

SEPSE e choque séptico - uso de novos biomarcadores e inteligência artificial para diagnóstico precoce, bem como perspectivas atuais de tratamento com uso de imunomoduladores

SEPSIS and septic shock - use of new biomarkers and artificial intelligence for early diagnosis, as well as current perspectives of treatment with the use of immunomodulators

DOI:10.34117/bjdv8n7-261

Recebimento dos originais: 23/05/2022

Aceitação para publicação: 30/06/2022

João Vitor Gontijo Araujo

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade de Itaúna (UITO)

Endereço: Rodovia MG 431, Km 45, S/N, Itaúna - MG, CEP: 35680-142

E-mail: jvava1002@gmail.com

Isabela Caldeira de Oliveira

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário de Valença (UNIFAA)

Endereço: Rua Sargento Vitor Hugo, 161, Fátima, Valença - RJ, CEP: 27600-000

E-mail: isabelacaldeira98@gmail.com

Matheus Moreira Brito

Médico pela Universidade Federal de São João Del Rei (UFSJ)

Instituição: Ocupacional Medicina e Engenharia de Segurança do Trabalho

Endereço: R. Sebastião Gonçalves Coelho, 400, Chanadour, Divinópolis - MG,
CEP: 35501-296

E-mail: matheusm.brito15@gmail.com

Pedro Bonifácio Fernandes

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF)

Endereço: R. São Paulo, 745, Centro, Gov. Valadares - MG, CEP: 35010-180

E-mail: pedrojuni95@gmail.com

Vitoria Lopes Salvador

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais (FCMMG)

Endereço: Alameda Ezequiel Dias, 275, Centro, Belo Horizonte - MG, CEP: 30130-110

E-mail: vitorialopessalvador@outlook.com

Maria Paula Cezar de Castro

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário de Valença (UNIFAA)

Endereço: Rua Sargento Vitor Hugo, 161, Fátima, Valença - RJ, CEP: 27600-000

E-mail: mp.castro194@gmail.com

Giovana Domiciano Silveira

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora (SUPREMA)

Endereço: Alameda Salvaterra, 200, Salvaterra, Juiz de Fora - MG, CEP: 36033-003

E-mail: giovana-silveira@hotmail.com.br

Helena Castilho da Silveira

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade José do Rosário Velano (UNIFENAS)

Endereço: Rodovia MG-179 Km 0, S/N, Trevo, Alfenas - MG, CEP: 37130-000

E-mail: helenacs261101@gmail.com

Marco Antônio Expedito de Oliveira

Médico pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)

Instituição: SAMU - CIS-URG Oeste

Endereço: Praça Pedro Xisto Gontijo, 550, Centro, Divinópolis - MG,

CEP: 35500-049

E-mail: marcoaexp@gmail.com

Leonardo Costa Teixeira

Médico pela Universidade Faculdade Multivix

Instituição: Ministério da Saúde Médicos Pelo Brasil

Endereço: SBS Quadra 2, Bloco J, Lote 10, 7º andar, Edifício Carlton Tower Asa Sul,

Brasília – DF, CEP: 70070-120

E-mail: leonardocostateixeira6@gmail.com

RESUMO

A sepse é uma disfunção orgânica que decorre de uma resposta inflamatória exacerbada do organismo frente a um processo infeccioso; quando acompanhada de alteração do padrão hemodinâmico e hipoperfusão dos tecidos, caracteriza-se o quadro como choque séptico. Em termos epidemiológicos, a síndrome apresenta uma incidência anual de 19 milhões de casos, dos quais cerca de 5 milhões evoluem para óbito. Em vista de sua gravidade, novos estudos têm sido feitos a fim de melhor elucidar a fisiopatologia da sepse e possibilitar que métodos diagnósticos precoces e tratamentos específicos sejam desenvolvidos. Nesse sentido, alguns avanços têm sido feitos, como a descoberta de novos biomarcadores - como a Proadenomedulina - que podem vir a substituir futuramente os métodos tradicionais de diagnóstico através de escores, como o SOFA. Além disso, o uso de inteligência artificial vêm sendo estudado para implementação não só no manejo da sepse, mas em outras áreas da Medicina, já que possibilita uma análise de dados de saúde do paciente que podem ajudar no diagnóstico e prognóstico de outras doenças. Por fim, avanços têm sido feitos no tratamento de sepse e choque séptico; alguns estudos apontam que a modulação de vias específicas da cascata inflamatória seja mais eficiente para o tratamento e que se obtêm melhores resultados e menos efeitos colaterais através dessa nova proposta terapêutica. Outrossim, um exemplo dessa nova modalidade de tratamento, é a modulação da via da proteína de morte celular programada 1/ligante de morte programada (PD-1/PD-L), a qual é supressora da atividade de linfócitos T e da liberação de citocinas; a ativação anormal dessa via durante esse evento, constitui uma das principais razões da imunoparalisia nos pacientes sépticos

