

Evolução do Conceito de Sepsis

Joana Brites Rodrigues Rangel Neves

Trabalho realizado sob orientação:
Prof. Doutor Jorge Pimentel

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra
Janeiro 2009

Resumo:

Este trabalho tem por objectivo a revisão de artigos, de publicação recente, sobre o conceito de sepsis, que engloba a sua epidemiologia, definição, fisiopatologia e tratamento, apresentando de uma forma sintetizada o que actualmente se preconiza para a sua abordagem terapêutica inicial. A sepsis apresenta uma elevada incidência e mortalidade que acarreta elevados custos por doente e, apesar das evoluções no sentido de um diagnóstico cada vez mais precoce e terapêuticas mais dirigidas, a melhoria a nível da mortalidade e morbidade é inferior ao esperado.

Atinge actualmente 750.000 doentes nos E.U.A. por ano, matando mais de 200.000, sendo a décima causa de morte neste país. Em 1992, Bone et al. (1992) publicaram o resultado da primeira *Conferencia de Consenso* realizada com o objectivo de uniformização do conceito que possibilitasse um diagnóstico mais precoce, surgindo assim o conceito de *Síndrome da Resposta Inflamatória Sistémica* (SIRS). Sepsis é definida como SIRS quando a causa é infecciosa, e surgem ainda os conceitos de sepsis grave, choque séptico e disfunção múltipla de órgãos, anulando-se definições como septicemia e síndrome séptico. Estas mesmas definições são revistas em 2003 pela *International Sepsis Definitions Conference*, face às limitações encontradas e à necessidade de definições mais práticas. De um modo geral as definições têm-se mantido as mesmas desde então, com ligeiras alterações nos parâmetros clínicos avaliados. Diversos métodos de avaliação e estratificação de gravidade e prognóstico têm sido desenhados, como sendo o SOAP e o APACHE II, e SAPII, respectivamente, com objectivos como administrar terapêuticas dirigidas ao estado de gravidade, e inclusão de doentes em ensaios clínicos de novas terapêuticas, criando grupos mais homogêneos.

Quanto à fisiopatologia, muitas investigações foram realizadas para a conhecermos como é hoje, dando importância a uma tríade de fenómenos que ocorre na sepsis, e que

conduz a infecção generalizada a um estado de falência de múltiplos órgãos, que é a interligação e influência da infecção no aumento da inflamação e coagulação e diminuição da fibrinólise, tendo a lesão endotelial um papel central.

Por último, e como repercussão de toda esta evolução, temos o aparecimento da *Surviving Sepsis Campaign* (SSC) em 2004, realizada com a colaboração internacional de diversas organizações e revista em 2008, cujo objectivo é fornecer guidelines para um tratamento precoce, realizadas com base na evidência, com o intuito de melhorar o prognóstico associado a este problema de saúde.

Palavras-chave: Choque Séptico, Definição, Epidemiologia, Disfunção Múltipla de Órgãos, Sepsis e Sepsis Grave.

Abstract:

The aim of this work is the revision of recent publications about the concept of sepsis, that includes the epidemiology, definition, physiopathology and management, presenting, in a synthesized way, what is now recommended to its initial therapy. Sepsis is a health problem with high incidence and mortality, which entails high costs per patient and, despite trends towards an increasingly early diagnosis and more targeted therapies, the impact at the level of mortality and morbidity is lower than expected.

Currently affects 750,000 patients in the U.S., killing more than 200,000, and is the tenth leading cause of death in U.S. In 1992 Bone et al. (1992) published the result of the first *Conferência de Consenso* held with the aim of standardizing the concept to allow an early diagnosis, leading to the concept of systemic inflammatory response syndrome (SIRS). Sepsis is defined as SIRS when the cause is infectious, and arise the concept of severe sepsis, septic shock and multiple organ failure, canceling up settings as septic syndrome and septicemia. Those definitions are revised in 2003 by the *International Sepsis Definitions Conference*, due to limitations and the need for more practical settings. In general, settings have remained the same since then, with slight changes in evaluated clinical parameters. Various methods of assessment and stratification of severity and prognosis have been designed as the SOAP, and APACHE II and SAPS II, respectively, with objectives as administer directed therapies to the state of severity and the inclusion of patients in clinical trials of new therapies, creating more homogeneous groups.

About the physiopathology, several studies were conducted to know how it is today, giving importance to a triad of phenomena that occurs in sepsis, and the infection that leads to a widespread failure of many organs, which is the interconnection of infection in an

increasing inflammation and clotting and decreasing fibrinolysis, having the endothelial injury a central role.

Finally, and after all these developments, comes the *Surviving Sepsis Campaign (SSC)* in 2004, with the cooperation of various international organizations and revised in 2008, whose aim is to provide guidelines, held on the basis of evidence for early treatment with the goal of improving the prognosis associated with this health problem.

Key Words: Definition, Epidemiology, Multiple Organ Failure, Sepsis, Severe Sepsis, Septic Shock

Introdução:

A infecção grave sempre foi um problema importante de saúde, quer relativamente ao seu diagnóstico, quer em relação ao tratamento mais adequado e que, em caso de falência, evolui em grande percentagem para sepsis e/ou choque séptico. As estatísticas mundiais mostram que desde sempre é elevada a sua incidência, associada a uma alta mortalidade e morbidade, tendo tal motivado a realização de inúmeros estudos na tentativa de um melhor entendimento do problema, o que se reflecte nos avanços que têm sido feitos na última década a nível epidemiológico, fisiopatológico e terapêutico.

Por outro lado as definições de infecção grave, sepsis, sepsis grave, choque séptico e os parâmetros pelos quais têm que ser avaliados têm variado ao longo das últimas décadas, conseqüentemente à investigação realizada. A investigação básica e clínica, apesar de heterogénea, tem alterado a explicação fisiopatológica da evolução da infecção grave ao choque séptico. O aparecimento e divulgação, a par da larga aceitação dos critérios de prognóstico, APACHE (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) e SAPSII (Simplified Acute Physiology Score II), facilitaram a estratificação das amostras e ensaios clínicos, facilitando a comparação das populações estudadas e portanto dando um maior valor aos estudos mais recentemente realizados.

No sentido de uniformizar conceitos, importante para a definição dos termos em causa e também para dar homogeneidade de amostragens, houve necessidade da publicação de guidelines pela *Conferência de Consenso* em 1992, revistas em 2003 pela *International Sepsis Definitions Conference*.

No tempo presente, e dada a importância que as estatísticas actuais dão ao grau de mortalidade de sepsis grave, apesar das actualizações terapêuticas, surgiu a campanha *Surviving Sepsis Campaign (SSC)*, um esforço para motivar o diagnóstico precoce e uma

terapêutica inicial correcta cuja aplicação tem um reflexo extremamente positivo, tendo sido provada uma baixa significativa na mortalidade.

Objectivos:

Com base em pesquisa bibliográfica na Pubmed e *in press*, apresentar a evolução dos conceitos e epidemiologia de sepsis, que têm influenciado o entendimento fisiopatológico, bem como algumas medidas terapêuticas, expondo de modo sintético o preconizado para a abordagem da sepsis actualmente.

Desenvolvimento:

Epidemiologia

A sepsis é uma patologia grave, dispendiosa e muito frequente, responsável por um número significativo de mortes por ano (Angus DC, 2001).,

Actualmente sepsis grave e choque séptico estão entre as mais frequentes causas de morte em cuidados intensivos. A sua incidência tem aumentado ao longo da última década, acompanhando o envelhecimento da população (Claessens YE, 2007), sendo actualmente de 750.000 casos de sepsis grave por ano, nos E.U.A. (Vincent JL, 2006 (a)). Estima-se que sepsis ocorre em 2% dos doentes hospitalizados e até 75% dos doentes em UCI, sendo a segunda causa de morte nas UCI não coronárias e a décima causa de morte nos E.U.A., matando 20 a 50% dos doentes graves, com número de mortes por ano superior a 200.000, e diminuindo a qualidade de vida aos que sobrevivem (Martin GS, 2003). Apesar do aumento anual de casos verificou-se um declínio na mortalidade hospitalar (Silva, E. and Angus DC., 2007), que no entanto ainda apresenta valores de 236.000 mortes anuais (Gerlach H., 2007).

Existe um grande número de estudos epidemiológicos, principalmente no relativo aos últimos 10 anos, uns retrospectivos, outros prospectivos, em que há uma tentativa de entender a gravidade e repercussões desta entidade. São no entanto descritos estudos com grande variabilidade na amostragem, descrevendo, portanto, diferentes taxas de incidência e mortalidade que levam a dificuldades na correcta interpretação epidemiológica do problema, bem como na avaliação da repercussão das novas terapêuticas introduzidas nas taxas de incidência e mortalidade, não passíveis de ser comparadas pela existência dos factores variantes entre os estudos. Nota-se assim uma heterogeneidade quer nas amostragens usadas quer nas definições dos casos, sendo usados diferentes critérios para a definição e escolha dos doentes a entrar no estudo. O problema foca-se essencialmente em não haver critérios “gold

standard”, como veremos mais à frente, que definam sepsis de um modo inequívoco, e que possam permitir a validação dos estudos, sendo que diferentes definições do caso levam a diferentes resultados epidemiológicos. (Silva, E. and Angus DC, 2007).

Para além das diferenças na amostragem utilizada, nomeadamente nos doentes seleccionados conforme diferentes critérios, temos outras variáveis que podem dificultar a compreensão dos resultados, como sendo características inerentes ao doente, como o sexo, a idade e a etnia, e ao hospital, como o local onde se encontra o hospital alvo do estudo, o serviço onde se encontra o doente, como as unidades de cuidados intensivos, serviço de urgências ou enfermarias, e o modo como é feita a gestão das camas e doentes a admitir nessas mesmas camas (Silva, E. and Angus, DC., 2007). É importante ter em conta na interpretação dos resultados dos estudos epidemiológicos conceitos como o de “incidência de sepsis” e “incidência de casos tratados”. Os estudos efectuados nas UCI são relativos a uma incidência de casos que estão hospitalizados com o objectivo de tratamento, mesmo com diagnóstico tardio, e não relativos à real incidência do problema, o que está em íntima relação com os recursos do país e disponibilidade de camas em U.C.I.

Comparando valores entre diversos países podemos ver grandes variações de incidências entre eles, podendo no entanto não ser mais do que diferenças nos recursos de que dispõem. A incidência de sepsis grave pode ser até semelhante nos países desenvolvidos, no entanto a decisão de quem tratar e admitir nas UCI pode ser diferentes, originando assim diversas interpretações (Linde-Zwirble WT and Angus DC, 2004).

