CMIB – Clínicas de Medicina Intensiva Brasileira
EDITOR
Marcos Antonio Cavalcanti Gallindo
Ano 29 – volume 34 – 2024

Sepse

3ª edição

EDITORES
Luciano Cesar Pontes de Azevedo
Bruno Adler Maccagnan Pinheiro Besen
Fernando José da Silva Ramos
Flávia Ribeiro Machado

AMIB
ASSOCIAÇÃO DE MEDICINA INTENSIVA BRASILEIRA
Atheneu

Sepse

3ª Edição

Série CMIB – Clínicas de Medicina Intensiva Brasileira

- Volume Choque Circulatório
- Volume Gestão, Qualidade e Segurança em UTI
- Volume Terapia Nutricional no Paciente Grave
- Volume Delirium no Paciente Grave
- Volume Cuidados Perioperatórios no Paciente Cirúrgico de Alto Risco
- Volume Ecografia em Terapia Intensiva e na Medicina de Urgência
- Volume Sepse, 2ª Edição
- Volume Fisiologia e Farmacologia Aplicada à Medicina Intensiva: Estudo Baseado em Casos Clínicos
- Volume Cuidados Paliativos, Comunicação e Humanização em UTI
- Volume Cardiointensivismo
- Volume Doenças Cerebrovasculares
- Volume Ecografia em Terapia Intensiva e na Medicina de Emergência, 2ª Edição
- Volume Gestão, Qualidade e Segurança em UTI, 2ª Edição
- Volume Trauma
- Volume Sepse, 3ª Edição



CMIB – Clínicas de Medicina Intensiva Brasileira

EDITOR
Marcos Antonio Cavalcanti Gallindo

Ano 29 – volume 34 – 2024

SEPSE

3ª Edição

EDITORES DO VOLUME
Luciano Cesar Pontes de Azevedo
Bruno Adler Maccagnan Pinheiro Besen
Fernando José da Silva Ramos
Flávia Ribeiro Machado

AMIB
ASSOCIAÇÃO DE MEDICINA INTENSIVA BRASILEIRA

Atheneu
Rio de Janeiro • São Paulo
2024

EDITORA ATHENEU

São Paulo — *Rua Maria Paula, 123 – 13° andar*
Conjuntos 133 e 134
Tel.: (11) 2858-8750
E-mail: atheneu@atheneu.com.br

Rio de Janeiro — *Rua Bambina, 74*
Tel.: (21) 3094-1295
E-mail: atheneu@atheneu.com.br

CAPA: Paulo Verardo
PRODUÇÃO EDITORIAL: Alice Barducci

CIP-BRASIL. CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO
SINDICATO NACIONAL DOS EDITORES DE LIVROS, RJ

S484
3. ed.

Sepse / editores do volume Luciano Cesar Pontes de Azevedo ... [et al.] ; editor Marcos Antonio Cavalcanti Gallindo. - 3. ed. - Rio de Janeiro : Atheneu, 2024.
24 cm. (CMIB - Clínicas de Medicina Intensiva Brasileira)

Inclui bibliografia e índice
ISBN 978-65-5586-801-2

1. Septicemia - Diagnóstico. 2. Septicemia - Tratamento. 3. Septicemia – Fisiopatologia. I. Azevedo, Luciano Cesar Pontes de. II. Gallindo, Marcos Antonio Cavalcanti. III. Série.

CDD: 616.944
24-91489 CDU: 616.94

Meri Gleice Rodrigues de Souza - Bibliotecária - CRB-7/6439

24/04/2024 29/04/2024

Azevedo, L.C.P; Besen, B.A.M.P; Ramos, F.J.S; Machado, F.R.
Série Clínicas de Medicina Intensiva Brasileira – Sepse, 3ª Edição.
© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU – Rio de Janeiro, São Paulo, 2024.

Seção

1

Aspectos Gerais

1

Definições de Sepse

Luciano Cesar Pontes de Azevedo
Flávia Ribeiro Machado

Introdução

A sepse, cujo significado vem do grego – putrefação ou putridez – foi caracterizada por Hipócrates como um "apodrecimento" perigoso, odorífero e biológico do corpo.[1] Por décadas, a sepse foi considerada uma disseminação sistêmica da infecção, levando a manifestações clínicas sistêmicas, envolvimento e comprometimento de múltiplos órgãos, com aumento da morbidade e da mortalidade.[2-4] Até o início da década de 1990, termos como sepse, septicemia, síndrome séptica e choque séptico eram utilizados na literatura médica sem definição objetiva, muitas vezes de maneira intercambiável. A confusão dos termos prejudicava a produção científica na área e não permitia a comparação de dados entre diferentes unidades de terapia intensiva (UTIs).

