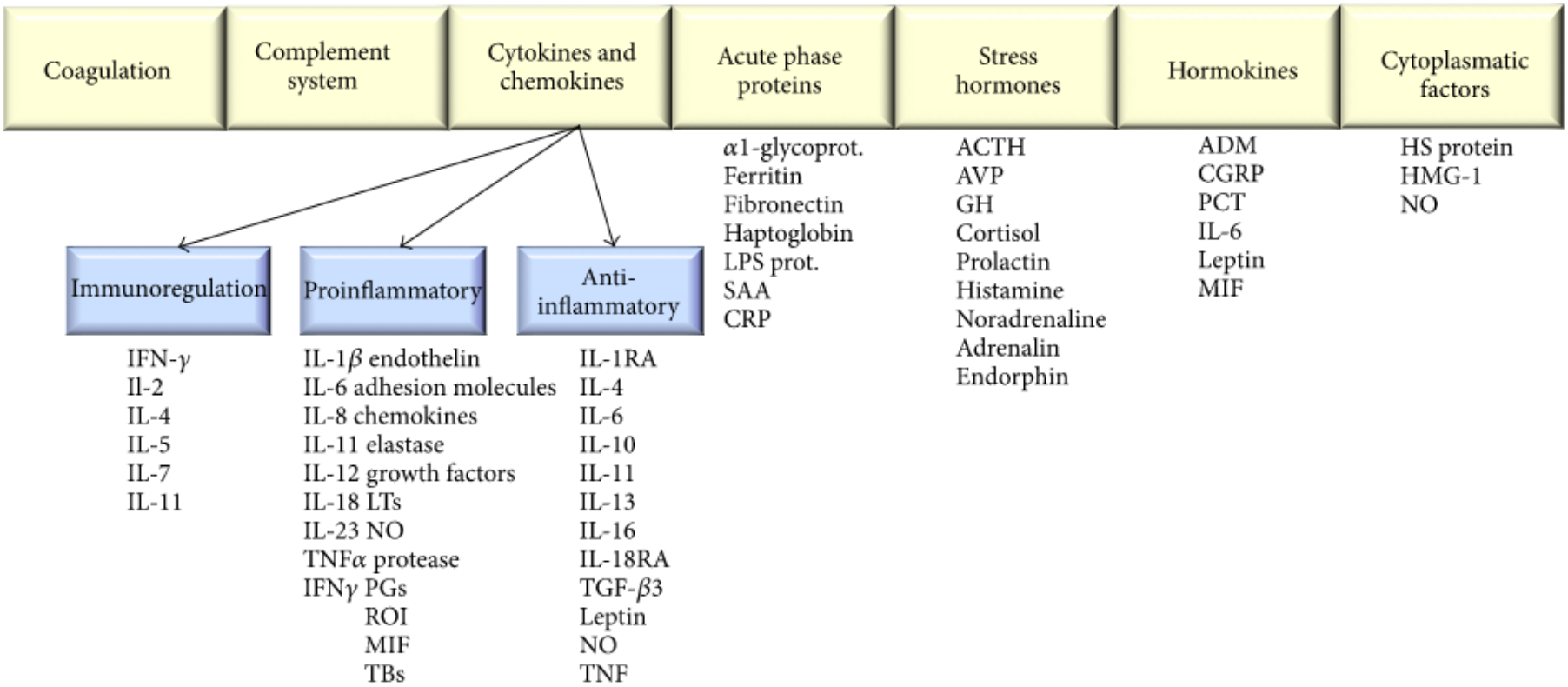
Resposta anti-inflamatória:

- Regulação neuro-endócrina (reflexo neuro-inflamatório)
- Inibição da transcrição de genes pro-inflamatórios
- Imunossupressão > infeções oportunistas

TLRs *toll-like receptors*; CLRs *C-type lectin receptors*; RLRs *retinoic acid inducible gene 1-like receptors*; NLRs *nucleotid-binding oligomerization domain-like receptors*

RESPOSTA DO HOSPEDEIRO

Pilares da resposta inflamatória sistémica



Adaptado de László I, Trásy D, Molnár Z, Fazakas J, Sepsis: from pathophysiology to individualized patient care, J Immunol Res 2015; 2015:510436

EFEITOS SISTÉMICOS E ESPECÍFICOS DE ÓRGÃO

EFEITOS SISTÉMICOS

A **LESÃO CELULAR** é precursora da **DISFUNÇÃO DE ÓRGÃO**

Mecanismos de lesão celular:

- Hipóxia/Isquémia tecidular ($DO_2 < VO_2$)
  - microcirculação (desequilíbrio coagulação e fibrinólise)
  - lesão endotelial (interação com PMN ativados >> ERO, enzimas líticas, substâncias vasoativas)
  - diminuição da deformação dos eritrócitos
- Citotoxicidade direta (lesão por mediadores proinflamatórios)
  - disfunção mitocondrial
- Alteração da taxa de apoptose
  - ↓ macrófagos e neutrófilos ativados > perpetuação da inflamação
  - ↑ linfócitos e células dendríticas > diminuição clearance microorganismos