Outro factor que se descobriu recentemente ser relevante para os resultados dos estudos epidemiológicos foi o estudo realizado nos E.U.A por Danai et al. (2007) que indica que a incidência de sepsis grave aumenta 17,7% do Outono para o Inverno, em 13,0 - 15,3 casos por 100.000 doentes (Danai et al., 2007), face ao aumento da incidência de pneumonias,

o foco de origem mais frequente actualmente, sendo por isso importante, para termos uma correcta visualização da evolução da incidência e mortalidade, comparar estudos relativos à mesma época.

Tendo em conta todas as variáveis que influenciam os estudos epidemiológicos, podemos concluir que comparações directas entre os diferentes estudos podem ser incorrectas e imprecisas. Descrevem-se de seguida alguns dos estudos que têm sido realizados nos últimos anos, nos E.U.A. e na Europa.

Nos E.U.A. são de referenciar dois importantes estudos, um realizado por Angus et al., publicado em 2001, e outro por Martin et al. publicado em 2003. Ambos os estudos são retrospectivos e tiveram por base os códigos da “International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification” (ICD-9-CM). (Silva, E. and Angus, DC., 2007)

No estudo realizado por Angus et al. seleccionaram-se, em 1995, os doentes de 7 estados com os critérios da ICD-9 para infecção bacteriana e fúngica e com diagnóstico de disfunção aguda de órgãos. Identificaram-se assim 192.980 casos de sepsis grave, com uma incidência anual de 300 por 100.000 habitantes e uma taxa de mortalidade anual de 28,6%, ou seja, 215.000 mortes a nível nacional, um número semelhante às mortes provocadas por enfarte agudo do miocárdio. Concluiu ainda que a mortalidade aumenta com a idade, estando intimamente relacionada com co-morbilidades e o local da infecção, custando por caso \$ 22.100. Projectou ainda um aumento anual da incidência de 1,5% (Angus DC, 2001).

Em 2003 Martin et al. apresentaram um extenso estudo, igualmente retrospectivo e com base nos critérios da ICD-9-CM, que englobou 750 milhões de registos hospitalares, durante 22 anos, entre 1979 e 2000, em que identificou 10.319.418 casos de sepsis. Martin et al. (2003) estimaram que a incidência de sepsis aumentou entre 1979 e 2000 8,7% por ano, ou seja, passou de 164.000 casos (82,7 por 100.000 habitantes), para perto de 660.000 casos (240

por 100.000 habitantes). Quanto às taxas de mortalidade verificaram uma diminuição de 27,8% entre 1979 e 1984 para 17,9% entre 1995 e 2000. Avaliaram também a incidência segundo raça e sexo, tendo-se revelado uma maior frequência em doentes do sexo masculino e de raça não caucasiana e, segundo o microrganismo causal, concluindo-se um aumento de sepsis com etiologia fúngica de 207%, desde 1979 a 2000, e um predomínio da infecção causada por bactérias gram-positivas desde 1987 (Martin GS, 2003).

A selecção dos doentes para este estudo foi feita de um modo menos amplo que o estudo referido anteriormente, tendo sido utilizado apenas o código 038 da ICD-9-CM, correspondente a septicemia, para essa selecção. Apresenta assim, o estudo de Martin et al. (2003), uma pobre sensibilidade, não sendo por isso um fiel estudo sobre sepsis, impossibilitando uma correcta comparação com os demais dados posteriores, uma vez que o conceito de septicemia não corresponde aos critérios que definem doentes com sepsis actualmente.

Em ambos os estudos atrás referidos tentou-se uma aproximação ao conceito de sepsis, pois a ICD, apesar de usar a terminologia sepsis nos índices e nomes, não apresenta códigos que correspondam às definições da *Conferência de Consenso* para sepsis e sepsis severa, tendo estes vindo a ser introduzidos posteriormente em 2003 pela primeira vez na ICD (Linde-Zwirble WT and Angus DC, 2004).

Não é só nos E.U.A que tem havido a preocupação de melhor entender a epidemiologia da sepsis. Os estudos realizados na Europa são na grande maioria realizados com base nos critérios *Conferência de Consenso* tendo sido o primeiro publicado em 1995 por Salvo et al., um estudo prospectivo que avaliou 99 unidades de cuidados intensivos em Itália, num total de 1101 doentes, sendo que 2,1% apresentava sepsis grave, com uma mortalidade de 36% associada a disfunção de órgãos e 81,1% associada a choque séptico.

Vários estudos surgiram desde então, como sendo o de Alberti et al., um estudo prospectivo, publicado em 2002, que avaliou todos os casos de 28 UCI, tendo identificado 2124 casos de sepsis grave, com uma taxa de ocorrência de 14,8% e uma mortalidade de quase 50% (Alberti et al.,2002).

Padkin et al. realizaram em 2003 um estudo retrospectivo no Reino Unido, tendo identificado nas primeiras 24h, em 91 UCI, 15,362 casos de sepsis grave, relatando uma incidência de 51 doentes em 100.000 habitantes por ano que dão entrada em UCI com critérios de sepsis grave e com uma taxa de mortalidade de 47,3% (Padkin et al, 2003).

Brun-Buisson et al. publicaram em 2004 um estudo prospectivo realizado na França (EPISEPSIS) em que avaliaram 206 UCI entre Novembro e Dezembro de 2001, tendo identificado 621 doentes com sepsis grave (14,6% de incidência), com uma mortalidade de 41,9% em um mês (Brun-Buisson et al, 2004).

Van Gestel et al. realizaram um estudo prospectivo na Holanda, publicado em 2004, em que foram avaliados todos os casos em 47 UCI, tendo sido identificados 134 casos em 455 doentes, correspondente a uma incidência de 29,5% (van Gestel et al, 2004).

Degoricija et al., em 2006, apresentaram um estudo retrospectivo, realizado na Croácia, em que se avaliaram num período de 6 anos, e consoante o grau de gravidade, 5022 admissões em UCI, estando sepsis presente em 100 casos (31,8%), sepsis grave em 89 casos (28,6%) e choque séptico em 125 casos (39,8%), com uma mortalidade de 17%, 33,7%, 72,1% respectivamente (Degoricija et al.,2006).

Spung et al publicaram em 2006 um importante estudo multicêntrico apelidado de SOAP, “Sepsis Occurrence in the Actually Ill Patients”, realizado entre 1 e 15 de Maio de 2002, com base no conceito de SIRS, em que avaliaram 3147 novas admissões de doentes em 198 UCI de 24 países, realizando-se um seguimento dos mesmos até à sua morte, alta do

hospital ou aos 60 dias, possibilitando assim uma avaliação dinâmica da situação, tal como o é a condição de sepsis (Sprung et al, 2006). Este estudo revelou-se significativo, tendo sido possível aferir grandes diferenças no diagnóstico e terapêuticas standard entre os diferentes países e as diferentes UCI de um mesmo país, bem como a forte relação entre a frequência de sepsis e a taxa de mortalidade em unidades de cuidados intensivos em cada país (Gerlach H., 2007).

Por último referem-se dois importantes estudos prospectivos, publicados em 2007, realizados na Alemanha e na Finlândia. Karlsson et al. publicaram em 2007 um largo estudo prospectivo finlandês em que avaliou 4.500 admissões consecutivas em UCI de 21 hospitais durante 4 meses, tendo identificado 470 doentes com sepsis grave, com uma taxa de incidência de 0,38 por 1000 habitantes e uma taxa de mortalidade hospitalar de 28,3%, a um ano de follow-up de 40,9% (Karlsson et al., 2007).

Engel et al. avaliaram prospectivamente 3877 doentes em unidades de cuidados intensivos de hospitais alemães, num período de 24 horas, tendo identificado 415 doentes com sepsis grave, concluindo a presença de infecção em 34,8% dos doentes e a presença de sepsis grave em 11%, associado a uma mortalidade hospitalar de 52,2% (Engel et al., 2007).

	Ano	Local	*	ID	Amostra	Nº	Incidência	MH
Angus et al.	2001	USA	R	ICD-9-CM	Todos casos de 7 estados em 1995	192.980	300/100.000	28,6%
Martin et al.	2003	USA	R	ICD-9-CM	Todos os casos 1979 – 2000	10.319.418	82,7/100000 240/100.000	27,8% 17,9%
Padkin et al.	2003	UK	R	C.C.	1º dia de 91 UCI	15.362	51/100.000	47,3%
Alberti et al.	2003	MC	P	C.C.	Todos de 28 UCI	2124	14,8%	49,3%
Brun-Buisson et al.	2004	França	P	C.C.	206 UCI entre Nov-Dez	621	14,6%	41,9%
van Gestel et al.	2004	Holanda	P	C.C.	47 UCI	134	29,5%	NE
Degoricija et al.	2006	Croácia	R	C.C.	6 anos em 1 UCI	89	28,6%	33,7%
Karlsson et al.	2007	Finlândia	P	C.C.	UCI de 21 hospitais em 4 meses	470	0,38/100000	28,3%
Engel et al.	2007	Alemanha	P	C.C.	1º dia de 454 UCI	415	11%	52,2%

Tabela I: Comparação dos principais estudos epidemiológicos realizados nos EUA e Europa:

Adaptado de *Silva, E. and Angus DC (2007)*; * - tipo de estudo realizado; MC – multicêntrico; ID – critérios para identificação dos casos de sepsis grave; Nº - número de casos de sepsis grave; MH - mortalidade hospitalar; NE - não estudado.

De uma forma geral verifica-se um aumento da incidência desta patologia, com uma diminuição da mortalidade, que apesar de todos os avanços a nível do entendimento fisiopatológico e terapêutico, continua extremamente elevada. Torna-se no entanto de elevada dificuldade apresentar gráficos ilustrativos destas conclusões, devido à heterogeneidade dos estudos, sendo apenas o estudo realizado por Martin et al. (2003) que nos permite ter uma ideia de como a incidência e mortalidade tem evoluído ao longo dos tempos (apesar de ter utilizado os critérios de ICD-9 para septicemia para escolher a mostragem) pois realizou um estudo retrospectivo de 22 anos (Figura 1 e 2).