História das definições da sepse

Em 1992, uma força-tarefa liderada por Roger Bone criou o primeiro consenso sobre as definições de sepse e choque séptico.[4] À época, as citocinas tinham sido recém-descobertas e existia uma noção muito predominante de processos inflamatórios na gênese das principais doenças. Assim, o conceito da síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS) surgiu como fator preponderante e necessário para o diagnóstico de sepse e suas formas graves, quando em associação a infecção presumida ou confirmada. Já na época, havia uma estratificação de gravidade de pacientes com infecção em diferentes níveis: sepse, definida pela ocorrência de SIRS sem disfunção orgânica; sepse grave, quando associada a disfunções orgânicas; e choque séptico, em pacientes com disfunção circulatória e hipotensão não responsiva a líquidos (Tabela 1.1).[4]

Conceitualmente, as alterações descritas devem ser agudas e não induzidas por outras causas conhecidas, como, p. ex., leucopenia após quimioterapia. Esses critérios foram desenhados de modo a incluir a maioria dos pacientes com quadros infecciosos graves (alta sensibilidade), entretanto, com isso, há uma perda de especificidade, ou seja, um risco elevado de rotulação de sepse em pacientes com critérios de SIRS inflamatórios, porém não de origem infecciosa. Críticas aos critérios de SIRS incluem, assim, sua falta de especificidade, a falta de correlação com a gravidade, pouco fundamento fisiopatológico e pouco auxílio na prática clínica diária. Como exemplo, pacientes politraumatizados, com pancreatite aguda, pós-operatório de cirurgia de grande porte

TABELA 1.1	DEFINIÇÕES DE SEPSE E SÍNDROMES CORRELATAS DE 1992
Infecção: fenômeno microbiano caracterizado por uma resposta inflamatória reacional à existência de microrganismos ou à invasão de tecidos normalmente estéreis àqueles organismos	
Bacteremia: existência de bactérias no sangue. De maneira análoga, podem-se usar os termos fungemia, viremia, parasitemia etc.	
Septicemia: segundo o consenso de 1991, o termo não deve ser mais utilizado de forma corrente na literatura médica	
SIRS: uma série de insultos pode provocar um estado orgânico inflamatório, incluindo politraumatismo, pós-operatório, pancreatite, queimaduras e infecções. A **SIRS** é a manifestação clínica desse fenômeno e foi definida como existência de dois ou mais dos seguintes critérios: • Temperatura corporal > 38 °C ou < 36 °C • Frequência cardíaca > 90 bpm • Frequência respiratória > 20 ipm ou $PaCO_2$ < 32 mmHg de forma aguda • Leucograma com > 12.000 ou < 4.000 células/mm^3 ou ainda > 10% de neutrófilos imaturos	
Sepse: SIRS desencadeada por infecção (documentada ou suspeitada)	
Sepse grave: sepse associada à disfunção orgânica, hipotensão ou sinais de hipoperfusão. A hipotensão é definida como PA sistólica < 90 mmHg ou queda > 40 mmHg do basal na ausência de outras causas. As disfunções orgânicas incluem hipoxemia, insuficiência renal aguda, coagulopatia, plaquetopenia, hiperbilirrubinemia, hiperlactatemia, rebaixamento do nível de consciência	
Choque séptico: sepse e hipotensão mantida com necessidade de vasopressores apesar de reposição volêmica adequada	
Síndrome da disfunção de múltiplos órgãos: disfunções orgânicas agudas que impedem a manutenção da homeostase sem intervenção	

SIRS: síndrome de resposta inflamatória sistêmica.

podem apresentar síndromes inflamatórias com características muito semelhantes às definições do consenso para sepse grave e choque séptico ("SIRS grave" e "choque estéril") sem foco infecioso claro ou documentado. Além disso, os critérios devem ser usados de maneira dinâmica, pois o *estado* clínico de um paciente pode rapidamente alterar-se durante a internação.