EFEITOS ESPECÍFICOS DE ÓRGÃO

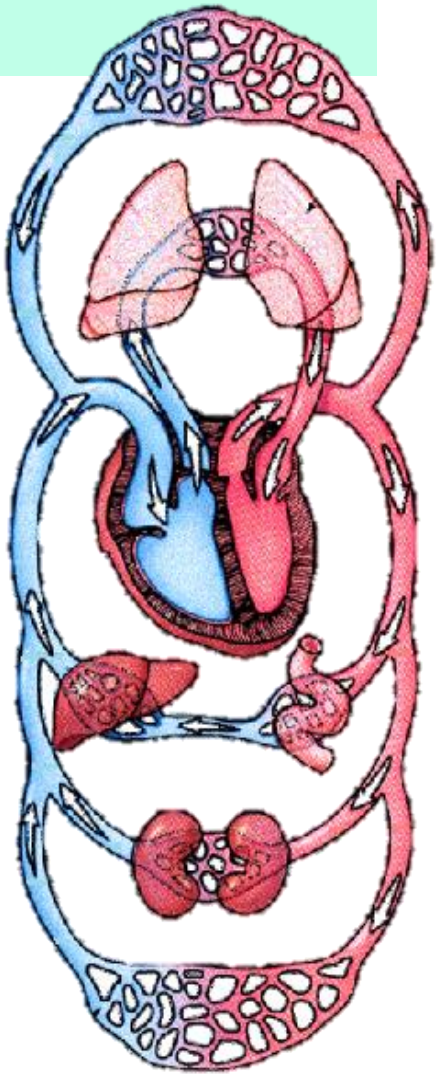
1. CARDIOVASCULAR

Difusos:

- Vasodilatação: ↑ mediadores vasoativos (**NO**, prostaciclina); ↓ ADH
- Redistribuição fluxo intra-vascular: ↑ permeabilidade vascular
  ↓ tónus vascular

Localizados:

- Circulação central: depressão do miocárdio
- Circulação regional: hiporreactividade vascular
- Microcirculação: alvo mais importante na sépsis (↓ funcional capilares)

