

## Aspectos fisiopatológicos da sepse e conduta na emergência: Uma revisão narrativa

### Pathophysiological aspects of sepsis and emergency management: A narrative review

### Aspectos fisiopatológicos de la sepsis y el manejo de emergencias: Una revisión narrativa

Recebido: 27/02/2023 | Revisado: 10/03/2023 | Aceitado: 11/03/2023 | Publicado: 16/03/2023

#### **Marianne Lopes Diamantino**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6408-4731>  
Universidade de Rio Verde, Brasil  
E-mail: [marianne.lobes@hotmail.com](mailto:marianne.lobes@hotmail.com)

#### **Marcella Maciel Rios**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8380-0796>  
Universidade de Rio Verde, Brasil  
E-mail: [marcellarrios@hotmail.com](mailto:marcellarrios@hotmail.com)

#### **Larissa Stefani Santos**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4333-4767>  
Universidade de Rio Verde, Brasil  
E-mail: [larissastefanisantos@hotmail.com](mailto:larissastefanisantos@hotmail.com)

#### **Karita dos Reis Lima**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9911-8663>  
Universidade de Rio Verde, Brasil  
E-mail: [karitareis96@hotmail.com](mailto:karitareis96@hotmail.com)

#### **Gabriel Moraes de Carvalho**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6622-2050>  
Universidade de Rio Verde, Brasil  
E-mail: [gabrielmoraes.carvalho911@gmail.com](mailto:gabrielmoraes.carvalho911@gmail.com)

#### **Jonas Alves de Souza Neto**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8928-0306>  
Universidade de Rio Verde, Brasil  
E-mail: [jonasasneto@academico.unirv.edu.br](mailto:jonasasneto@academico.unirv.edu.br)

#### **Yana Martins Faria**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4074-7056>  
Universidade de Rio Verde, Brasil  
E-mail: [yanafaria01@gmail.com](mailto:yanafaria01@gmail.com)

#### **Anna Lídia Masson Roma**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5041-2159>  
Universidade de Rio Verde, Brasil  
E-mail: [annalidiamasson.r@gmail.com](mailto:annalidiamasson.r@gmail.com)

#### **Andreza Gonçalves Amaral**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8588-6637>  
Universidade de Rio Verde, Brasil  
E-mail: [andreza-amaral05@hotmail.com](mailto:andreza-amaral05@hotmail.com)

#### **Laura Martins Cabreado**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2557-9445>  
Universidade de Rio Verde, Brasil  
E-mail: [lauramcabreado@hotmail.com](mailto:lauramcabreado@hotmail.com)

#### **Resumo**

A sepse é classificada sendo uma emergência médica que descreve a resposta imunológica sistêmica do corpo a um processo inflamatório local, podendo levar à disfunção orgânica e à morte. Mesmo havendo uma grande demanda de atualização da conduta médica, a síndrome continua com alta prevalência no Brasil e no mundo. Este estudo trata-se de uma revisão narrativa com o propósito de discutir e descrever sobre a sepse e sua fisiopatologia, como também, demonstrar como esta síndrome afeta a vida pessoal dos indivíduos acometidos. Foi utilizado o banco de dados: SciElo (Scientific Electronic Library Online) e PubMed (US National Library of Medicine), com dados científicos de 10 de janeiro de 2023, sem restrição de idioma e sem restrição ao ano de publicação. Vários estudos mostram que a sepse é uma alteração do equilíbrio imunológico entre inflamação e anti-inflamatório. Ademais, a regulação das vias pró e anti-inflamatórias diante da sepse leva a uma liberação não local, mas sistêmica de citocinas, mediadores e moléculas relacionadas a patógenos, colaborando na ativação da coagulação e cascatas do complemento. Em suma, a sepse continua sendo um fardo significativo para os sistemas de saúde em todo o mundo. Porém, os avanços feitos na compreensão de sua fisiopatologia nos últimos 20 anos superam tudo o que foi feito antes.