Em 2003, ocorreu a segunda conferência de consenso sobre sepse e choque séptico. Nessa ocasião, embora os autores tenham reconhecido a importância do conceito de SIRS no desenvolvimento do conhecimento de sepse, houve uma preocupação em não atrelar o diagnóstico de sepse necessariamente ao conceito de SIRS, dada a sua baixa especificidade e reconhecida alta sensibilidade. Então, considerou-se o diagnóstico de sepse quando o paciente apresentasse infecção suspeitada ou confirmada associada aos critérios mencionados na Tabela 1.2.[5]

TABELA 1.2 SINAIS E SINTOMAS RELACIONADOS COM A SEPSE (2003)

Sepse: infecção comprovada ou suspeitada e algumas das seguintes variáveis:

Variáveis gerais:
- Febre (temperatura central > 38,3°C)
- Hipotermia (temperatura central < 36°C)
- Frequência cardíaca > 90 bpm
- Estado mental alterado
- Edema significativo ou balanço hídrico positivo (> 20 mL/kg em 24 horas)
- Hiperglicemia (glicose plasmática > 120 mg/dL na ausência de diabetes)

Variáveis inflamatórias:
- Leucograma com > 12.000 ou < 4.000 células/mm^3 ou > 10% de neutrófilos imaturos
- Proteína C-reativa > 2 desvios-padrão do valor normal
- Procalcitonina > 2 desvios-padrão do valor normal

Variáveis hemodinâmicas:
- Hipotensão com PA sistólica < 90 mmHg ou PA média < 70 mmHg ou redução > 40 mmHg do valor basal
- Saturação venosa central > 70%
- Índice cardíaco > 3,5 L/min/m^2

Variáveis de disfunções orgânicas:
- Hipoxemia arterial (pressão arterial de O_2/fração inspirada de O_2 < 300)
- Oligúria aguda (débito urinário < 0,5 mL/kg/hora por ≥ 2 horas)
- Aumento da creatinina > 0,5 mg/dL
- Alterações de coagulação (INR) > 1,5 ou TTPA > 60 segundos)
- Íleo (ausência de ruídos hidroaéreos)
- Plaquetopenia < 100.000 células/mm^3
- Hiperbilirrubinemia (bilirrubina total > 4 mg/dL)

Variáveis de perfusão tecidual:
- Hiperlactatemia > 1 mmol/L
- Tempo de preenchimento capilar lentificado ou livedo reticular

INR: *International Normalised Ratio* (razão de risco normalizada); PA: pressão arterial; TTPA: tempo de tromboplastina parcial ativada.

As definições de 2003, contudo, não passaram por um processo de validação preditiva, e, embora os diferentes domínios das variáveis sejam todos importantes e associados ao diagnóstico de sepse, nenhum isoladamente seria capaz de firmar esse diagnóstico, além do diagnóstico médico à beira do leito.

No período entre 2003 e 2016, foram publicados estudos que demonstraram as importantes limitações dos critérios de SIRS como definidores de sepse. Um estudo americano realizado em enfermarias demonstrou que cerca de 47% dos pacientes internados em enfermarias gerais desenvolveram dois critérios SIRS concomitantes durante a internação hospitalar e, desses, apenas um pequeno número desenvolveu sepse.[6] Do mesmo modo, um estudo de grande porte da Austrália/Nova Zelândia com pacientes de unidades de terapia intensiva com infecção e disfunção orgânica (antiga definição de sepse grave) demonstrou que um em cada

oito pacientes gravemente enfermos com sepse não desenvolve dois critérios SIRS, sugerindo que, apesar de sua sensibilidade, até 12% dos pacientes com sepse não apresentam esses critérios.[7]

Ainda não há ferramenta perfeita que responda a essa questão. O padrão-ouro para o diagnóstico da maioria das infecções ainda é o isolamento do agente microbiológico, o que requer, habitualmente, dias para ser concluído. Já o início da terapêutica deve ser imediato, ou seja, antes da confirmação do diagnóstico por culturas, como descrito nos capítulos seguintes.[8] Em outras circunstâncias, o isolamento do agente não é possível, seja pelo uso prévio de antibióticos, seja pela dificuldade de obter amostras adequadas (p. ex., pacientes extubados com pneumonia), seja pela dificuldade de isolar-se o agente em meios de cultura habituais (p. ex., pneumonias comunitárias atípicas). Apesar de os biomarcadores como proteína C-reativa e procalcitonina poderem auxiliar no diagnóstico, não devem ser utilizados ainda de forma isolada para o diagnóstico de sepse e decisão sobre início da terapia antimicrobiana. O estudo do perfil da resposta inflamatória/anti-inflamatória de cada paciente pode ajudar a responder a essa questão no futuro. Até lá, a suspeita clínica associada a achados de exames complementares e identificadores de disfunção orgânica permanece como guia na prática diária.