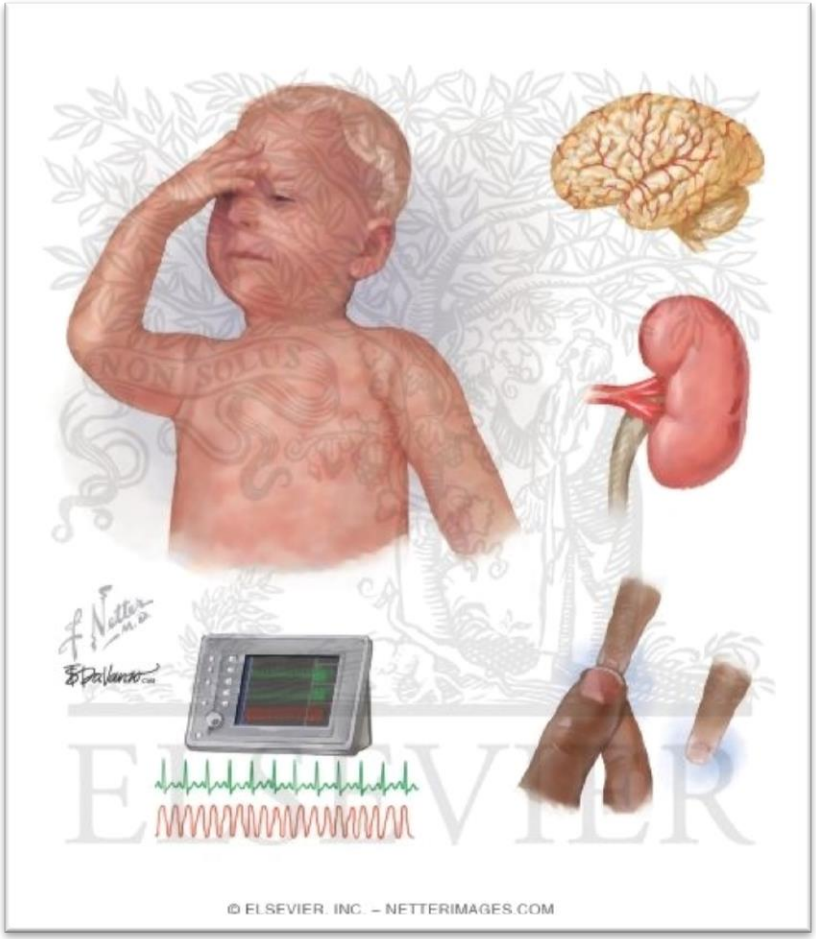


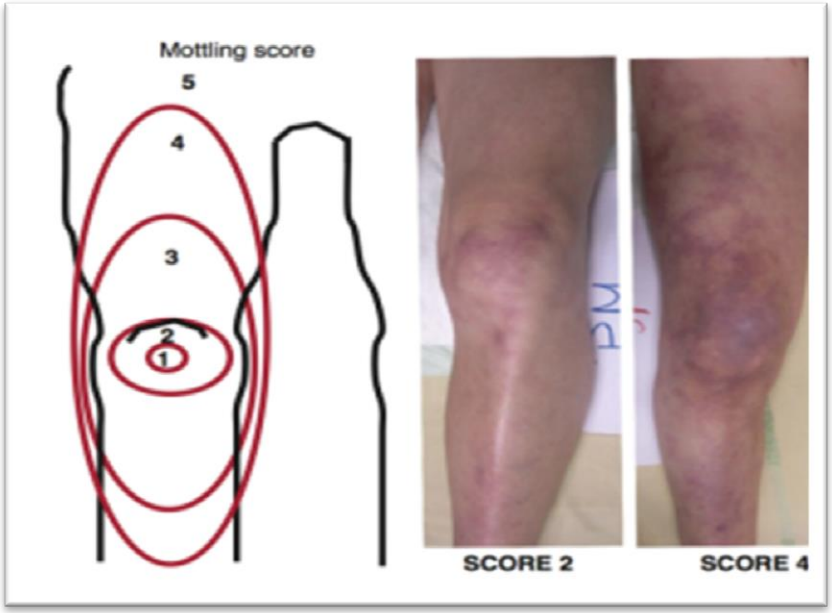
Adaptado de jcfieldwiki.wikispaces.com

- Taquicárdia e ↑ débito cardíaco – resposta fisiológica
- Hipotensão arterial e hipoperfusão periférica
  – estado mental, diurese, perfusão cutânea

EFEITOS ESPECÍFICOS DE ÓRGÃO

1. CARDIOVASCULAR





EFEITOS ESPECÍFICOS DE ÓRGÃO

1. CARDIOVASCULAR

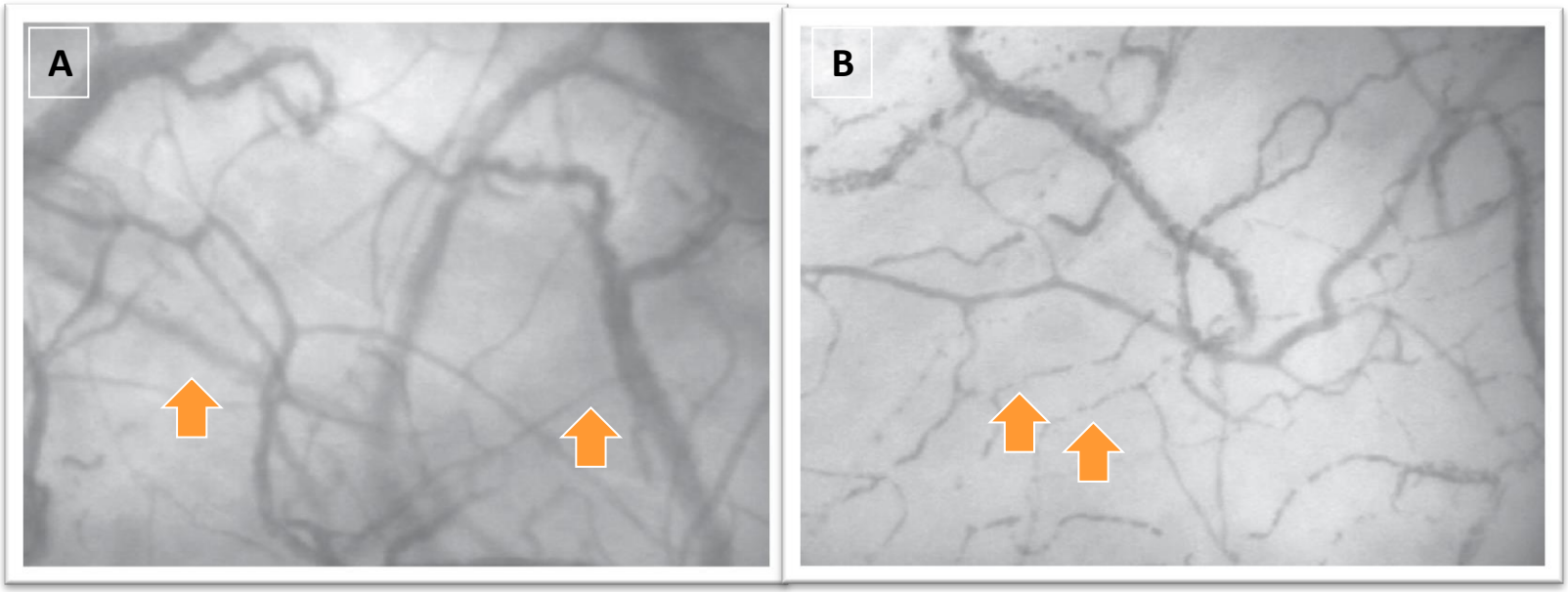


Figura 2. Microcirculação sublingual. A - voluntário saudável: rede densa de capilares com perfusão homogénea; B – doente com choque séptico com rarefação capilar e fluxo capilar intermitente (Vincent JL, *N Engl J Med*, 2013)