**Palavras-chave:** Fisiopatologia; Semiologia; Sepse.

### **Abstract**

Sepsis is classified as a medical emergency that describes the body's systemic immune response to a local inflammatory process, which can lead to organ dysfunction and death. Even though there is a great demand for updating medical management, the syndrome continues to be highly prevalent in Brazil and worldwide. This study is a narrative review with the purpose of discussing and describing sepsis and its pathophysiology, as well as demonstrating how this syndrome affects the personal lives of affected individuals. The following databases were used: SciELO (Scientific Electronic Library Online) and PubMed (US National Library of Medicine), with scientific data from January 10, 2023, with no language restriction and no restriction on the year of publication. Several studies show that sepsis is an alteration of the immune balance between inflammation and anti-inflammatory. Furthermore, the regulation of pro- and anti-inflammatory pathways in the face of sepsis leads to a non-local, but systemic release of cytokines, mediators and molecules related to pathogens, collaborating in the activation of coagulation and complement cascades. In short, sepsis remains a significant burden on healthcare systems around the world. However, the advances made in understanding its pathophysiology in the last 20 years surpass everything that has gone before.

**Keywords:** Pathophysiology; Semiology; Sepsis.

### **Resumen**

La sepsis se clasifica como una emergencia médica que describe la respuesta inmunitaria sistémica del cuerpo a un proceso inflamatorio local, que puede provocar disfunción orgánica y muerte. Aunque existe una gran demanda de actualización del manejo médico, el síndrome sigue siendo muy prevalente en Brasil y en el mundo. Este estudio es una revisión narrativa con el objetivo de discutir y describir la sepsis y su fisiopatología, así como demostrar cómo este síndrome afecta la vida personal de los individuos afectados. Se utilizaron las siguientes bases de datos: SciELO (Scientific Electronic Library Online) y PubMed (US National Library of Medicine), con datos científicos desde el 10 de enero de 2023, sin restricción de idioma y sin restricción de año de publicación. Varios estudios demuestran que la sepsis es una alteración del equilibrio inmunitario entre inflamación y antiinflamatorio. Además, la regulación de vías pro y antiinflamatorias ante la sepsis conduce a una liberación no local, sino sistémica, de citoquinas, mediadores y moléculas relacionadas con patógenos, colaborando en la activación de las cascadas de la coagulación y del complemento. En resumen, la sepsis sigue siendo una carga importante para los sistemas de salud de todo el mundo. Sin embargo, los avances en la comprensión de su fisiopatología en los últimos 20 años superan todo lo que ha sucedido antes.

**Palabras clave:** Fisiopatología; Semiología; Septicemia.

## **1. Introdução**

A sepsé é classificada sendo uma emergência médica que descreve a resposta imunológica sistêmica do corpo a um processo inflamatório local, podendo levar à disfunção orgânica e à morte. Mesmo havendo uma grande demanda de atualização da conduta médica, a síndrome continua com alta prevalência no Brasil e no mundo. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), a sepse é uma das doenças que mais mata globalmente: são 11 milhões de vítimas por ano. Ademais, no Brasil, apresenta uma das maiores taxas de mortalidade por sepse no mundo, sendo aproximadamente 240 mil pessoas anualmente (Barros et al; 2016).

Ademais, doenças crônicas como a diabetes mellitus, alcoolismo; imunossuprimidos e com imunodeficiências humana, além de transplantados e portadores de infecções nosocomiais e comunitárias são fatores de impacto associadas à maior incidência e mortalidade de pacientes com sepse (Martin et al; 2003).

A sepse pode vir como complicação de diferentes processos infecciosos com várias portas de entrada como a pele, pulmão, urinária e abdominal, os quais são identificados através de uma anamnese e exame físico completo. Porém, há episódios em que a clínica da sepse aparece antes da doença de base no paciente, para isso, é de suma importância o diagnóstico precoce para que assim tenha uma conduta positiva (Wacker et al; 2013).

Diante da importância epidemiológica da sepse este artigo visa discutir os mecanismos fisiopatológicos da doença.

## **2. Metodologia**

Este estudo trata-se de uma revisão narrativa com o propósito de discutir e descrever sobre a sepse e sua fisiopatologia, como também, demonstrar como esta síndrome afeta a vida pessoal dos indivíduos acometidos. Foi utilizado o

banco de dados: SciELO (Scientific Eletronic Library Online) e PubMed (US National Library of Medicine), com dados científicos de 10 de janeiro de 2023, sem restrição de idioma e sem restrição ao ano de publicação.