Em 2016, uma força-tarefa composta por médicos da Sociedade Americana de Medicina Intensiva (SCCM) e da Sociedade Europeia de Medicina Intensiva (ESICM) publicou novas definições de sepse, agora denominada Sepse 3.[9] Resumidamente, a sepse foi considerada, então, "uma disfunção de órgãos ameaçadora à vida causada pela resposta desregulada do organismo à infecção". Esse consenso baseou-se em algumas evidências que se acumularam ao longo dos 15 anos subsequentes à segunda definição. As principais modificações sugeridas pela definição atual estão descritas na Tabela 1.3.

Tornou-se claro que o conceito de SIRS não era absolutamente necessário para o diagnóstico de sepse. Assim, os autores retiraram os critérios de SIRS da definição, que passou a ser baseada puramente na ocorrência de disfunção orgânica. De modo amplo, as síndromes foram classificadas em três estratos: infecção não complicada (sem disfunção orgânica), sepse (infecção com disfunção orgânica ameaçadora à vida causada por resposta desregulada do organismo) e choque séptico (subgrupo da sepse com alterações hemodinâmicas, celulares e metabólicas associadas a maior mortalidade).[9] Do ponto de vista prático, para identificar a disfunção orgânica presente na nova definição, os membros da força-tarefa sugeriram a realização do escore Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) (Tabela 1.4) para definir operacionalmente a sepse. Um paciente com sepse seria definido, segundo os autores, por uma variação desse escore $\geq$ 2 pontos.[9,10] Para um paciente sem informação sobre o seu valor basal do exame laboratorial ou clínico, seria considerado um SOFA de zero. Por exemplo, um paciente com pneumonia e sem história prévia de lesão renal que fosse admitido ao hospital com creatinina de 2,3 mg/dL seria considerado tendo sepse, pois o seu valor basal de creatinina (por não ser conhecido) seria considerado normal (ou seja, SOFA zero) e seu valor de creatinina de 2,3 mg/dL pontua 2 no SOFA, assim identificando uma variação de dois pontos. Do mesmo modo, o mesmo paciente com pneumonia e lesão renal crônica prévia com creatinina pré-sepse de 1,8 mg/dL (ou seja, 1 ponto no SOFA) teria que ter uma creatinina coletada na vigência de pneumonia de pelo menos 3,5 mg/dL (3 pontos no SOFA, ou seja, variação de 2 pontos) para ser "rotulado" como séptico.

Do mesmo modo, toda sepse, por definição, é considerada uma doença grave, razão pela qual o conceito "sepse grave" foi excluído. Já o conceito corrente de choque séptico é de "um subgrupo de sepse com anormalidades circulatórias, celulares e metabólicas particularmente significativas

TABELA 1.3 PRINCIPAIS MODIFICAÇÕES DAS NOVAS DEFINIÇÕES DE SEPSE

Características	Definição anterior [sepse 1 (1992)/sepse 2 (2003)]	Definição atual (sepse 3)
Conceito de sepse	Resposta inflamatória	Disfunção orgânica
Risco de vida	Não contemplado na definição	Sepse = ameaçadora à vida
Padrão de resposta do hospedeiro	Inflamação	Inflamação/imunossupressão (resposta desregulada)
Critérios de SIRS	Úteis para diagnosticar sepse	Úteis para ajudar no diagnóstico de infecção não complicada
Sepse grave	Sepse com disfunção orgânica	Conceito abandonado
Escore para detectar disfunção orgânica	Não havia um escore determinado	Escore Sequential Organ-Failure Assessment (SOFA)
Choque séptico	Disfunção cardiovascular	Disfunções cardiovascular, celular e metabólica
Identificação de disfunção celular	Não aplicável	Lactato > 18 mg/dL
Escore qSOFA	Não era utilizado	Sugerido para identificar sepse com risco de desfecho desfavorável

SIRS: síndrome de resposta inflamatória sistêmica.

associadas a um risco maior de mortalidade do que a sepse isolada".[11] O critério diagnóstico de choque séptico à beira do leito é a "necessidade de vasopressores para manter a PAM > 65 mmHg e a concentração sérica de lactato > 18 mg/dL na ausência de hipovolemia".[11] Ou seja, para a nova definição de choque séptico, além do uso de vasopressores, é necessário identificar aumento da concentração do lactato pós-ressuscitação como marcador de disfunções celular e metabólica.