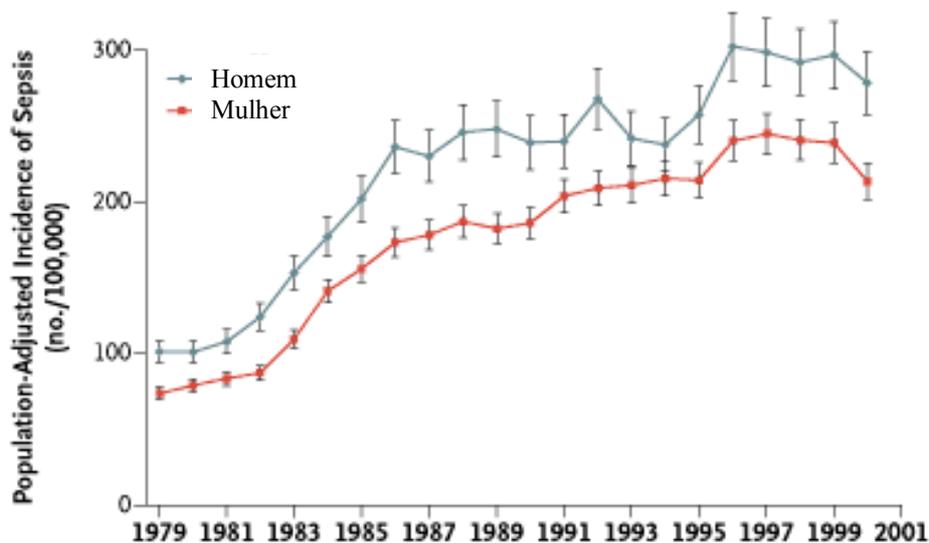


Figura 1: Incidência de Sepsis, de acordo com o sexo, entre 1979–2000. (os pontos representam a taxa de incidência anual e as barras o desvio padrão). In: Martin, GS. (2003) *The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000*.

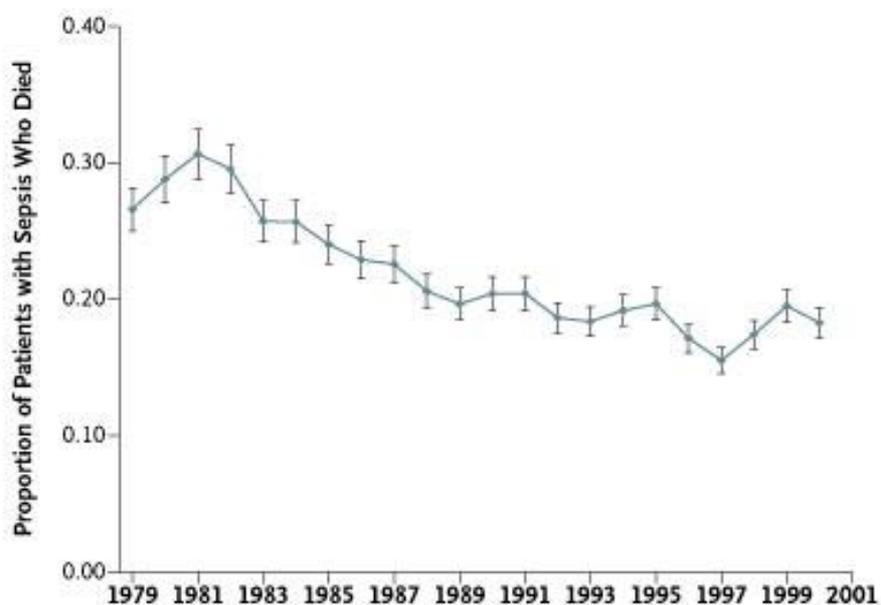


Figura 2: Taxas de mortalidade hospitalar de doentes hospitalizados por sepsis, entre 1979 – 2000 (os pontos representam a taxa de mortalidade anual e as barras o desvio padrão) In: Martin, GS. (2003) *The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000*.

Martin et al. (2003) apontaram ainda possíveis causas para o aumento da incidência de sepsis, como sendo o facto de se ter tornado um assunto mais familiar e como tal mais reconhecido e apontado nos registos médicos, e portanto mais facilmente reconhecível. Possíveis causas para um real aumento da incidência de sepsis são o aumento de procedimentos invasivos, o aumento na utilização de fármacos imunossupressores, quimioterapia, transplante, aumento da resistência microbiana aos antibióticos e aumento da incidência de infectados por HIV (Martin GS, 2003).

Quanto à mortalidade associada a esta patologia existem ainda alguns pontos a referir como sendo a vital importância de um correcto e precoce diagnóstico e estratificação da gravidade, porque enquanto um doente com sepsis em estado inicial apresenta 16% de

mortalidade, um doente em choque séptico já apresenta uma percentagem de 46% (Neviere, R., 2008 in UpToDate, (a)).

Quanto aos factores de risco associados a maiores taxas de mortalidade podem estar relacionados com a adequação da terapêutica antibiótica escolhida, a presença de comorbilidades, tipo e local da infecção, presença de instabilidade hemodinâmica com necessidade de recurso a vasopressores, disfunção múltipla de órgãos e neutropenia.

Quanto ao microrganismo temos uma maior mortalidade associada a infecção causada por espécies de *Candida* e *Enterococcus*, e uma menor mortalidade associada a infecção por *Staphylococcus coagulase negativos*. O local de infecção é também importante, com uma maior mortalidade relatada para processos intra-abdominais, do tracto respiratório inferior ou quando a fonte de infecção não é identificada (Angus DC and Wax RS, 2001).

Para além das variáveis referidas acima existem outras que demonstram extrema importância na avaliação de um doente com uma infecção grave, ajudando a predizer quais os doentes em risco, possibilitando-nos assim actuar de forma mais precoce e dirigida. Tais factores de risco são a existência de bacteriemia, idade superior a 65 anos, comprometimento da função do sistema imunitário, dando como exemplo comorbilidades como a falência hepática ou renal, infecção por HIV ou neoplasia, e por ultimo situações de pneumonia adquirida na comunidade, em que sepsis severa está presente em 48% dos doentes no momento de admissão e 5% se apresenta com choque séptico (Neviere, R., 2008 in UpToDate (a)).

Definição e diagnóstico de sepsis:

Sepsis deriva do antigo grego “sepsin”, que significa apodrecer e já há aproximadamente um século que sepsis tem sido definida como a resposta sistémica do hospedeiro à infecção, acreditando-se originalmente que estava associada à presença de bactérias no sangue (bacteriemia) (Riedemann NC, 2003).

Em 1914, Schottmueller afirma ser a libertação de germes patogénicos na corrente sanguínea a responsável pelos sinais e sintomas apresentados pelos doentes (Vincente JL, 2006 (a)). Em 1972, Lewis Thomas afirmara ser a hiperinflamação do nosso organismo, a resposta primária à infecção, que faz a doença (Hotchkiss RS, 2003). Bone et al. (1989) propuseram o termo “Síndrome Séptica” definindo com hipo ou hipertermia, taquicardia, taquipneia, evidência clínica do local de infecção e pelo menos um órgão com inadequada perfusão ou disfunção (Riedemann NC, 2003).

No entanto o conceito proposto por Bone et al. (1989) era redundante e pouco útil. Devido à necessidade de uma definição que melhor caracterizasse a sepsis, em 1991, o “American College of Chest Physicians” (ACCP) e a “Society of Critical Care Medicine” (SCCM) convocou a *Conferência de Consenso*, realizada em Chicago em Agosto de 1991, cujo objectivo era definir a resposta inflamatória sistémica à infecção, um processo de agressão progressiva que ficou generalizado como sepsis. Foram ainda discutidas nesta conferência tópicos relacionados com causas e terapêuticas de sepsis, como sendo a utilização de um score de severidade da doença, que avaliasse e descrevesse o risco e o prognóstico e a introdução de guidelines terapêuticas (Bone RC, 1992).

Nesta conferência recomendou-se então nova nomenclatura e alteração de definições de termos já usados, tais como infecção, bacteriemia, septicemia, sepsis e síndrome séptica, na tentativa de uma standardização de terminologia, permitindo assim uma menor confusão

entre clínicos e investigadores. Foram também introduzidos novos conceitos, como o de SIRS, *Systemic Inflammatory Response Syndrome*, descrito mais adiante.

Infecção é caracterizada pela resposta inflamatória à presença do microrganismo ou invasão de tecidos normalmente estéreis por esse microorganismo.

Bacteriemia é definida pela presença de bactérias viáveis no sangue.

Septicemia, definida no passado como a presença de microrganismos ou as suas toxinas no sangue, é sugerido o abandono do seu uso, uma vez que, para além de não descrever correctamente o espectro de microrganismos envolvidos, induz confusão e dificuldades na leitura de ensaios clínicos e estudos epidemiológicos. É também sugerido o desuso do termo *síndrome séptico*, uma vez que este se mostra muito vago e abrangente, englobando várias fases do estado inflamatório num só termo, perdendo assim especificidade e utilidade no diagnóstico e caracterização de sepsis (Bone RC, 1992).

SIRS, acrónimo de *Systemic Inflammatory Response Syndrome*, descreve o processo inflamatório independentemente da causa, que pode ser não infecciosa como por trauma, queimaduras graves e pancreatite, sendo denominado de *sepsis* quando é documentada a presença de uma infecção.

SIRS é definida como a resposta inflamatória a uma variedade de agressões, caracterizado por duas ou mais das seguintes condições:

- *Frequência cardíaca* >90 b.p.m.;
- *Temperatura* >38°C ou <36°C;
- *Frequência respiratória* >20 por minuto ou $PaCO_2 < 32\text{mmHg}$;
- *Contagem de leucócitos* > 12000/mm, <4000/mm ou >10% formas imaturas

(Bone RC, 1992).

Na sequência destas definições foi apresentado um esquema na *Conferência de Consenso*, actual nos dias de hoje, que ilustra bem a definição de sepsis e a ligação com a infecção, SIRS e bacteriemia (Figura 3).