### **Estratégia de pesquisa**

Foi utilizado os unitermos para ir de encontro à temática, sepse, com um desenho prospectivo: “sepse”, “fisiopatologia”, “semiologia”. Para complementar as buscas nas bases de dados, revisamos todas as referências dos artigos selecionados e dos artigos de revisão.

### **Crítérios de inclusão e exclusão**

Utilizou-se os seguintes critérios de inclusão: estudo original e não original publicado em periódico com corpo editorial; um estudo prospectivo investigando a sepse como exposição (variável independente) para a fisiopatologia (variáveis dependentes).

No banco de dados da SciELO, foram selecionados 12 de 500 artigos, dos quais, foram excluídos 2 e incluídos 10. Assim como, foram selecionados 15 dos 800 artigos do PubMed, onde foram excluídos 750 e incluídos 50. Foram excluídos, editoriais, comentários, cartas aos editores, resumos, estudos qualitativos, estudos que relataram apenas uma análise transversal, ensaios, estudos que relataram método de pesquisa ou validação de instrumento e estudos de acompanhamento que não tiveram um grupo de comparação (não exposto a sepse).

Objetivando colher dados sem esgotar as fontes de informações, fazendo-se a coleta de estudos originais e não originais, produzindo uma publicação ampla, apropriadas para descrever e discutir o desenvolvimento da sepse, sob ponto de vista teórico ou contextual. (Pereira A. S. et al, 2018) como será o caso do proposto estudo.

### **Seleção e Extração dos artigos**

A apuração dos artigos foi realizada de forma independente pelo autor principal, seguindo três etapas: I- análise dos títulos dos artigos, II- leitura dos resumos e III- leitura dos textos completos. A cada ciclo, caso houvesse contradições, um segundo autor era solicitado a julgar, e a decisão final era tomada por consenso ou maioria.

Avaliação da qualidade metodológica dos estudos

Um autor avaliou a qualidade dos artigos selecionados em conjunto através de uma leitura minuciosa da metodologia. Artigos que apresentassem divergências com o proposto eram substituídos por outros nas bases de dados.

## **3. Resultados e Discussão**

Vários estudos mostram que a sepse é uma alteração do equilíbrio imunológico entre inflamação e anti-inflamatório. Ademais, a regulação das vias pró e anti-inflamatórias diante da sepse leva a uma liberação não local, mas sistêmica de citocinas, mediadores e moléculas relacionadas a patógenos, colaborando na ativação da coagulação e cascatas do complemento (Chousterman et al; 2017).

Qualquer porta de entrada no nosso corpo onde há o contato do agente invasor, o sistema imunológico é ativado para iniciar o combate dos microrganismos. Inicialmente há a liberação de mediadores químicos que provocam uma resposta inflamatória, esta que surge nos locais infectados; vale lembrar que a inflamação não é provocada pelo agente invasor, como a bactéria, mas sim pelo nosso organismo (Mayr et al; 2010). O processo de extermínio do invasor resulta em sinais e sintomas clássicos, o rubor, a dor, calor e o pus (Vincent et al; 2009).

A primeira ativação celular da imunidade é da responsabilidade da inata, que é constituída pelos macrófagos, monócitos, neutrófilos e células natural killer. Tal processo ocorre por resposta de uma ligação molecular associada a

patógenos, os PAMPS, exemplo disso são das endotoxinas bacterianas e  $\beta$ -glucanas fúngicas quando se ligam a receptores de identificação de padrões celulares (Cohen et al; 2004). Quando associados a padrões moleculares de danos, têm as DAMPS, sendo um material intracelular ou molecular, quando são liberadas por células hospedeiras danificadas, exemplo clássico são ATP e DNA mitocondrial (Annane et al; 2003). O processo inflamatório nestes casos inicia quando ocorre a ligação do hospedeiro nas células da imunidade inata, através dos receptores toll-like, leptina tipo C, semelhantes a NOD ou semelhantes a RIG-1. Após a ativação dessas vias, é liberado um sinal que causa transcrição e liberação de citocinas pró-inflamatórias, as mais encontradas; TNF- $\alpha$ , IL-1 e IL-6 (Martin et al; 2003).

Há estudos que relataram que quando ocorre a ligação com o receptor semelhante a NOD, este consegue se agregar a complexos proteicos maiores do que os demais receptores, resultando na produção de citocinas específicas, como a IL-1 $\beta$  e IL-18, bem como caspases, que são envolvidos na morte celular programada (Elfeky et al; 2017).