Palavras-chave: biomarcadores, choque séptico, imunomoduladores, SEPSE.

ABSTRACT

Sepsis is an organic dysfunction that results from an exacerbated inflammatory response of the body to an infectious process; when accompanied by changes in the hemodynamic pattern and tissue hypoperfusion, the condition is characterized as septic shock. In epidemiological terms, the syndrome has an annual incidence of 19 million cases, of which about 5 million progress to death. In view of its severity, new studies have been carried out in order to better elucidate the pathophysiology of sepsis and enable early diagnostic methods and specific treatments to be developed. In this sense, some advances have been made, such as the discovery of new biomarkers - such as Pronamedulin - that may eventually replace traditional methods of diagnosis through scores, such as SOFA. In addition, the use of artificial intelligence has been studied for implementation not only in the management of sepsis, but in other areas of Medicine, as it allows an analysis of patient health data that can help in the diagnosis and prognosis of diseases. Finally, advances have been made in the treatment of sepsis and septic shock; some studies indicate that the modulation of specific pathways of the inflammatory cascade is more efficient for the treatment and that better results and fewer side effects are obtained through this new therapeutic proposal. Furthermore, an example of this new treatment modality is the modulation of the programmed cell death protein 1/programmed death ligand (PD-1/PD-L) pathway, which suppresses the activity of T lymphocytes and the release of cytokines; the abnormal activation of this pathway during this event is one of the main reasons for immunoparalysis in septic patients.

Keywords: biomarkers, immunomodulator, SEPSIS, septic shock.

1 INTRODUÇÃO

A sepse é uma síndrome caracterizada pela disfunção de órgãos e sistemas diante ao desbalanço das respostas pró e anti-inflamatória na vigência de um insulto infeccioso no organismo. Possui alta incidência no mundo, com cerca de 19 milhões de casos anualmente; nos Estados Unidos a incidência é de 750 mil novos casos por ano, sendo que destes, 15% evoluem para o quadro de choque séptico, agravando o quadro e aumentando a taxa de mortalidade da síndrome. Outrossim, a fisiopatologia envolvida é complexa, há um desequilíbrio no sistema imunológico e uma predominância da produção e liberação de fatores pró-inflamatórios, culminando em um padrão hemodinâmico alterado devido a uma intensa vasodilatação arterial periférica. Há queda do retorno venoso e redução da perfusão tecidual de oxigênio, levando o paciente ao estado de choque (BROWN; SEMLER, 2019; DUGAR; CHOUDHARY; DUGGAL, 2020; RUSLAN et al., 2021).

As manifestações clínicas da sepse e do choque séptico são diversas e os escores têm sido utilizados para o diagnóstico e prognóstico desse distúrbio orgânico. Nesse sentido, o consenso Sepsis-3 define o escore SOFA como ferramenta de identificação de

disfunção orgânica; no entanto, o escore apresenta limitações por considerar vários parâmetros em sua análise, atrasando o diagnóstico. Concomitantemente, diversos estudos sobre a fisiopatologia da sepse têm sido feitos com intuito de identificar moléculas envolvidas na cascata de eventos da sepse e que possam ser usadas como biomarcadores mensuráveis na orientação de seu diagnóstico preciso, na estratificação de risco, no prognóstico e no estabelecimento de terapêutica adequada. Nesse sentido, exemplos de biomarcadores já utilizados na prática clínica atual são a Procalcitonina, a Proteína C Reativa (PCR) e o Lactato; dentre os biomarcadores em estudo, pode-se citar a Proadenomedulina (MR-proADM) que atua como preditor precoce de alto risco de mortalidade e reflete gravidade de disfunção orgânica, podendo ser alternativa ao escore SOFA (LAFRENIERE; LEHMANN, 2017; ÖNAL, U. et al., 2018; PICCIONI et al., 2021; BARICHELLO et al., 2022).