EFEITOS ESPECÍFICOS DE ÓRGÃO

2. PULMONAR

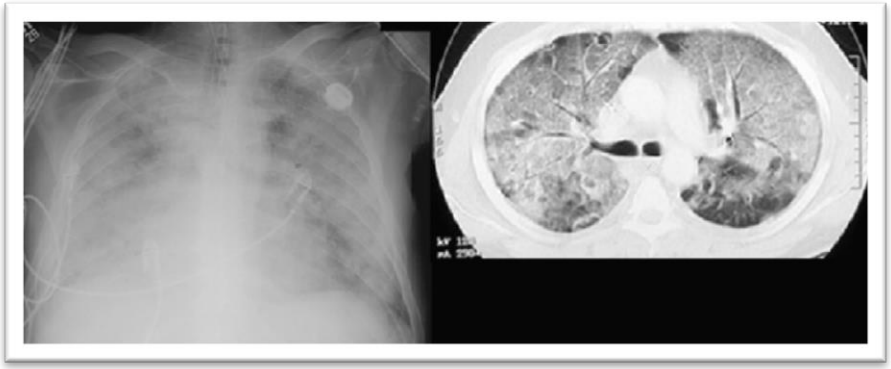
Edema alveolar e intersticial

↓

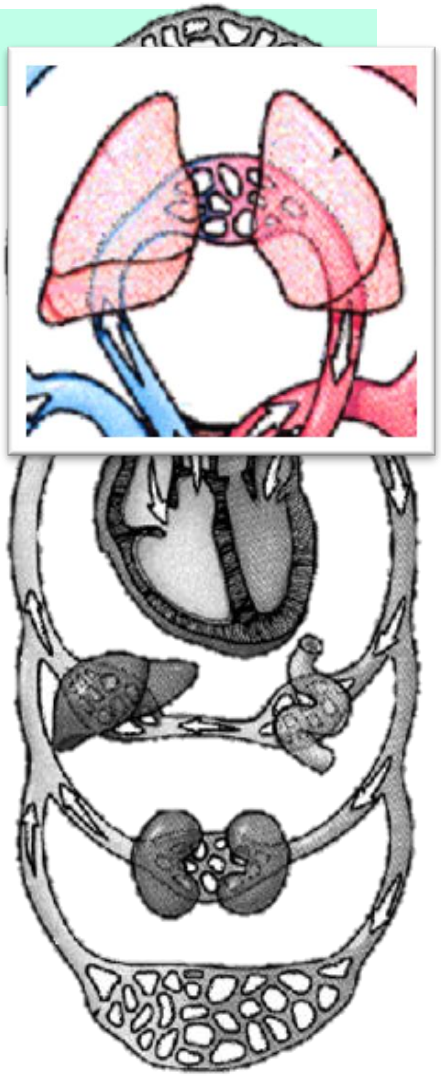
Alterações ventilação/perfusão

↓

Hipoxémia



- Lesão direta ou indireta
- Subclínica a **ARDS**



Adaptado de jcfieldwiki.wikispaces.com

ARDS *Acute Pulmonary Distress Syndrome*

EFEITOS ESPECÍFICOS DE ÓRGÃO

3. GASTROENTEROLÓGICO

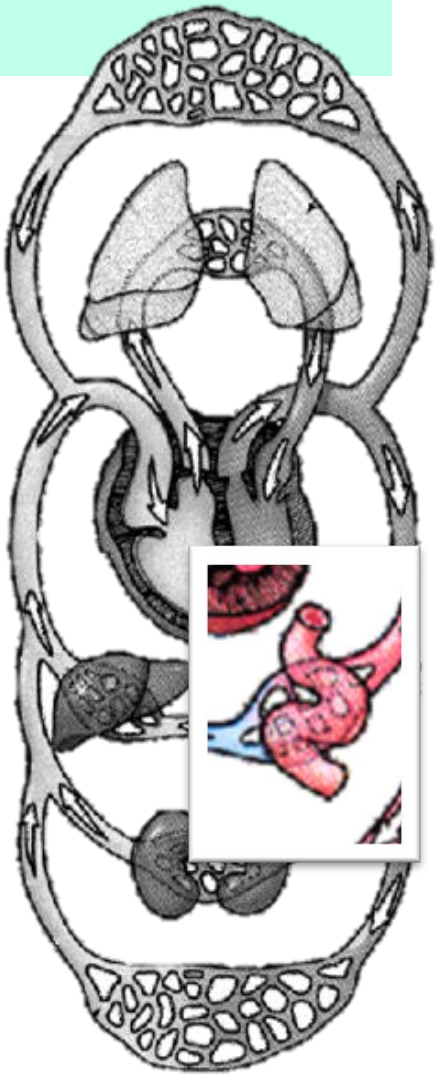
↓ função barreira mucosa intestinal

↓

Translocação
bactérias e toxinas
(linfáticos)

↓

Disseminação resposta sética



Adaptado de jcfieldwiki.wikispaces.com

- Intolerância alimentar, vómitos, abdómen agudo
- Íleus paralítico
- Isquémia mesentérica

EFEITOS ESPECÍFICOS DE ÓRGÃO

4. HEPÁTICO

Alt. microcirculação sinusoides
Sequestração neutrófilos
Ativação e adesão plaquetas