Após a produção das citocinas pró-inflamatórias inicia-se um aumento na produção de leucócitos. Estes que são chamados também de glóbulos brancos, têm origem na medula óssea e nos linfonodos (Angus et al; 2001). Sua ação é impedir que agentes infecciosos e substâncias tóxicas ataquem o nosso corpo; seu número varia de 4.500 mil a 11.000 mil por milímetro cúbico de sangue no adulto (Liu et al; 2014).

Logo em seguida ocorre a ativação do sistema complemento, regulação de moléculas de adesão endotelial e expressão de quimiocinas, síntese de fator tecidual e indução de reagentes de fase aguda hepática (Hotchkiss & Karl, 2003).

Na sepse, há um aumento exorbitante da resposta imune, que provoca um dano colateral e morte de células e tecidos do hospedeiro, como IL-1 $\beta$  e IL-18, bem como caspases, que estão envolvidas na morte celular programada (Jones & Puskarich, 2014).

Curiosamente, na sepse ocorre um estado de imunossupressão que é provocada por mecanismos epigenéticos e metabólicos especificamente na reprogramação das células imunes. Logo em seguida, alterações induzidas por histonas levam à conversão de eucromatina em heterocromatina silenciosa (Annane et al; 2018). Tais alterações estão estreitamente ligadas a vias metabólicas, como a glicólise ou a fosforilação oxidativa, que podem induzir a um acúmulo de produtos metabólicos como acetil-coenzima A e nicotinamida adenina dinucleotídeo durante o curso da sepse. As duas citadas anteriormente atuam como cofatores para as enzimas epigenéticas histona acetiltransferase e histona desacetilases sirtuína-1, que influenciam negativamente a transcrição gênica (Kumar 2016).

Sob a conduta, Beal e Cerra analisaram em seu estudo que a transição da sepse para a disfunção de múltiplos órgãos pode ser evitada com ressuscitação rápida e apropriada do choque. A ideia de que a síndrome da resposta inflamatória grave (SIRS), a sepse e a sepse grave são partes de um processo contínuo e que a SIRS pode ser limitada se tratada precocemente formou a base da terapia precoce dirigida por objetivos. Rivers e outros, descreveram as “horas de ouro” críticas da sepse, quando há uma transição abrupta para uma doença grave e o início da terapia direcionada por objetivos da sepse precoce (Kluge et al; 2018). Os princípios fundamentais diante da sepse foram a identificação de pacientes de alto risco, culturas apropriadas, controle do foco e administração precoce de antibióticos apropriados, seguidos pela otimização hemodinâmica precoce da oferta de oxigênio e redução do consumo de oxigênio (Hernandez et al; 2019). Os objetivos da ressuscitação inicial para hipoperfusão induzida por sepse incluíam pressão venosa central (PVC) de 8–12 mmHg, pressão arterial média (PAM) de 65 mmHg, débito urinário de 0,5 mL kg<sup>-1</sup> h<sup>-1</sup> e veia cava superior saturação de oxigênio ou saturação venosa mista de 70% ou 65%, respectivamente (Beal & Cerra 1994; Haas et al, 2016).

Rivers et al. concluíram que a sepse instituída durante as primeiras seis horas resultou em redução absoluta de 15,9% na taxa de mortalidade em 28 dias quando a ressuscitação visava esses objetivos fisiológicos em pacientes com sepse grave ou choque séptico que se apresentavam no departamento de emergência.

Em suma, embora sejam necessários mais estudos para que se esclareça sobre a fisiopatologia da sepse, diversas pesquisas já se mostram solidificadas para firmar a fisiopatologia da doença. Faz-se necessário uma ampla cobertura de exames em um curto prazo de tempo, além da escala diagnóstica atualizada Qsofa (taquipneia, hipotensão e Glasgow < 15), para que se possa garantir, com antecedência, a profilaxia adequada para combater o desenvolvimento do choque séptico nos pacientes.