Além dos novos conceitos de sepse e choque séptico, a força-tarefa sugeriu o uso de uma pontuação SOFA simplificada, denominada SOFA rápido ou qSOFA (quick-SOFA). O qSOFA não define sepse e foi sugerido como um escore de triagem para identificar pacientes de alto risco sem a necessidade de exames laboratoriais. O qSOFA seria uma ferramenta de beira de leito baseada em exame clínico para identificar rapidamente os pacientes adultos com infecção mais propensos a terem desfechos desfavoráveis como morte ou permanência prolongada na UTI. O qSOFA é

TABELA 1.4	ESCORE SOFA (*SEQUENTIAL ORGAN FAILURE ASSESSMENT*)[10]				
Domínio/Pontos	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**
Neurológico: Escala de Coma de Glasgow	15	13-14	10-12	6-9	< 6
Hemodinâmico:	PAM ≥ 70 mmHg	PAM < 70 mmHg	Dobutamina em qualquer dose	Noradrenalina < 0,1 mcg/kg/min	Noradrenalina ≥ 0,1 mcg/kg/min
Respiratório: Relação PaO_2/FiO_2	> 400	301-400	201-300	101-200 e VM	≥ 100 e VM
Renal: Creatinina (mg/dL)	< 1,2	1,2-1,9	2-3,4	3,5-5	> 5
Diurese				< 500 mL	< 200 mL
Hepático Bilirrubina total (mg/dL)	< 1,2	1,2-1,9	2-5,9	6-11,9	> 12
Hematológico Plaquetas (céls. × 10^3)	> 150	100-150	51-100	21-50	≤ 20

PAM: pressão arterial média; PaO_2: pressão parcial de oxigênio no sangue arterial; FIO_2: fração de oxigêncio inspirado.

considerado positivo se o paciente tiver pelo menos dois dos seguintes critérios clínicos: frequência respiratória de 22 rpm/min ou superior, alteração neurológica mental (escala de coma de Glasgow < 15) ou pressão arterial sistólica de 100 mmHg ou menos (Tabela 1.5).[12]

TABELA 1.5	ESCORE QSOFA
Taquipneia (frequência respiratória ≥ 22 respirações por minuto)	
Alteração no nível de consciência (qualquer mudança na escala de coma de Glasgow)	
Hipotensão sistólica (PAS < 100 mmHg)	

Este escore não é útil para diagnosticar sepse, apenas para identificar um grupo de pacientes com infecção e alto risco de morte ou maior tempo de permanência na UTI.

Definições atuais: vantagens e desvantagens

Vantagens

As novas definições trouxeram indubitavelmente diversas vantagens. Primeiro, a ampla definição de sepse como a ocorrência de disfunção orgânica devida à resposta desregulada à infecção foi bem-vinda, já que a noção anterior de sepse como resposta inflamatória pura do hospedeiro não é mais fisiologicamente plausível.[13] Como será mais detalhado no capítulo 3 (Fisiopatologia da Sepse) deste livro, a sepse associa-se concomitantemente a respostas de origem proinflamatória e anti-inflamatória (imunossupressão), e do equilíbrio entre essas diversas respostas é que se determina frequentemente o prognóstico do paciente.[2,14,15]O termo "resposta desregulada do hospedeiro" é, portanto, mais adequado para descrever o processo fisiopatológico como é conhecido atualmente. Essa incorporação indica uma compreensão mais ampla da fisiopatologia da sepse e a tradução desse maior conhecimento para a definição.[9]

Adicionalmente, pela primeira vez, o consenso foi fundamentado nos dados disponíveis, e não somente na opinião de especialistas. A definição de disfunção orgânica foi baseada na validade preditiva para a morte ou permanência prolongada na UTI. Para tal, foram analisados bancos de dados de países desenvolvidos e testados os escores de disfunção orgânica mais conhecidos, como o SOFA e uma versão modificada do escore logístico de disfunção orgânica (LODS).[9,12] A padronização dos critérios de disfunção orgânica com a utilização do SOFA pode auxiliar na inclusão de pacientes semelhantes em estudos epidemiológicos e futuros ensaios clínicos. Também é possível que o uso da variação no escore, em vez da pontuação isolada, identifique de maneira mais adequada as disfunções crônicas prévias, como pacientes portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica com comprometimento de troca gasosa ou pacientes com insuficiência renal crônica não dialítica.[16]

Um outro ponto importante é que as novas definições não exigem mais a existência dos critérios da SIRS para o diagnóstico de sepse. Como já mencionado, a SIRS não é adequadamente sensível nem específica para sepse. Os critérios da SIRS continuam sendo de extrema relevância como ferramenta de triagem para pacientes com suspeita de infecção. Particularmente, no contexto de programas de melhoria da qualidade, podem ser úteis no processo de triagem.