Ademais, uma outra abordagem recente que vem ganhando espaço na comunidade científica é o uso de inteligência artificial (IA) para a análise dos dados de saúde dos pacientes em sepse, usando algoritmos que encontrem padrões em determinadas circunstâncias clínicas para prever o desfecho e orientar a conduta terapêutica. A IA demonstra-se promissora e já está sendo aplicada em outras áreas da Medicina, como no manejo de câncer, diabetes e saúde mental. Quanto ao tratamento, além da abordagem tradicional com o uso de antibióticos, reposição volêmica e uso de drogas vasoativas, novas abordagens estão sendo estudadas para melhor manejo do paciente em sepse. Acredita-se que a modulação de vias específicas da cascata inflamatória seja mais eficiente que uma depressão global do estado de hiperinflamação e que se obtêm melhores resultados e menos efeitos colaterais através dessa nova proposta terapêutica (FLEUREN et al., 2020; NAKAMORI; PARK; SHIMAOKA, 2021).

2 OBJETIVO

O objetivo deste artigo é reunir informações, mediante análise de estudos recentes, acerca dos aspectos inerentes à sepse e choque séptico, sobretudo acerca do uso de novos biomarcadores e inteligência artificial para diagnóstico precoce, bem como perspectivas atuais de tratamento com uso de imunomoduladores.

3 METODOLOGIA

Realizou-se pesquisa de artigos científicos indexados nas bases de dados Latindex e MEDLINE/PubMed entre os anos de 2018 e 2021. Os descritores utilizados, segundo o

“MeSH Terms”, foram: *sepsis*, *septic shock*, *biomarkers* e *immunomodulator*. Foram encontrados 151 artigos, segundo os critérios de inclusão: artigos publicados nos últimos 5 anos, textos completos, gratuitos e tipo de estudo. *Papers* pagos e com data de publicação em período superior aos últimos 5 anos foram excluídos da análise, selecionando-se 14 artigos pertinentes à discussão.

4 EPIDEMIOLOGIA

A sepse é considerada uma das maiores causas de morbimortalidade em pacientes em todo o mundo, mesmo com os avanços em seus tratamentos como o uso de antibióticos e o manejo eficaz dos pacientes nas unidades de terapia intensiva (UTIs). Mundialmente, mais de 19 milhões de casos de sepse são notificados anualmente, sendo que cerca de 5 milhões resultam em óbito. Ademais, em termos de admissões hospitalares, a sepse é responsável por cerca de 2% a 6%, com aumento da probabilidade de óbito quando a sepse é acompanhada por um choque séptico (BROWN; SEMLER, 2019; RUSLAN et al., 2021).

Nos Estados Unidos, a sepse afeta cerca de 750.000 pacientes anualmente, sendo considerada a principal causa de morte em pacientes que se encontram internados em estado crítico. Além disso, cerca de 15% destes pacientes complicam para o quadro de choque séptico, o que provoca um aumento do número de internações nas UTIs e da taxa de mortalidade, uma vez que se trata de um quadro mais severo. Concomitantemente, é válido destacar alguns fatores que vem contribuindo para a alta prevalência de sepse atualmente, a despeito de todo tratamento otimizado disponível, são eles: maior incidência de doenças crônicas devido o envelhecimento da população, aumento da resistência aos antibióticos, aumento da ocorrência de procedimentos invasivos, uso de drogas imunossupressoras e quimioterapia. Embora novas propeidéticas tenham sido implementadas para o manejo de sepse, como as diretrizes do guideline internacional “Surviving Sepsis Campaign”, as taxas de mortalidade globais permanecem altas - cerca de 30% na sepse e até 50% no choque (DUGAR; CHOUDHARY; DUGGAL, 2020).