#### 4. Conclusão

Em suma, a sepse continua sendo um fardo significativo para os sistemas de saúde em todo o mundo. Porém, os avanços feitos na compreensão de sua fisiopatologia nos últimos 20 anos superam tudo o que foi feito antes. Não existe uma solução rápida e 100% eficaz para o tratamento da sepse. No entanto, medidas como o uso imediato de antibióticos e ressuscitação hemodinâmica, uso adequado de ventilador e transfusão criteriosa de hemoderivados têm desempenhado um papel significativo na redução da morbidade e mortalidade. Além disso, é de fundamental importância que os centros médicos responsáveis por oferecer o apoio hospitalar aos pacientes acometidos pela sepse estejam preparados.

Para trabalhos futuros, urge-se dados mais aprofundados e intrínsecos frente à fisiopatologia e epidemiologia da sepse, uma vez que a doença apresenta várias formas clínicas que são baseadas em seu mecanismo patológico.

#### Referências

- Angus D. C., et al (2001). Epidemiologia da sepse grave nos Estados Unidos: análise da incidência, resultado e custos associados ao tratamento. *Crit Care Med*; 29 (7):1303-10.
- Annan D. et al (2018). Glucocorticóides com ou sem Fludrocortisona no Choque Séptico. *N Engl J Med*; 379 (9):895-6.
- Annan D., et al (2003). Epidemiologia atual do choque séptico: a Rede CUB-Réa. *Am J Respir Crit Care Med*; 168 (2):165-72.
- Barros, L. L.; et al. (2016). Fatores de risco associados ao agravamento de sepse em pacientes em Unidade de Terapia Intensiva. *Cadernos Saúde Coletiva*, 24(4).
- Beal A. L. & Cerra F. B. (1994). Síndrome de falência múltipla de órgãos na década de 1990: resposta inflamatória sistêmica e disfunção orgânica. *JAMA*; 271 (3): 226–233.
- Chousterman B. G., et al (2017). Tempestade de citocinas e patogênese da doença sepse. *Semin Immunopathol.* 39 :517–28.
- Cohen J., et al (2004). Novo método de classificação de infecções em pacientes críticos. *Crit Care Med*; 32 (7):1510-26.
- Elfeky S., et al (2017). As características epidemiológicas, tendências temporais, preditores de morte e disposição de alta em pacientes com diagnóstico de sepse: um estudo de coorte retrospectivo transversal. *J Crit Care*; 39 :48-55.
- Haas S. A., et al (2016). Hiperlactemia grave, depuração de lactato e mortalidade em pacientes críticos não selecionados. *Medicina Intensiva*. 42 :202–10.
- Hernandez G., et al (2019). As dez armadilhas da depuração do lactato na sepse. *Inten Care Med*. 45 :82–5.
- Hotchkiss R. S. & Karl I. E. (2003). Fisiopatologia e tratamento da sepse. *N Engl J Med*; 348 (2):138-50.
- Jones A. E. & Puskarich M. A. (2014). Diretrizes da Surviving Sepsis Campaign 2012: atualização para médicos de emergência. *Ann Emerg Med*; 63 (1):35-47.
- Kluge S., et al (2018). Acidose láctica - atualização. *Deutsche medizinische Wochenschrift*. 143 :1082–5.
- Kumar A. (2016). Viés sistemático em meta-análises de tempo para antimicrobiano em estudos de sepse. *Crit Care Med*. 44 :e234–5.
- Liu V., et al (2014). Mortes hospitalares em pacientes com sepse de 2 coortes independentes. *JAMA*; 312 (1):90-2.
- Martin G. S. et al. (2003). The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med*;348(16):1546-54.
- Martin G. S., et al (2003). A epidemiologia da sepse nos Estados Unidos de 1979 a 2000. *N Engl J Med*; 348 (16):1546-54.
- Mayr F. B., et al (2010). Taxa de infecção e risco de disfunção aguda de órgãos como explicações para diferenças raciais na sepse grave. *JAMA*.; 303 (24):2495-503.
- Pereira A. S. et al. (2018). Metodologia da pesquisa científica. *UFMS*.

Vincent J. L., et al (2009). EPIC II Group of Investigators. Estudo internacional de prevalência e desfechos de infecção em unidades de terapia intensiva. *JAMA*; 302 (21):2323-9.

Wacker C., et al (2013). Procalcitonina como marcador diagnóstico de sepse: revisão sistemática e metanálise. *Lancet Infect Dis*; 13 (5): 426-435.