Por fim, houve a simplificação da nomenclatura: não mais sepse "grave", mas apenas "sepse". Muitas vezes, os termos sepse e sepse grave eram usados de modo intercambiável pelos profissionais da saúde e pelo público leigo, o que, por si só, causava mais dificuldade de entendimento das definições e de percepção da importância da síndrome. Com o passar do tempo, essa será uma mudança importante para melhorar a associação da palavra sepse a uma condição grave em termos de promover melhor compreensão pelos profissionais da saúde e pelos leigos.

Desvantagens

A principal preocupação provocada pelas novas definições é o aumento da gravidade dos pacientes diagnosticados pelos novos critérios. Os novos conceitos tendem a selecionar uma população mais gravemente doente, o que é uma consequência direta do uso da predição do risco de morte ou desfechos desfavoráveis para definir uma doença. Usar a predição como definidor pode ser de interesse em situações em que há sensibilidade excessiva, mas é uma preocupação em contextos nos quais os pacientes não são reconhecidos precocemente.[16,17] Essa é uma nova abordagem, já que nenhuma doença em terapia intensiva é definida por sua predição de morte, com exceção da síndrome do desconforto respiratório agudo. Por um lado, um possível benefício associado a essa mo-

dificação seria a melhor acurácia para tratar apenas os casos mais graves da doença, assim evitando um excesso de tratamento, algo relativamente comum nos atendimentos de sepse nos dias atuais. O exemplo mais claro desse excesso de tratamento seria o atendimento de pacientes com critérios de SIRS (p. ex., amigdalite) em hospitais privados no Brasil, pois esses pacientes frequentemente recebem antibióticos endovenosos, coletam lactato e gasometria e uma ficha de atendimento de protocolo sepse é preenchida. De fato, a pouca gravidade e o baixo risco de morte desses pacientes sem disfunção não justificam essa conduta. O tratamento do paciente com base apenas nos critérios de disfunção poderia teoricamente evitar esses excessos. Por outro lado, em locais com superlotação, como emergências públicas brasileiras, em que o reconhecimento tardio é muito comum, há uma necessidade de se identificar pacientes sépticos de modo mais precoce por meio do aumento da sensibilidade do diagnóstico.[18] O uso dos critérios rígidos da Sepse 3 para disfunção orgânica à beira do leito nesses contextos pode levar a reconhecimento tardio e pior evolução.[19] Por exemplo, a disfunção orgânica é definida como uma alteração em 2 pontos na pontuação do SOFA. Como o lactato não faz parte do escore SOFA e a hipotensão e o escore de coma de Glasgow 13-14 pontuam apenas 1 ponto no SOFA, os pacientes com esses sintomas não cumprirão os critérios estritos de sepse. Assim, utilizar a variação de 2 pontos de SOFA em programas de melhoria da qualidade para detectar sepse é inviável e pode atrasar o diagnóstico e o início de antibióticos.[17,19] Além disso, a exclusão do lactato como um marcador de disfunção orgânica em pacientes sépticos sem hipotensão é outra questão. Essa abordagem enfraquece a relevância do lactato como um marcador de gravidade da doença que deve ser coletado em todos os pacientes suspeitos de sepse, independentemente dos níveis pressóricos. A não coleta do lactato pode comprometer a detecção precoce de pacientes com sepse e choque críptico que apresentam altas taxas de mortalidade, apesar da pressão arterial normal. Assim, em iniciativas de melhoria da qualidade, a nova definição ampla de sepse deve ser usada, significando que qualquer disfunção de órgão que cause risco de vida deve ser considerada sepse, incluindo hipotensão reversível, nível alterado de consciência (GCS13-14) e hiperlactatemia, embora nenhum deles de forma isolada cause uma variação de 2 pontos no escore SOFA. Após a publicação das novas definições, a Campanha Sobrevivendo à Sepse e o Instituto Latino-Americano de Sepse lançaram comunicados orientando os hospitais que fazem parte das suas iniciativas de melhoria de qualidade para usarem as definições mais abrangentes de sepse, ou seja, qualquer paciente com infecção mais disfunção orgânica documentada (incluindo hiperlactatemia) deve ser considerado com o diagnóstico de sepse, independente da sua pontuação no escore SOFA.[16]