5 FISIOPATOLOGIA

A sepse é uma síndrome caracterizada pela disfunção de órgãos e sistemas diante ao desbalanço das respostas pró e anti-inflamatória na vigência de um insulto infeccioso no organismo. Nesse sentido, há uma resposta imunológica exacerbada que culmina em uma produção desregulada de fatores inflamatórios, os quais são responsáveis pela

vasodilatação e aumento da permeabilidade do sistema cardiovascular; dessa forma, há uma grande perda de líquido para o interstício com consequente redução do volume sanguíneo circulante efetivo, o que diminui o retorno venoso para o coração e o débito cardíaco. Quando a perda de líquido culmina em uma perfusão tecidual insuficiente, caracteriza-se esse quadro clínico como choque séptico, sendo o choque a hipoperfusão tecidual e a sepse a etiologia do quadro (BROWN; SEMLER, 2019; DUGAR; CHOUDHARY; DUGGAL, 2020).

A instalação da Sepse envolve Padrões Moleculares Associados ao Patógeno (PAMP's) - como ácidos nucleicos, lipoproteínas de parede celular e carboidratos que estimulam a imunidade inata - e Padrões Moleculares Associados ao Dano (DAMP's) - como endotoxinas e subprodutos gerados pelo dano celular direto. Moduladas por Receptores de Reconhecimento de Padrões (PRRs), essas moléculas são as responsáveis pela hiperativação do metabolismo celular, do complemento, da cascata de coagulação e de genes envolvidos na resposta inflamatória (BROWN; SEMLER, 2019; DUGAR; CHOUDHARY; DUGGAL, 2020; JARCZAK; KLUGE; NIERHAUS, 2021).

Em contraste com uma infecção local e controlada, na sepse a desordenada sequência de eventos a nível celular e humoral culminam com a expressão de Interleucinas (IL), do Fator de Necrose Tumoral α (TNF- α) e de Interferons (IFNs) com consequente feedback negativo dos componentes da resposta imune adaptativa. Além disso, há interferência no sistema imune inato ao reduzir a expressão e a ativação de formas imaturas de neutrófilos que consistem em parte importante na primeira linha de defesa contra os patógenos, aumentando a susceptibilidade do indivíduo e sustentando a corrente de lesão tecidual (JARCZAK; KLUGE; NIERHAUS, 2021).

6 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O sistema cardiovascular, pulmonar e renal são os mais vulneráveis à sepse e ao choque séptico. No primeiro, geralmente se observa alteração do padrão hemodinâmico, o qual é percebido através de hipotensão arterial e taquicardia relevante. Em relação ao sistema respiratório, o quadro clínico pode cursar com taquipnéia e/ou dispnéia e, principalmente em sepses de foco pulmonar, pode evoluir para a síndrome do desconforto respiratório agudo, a qual inicia-se com edema e hemorragia alveolar e posteriormente consolida-se na forma de microatelectasias e dano alveolar difuso. No que toca ao sistema renal, o rim não suporta a intensa vasodilatação, o extravasamento endotelial e a perfusão

deficiente, condição responsável por ocasionar uma distensão peritubular edematosa e/ou lesão renal aguda (BERG; GERLACH, 2018; JARCZAK; KLUGE; NIERHAUS, 2021).

Outrossim, demais manifestações clínicas aneladas à sepse abrangem dor, alterações do estado mental, hipotensão, coagulação intravascular disseminada, temperatura corporal anormal, contagem anormal de leucócitos e identificação de glóbulos brancos imaturos, além de hiperlactatemia - esta devido à hipoperfusão tecidual, quadro que leva ao aumento da respiração anaeróbica intracelular e aumento do lactato com consequente redução do pH sanguíneo, gerando um quadro de acidose metabólica. No choque, há uma perfusão inadequada de órgãos e tecidos periféricos, e mesmo após a tentativa de ressuscitação volêmica, ainda requer administração contínua de vasopressores para manter a pressão arterial média em níveis adequados. Em vista disto, o choque séptico caracteriza-se clinicamente pela vasodilatação arteriolar grave, a qual se desenvolve paralelamente à um quadro de hipocalcemia, hiperlactatemia, acidose metabólica, hipóxia, redução do retorno venoso e do débito cardíaco, diminuição acentuada da pressão venosa central, taquicardia e queda súbita da pressão arterial (BERG; GERLACH, 2018; DUGAR; CHOUDHARY; DUGGAL, 2020; JARCZAK; KLUGE; NIERHAUS, 2021; NAKAMORI; PARK; SHIMAOKA, 2021).