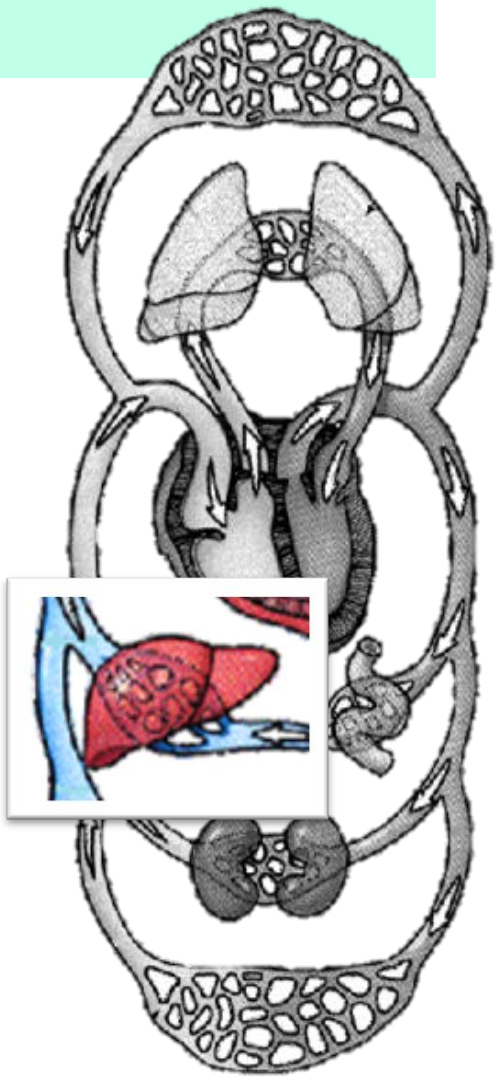
↓

Disfunção hepática

↓

↓ eliminação de bactérias e toxinas

- ↑ transaminases e bilirrubina
- Insuficiência hepática aguda rara



Adaptado de jcfieldwiki.wikispaces.com

EFEITOS ESPECÍFICOS DE ÓRGÃO

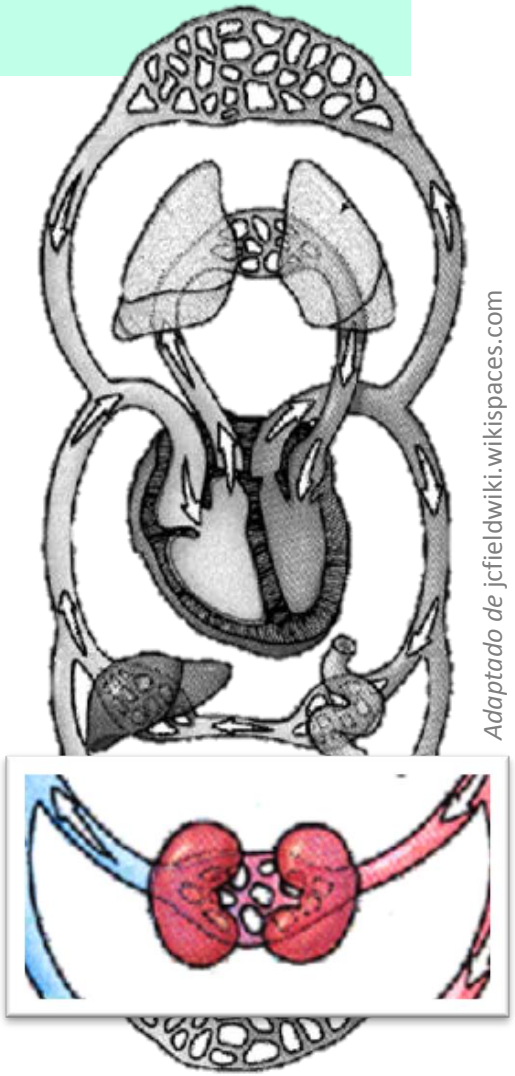
5. RENAL

Mecanismos de lesão renal aguda:

- Necrose tubular aguda (hipoperfusão e/ou hipoxémia)
- Vasoconstrição renal
- Libertação de citocinas e ativação de neutrófilos