Em segundo lugar, o uso de variações no escore SOFA, mesmo que limitado a estudos clínicos e epidemiológicos, não é simples. O SOFA é pouco conhecido pelos profissionais da saúde de emergência ou medicina interna e sua aplicabilidade é complexa.[19] A mudança dos critérios anteriores de sepse grave (qualquer disfunção orgânica) para os novos critérios de sepse (variação no escore SOFA) foi baseada em uma análise estatística controversa. Os autores compararam a acurácia da variação do SOFA com a existência de dois critérios da SRIS. Os critérios de SIRS não identificam a gravidade da doença nem são escore de disfunção. Assim, não seria uma surpresa encontrar uma curva ROC melhor para a variação do SOFA. A antiga definição de sepse grave incluía, no entanto, não apenas a existência de SIRS, mas também pelo menos uma disfunção orgânica. Embora não seja viável realizar uma análise de predição, que requer uma variável contínua, com uma variável dicotômica como SIRS mais uma disfunção de órgão, uma abordagem possível seria usar a força da associação em vez da predição.

Outro aspecto é a nova definição de choque séptico, na qual a hiperlactatemia é um componente necessário para a definição. Os novos critérios assumem que pacientes com hiperlactatemia grave, mas sem hipotensão (choque críptico), não apresentam alto risco de morte.[9] Embora a existência dessas variáveis claramente aumente o risco de morte, ambos são fatores de risco independentes. A definição de choque séptico, incluindo os níveis de lactato, também pode limitar o diagnóstico dessa condição em cenários em que o lactato não está disponível, problema comum em países de recursos limitados como o Brasil.[20] Uma definição não homogênea entre os países pode impedir a comparação das taxas de mortalidade por choque séptico, já que os pacientes sob uso de vasopressores, porém sem lactato mensurado, seriam erroneamente considerados sépticos, resultando em estudos epidemiológicos enviesados nesses cenários.

A última grande questão relativa às definições é o uso do qSOFA para além do propósito para o qual foi validado. O qSOFA pode ser um escore de gravidade adequado para identificar pacientes com alto risco de morte ou permanência na UTI por mais de três dias nos locais de onde os dados foram obtidos. O qSOFA, contudo, foi sugerido para ser usado como um teste de triagem, não tendo sido validado para esse fim.[16,21] O modelo estatístico utilizado para selecionar o limite de 2 pontos para positividade teve como objetivo predizer morbidade e mortalidade, e não servir como ferramenta de rastreamento para o diagnóstico precoce da sepse. Além disso, a proposta de usar esse escore para a triagem pode levar à interpretação errônea de que pacientes sem 2 pontos de qSOFA não estão gravemente doentes, potencialmente atrasando o tratamento e a alocação adequados, especialmente em países com recursos limitados e elevadas mortalidades, como o Brasil. De fato, um estudo realizado pelos autores utilizando o banco de dados do Instituto Latino-Americano de Sepse demonstrou baixa sensibilidade do qSOFA para predizer óbito no cenário brasileiro,[22] portanto o escore não necessariamente é aplicável ao contexto brasileiro, especialmente no formato em que foi descrito originalmente.[12] Em programas de melhoria da qualidade, nosso objetivo não é identificar pacientes com alto risco de morte, mas sim identificar pacientes com alto risco de deterioração. De fato, como nosso estudo demonstrou, em países com alta mortalidade como o Brasil, qualquer atraso na detecção de pacientes que aguardam os dois critérios qSOFA para serem definidos como sépticos pode associar-se a maior risco de morte.