7 DIAGNÓSTICO

O consenso Sepsis-3 define o escore SOFA como ferramenta de identificação de disfunção orgânica. No entanto, o escore apresenta limitações por considerar vários parâmetros em sua análise, atrasando o diagnóstico, e ter pontos de corte mais bem estabelecidos para pacientes em terapia intensiva. Diante da alta mortalidade relacionada a sepse, estimada em 15 a 25%, e ao choque séptico, em torno de 30 a 50%, faz-se necessário o estabelecimento de formas mais rápidas e precisas de diagnóstico precoce, para instituir tratamento mais oportuno, a fim de melhorar o prognóstico dos pacientes (ÖNAL, U. et al., 2018; PICCIONI et al., 2021).

Nesse contexto, diversos estudos sobre a fisiopatologia da sepse têm sido feitos com intuito de identificar moléculas envolvidas na cascata de eventos da sepse e que possam ser usadas como biomarcadores mensuráveis na orientação de seu diagnóstico preciso, na estratificação de risco, no prognóstico e no estabelecimento de terapêutica adequada. Exemplos de biomarcadores já utilizados na prática clínica atual seriam: Procalcitonina e a PCR, que apresentam baixa especificidade e sensibilidade no diagnóstico, e o Lactato, usado como marcador de disfunção orgânica e na definição de

choque séptico, como sepse com necessidade de vasopressor para manutenção da pressão arterial média > 65 mmHG, associado a lactato > 2 mmol/L e ausência de hipovolemia (LAFRENIERE; LEHMANN, 2017; BARICHELLO et al., 2022).

Dentre os biomarcadores em estudo, pode-se citar a Proadenomedulina (MR-proADM) que atua como preditor precoce de alto risco de mortalidade e reflete gravidade de disfunção orgânica, podendo ser alternativa ao escore SOFA, principalmente no departamento de emergência, que demanda maior rapidez no estabelecimento de condutas. Entretanto, os estudos não parecem apontar um único marcador como padrão-ouro para o diagnóstico e descrevem o estabelecimento de painel de biomarcadores como mais preciso diante da complexidade de eventos envolvidos na sepse, apontando maior necessidade de estudos sobre o tema (LAFRENIERE; LEHMANN, 2017; ÖNAL, U. et al., 2018; PICCIONI et al., 2021).

Outrossim, uma outra abordagem recente que vem ganhando espaço na comunidade científica é o uso de IA para a análise dos dados de saúde dos pacientes em sepse, usando algoritmos que encontrem padrões em determinadas circunstâncias clínicas para prever o desfecho e orientar a conduta terapêutica. Essa possibilidade existe devido a uma quantidade cada vez maior de dados sobre sobre pacientes disponíveis em formato digital, incluindo dados laboratoriais, vitais, genéticos, moleculares, bem como dados clínicos e histórico de saúde (FLEUREN et al., 2020).

A pesquisa de padrões preditivos por intermédio de IA pode ser feita de forma supervisionada ou não supervisionada. Nesse sentido, o aprendizado supervisionado consiste no uso de algoritmos sobre dados específicos que aprendem com dados de treinamento rotulados e com isso, podem prever resultados imprevistos. Segundo FLEUREN et al “ no aprendizado não supervisionado, os dados não possuem rótulos e o algoritmo detecta padrões com base nos dados fornecidos. Nas últimas décadas, vários estudos empregaram com sucesso uma variedade de modelos computacionais para enfrentar o desafio de prever a sepse o mais cedo possível”(FLEUREN et al., 2020).

Ademais, o uso da tecnologia tem ganhado mais espaço na Medicina e o uso de IA também está sendo aplicado em outros campos da saúde, como no manejo de câncer, diabetes e saúde mental. Dessa forma, vários modelos de interpretação de dados por máquinas vêm sendo estudados para melhorar o prognóstico e diagnóstico de diversas doenças, além de possibilitar a melhora na qualidade do atendimento ao paciente e possibilitar a redução de custos médicos através de um tratamento específico para cada paciente (WANG et al., 2020).