↑ **mortalidade**

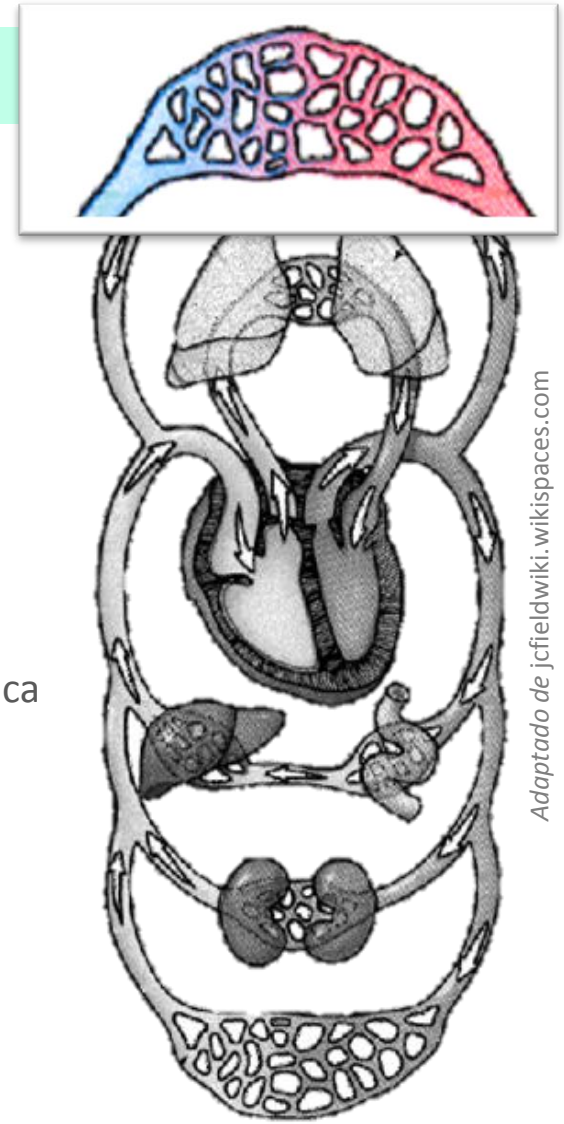
- Oligúria (DU < 0.5 mL/Kg/h) nas primeiras 6h
- ↑ ureia e creatinina



Adaptado de jcfieldwiki.wikispaces.com

EFEITOS ESPECÍFICOS DE ÓRGÃO

6. SISTEMA NERVOSO CENTRAL



Adaptado de jcfieldwiki.wikispaces.com

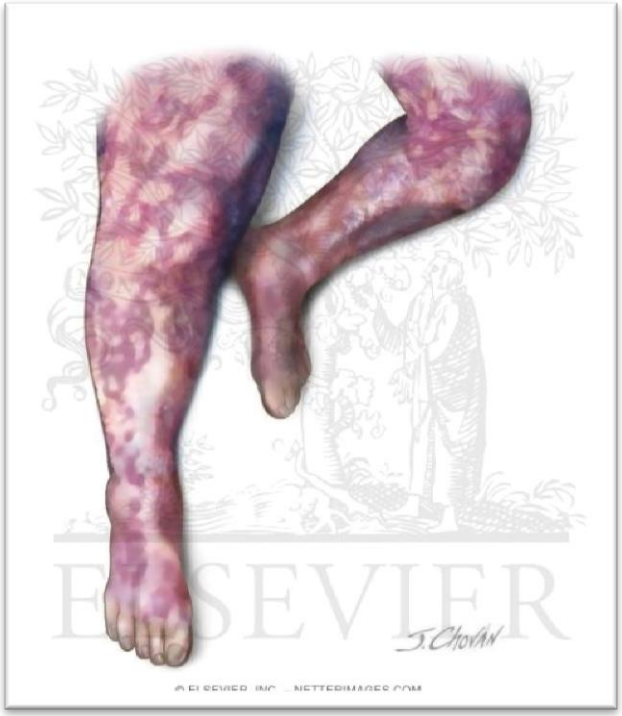
- Alt. metabolismo e sinalização celular (mediadores inflamatórios)
- Alt. barreira hemato-encefálica (↑ infiltração leucócitos, exposição a mediadores tóxicos e transporte ativo de citocinas)
- Falência microvascular
- Sistema nervoso parassimpático como mediador da inflamação sistémica

- Depressão da consciência > manifestação mais precoce
- Agitação, convulsões, coma

EFEITOS ESPECÍFICOS DE ÓRGÃO

7. HEMATOLÓGICO

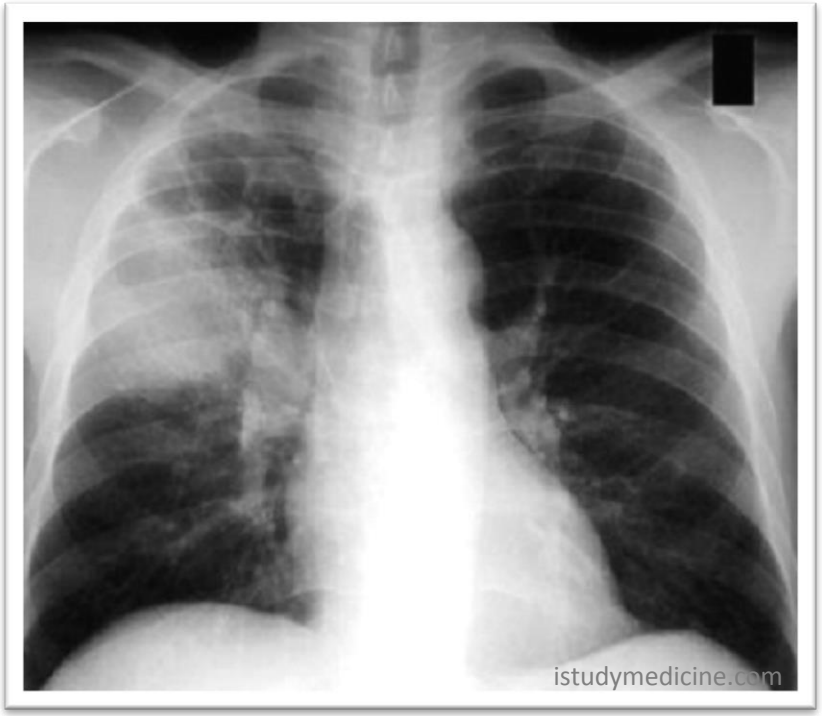
- Anemia frequente (multifatorial)
- Leucocitose frequente, leucopénia rara
- Trombocitopénia frequente
- ↑ TP e aPTT
- ↑ degradação fibrinogénio e ↑ D-dímeros
- Coagulação intravascular disseminada