Conclusão

As novas definições de sepse incorporaram muitos conceitos importantes para o cuidado do paciente séptico, notadamente a identificação da fisiopatologia mais adequada, a retirada da necessidade dos conceitos de SIRS e a identificação da necessidade de disfunção orgânica para definição. Alguns aspectos limitantes têm, contudo, de ser levados em consideração, notadamente para a aplicação dos novos conceitos em um país como o Brasil. Os autores sugerem que, em programas de melhoria de qualidade, as definições devem ser aplicadas de maneira ampla, ou seja, utilizando-se os critérios de disfunção propostos pela Campanha Sobrevivendo à Sepse, incluindo a coleta do lactato. A triagem para pacientes sépticos tanto no pronto-socorro quanto nas enfermarias deve ser baseada em ferramentas sensíveis. Ferramentas baseadas em critérios SIRS ou em qualquer disfunção clínica (hipotensão, redução do nível de consciência, dispneia, dessaturação, oligúria) ou disfunção de órgãos laboratoriais já foram validadas previamente e podem ser usadas, a depender da disponibilidade de recursos apropriados nas instituições. Quanto ao qSOFA, os autores recomendam sua utilização como ferramenta de identificação da gravidade da sepse, como, p. ex., para a decisão de internação em terapia intensiva em um cenário de escassez de leitos. Seu uso como triagem para sepse deve ser

desestimulado, no entanto, em um cenário de elevada mortalidade como o brasileiro.

Referências bibliográficas

1. Funk DJ, Parrillo JE, Kumar A. Sepsis and septic shock: a history. Crit Care Clin. 2009;25(1):83-101, viii.
2. Salomao R, Brunialti MK, Rapozo MM, Baggio-Zappia GL, Galanos C, Freudenberg M. Bacterial sensing, cell signaling, and modulation of the immune response during sepsis. Shock. 2012;38(3):227-42.
3. Vincent JL. Dear SIRS, I'm sorry to say that I don't like you. Crit Care Med. 1997;25(2):372-4.
4. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Chest. 1992;101(6):1644-55.
5. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Intensive Care Med. 2003;29(4):530-8.
6. Churpek MM, Zadravecz FJ, Winslow C, Howell MD, Edelson DP. Incidence and prognostic value of the systemic inflammatory response syndrome and organ dysfunctions in ward patients. Am J Respir Crit Care Med. 2015;192(8):958-64.
7. Kaukonen KM, Bailey M, Pilcher D, Cooper DJ, Bellomo R. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. N Engl J Med. 2015;372(17):1629-38.
8. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. Intensive Care Med. 2017;43(3):304-77.
9. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016;315(8):801-10.
10. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonca A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. Intensive Care Med. 1996;22(7):707-10.
11. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymour CW, Liu VX, Deutschman CS, et al. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016;315(8):775-87.
12. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016;315(8):762-74.
13. Boomer JS, To K, Chang KC, Takasu O, Osborne DF, Walton AH, et al. Immunosuppression in patients who die of sepsis and multiple organ failure. JAMA. 2011;306(23):2594-605.
14. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. Nat Rev Immunol. 2013;13(12):862-74.
15. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Immunosuppression in sepsis: a novel understanding of the disorder and a new therapeutic approach. Lancet Infect Dis. 2013;13(3):260-8.
16. Machado FR, Assuncao MS, Cavalcanti AB, Japiassu AM, Azevedo LC, Oliveira MC. Getting a consensus: advantages and disadvantages of Sepsis 3 in the context of middle-income settings. Rev Bras Ter Intensiva. 2016;28(4):361-5.
17. Machado FR, Nsutebu E, AbDulaziz S, Daniels R, Finfer S, Kissoon N, et al. Sepsis 3 from the perspective of clinicians and quality improvement initiatives. J Crit Care. 2017;40:315-7.
18. Machado FR, Azevedo LCP. Sepsis: A Threat That Needs a Global Solution. Crit Care Med. 2018;46(3):454-9.
19. Simpson SQ. New Sepsis Criteria: A Change We Should Not Make. Chest. 2016;149(5):1117-8.
20. Machado FR, Cavalcanti AB, Bozza FA, Ferreira EM, Angotti Carrara FS, Sousa JL, et al. The epidemiology of sepsis in Brazilian intensive care units (the Sepsis PREvalence Assessment Database, SPREAD): an observational study. Lancet Infect Dis. 2017;17(11):1180-9.
21. Vincent JL, Martin GS, Levy MM. qSOFA does not replace SIRS in the definition of sepsis. Crit Care. 2016;20(1):210.
22. Machado FR, Cavalcanti AB, Monteiro MB, Sousa JL, Bossa A, Bafi AT, et al. Predictive Accuracy of the Quick Sepsis-related Organ Failure Assessment Score in Brazil. A Prospective Multicenter Study. Am J Respir Crit Care Med. 2020 Apr 1;201(7):789-798.