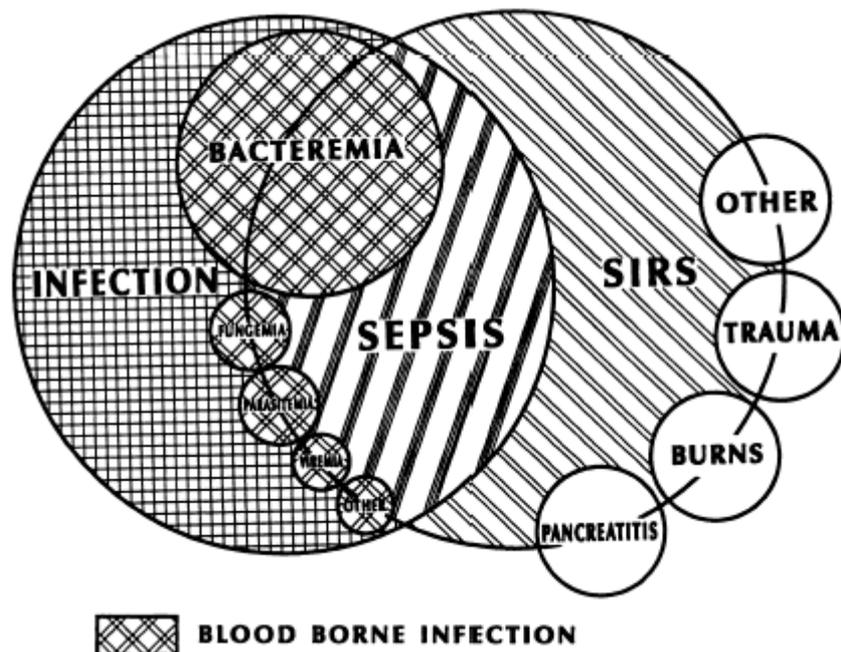


Figura 3. “The interrelationship between systemic inflammatory response syndrome (SIRS), sepsis and infection”. In (Bone RC, 1992).

Tendo presente as definições atrás descritas consegue-se entender sepsis como sendo parte integrante da síndrome de resposta inflamatória sistémica à infecção (SIRS) quando concomitantemente se verifica infecção quer bacteriana, quer por fungos, vírus ou parasitas, não sendo por isso SIRS sinónimo de sepsis mas sim a resposta do processo inflamatório, uma vez que basta esta ocorrer sem que uma infecção seja documentada, como o é no caso de trauma, pancreatite não infecciosa ou queimadura. Verificamos ainda que sepsis não é sinónimo de bacteriemia, como descrito em tempos, pois a resposta inflamatória sistémica à infecção pode, ou não estar presente, determinando assim a presença ou ausência de sepsis.

Outros novos conceitos foram apresentados, como sendo o de *sepsis grave*, antes descrita como síndrome séptica, e *choque séptico*, que descrevem e caracterizam um continuum clínico e fisiopatológico de severidade da doença. A definição de *sepsis grave* é referente a sepsis quando associada a disfunção de órgãos, hipotensão e alterações em consequência da hipoperfusão, como sendo acidose láctica, oligúria ou alteração do estado mental.

Quanto ao *choque séptico* é actualmente definido como sendo sepsis com hipotensão, apesar da adequada administração de fluidos e a administração de fármacos vasoactivos (dopamina ou noradrenalina), enquanto persistirem defeitos de perfusão, referidos acima, sendo a hipotensão induzida por sepsis definida com *pressão sistólica <90mmHg ou diminuição de >40mmHg da linha base de tensão*, excluindo outras causas de hipotensão (Bone RC, 1992).

Na sequência da noção de continuum de gravidade desta entidade clínica é introduzida a definição de Síndrome da Disfunção Múltipla de Órgãos (MODS), uma vez que a terminologia convencional para caracterizar este síndrome, falência múltipla de órgãos, falência progressiva de órgãos ou falência múltipla de sistemas de órgãos, era inadequada, pois falência é relativa a um evento que acontece ou não, traduzindo um fenómeno estático, o que não corresponde ao continuum característico da sepsis, um fenómeno dinâmico. MODS fica assim definida como presença de alterações da função do órgão em doentes agudos em que não se consegue manter a homeostase sem intervenção, podendo ser primária ou secundária (Bone RC, 1992).

Bone et al. deixaram a ideia de que apesar dos esforços para tentar uma uniformização, tem consciência da limitação das mesmas, com a necessidade de realização de novos estudos, com novas ferramentas de estudo, deixando presente a possibilidade de num futuro próximo

as definições terem em conta mecanismo patogénicos (Bone RC, 1992). Apesar do reconhecimento destas limitações, a standardização de critérios foi um enorme avanço, pois há mais de 20 anos apenas os doentes com bacteriemia eram incluídos na síndrome atribuído à sepsis. (Trzeciak S., 2005)

Depois da *Conferência de Consenso* diversos estudos foram realizados para avaliar o seu impacto na comunidade médica, quer a nível clínico quer a nível da investigação. Notou-se um aumento na utilização de critérios de definição de sepsis, passando a dar-se maior relevância aos marcadores de disfunção aguda e menor importância à presença de uma cultura sanguínea positiva. Contudo, nos estudos pós *Conferência de Consenso*, continua a não ser unânime a utilização das definições e os critérios propostos por Bone em 1989 de síndrome séptica continuam a ser a segunda definição mais utilizada em estudos (Trzeciak S., 2005).

Face a um melhor entendimento fisiopatológico sobre sepsis e face às limitações já sentidas, em 2001 realizou-se nova *International Sepsis Definition Conference*, com o objectivo de rever as definições existentes, identificar modos de melhorar as correntes definições e ainda métodos para aumentar a precisão, fiabilidade e utilidade clínica do diagnóstico de sepsis (Levy, MM., 2003).

A definição de SIRS é um dos pontos focados nesta revisão pois os critérios propostos em 1992 são considerados muito inespecíficos para serem utilizados no diagnóstico da causa de sepsis ou na identificação de um padrão de resposta do hospedeiro (Levy, MM., 2003).

No respeitante à *sepsis* esta continua definida como a presença de infecção e de resposta inflamatória sistémica em simultâneo, continuando a não existir ainda nenhum critério “gold standard”. É reforçada a ideia de que a definição de sepsis deve ser útil quer a clínicos quer a investigadores, deve ser sensível o suficiente para identificar a maioria dos doentes com mínimo sacrifício para a especificidade e não deve ser demasiado extensa e

complexa, de difícil memorização e aplicação, devendo ser uma definição que se possa aplicar em todas as classes. Para tal efeito é proposta uma lista de sinais e sintomas de resposta inflamatória sistémica à infecção, que podem ajudar no diagnóstico à cabeceira do doente, um diagnóstico mais rápido e precoce, e que no seu conjunto alertam o médico de que aquele pode estar a desenvolver um quadro de sepsis, pois a maioria dos doentes com sepsis em estado inicial não o é diagnosticado como tal. Esta lista, apresentada a baixo na tabela II, é composta por sinais e sintomas inespecíficos de sepsis, onde se incluem parâmetros gerais, inflamatórios, hemodinâmicos e de perfusão tecidual. Com estes critérios tenta-se uma definição de sepsis que seja prática e que reflecta a quadro de sepsis tal como ele se apresenta à cabeceira do doente. No entanto coloca-se a questão de se será esta a melhor definição ou se deverá ser uma definição mais acessível aos investigadores, com critérios simples de inclusão em ensaios clínicos e estudos. (Levy, MM., 2003).

Parâmetros	Sinais e sintomas inespecíficos que ajudam o diagnóstico
Gerais	<p>Febre > 38.3°/ Hipotermia < 36°</p> <p>FC > 90bpm</p> <p>Taquipneia >30 bpm</p> <p>Alteração do estado mental</p> <p>Edema ou balanço hídrico positivo (>20kg/24h)</p> <p>Hiperglicemia > 110mg/dl – na ausência de DM</p>
Inflamatórios	<p>Leucocitose (> 12.000/μl) /leucopenia (<4.000/μl)</p> <p>Contagem leucócitos normal com >10% formas imaturas</p> <p>PCR >2SD acima do normal</p> <p>Procalcitonina > 2SD acima do normal</p>
Hemodinâmicos	<p>Hipotensão (pressão sistólica <90mmHg, pressão média < 70 ou diminuída < 40 mmHg do normal)</p> <p>SatO₂ 70%</p> <p>Índice Cardíaco > 3,5</p> <p>Parâmetros de disfunção de órgãos</p> <p>Hipoxemia arterial (PaO₂/FIO₂<300)</p> <p>Oligúria (debito urinário < 0,5 ml/Kg/h)</p> <p>Aumento da creatinina > 0,5mg/dl</p> <p>Anormalidades de Coagulação (INR >1,5, aPTT >60s)</p> <p>Ileus</p> <p>Trombocitopenia (<100000/μl)</p> <p>Hiperbilirrubinemia (BrT > 4mg/dl)</p>
Perfusão Tecidual	<p>Hiperlactemia (>3mmol/l)</p> <p>Diminuição do reperfusão capilar</p>

Tabela II: Critérios de Diagnóstico de Sepsis, Adaptado de 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ /ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference (Levy, MM., 2003).

A definição de sepsis severa e choque séptico não sofreram alterações nem novas considerações.

Esta problemática na definição da síndrome clínico prende-se muito com o facto de não existir um marcador específico, como o caso do CPK-MB no enfarte agudo do miocárdio (Angus DC and Wax RS, 2001), daí a contínua procura de uma definição que reflecta ao máximo o síndrome, quer a nível clínico quer fisiopatológico. Num estudo da *European Society of Intensive Care Medicine*, publicado em 2003, 71% dos médicos inquiridos não usa as definições propostas pela *Conferência de Consenso*, 81% dos inquiridos diz que sepsis é mal diagnosticada por causa de falta de definições claras e 36% diz que sepsis é definida de modo diferente entre os colegas (Balk, RA, 2004)

Artigos publicados posteriormente à *International Sepsis Definitions Conference* continuam a realçar dificuldades inerentes à definição de sepsis (Vincent JL, 2006 (b)).

Alberti C et al. (2004), num estudo multicêntrico de doentes com infecção na UCI, concluíram que catalogar o processo infeccioso apenas como sepsis ou sepsis grave não predizia o prognóstico. Afirmam também que a definição de SIRS tem pouca especificidade para identificar doentes infectados com risco de evoluir para sepsis severa e choque séptico, sendo necessário um sistema que ajude a identificar os doentes em risco de evoluir para estas mesmas condições, possibilitando a adopção de intervenções mais precoces e agressivas e mesmo a sua inclusão em estudos clínicos para novas terapêuticas. Sugere-se assim complementar os critérios de SIRS com outras variáveis, como factores predisponentes, comorbilidades, características da infecção, variáveis fisiológicas que caracterizam a resposta do hospedeiro e manifestações de disfunção de órgãos. Surge então o “Risk of Infection to Severe Sepsis and Shock Score”, o RISSC, que inclui 12 variáveis seleccionadas, nas quais se incluem as 4 variáveis descritas para definir SIRS. Espera-se no entanto que, num futuro

próximo, surja uma aproximação mais rigorosa à estratificação da doença em que se incluam marcadores biológicos, tais como a procalcitonina e a proteína C reactiva, da resposta inflamatória, aumentando assim a especificidade da definição, bem como factores genéticos predisponentes que identifiquem os doentes de elevado risco (Alberti C., 2005).