INFEÇÕES

INFEÇÃO RESPIRATÓRIA BAIXA

- Choque séptico em **35-50%**

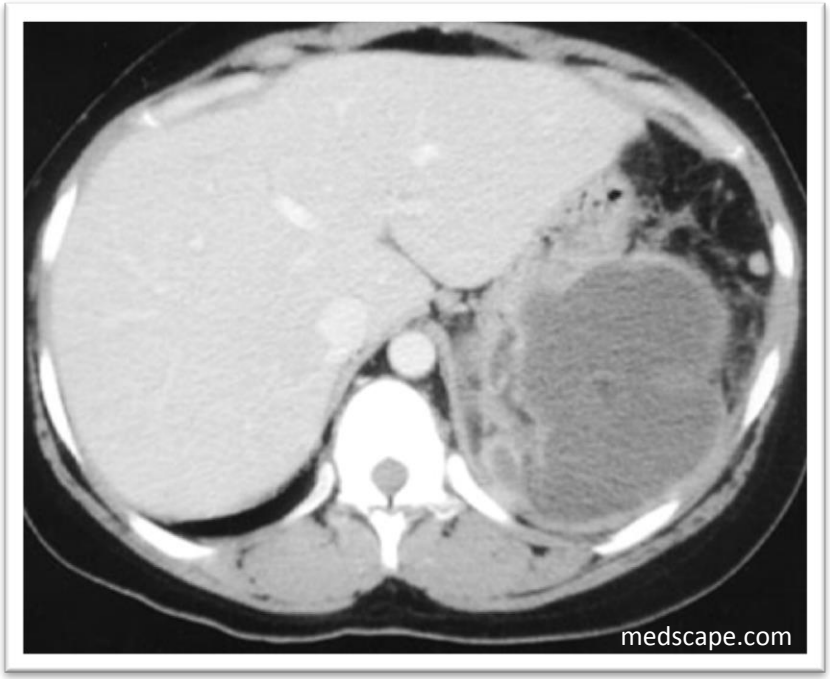


- ✓ *Streptococcus pneumoniae*
- ✓ *Haemophilus* spp
- ✓ *Staphylococcus aureus*
- ✓ *Klebsiella pneumoniae*
- ✓ *Escherichia coli*
- ✓ *Legionella* spp
- ✓ *Pseudomonas* spp
- ✓ Anaeróbios
- ✓ Bactérias Gram negativo
- ✓ Fungos

INFEÇÃO ABDOMINAL

(intra-abdominal e tubo digestivo)

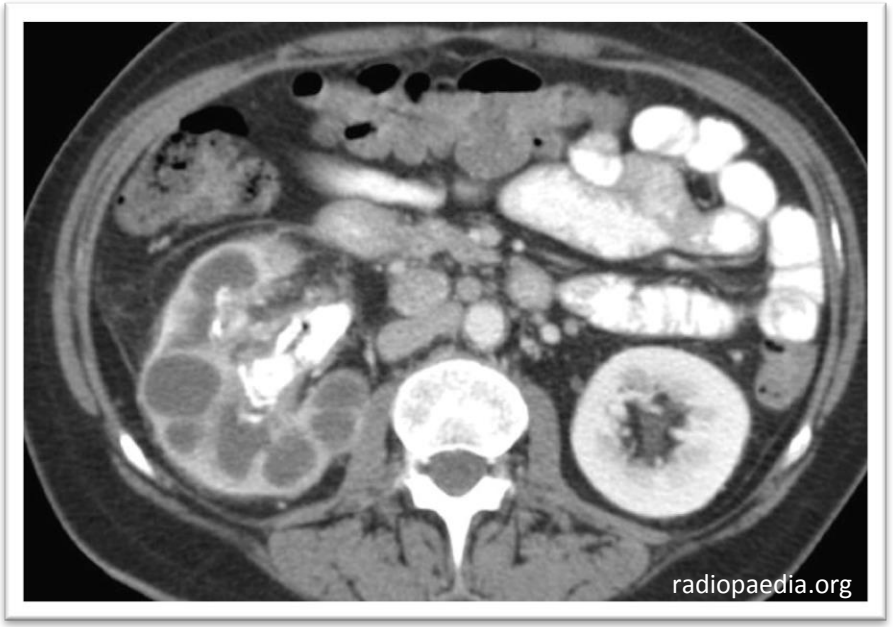
- Choque séptico em **20-40%**



- ✓ *E. coli*
- ✓ *Enterococcus* spp
- ✓ *Bacteroides fragilis*
- ✓ *Acinetobacter* spp
- ✓ *Pseudomonas* spp
- ✓ *Enterobacter* spp
- ✓ *Salmonella* spp
- ✓ *Klebsiella* spp
- ✓ Anaeróbios