8 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Por cursar com apresentações clínicas complexas, a sepse e o choque séptico devem ser investigados minuciosamente. Além disso, deve-se conhecer as patologias que podem cursar com manifestações clínicas semelhantes, sendo levadas em consideração como possível diagnóstico diferencial, são elas (KISLITSINA et al., 2019):

- Hipotensão;
- Perda aguda de sangue;
- Embolia pulmonar;
- Infarto agudo do miocárdio;
- Reação a transfusão sanguínea;
- Pancreatite aguda;
- Insuficiência adrenal;
- Cetoacidose diabética.

O choque, em geral, apresenta manifestações clínicas típicas, a despeito de qual tipo de choque está envolvido. Diante disso, o manejo do paciente com choque séptico é desafiador e deve ser feito seu diagnóstico diferencial com os outros tipos de choque. Nesse sentido, a anamnese e o exame físico são imprescindíveis para a descoberta da etiologia do choque. A grande característica que leva a suspeita de choque séptico trata-se da presença de foco infeccioso; dessa maneira, exames como raio-x de tórax, hemograma e urinálise podem auxiliar na investigação infecciosa (KISLITSINA et al., 2019).

9 TRATAMENTO

Para direcionar a conduta na sepse há o “pacote de primeira hora”, que inclui 5 intervenções clínicas: hemoculturas prévias aos antibióticos - sem atrasar a administração do antibiótico -, administração de antibiótico de amplo espectro, avaliação do lactato, infusão de fluidos e aplicação de vasopressores. A eliminação do foco para controle da fonte e administração empírica de antibióticos são parte fundamental da terapia. Medidas adicionais de suporte como ventilação mecânica e terapias de suporte como a terapia de substituição renal podem ser necessárias de acordo com cada caso. Ademais, o tratamento da infecção e o controle hemodinâmico são feitos simultaneamente (JARCZAK; KLUGE; NIERHAUS, 2021).

A antibioticoterapia deve cobrir empiricamente o espectro patogênico esperado para o caso e deve ser realizada o mais cedo possível, com dose de ataque inicial e

dosagem adicional de acordo com as propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas do medicamento; vale ressaltar que o atraso na administração apropriada de antibióticos está associado a aumento na taxa de mortalidade. Além disso, a escolha do antibiótico deve levar em conta o local da infecção, os padrões de resistência ao patógeno, o uso prévio de antibióticos, presença de imunossupressão e fatores de risco locais (DUGAR; CHOUDHARY; DUGGAL, 2020; JARCZAK; KLUGE; NIERHAUS, 2021).

Dentro da terapia adjuvante temos o uso de corticosteróides, ácido ascórbico e tiamina. O uso de corticosteróides é motivo de muita discussão, mas o seu principal motivo de uso é a insuficiência adrenal em pacientes com choque séptico e sua prescrição geralmente é indicada. Outrossim, a justificativa de sua prescrição baseia-se na ideia de que, teoricamente, o seu uso melhora a função cardiovascular com restauração do volume sanguíneo devido ao efeito mineralocorticoide e ao aumento da resistência vascular sistêmica. Além disso, quanto à prescrição de ácido ascórbico e tiamina, um estudo demonstrou que a associação destas duas substâncias com hidrocortisona reduziu a mortalidade e falência de órgãos em pacientes com choque séptico. O possível efeito se deve à ação sinérgica dos fármacos em componentes da resposta imune do paciente, com restauração do sistema imunológico desregulado; contudo, novos estudos têm sido feitos para elucidar os resultados desta terapia (JARCZAK; KLUGE; NIERHAUS, 2021).