Outros autores descrevem o mesmo problema referido anteriormente. Trzeciak S et al. (2005) concluíram que não é unânime a utilização da definição de SIRS, apesar de não se estar a discutir a sua utilidade na uniformização de critérios laboratoriais e fisiológicos, muitos autores acreditam que estes critérios são muito sensíveis e podem não ser, por isso, úteis na prática e estudos clínicos. É ainda controverso se SIRS deve ou não ser incluído na definição de sepsis (Trzeciak S., 2005). Dremsizov et al. (2006) demonstram o limitado valor dos critérios de SIRS quanto ao prognóstico, mostrando a incapacidade de a definição de SIRS identificar aqueles doentes que estão em risco de desenvolver sepsis severa ou choque (Dremsizov T., 2006).

Claessens and Dhainaut (2007) questionam-se acerca do porquê da falha nas definições de sepsis e o porquê de serem inadequadas na detecção de infecções graves na rotina diária (Claessens and Dhainaut, 2007).

Carlet J. et al. (2008) concluem que o conceito de sepsis tem sido útil aos médicos para suspeitar e detectar infecções graves. No entanto frisa a inutilidade das mesmas em demonstrar a eficácia de novas terapêuticas, devido à heterogeneidade de doentes e tipos de infecções nos estudos nas últimas duas décadas, propondo assim mudanças no desenho de futuros estudos, propondo uma avaliação sistemática de mediadores inflamatórios e seleccionar populações de estudo mais homogéneas (Carlet J., 2008).

Em artigos publicados recentemente verificamos que as definições utilizadas se mantêm as mesmas da *Conferência de Consenso*, apenas com algumas modificações práticas,

nomeadamente a nível dos parâmetros clínicos medidos.

Sepsis continua a ser a resposta à infecção, com os sinais descritos para SIRS na presença de infecção, comprovada por uma cultura sanguínea positiva ou outro método (Neviere, R., 2008 in UpToDate (a)).

Por outras palavras podemos ver sepsis descrita como um processo autodestrutivo como consequência da extensão de uma resposta normalmente fisiopatológica aos tecidos normais não atingidos inicialmente pela agressão, resultando posteriormente na disfunção múltipla de órgão (Neviere, R., 2008 in UpToDate (b)).

Sepsis grave encontra-se definida com pelo menos um dos seguintes pontos da tabela seguinte (tabela III):

Sistema	Alterações
Respiratório	SDRA: taquipneia, hipoxemia ($\text{PaO}_2 < 70$); $\text{satO}_2 < 90\%$; $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$; lactato sanguíneo $> 2\text{mmol/l}$;
Renal	Debito urinário $< 0,5\text{ml/kg}$ em pelo menos 1 hora ou com técnicas de diálise (oligúria); anúria; aumento da creatinina;
Cardiovascular	Disfunção cardíaca definida por ecocardiograma; hipotensão; taquicardia; aumento da PVC; aumento da pressão de oclusão da artéria pulmonar; reenchimento capilar superior ou igual a 3 segundos;
Hematológico	CID; plaquetas $< 100.000/\text{ml}$; diminuição da proteína C; aumento dos D-dímeros, alterações nos testes de coagulação (aumento de TP e aPTT);
Neurológico	Alterações no EEG; alteração do estado mental (confusão, psicose, delirium);
Hepático	Icterícia, aumento das enzimas hepáticas, hipoalbuminemia, aumento do TP.

Tabela III: Marcadores de sepsis grave, adaptado de Neviere, R., 2008 in UpToDate (a)

Choque séptico existe se houver sepsis com um dos seguintes parâmetros: pressão arterial média <60mmHg (ou <80 mmHg se o doente for previamente hipertenso) apesar da adequada administração de fluidos ou se a manutenção de uma média de pressões >60 mmHg (ou >80mmHG se for previamente hipertenso) exigir a administração de dopamina >5mcg/Kg/min, noradrenalina < 0,25 mcg/Kg/min ou adrenalina < 0,25 mcg/Kg/min, para além da adequada administração de fluidos (Neviere, R., 2008 in UpToDate (a)).

É mencionado um novo conceito, a de *choque séptico refractário*, que se verifica quando para a manutenção de uma média de pressões > 60 mmHg (ou > 80mmHG se for previamente hipertenso) exigir a administração de dopamina > 15mcg/Kg/min, noradrenalina > 0,25 mcg/Kg/min ou adrenalina > 0,25 mcg/Kg/min, para além da adequada administração de fluidos (Neviere, R., 2008 in UpToDate (a)).

É reforçada ainda a ideia, já existente, de que sepsis, sepsis grave e choque séptico são considerados diagnósticos clínicos, não requerendo por isso uma hemocultura positiva, tanto que esta percentagem altera ao longo do continuum de severidade, de 17% para sepsis a 69% para choque séptico, não influenciando contudo a taxa de mortalidade. A taxa de mortalidade é no entanto influenciada pela fase do processo em que se encontra o doente. Estudos recentes indicam taxas de mortalidade de 16%, 20% e 46% para as fases de sepsis, sepsis grave e choque séptico, respectivamente, o que reforça, para além do continuum de severidade, a necessidade e a importância de definições claras para distinguir e diagnosticar o mais precoce possível as diferentes fases e agir assim em conformidade. Refere-se, mais uma vez, as limitações das mesmas neste âmbito pois existem doentes que não preenchem os critérios definidos mas que no entanto têm evidências clínicas de sepsis (Neviere, R., 2008 in UpToDate (a)).

Fisiopatologia:

É na área da fisiopatologia da sepsis que se tem dado grandes avanços numa tentativa de compreender melhor este processo para assim se tentar uma actuação mais rápida e eficaz, com objectivo final de reduzir as taxas de mortalidade.

A terapêutica preconizada tem acompanhado esta evolução até ao tempo presente, em que temos guidelines de tratamento como a *Surviving Sepsis Campaign*, discutida mais à frente, que recomenda procedimentos terapêuticos consoante a evidência clínica do seu resultado, e que tem em conta procedimentos dirigidos à modulação da inflamação e coagulação, ao passo que em 1992, após a primeira *Conferência de Consenso*, apenas se preconizava administração de antibióticos, suporte hemodinâmico e se dava início à utilização de antagonistas dos mediadores inflamatórios, uma vez que a mecânica de sepsis era baseada essencialmente em processos inflamatórios.

A infecção é o ponto de partida deste complexo processo, quer pela estimulação da libertação de citocinas inflamatórias quer pela acção directa das endotoxinas. Ocorrem então fenómenos de quimiotaxia, aderência, agregação, diapedese e conseqüente migração dos polimorfonucleares (PMN) para o local da infecção. Estes PMN libertam mediadores pro-inflamatórios, como TNF, Il-1, Il-8, que vão ser responsáveis pelas manifestações inflamatórias locais como vasodilatação, hiperemia e aumento da permeabilidade vascular. Inicia-se então um ciclo em que os macrófagos, activados pelo microorganismo infectante indirectamente ou directamente pelas endotoxinas, produzem mais mediadores inflamatórios, e esses mesmos mediadores estimulam mais macrófagos, controlando-se desta forma a infecção localmente, com posterior reparação tecidual. Para além de activarem o processo inflamatório as endotoxinas activam directamente a coagulação e o sistema complemento e diminuem o sistema fibrinolítico. É ainda importante não esquecer o papel de mediadores

anti-inflamatórios como a Il-6, Il-4, Il-10 e receptores de citocinas, que permitem que se estabeleça um equilíbrio no processo inflamatório (Neviere, R., 2008, in UpToDate (b)). Contudo, por vezes o organismo não consegue controlar este processo inflamatório, dando-se um desequilíbrio nos mediadores pró e anti-inflamatórios, surgindo então sintomatologia da actividade sistémica das citocinas inflamatórias, e assim a síndrome de resposta inflamatória sistémica (SIRS), já caracterizada anteriormente (Balk, RA., 2004).

Esta hiperresposta pro-inflamatória, que está sujeita a mecanismos de amplificação nos diferentes capítulos do processo inflamatório, vai conduzir a lesão endotelial, com disfunção microvascular, prejuízo na oxigenação dos tecidos e consequente lesão de órgãos, evoluindo-se assim para um estágio de sepsis grave e que se mantido rapidamente evolui para disfunção múltipla de órgãos e morte (Balk, RA., 2004).

A lesão endotelial vai ter então um papel central neste processo. O endotélio, estimulado pelos mediadores inflamatórios, especialmente pelo TNF (tumor necrosis factor), passa a produzir e libertar moléculas pro-coagulantes como factor activador de plaquetas (PAF), inibidor do activador de plasminogénio (PAI-1), factor tecidual (TF) e óxido nítrico, e a expressar de forma aumentada moléculas de adesão nas áreas de lesão endotelial, o que vai atrair células inflamatórias e plaquetas ao local. Verifica-se então um aumento da permeabilidade vascular, que já existia devido ao processo inflamatório simples, trombose microvascular, coagulação vascular disseminada, em alguns casos, e hipotensão (Fauci, AS., 2008). Consequentemente verifica-se uma diminuição na oxigenação tecidual devida quer à diminuição do número de capilares funcionantes devido à obstrução endoluminal por plaquetas, trombos ou eritrócitos deformados, quer à compressão dos capilares pelos tecidos edemaciados em volta (Fauci, AS., 2008).

A libertação de factores como o factor tecidual (TF), libertado pelo endotélio lesado, vai activar a via extrínseca da coagulação, com conversão de protrombina em trombina e com a formação de complexos trombina-antitrombina (TAT). A trombina activa consequentemente a via intrínseca da coagulação, com a conversão dos factores XI e VIII em XIa e VIIIa. As alterações na coagulação nem sempre se mostram como coagulação intravascular disseminada (CID), mas sim, na maioria das vezes, com alterações sub-clínicas que apenas são detectadas na avaliação de parâmetros analíticos de hemostase, verificando-se em 100% dos doentes com sepsis grave a presença de D-dímeros. Quanto aos factores responsáveis pela manutenção da hemostase estão, na sua maioria, inibidos, a antitrombina consumida nos complexos TAT e a proteína C por consumpção e por diminuição da produção, incapacitada de se transformar em proteína C activa (PCA) devido à lesão endotelial com perda de receptores de proteína c e trombosmodulina, que medeiam a sua activação (Balk, RA., 2004). A PCA tem sido alvo de inúmeros estudos, uma vez que se mostrou promissora no tratamento de sepsis, visto ter eficácia quer como anticoagulante, inibindo a activação dos factores V e VIII, prevenindo assim a formação de trombina, quer como anti-inflamatório, uma vez que inibe a activação plaquetar, o recrutamento de neutrófilos e a desgranulação dos mastócitos, e bloqueia directamente as células de adesão e a produção de citocinas pelos monócitos. Para além disso tem ainda acção anti-apoptótica. No entanto os efeitos adversos da PCA são muitos e daí a renitência no seu uso, pois causa estados de hipocoaguabilidade graves, com hemorragias intracranianas importantes descritas em 2,5% e 3,5% dos doentes em diferentes estudos. Actualmente a PCA é apenas utilizada em doentes com compromisso grave de órgãos e elevada probabilidade de morte, que preenham os critérios de mau prognóstico da APACHE II, discutido adiante (Hotchkiss, RS., 2003).