INFEÇÃO RIM E TRATO URINÁRIO

- Choque séptico em **10-30%**



- ✓ *Escherichia coli*
- ✓ *Proteus* spp
- ✓ *Klebsiella* spp
- ✓ *Pseudomonas* spp
- ✓ *Enterobacter* spp
- ✓ *Serratia* spp
- ✓ *Enterococcus* spp
- ✓ *Candida* spp

PELE E TECIDOS MOLES

- Choque séptico em **5-10%**

- ✓ *Staphylococcus aureus*
- ✓ *S. epidermidis*
- ✓ *Streptococcus* spp
- ✓ *Clostridium* spp
- ✓ Bactérias Gram negativo
- ✓ Anaeróbios
- ✓ Fungos

FATORES DE PROGNÓSTICO

- Resposta do hospedeiro:
  - aumento da suscetibilidade para doença grave e morte (hipotermia, leucopénia, comorbilidades, hipocoagulabilidade)
- Local da Infeção:
  - ponto partida pulmonar, gastrointestinal ou desconhecido, relacionados com pior *outcome* e maior mortalidade
- Tipo de infeção:
  - infeções nosocomiais associam-se a maior mortalidade
- Terapêutica antimicrobiana:
  - instituição precoce de antibioterapia adequada associa-se a menor mortalidade
- Restauração da perfusão:
  - incapacidade de restaurar precocemente a perfusão tecidular (*early goal-directed therapy*) associada a maior mortalidade

PONTOS-CHAVE

- A sépsis é uma entidade comum nas Unidades de Cuidados Intensivos
- É causa major de morbilidade e mortalidade, sendo potencialmente tratável
- A mortalidade relaciona-se com o número de órgãos afetados

BIBLIOGRAFIA ACONSELHADA

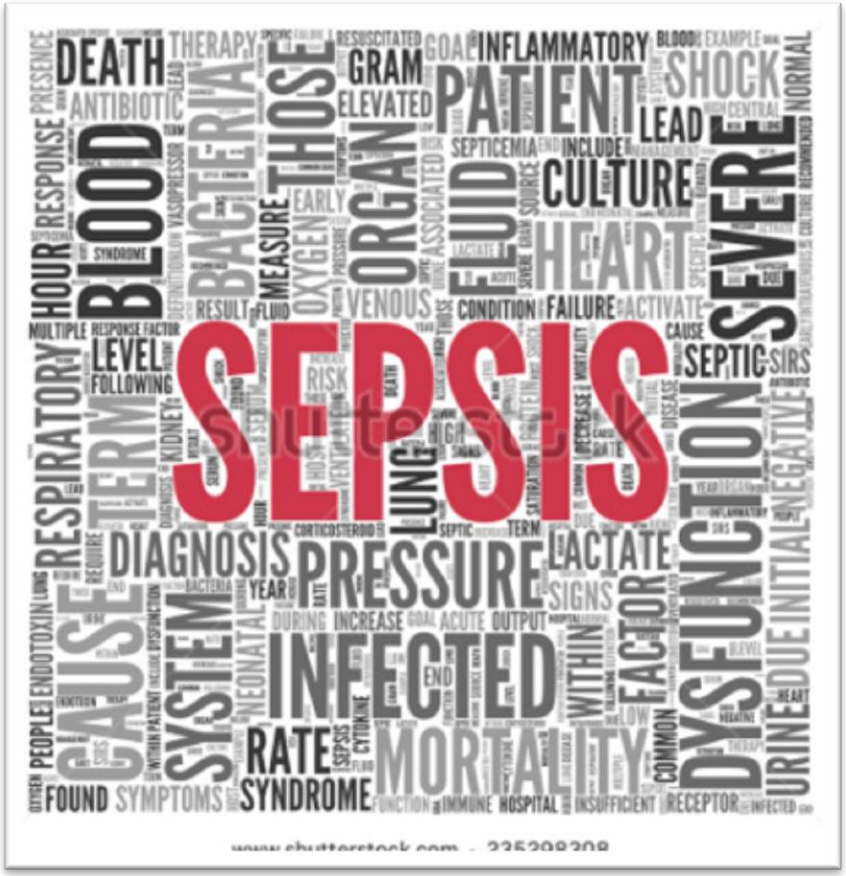
Circulatory Shock. Jean-Louis Vincent, Daniel De Backer, NEJM 2013; 369(18):1726-1734

Choque - definições e mecanismos fisiopatológicos. Diagnóstico diferencial. Medidas terapêuticas iniciais.

Severe Sepsis and Septic Shock. Derek C. Angus, Tom van der Poll, NEJM 2013; 369(9):840-851

Incidência e causas. Fisiopatologia da sépsis (resposta do hospedeiro, imunidade inata, mecanismos anti-inflamatórios, imunossupressão). Novas estratégias para abordagem da sépsis.

Sepsis: older and newer concepts. Jean-Louis Vincent, Massimo Antonelli, Lancet 2016; 4(3)237-40

Revisão das definições de sépsis.

MUITO OBRIGADA PELA VOSSA ATENÇÃO ☺