Concomitantemente, visto que a vasodilatação, a redução do volume sanguíneo circulante e a consequente diminuição do retorno venoso fazem parte da fisiopatologia da sepse e do choque - resultando em alterações hemodinâmicas graves -, deve-se realizar a ressuscitação volêmica, no intuito de corrigir a hipovolemia e contrabalancear os efeitos supracitados. Nesse sentido, é recomendado a infusão em bolus de 30mL/Kg de cristalóides na primeira hora do diagnóstico - esse volume deve ser administrado com celeridade, diante do alto risco de óbito. Ademais, a aferição do nível de lactato traduz a resposta do paciente à ressuscitação volêmica, e é capaz de reduzir a mortalidade frente a hiperlactemia (BROWN; SEMLER, 2018; DUGAR; CHOUDHARY; DUGGAL, 2020).

No entanto, evidências atuais apontam que a administração indiscriminada de fluidos, principalmente após ressuscitação volêmica inicial, diminui a responsividade dos pacientes e pode piorar o quadro clínico. Dessa maneira, cabe ressaltar os principais efeitos adversos advindos da reposição volêmica excessiva: edema pulmonar, insuficiência respiratória hipoxêmica, hipertensão intra-abdominal e permanência prolongada na UTI. Diante disso, foram criadas medidas dinâmicas para estimar os efeitos da administração de fluidos no débito cardíaco (DC) - caso o DC aumente no mínimo

10% o paciente é considerado responsivo à reposição de fluidos (DUGAR; CHOUDHARY; DUGGAL, 2020; GAVELLI; CASTELLO; AVANZI, 2021).

Contudo, se após a ressuscitação volêmica o estado de hipotensão permanecer, deve-se fazer uso de vasopressores como a noradrenalina, a fim de atingir a pressão média alvo. Caso a dose de norepinefrina exceda 40 ou 50 µg/min, recomenda-se a adição de um segundo vasopressor, como a adrenalina. Porventura a reposição volêmica aliada com vasopressores, não fizerem o efeito desejado, é recomendado o uso de corticosteróides - como citado anteriormente -, que constituem uma terapia adjuvante, principalmente para os pacientes que necessitam de altas doses de vasopressores (DUGAR; CHOUDHARY; DUGGAL, 2020; GAVELLI; CASTELLO; AVANZI, 2021).

Toda a conduta terapêutica supracitada consta na literatura há alguns anos e é preconizada por vários guidelines de sepse. Contudo, atualmente, novas pesquisas estão sendo feitas em busca do aprimoramento do tratamento e, nesse sentido, novas propedêuticas já estão sendo propostas no meio científico. Até o presente momento, a supressão inespecífica da hiperinflamação do quadro de sepse foi o alvo das maiorias de pesquisa; contudo, novos experimentos demonstraram que a supressão de cascatas inflamatórias específicas obtêm melhores resultados e promove menos efeitos colaterais (NAKAMORI; PARK; SHIMAOKA, 2021).

Em relação às novas perspectivas de tratamento, um novo alvo terapêutico consiste na administração de citocinas específicas, as quais têm sido estudadas para retomar o equilíbrio imunológico que encontra-se desregulado na sepse. Nesse sentido, foi observado em estudos que o interferon gama (IFN γ) é uma citocina que melhora a capacidade fagocitária e a expressão de um receptor de superfície celular do tipo MHC classe II - denominado HLA-DR - em macrófagos na sepse humana, o qual está relacionado à recuperação precoce da sepse. Além disso, outras citocinas, como o fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos (G-CSF) e o fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF) também são agentes terapêuticos potenciais para restaurar o sistema imunológico desbalanceado na sepse (NAKAMORI; PARK; SHIMAOKA, 2021).

Outrossim, uma outra terapia potencial para reduzir os altos índices de mortalidade da sepse é a modulação da via da proteína de morte celular programada 1/ligante de morte programada (PD-1/PD-L) em células T. Essa via é supressora da atividade de linfócitos T e da liberação de citocinas, a ativação anormal dessa via durante esse evento, constitui uma das principais razões da imunoparalisia nos pacientes sépticos.

Sendo assim, a reversão desse quadro de imunossupressão por meio da inibição da via PD-L1, é uma terapia promissora, que ainda carece de pesquisas e ensaios clínicos (NAKAMORI; PARK; SHIMAOKA, 2021).