Muitos outros factores tem sido alvo de inúmeros estudos na tentativa de se obter um aumento na sobrevida, contudo tal não se verificou e esses mesmos factores não se mostraram efectivos. São exemplos a proteína neutralizadora da endotoxina, os inibidores de ciclooxigenase ou óxido nítrico sintetase, anticoagulantes (dos quais apenas a proteína c activa apresentou bons resultados, como já visto), imunoglobulinas policlonais, glicocorticoides e antagonistas para TNF- α , IL-1, PAF e bradicinina, que apenas se mostraram benéficos em um estudo randomizado, com placebo de controlo (Fauci, AS., 2008).

Para além das alterações descritas encontramos ainda alterações a nível da fibrinólise, causadas por aumento do PAI-1 e por aumento do inibidor da fibrinólise activado pela trombina (TAFI), o que juntamente com uma diminuição do plasminogénio e níveis de antiplasmina normais, leva a uma diminuição da normal fibrinólise, mantendo-se assim a formação de trombos (Balk, RA., 2004).

Resumidamente, podemos dizer que na sepsis grave temos um aumento da inflamação e coagulação, manifestando-se com mediadores inflamatórios em circulação, agressão endotelial, expressão de factor tecidual e consequente formação de trombos, e uma diminuição na fibrinólise, consequente ao aumento dos níveis de PAI-1 e TAFI.

Scores para estratificação da gravidade e prognóstico:

Por mais de 10 anos que a gravidade de sepsis tem sido catalogada como sugerido em 1992, num continuum de risco, evoluindo de sepsis a sepsis grave e por fim a choque séptico, sendo estes dois últimos os grandes responsáveis pelos elevados valores de mortalidade. Vários scores tem sido desenvolvidos na tentativa de ultrapassar o problema e identificar o mais rápido possível o doente com sepsis, pois é de acordo geral que a terapêutica precoce é vital para os bons resultados em termos de prognóstico e sobrevida destes doentes (Vincent JL, 2006 (a) e (b)).

Já desde a *Conferência de Consenso* de 1991 era descrita a necessidade de um *Severity-of-illness scoring system*, para determinar em que estágio deste processo dinâmico se encontra o doente, possibilitando assim aplicar terapêuticas dirigidas. Na revisão de 2001 da *Conferência de Consenso* foi introduzido um sistema de estadiamento de sepsis, designado PIRO (predisposition, infection, response and organ dysfunction). Este sistema foi introduzido de forma a poder realizar-se uma estratificação de doentes de acordo com o seu risco pessoal de um resultado adverso e com o seu potencial de responder a terapias, tendo por base a classificação TNM que tem sido usada com sucesso na definição de terapias e indicadores de prognóstico em oncologia (Opal SM., 2003). PIRO veio auxiliar na caracterização dos grupos heterogêneos de doentes com sepsis, avaliando a predisposição do doente, a infecção, a resposta do hospedeiro e a disfunção de órgãos, tentando assim uma melhor caracterização das síndromes relacionados com sepsis (Gerlach H., 2007). São no entanto necessários vários testes para que este novo conceito possa ser considerado apto à prática clínica de rotina (Levy, MM., 2003).

Outros sistemas foram publicados, como por exemplo o *IPS – Infection Probability Score*, por Bota et al. (2003) e o *MEDS – Mortality in Emergency Department Sepsis*, por

Shapiro et al. (2003). O IPS foi desenvolvido para tentar ultrapassar uma limitação da definição de sepsis, pois esta requer a presença de infecção para o seu diagnóstico, e muitas vezes não se consegue descobrir a fonte de infecção e a cultura bacteriológica permanece negativa, vindo comprometer ou atrasar o diagnóstico de sepsis num doente que esteja a desenvolver esta condição (Vincent, JL, 2006 (b)). O MEDS foi desenvolvido para prever o prognóstico dos doentes que se apresentem no serviço de urgências com infecção, em 28 dias e 1 ano (Claessens, YE., 2007). Contudo ambos não tiveram aplicabilidade na prática médica, nem se mostram úteis e fiáveis na tomada de decisões.

A comunidade de cuidados intensivos tem utilizado scores ao longo de duas décadas, no entanto continua-se à espera de ferramentas que possam auxiliar na tomada de decisões à cabeceira do doente (Afessa B., 2007).

Existem dois tipos de scores mais utilizados no respeitante a sepsis, uns avaliam a morbidade através de parâmetros de disfunção de órgãos, e outros avaliam a mortalidade e o prognóstico do doente com sepsis. Como exemplo do primeiro grupo temos o *Multiple Organ Dysfunction Score* (MODS), já referido anteriormente, o *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) e o *Logistic Organ Dysfunction System* (LODS).

O SOFA, publicado em 1996 por Vincent JL et al., é o mais utilizado e credível, existindo uma clara correlação entre a pontuação total SOFA e a taxa de mortalidade, sendo até, em certos estudos, o resultado melhor que o obtido pelos scores prognósticos, apesar de não ser o seu objectivo principal (Vincent JL., 2006 (c)). O SOFA avalia a função cardiovascular, respiratória, hepática, renal, neurológica e de coagulação, pontuando estes 6 itens de 0 a 4 consoante o grau de disfunção, obtendo-se com a soma destas pontuações o “Total Maximum SOFA score” que nos indica a disfunção de órgãos e portanto a gravidade da situação. (Vincent JL 1996). A principal vantagem desta classificação é ser simples e poder

ser repetida de forma a seguir a evolução da disfunção orgânica e a resposta do doente à terapêutica, sendo um importante score em ensaios clínicos e estudos epidemiológicos (Vincent JL, 2000).

Como exemplos do segundo grupo temos o *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation* (APACHE), que já conta com a sua 3ª versão, o *Mortality Probability Model* (MPM) e o *Simplified Acute Physiology Score* (SAPS), cuja 2ª versão é actualmente utilizada (Afessa, B., 2007). São scores que apenas indicam o risco de mortalidade e não o grau de gravidade em que da disfunção de órgãos em que se encontra o doente, devendo ser aplicados nas primeiras 24 horas, com consequentes valores pouco preditivos se utilizados posteriormente. Os mais utilizados dentro deste grupo são o APACHE e o SAPS. O APACHE, desenvolvido pela primeira vez em 1981 e modificado em 1985, passando a denominar-se APACHE II, é um sistema de classificação que avalia 12 parâmetros físicos, idade e estado de saúde prévio. Pode ir de 0 a 71 pontos, correspondendo essa pontuação a um risco de morte hospitalar (Knaus WA., 1985). Apesar de diversas limitações, principalmente devido à grande heterogeneidade que caracteriza a sepsis, é ainda hoje utilizado para avaliar o prognóstico do doente e para atribuir terapêuticas conforme o grau de APACHE II (Balk, RA., 2004). Quanto ao SAPS II, publicado em 1993, inclui 17 variáveis sendo 12 delas fisiológicas, a idade, tipo e motivo de admissão e 3 variáveis subjacentes como sendo a coexistência de SIDA, cancro metastizado e processo hematológico maligno (Le Gall JR, 1993). Estes scores, apesar de úteis na avaliação da gravidade e prognóstico, são incapazes de fornecer pormenores sobre a resposta de um doente à terapêutica ou como se está a desenrolar a progressão da doença (Vincent JL., 2000). Estudos recentes continuam a evidenciar a utilidade prática destes scores, salientando no entanto que não existe um score que se deva

destacar perante outro, uma vez que é da utilização conjugada de scores de disfunção de órgãos e de prognóstico que se obtêm resultados mais preditivos (Minne L., 2008).

“Surviving Sepsis Campaign”:

É inerente que toda a busca de novas definições, novos sistemas de estadiamento e estratificação de doentes e estudos epidemiológicos são realizados com vista à diminuição da mortalidade desta patologia. Também a nível da terapêutica, não abordada neste trabalho, o avanço tem sido grande na última década, havendo no entanto múltiplas opiniões e métodos terapêuticos descritos, não havendo um “gold standard” terapêutico tal como não o existe para a definição do problema. Nesse sentido foi realizada a *Surviving Sepsis Campaign*, um conjunto de guidelines para o manuseamento precoce da sepsis. Em 2001 Rivers et al. publicaram um estudo em que comparava a gravidade da disfunção de órgãos, através do sistema APACHE II em dois grupos de características semelhantes mas sujeitos a diferentes terapêuticas, um como controlo, com a terapêutica standard e o outro com uma terapêutica precoce dirigida. No estudo concluiu-se uma menor gravidade de disfunção de órgãos nos doentes submetidos a terapêutica precoce dirigida, concluindo-se então o seu benefício em termos de resultados de actuações precoces (Rivers, E., 2001). A terapêutica precoce dirigida encontra-se esquematizada na figura 4.