10 CONCLUSÃO

A sepse é um distúrbio orgânico grave e possui alto grau de morbimortalidade, principalmente quando complicada pelo choque séptico. Em vista disso, estudos recentes que abordam novas perspectivas de diagnóstico e tratamento são essenciais para melhor compreensão sobre esta disfunção orgânica e para manejo adequado do paciente. Dessa forma, novos biomarcadores estudados, como o Proadenomedulina, podem vir a substituir os meios tradicionais de diagnóstico de sepse e choque séptico. Outrossim, em complemento ao uso dos novos biomarcadores, a análise de dados por algoritmos computacionais despontam como método futuro para o diagnóstico e prognóstico da sepse e também de outros distúrbios e doenças. Ademais, avanços estão sendo feitos no tratamento do paciente em estado de sepse; dessa maneira, o uso de citocinas - como por exemplo o $IFN\gamma$, G-CSF e GM-CSF - podem ser úteis futuramente, em vista que estudos apontam que essas substâncias permitem a modulação da inflamação exacerbada na sepse. Por fim, outra alternativa de tratamento que vêm sendo analisada, consiste na modulação da via PD-1/PD-L em células T, terapia que já vem sendo utilizada no tratamento de câncer e que representa grande potencial para ser utilizada no manejo de sepse futuramente.

REFERÊNCIAS

- BROWN, R. M.; SEMLER, M. W. **Fluid Management in Sepsis.** *Journal of Intensive Care Medicine*, v. 34, n. 5, p. 364–373, 9 jul. 2018.
- RUSLAN, M. et al. **Norepinephrine in Septic Shock: A Systematic Review and Meta-analysis.** *Western Journal of Emergency Medicine*, v. 22, n. 2, 12 mar. 2021.
- BARICHELLO, T. et al. **Biomarkers for sepsis: more than just fever and leukocytosis—a narrative review.** *Critical Care*, v. 26, n. 1, 6 jan. 2022.
- LAFRENIERE, J.; LEHMANN, C. **Parameters of the Endocannabinoid System as Novel Biomarkers in Sepsis and Septic Shock.** *Metabolites*, v. 7, n. 4, p. 55, 1 nov. 2017.
- ÖNAL, U. et al. **Mid-Regional Pro-Adrenomedullin (MR-proADM) as a Biomarker for Sepsis and Septic Shock: Narrative Review.** *Healthcare*, v. 6, n. 3, p. 110, 3 set. 2018.
- DUGAR, S.; CHOUDHARY, C.; DUGGAL, A. **Sepsis and septic shock: Guideline-based management.** *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, v. 87, n. 1, p. 53–64, 1 jan. 2020.
- GAVELLI, F.; CASTELLO, L. M.; AVANZI, G. C. **Management of sepsis and septic shock in the emergency department.** *Internal and Emergency Medicine*, v. 16, 22 abr. 2021.
- KISLITSINA, O. N. et al. **Shock – Classification and Pathophysiological Principles of Therapeutics.** *Current Cardiology Reviews*, v. 15, n. 2, p. 102–113, 12 mar. 2019.
- PICCIONI, A. et al. **Proadrenomedullin in Sepsis and Septic Shock: A Role in the Emergency Department.** *Medicina*, v. 57, n. 9, p. 920, 1 set. 2021.
- NAKAMORI, Y.; PARK, E. J.; SHIMAOKA, M. **Immune Deregulation in Sepsis and Septic Shock: Reversing Immune Paralysis by Targeting PD-1/PD-L1 Pathway.** *Frontiers in Immunology*, v. 11, 17 fev. 2021.
- JARCZAK, D.; KLUGE, S.; NIERHAUS, A. **Sepsis—Pathophysiology and Therapeutic Concepts.** *Frontiers in Medicine*, v. 8, n. 1, 14 maio 2021.
- BERG, D.; GERLACH, H. **Recent advances in understanding and managing sepsis.** *F1000Research*, v. 7, p. 1570, 28 set. 2018.
- FLEUREN, L. M. et al. **Machine learning for the prediction of sepsis: a systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy.** *Intensive Care Medicine*, v. 46, n. 3, p. 383–400, 21 jan. 2020.
- WANG, D. et al. **A Machine Learning Model for Accurate Prediction of Sepsis in ICU Patients.** *Frontiers in Public Health*, v. 9, 15 out. 2021.