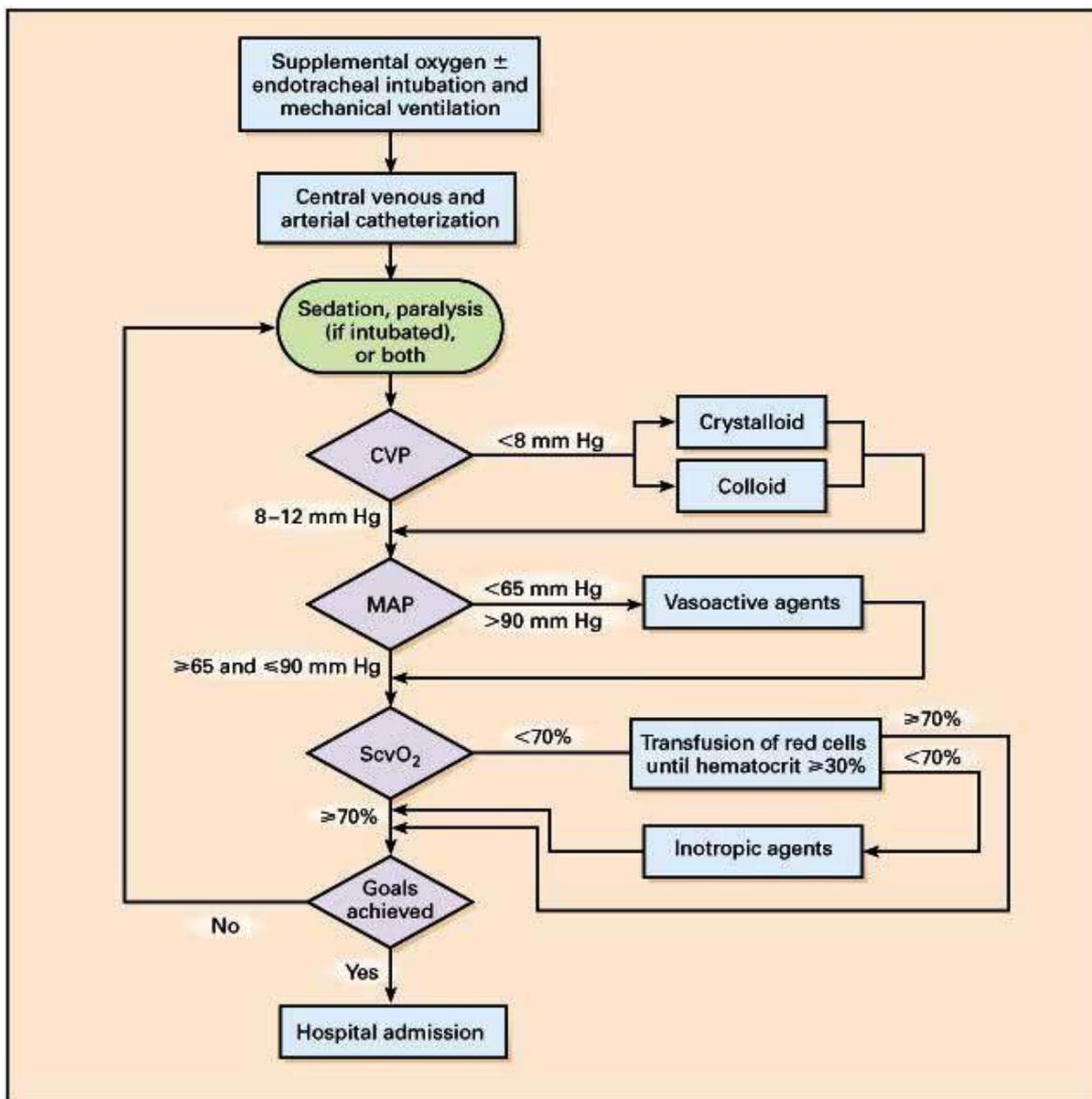


Figura 4: Protocolo da terapêutica precoce dirigida, in Rivers E., *Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock*. N Engl J Med. 2001 Nov 8;345(19):1368-77.

É na sequência de estudos como este que foram realizadas as guidelines da *Surviving Sepsis Campaign (SSC)*, baseadas na evidência e desenvolvidas de modo a serem práticas, para auxiliar na identificação de doentes com elevado risco de sepsis, em que o primeiro objectivo é melhorar o prognóstico e diminuir a mortalidade relacionada com sepsis. As SSC guidelines surgiram da tentativa de se ultrapassarem barreiras no tratamento e diagnóstico de sepsis como sendo atraso no diagnóstico, o não reconhecimento da urgência do tratamento e quando aplicado ser um tratamento sub-ótimo, ou seja, pouco dirigido e específico à situação em causa (Vincent JL, 2008).

A primeira edição, publicada em 2004, foi o resultado de um complexo processo que envolveu um grupo internacional de especialistas em diagnóstico e tratamento de infecção e sepsis, representando 11 organizações internacionais, e que culminou na publicação das primeiras guidelines internacionalmente aceites que os clínicos podem usar para melhorar o prognóstico de sepsis grave e choque séptico (Dellinger RP, 2008).

Em 2008 é publicada uma actualização das guidelines, realizada com a participação de mais organizações para além das já presentes e utilizando uma nova metodologia baseada na evidência para determinar a qualidade e força da evidência recomendada (Dellinger RP, 2008). Esta revisão da SSC, apesar de continuar a ter pontos fracos, é a melhor síntese de conhecimento nesta área (Vincent JL, 2008), não esquecendo porém que são apenas recomendações baseadas na evidência e que têm as suas limitações, não podendo por isso substituir a capacidade de decisão do médico (Dellinger RP 2008).

As recomendações das SSC forma realizadas com base no sistema GRADE (Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation), que permite aferir sobre a qualidade da evidência da recomendação proposta. Este sistema classifica em 1 e 2 consoante as recomendações sejam fortes (1) ou fracas (2), e classifica em A, B, C, D consoante a

qualidade da evidência, sendo a de maior qualidade a A e a de menor qualidade a D (Dellinger RP 2008). As recomendações principais dizem respeito à administração de antibiótico de largo espectro, à remoção da fonte de infecção, ao suporte e equilíbrio hemodinâmico, respiratório e metabólico, que engloba a administração de corticóides, e à aplicação de medidas gerais como o controlo da glicemia, um correcto suporte nutricional para evitar o catabolismo proteico, controlo analgésico e sedativo, prevenção de trombose venosa profunda com heparina e prevenção de úlceras de stress, entre outros (Fauci, AS., 2008). Na tabela IV podem ler-se as recomendações chave da *Surviving Sepsis Campaign* com os respectivos graus de evidência.

Recomendações	1A	1B	1C	1D	2A	2B	2C
Reanimação do doente nas primeiras 6 horas							
Hemoculturas antes da administração de antibióticos (AB)							
Exames imagiológicos para confirmar o local de infecção							
Administração de AB na 1h após o diagnóstico de choque séptico							
AB na 1h após o diagnóstico de sepsis grave sem choque séptico							
Reajuste do AB após informação clínica e laboratorial							
7-10 Dias de terapêutica AB guiada pela resposta clínica							
Controlo do local da infecção com atenção ao risco/benefício do método							
Administração de cristalóides ou colóides para reposição de volémia							
Reposição da pressão média de enchimento com fluidos							
Redução na taxa de administração de fluido com crescentes pressões de enchimento e nenhuma melhoria na perfusão tecidual							
Noradrenalina ou dopamina para manter uma pressão arterial média > 65 mmHg							
Dobutamina quando o débito cardíaco permanece baixo apesar da reposição de fluidos e terapêutica vasopressora /inotrópica							

Futuramente esperam-se novas actualizações da SSC, uma vez que este documento é estático e sepsis é uma entidade dinâmica e em constante evolução, o que obriga a uma actualização permanente na tentativa de se prestarem os melhores cuidados possíveis com vista a melhores resultados e sobrevida dos doentes, tentando que com esta nova prática se concretize uma diminuição nas taxas de mortalidade (Dellinger RP 2008).

Conclusão:

O conceito de sepsis tem vindo a sofrer alterações, quer devido à falta de definições consistentes e entendimento entre a comunidade médica, quer consoante se verificam avanços no entendimento da sua fisiopatologia, repercutindo-se posteriormente nos avanços que se dão em paralelo a nível da terapêutica.

Em 1992 define-se sepsis com os parâmetros de SIRS face a um processo infeccioso, que em 2003 são revistas e melhoradas, sem grandes alterações. Actualmente podemos encontrar sepsis definida como um processo maligno intravascular de inflamação (Neviere, R.2008 in UpToDate (b)). Sabe-se hoje que sepsis é mais do que infecção, mas sim uma conjugação entre alterações inflamatórias, alterações na coagulação e disfunção endotelial, estando as intervenções futuras viradas para o papel da lesão endotelial, trombose microvascular e alterações na fibrinólise na sepsis (Balk, RA., 2004). Questiona-se então para quando uma alteração nas definições e conceitos de sepsis, uma vez que estas andam a par com os conhecimentos fisiopatológicos, sendo de extrema importância esta actualização para que haja uma melhor capacidade de diagnóstico e tratamento precoce destes doentes.

O objectivo principal de todos os estudos, conferências e ensaios clínicos é alcançar taxas de mortalidade inferiores, através de um diagnóstico de sepsis o mais precoce possível e consequentemente um tratamento inicial mais efectivo e dirigido. É pois importante reflectir em que melhoraram as definições de sepsis e que consequências tiveram estas na epidemiologia, a nível de incidência e mortalidade, e o seu rebate a nível terapêutico. As conclusões acerca da epidemiologia são difíceis de aferir por todas as variáveis existentes e diferenças entre os estudos, contudo de uma forma geral, pouco precisa, conseguimos concluir em um aumento de incidência com ligeiras diminuições nas taxas de mortalidade. O aumento da incidência é justificado não só pelas comorbilidades actuais, como estados de

imunodepressão e aumento de técnicas invasivas, mas também pelo facto de sepsis ser um problema a que os clínicos estão mais atentos, diagnosticando por isso mais casos de sepsis e tal se deve ao aparecimento da *Conferência de Consenso* e da *International Sepsis Definitions Conference*, que apesar de terem limitações vieram trazer uniformidade e critérios mais práticos de identificar e diagnosticar, cada vez mais precocemente, estados de sepsis.

Contudo a nível da mortalidade não se observaram reduções proporcionais às melhorias de diagnóstico e terapêutica, aguardando-se que a nova edição da *Surviving Sepsis Campaign* venha futuramente a mostrar-se eficaz no combate do problema. Tais limitações a nível terapêutico continuam a depreender-se com a complexidade que é o processo fisiopatológico da sepsis, em que, para além de haver uma variabilidade enorme interpessoal que impossibilita a aplicação de terapêuticas standard com resultados satisfatórios, a nível individual não se consegue determinar em que fase do processo se encontra o doente naquele momento para que possamos administrar terapêuticas o mais específicas possíveis.

Futuramente aguardam-se novos avanços nesta rede que engloba a definição do problema, o processo fisiopatológico e a conseqüente terapêutica, pois sepsis já evoluiu de um processo meramente inflamatório a uma complexa interacção entre inflamação, coagulação e fibrinólise. Aguardam-se então, definições que incluam marcadores inflamatórios específicos de sepsis, sistemas de estratificação de gravidade que tenham em conta factores genéticos e terapêuticas dirigidas à inflamação, coagulação e/ou fibrinólise.

Uma terapêutica promissora começa agora a tomar lugar entre a comunidade médica, a drotrecogina alfa, um fármaco utilizado como anticoagulante e com eficácia anti-inflamatória e pró-fibrinolítica, sendo uma versão recombinada da proteína C activada, e que apesar do risco de hemorragia não evidencia outros efeitos adversos. (Vincente, JL., 2007). Foi alvo de diversos estudos nomeadamente o PROWESS (recombinant human activated Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis) e o ADDRESS (Administration of Drotrecogin Alfa [Activated] [DrotAA] in Early Stage Severe Sepsis), que estudaram os efeitos da administração desta

proteína recombinada em diferentes fases do estado séptico, no PROWESS quando já verificada falência de órgãos e no ADRESS em estados precoces de sepsis, tendo-se verificado uma redução da mortalidade quando comparada com administração de placebos (Laterre PF, 2008), mas que não foi comprovada com estudos posteriores continuando sob investigação.

Espera-se assim uma nova fase na evolução da fisiopatologia e terapêutica da sepsis.

Bibliografia:

- Afessa B, Gajic O, Keegan MT (2007) Severity of illness and organ failure assessment in adult intensive care units. *Crit Care Clin.* Jul;23(3):639-58.
- Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H, Martin C, Goodman S, Artigas A, Sicignano A, Palazzo M, Moreno R, Boulmé R, Lepage E, Le Gall R. (2002) *Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study.* *Intensive Care Med.* Feb;28(2):108-21. Epub 2001 Dec 4.
- Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. (2001) *Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care.* *Crit Care Med.*; 29:1303–1310.
- Angus DC, Wax RS. (2001) *Epidemiology of sepsis: an update.* *Crit Care Med.* Jul;29 (7 Suppl):S109-16.
- Balk, RA., Ely, EW., (2004) Goyette, RE., *Sepsis Handbook, 2nd Edition*, Society of Critical Care Medicine
- Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RMH, Sibbald WJ. (1992) The ACCP/SCCM Consensus Conference (1992) *Definitions for Sepsis and Organ Failure and Guidelines for the Use of Innovative Therapies in Sepsis.* *Chest*, 101:1644–1655 and *Crit Care Med* 1992, 20:864–874.
- Brun-Buisson C, Meshaka P, Pinton P, Vallet B; EPISEPSIS Study Group (2004) *EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units.* *Intensive Care Med.* Apr;30(4):580-8. Epub 2004 Mar 2.
- Brun-Buisson C, Chevret S, Antonelli M, Goodman SV, Martin C, Moreno R, Ochagavia AR, Palazzo M, Werdan K, Le Gall JR; European Sepsis Study Group (2005) *Systemic inflammatory response and progression to severe sepsis in critically ill infected patients.* *Am J Respir Crit Care Med.* Mar 1; 171(5):461-8. Epub 2004 Nov 5

- Carlet J, Cohen J, Calandra T, Opal SM, Masur H. (2008) *Sepsis: time to reconsider the concept*. Crit Care Med. Mar;36(3):964-6.
- Claessens, YE, Dhainaut, JF. (2007) *Diagnosis and treatment of severe sepsis*. Crit Care.; 11(Suppl 5): S2. Published online 2007 December 19.
- Danai PA, Sinha S, Moss M, Haber MJ, Martin GS. (2007) *Seasonal variation in the epidemiology of sepsis*. Crit Care Med. Feb;35(2):410-5
- Degoricija V, Sharma M, Legac A, Gradiser M, Sefer S, Vucicević Z. (2006) *Survival analysis of 314 episodes of sepsis in medical intensive care unit in university hospital: impact of intensive care unit performance and antimicrobial therapy*. Croat Med J. Jun;47(3):385-97
- Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, Reinhart K, Angus DC, Brun-Buisson C, Beale R, Calandra T, Dhainaut JF, Gerlach H, Harvey M, Marini JJ, Marshall J, Ranieri M, Ramsay G, Sevransky J, Thompson BT, Townsend S, Vender JS, Zimmerman JL, Vincent JL. (2008) *Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008*. Intensive Care Med. Jan;34(1):17-60
- Dremsizov T, Clermont G, Kellum JA, Kalassian KG, Fine MJ, Angus DC. (2006) *Severe sepsis in community-acquired pneumonia: when does it happen, and do systemic inflammatory response syndrome criteria help predict course?* Chest Apr;129(4):968-78.
- Engel C, Brunkhorst FM, Bone HG, Brunkhorst R, Gerlach H, Grond S, Gruendling M, Huhle G, Jaschinski U, John S, Mayer K, Oppert M, Olthoff D, Quintel M, Ragaller M, Rossaint R, Stuber F, Weiler N, Welte T, Bogatsch H, Hartog C, Loeffler M, Reinhart K. (2007) *Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study*. Intensive Care Med. Apr;33(4):606-18.
- Fauci, AS., Kasper, DL., Longo, DL., Braunwald, E., Hauser, SL., Jameson, JL., Loscalzo, J., (2008) *Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th Edition*, Capítulo 265, The McGraw-Hill Companies, Inc, USA.
- van Gestel A, Bakker J, Veraart CP, van Hout BA. (2004) *Prevalence and incidence of severe sepsis in Dutch intensive care units*. Crit Care. Aug;8(4):R153-62.

- Gerlach H. (2007) *Sepsis* In: 25 Years of Progress and Innovation in Intensive Care Medicine, Med. Wissen. Verlag., pp141-150
- Hotchkiss RS, Karl IE. (2003) *The pathophysiology and treatment of sepsis*. N Engl J Med. Jan 9;348(2):138-50.
- Karlsson S, Varpula M, Ruokonen E, Pettilä V, Parviainen I, Ala-Kokko TI, Kolho E, Rintala EM. (2007) *Incidence, treatment, and outcome of severe sepsis in ICU-treated adults in Finland: the Finnsepsis study*. Intensive Care Med. Mar;33(3):435-43. Epub 2007 Jan 16
- Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE., (1985) *APACHE II: a severity of disease classification system*. Critical Care Medicine, **13**: 818–29
- Laterre PF, Macias WL, Janes J, Williams MD, Nelson DR, Girbes AR, Dhainaut JF, Abraham E, (2008), *Influence of enrollment sequence effect on observed outcomes in the ADDRESS and PROWESS studies of drotrecogin alfa (activated) in patients with severe sepsis*; Crit Care.2008;12(5):R117.
- Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F., (1993) *A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study*. JAMA. Dec 22-29;270(24):2957-63
- Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G, (2003) *SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS, 2001 SCCM/ESICM/ACCP //ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference*. Crit Care Med, 31:1250–1256
- Linde-Zwirble WT, Angus DC, (2004) *Severe sepsis epidemiology: sampling, selection, and society*. Crit Care. 8:222–226
- Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. (2003) *The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000*. N Engl J Med.;348:1546–1554.
- Minne L, Abu-Hanna A, de Jonge E. (2008) *Evaluation of SOFA-based models for predicting mortality in the ICU: a systematic review*. Crit Care. Dec 17;12(6):
- Opal SM. (2003) *Severe sepsis and septic shock: defining the clinical problem*. Scand J Infect Dis.;35(9):529-34.

- Padkin A, Goldfrad C, Brady AR, Young D, Black N, Rowan K. (2003) *Epidemiology of severe sepsis occurring in the first 24 hrs in intensive care units in England, Wales, and Northern Ireland*. Crit Care Med. Sep;31(9):2332-8.
- Neviere, R., (2008) *Sepsis and the systemic inflammatory response syndrome: Definitions, epidemiology, and prognosis*. UpToDate. Jan (a)
- Neviere, R., (2008) *Pathophysiology of sepsis*. UpToDate. Jan (b)
- Riedemann NC, Guo RF, Ward PA. (2003) *The enigma of sepsis*. J Clin Invest. Aug;112(4):460-7
- Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M. (2001) *Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock*. N Engl J Med. Nov 8;345(19):1368-77
- Salvo I, de Cian W, Musicco M, Langer M, Piadena R, Wolfler A, Montani C, Magni E. (1995) *The Italian SEPSIS study: preliminary results on the incidence and evolution of SIRS, sepsis, severe sepsis and septic shock*. Intensive Care Med. Nov;21 Suppl 2:S244-9.
- Shapiro NI, Wolfe RE, Moore RB, Smith E, Burdick E, Bates DW. (2003) *Mortality in Emergency Department Sepsis (MEDS) score: a prospectively derived and validated clinical prediction rule*. Crit Care Med. Mar;31(3):670-5
- Silva, E., Angus, DC, (2007) *Epidemiology of severe sepsis In: 25 Years of Progress and Innovation in Intensive Care Medicine*, Med. Wissen. Verlag., pp155-161
- Sprung CL, Sakr Y, Vincent JL, LeGall JR, Reinhart K, Ranieri VM, Gerlach H, Fielden J, Groba CB, Payen D (2006) *An evaluation of systemic inflammatory response syndrome signs in the Sepsis Occurrence in Acutely ill Patients (SOAP) study*. Intensive Care Med 32:421–427
- Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG (1996) *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 Jul;22(7):707-10.

- Vincent JL, Ferreira F, Moreno R. (2000) *Scoring systems for assessing organ dysfunction and survival*. Crit Care Clin. Apr;16(2):353-66.
- Vincent JL, Abraham E. (2006) *The last 100 years of sepsis*. Am J Respir Crit Care Med. Feb 1;173(3):256-263 (a)
- Vincent JL, Habib AM, Verdant C, Bruhn A. (2006) *Sepsis diagnosis and management: work in progress*. Minerva Anestesiol. Mar;72(3):87-96 (b)
- Vincent JL. (2006) *Organ dysfunction in patients with severe sepsis*. Surg Infect (Larchmt). 7 Suppl 2:S69-72. (C)
- Vincent JL, (2007), *Drotrecogin alfa (activated) in the treatment of severe sepsis*, Curr Drug Saf. 2007 Sep;2(3):227-31
- Vincent JL, Marshall JC. (2008) *Surviving sepsis: a guide to the guidelines*. Crit Care.;12(3):162.
- Trzeciak S, Zanotti-Cavazzoni S, Parrillo JE, Dellinger RP. (2005) *Inclusion criteria for clinical trials in sepsis: did the American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine consensus conference definitions of sepsis have an impact?* Chest. Jan;127(1):242-5.

Índice:

Resumo	1
Abstract	3
Introdução	5
Objectivos	6
Desenvolvimento	7
Epidemiologia.....	7
Definição e diagnóstico de sepsis	17
Fisiopatologia	28
Scores para estratificação de gravidade e prognóstico	32
Surviving Sepsis Campaign	35
Conclusão	41
Bibliografia	44