

USO DE ANTIOXIDANTE NA SEPSE: UMA NOVA ABORDAGEM TERPÊUTICA

Eliethe Moura S. Rosa.

Francisca Flávia S. Sousa.

Professora Orientadora: Pollyanna Corrêa.

ABSTRACT

During the picture of the sepsis there is a group of dynamic dysfunctions like infectious, inflammatory, immune, endocrine, haemodynamic and cardiovascular alterations. That leads to uncontrolled physiological answer that promotes multiple organs dysfunctions and even the patient's death. So being, this work revised the recent inquiries wrapping the use of alternative therapies to the conventional treatments like antioxidant ones. These substances to improve the antioxidant status and the patient's survival. Also the role of free radicals and the antioxidant defenses were considered. The antioxidants improve sepsis prognostic, tissue hypoxia and the tissue damage and could be a new approach in the management of sepsis.

Keywords: Sepsis. Antioxidant. Hypoxia

1. INTRODUÇÃO

A sepsis é uma síndrome complexa de alta gravidade, responsável por numerosas internações em Unidades de Terapia Intensiva (UTIs) em todo o mundo. Apesar dos avanços no tratamento, a mortalidade nessa síndrome ainda é alta e tem se tornado um problema mundial de saúde pública. Ainda não há medicamentos totalmente eficazes e a busca por novas formas de tratamento tem se tornado alvo por parte da comunidade médico-científica.

A excessiva produção de radicais livres, a depleção dos estoques antioxidantes endógenos e o aumento de mediadores inflamatórios durante a sepsis contribuem para os principais efeitos sistêmicos deletérios na evolução da sepsis como a hipóxia tecidual e a

falência de órgãos. Isso torna o estudo e a compreensão da fisiopatologia dessa síndrome primordial para tentar alternativas terapêuticas e poder conter esse processo o mais cedo possível. Seguindo essa proposta, os antioxidantes vêm sendo uma nova forma terapêutica utilizados em alguns hospitais e na pesquisa científica, que pode ser uma nova arma contra a sepse.

Assim, esse trabalho vem realizar uma revisão bibliográfica sobre a fisiopatologia da sepse, destacando o papel dos radicais livres na resposta inflamatória e dos mediadores da inflamação nas alterações cardiovasculares, hemodinâmicas e na falência múltipla de órgãos durante o desenvolvimento da síndrome. Artigos recentes sobre o uso de antioxidantes na sepse experimental e em humanos foram revisados, mostrando os resultados obtidos e o seu impacto na comunidade médica e científica

MATERIAL E MÉTODOS

Foi feita uma revisão bibliográfica por meio de pesquisas em bases de dados como *PubMed*, *Lilacs* e *Scielo*. A pesquisa também foi realizada em livros de farmacologia, patologia e imunologia e toda literatura relevante sobre o tema.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

4.1 *Sepse: Histórico e Definições*

Nos últimos anos, houve crescente avanço da tecnologia na área da medicina, e com isso um melhor entendimento das doenças e suas conseqüências. Isso permitiu aos profissionais de saúde a aproximação a técnicas de diagnósticos e tratamentos bem como novas terapêuticas para diversas patologias.

Nesse contexto, o entendimento da fisiopatologia da sepse conseguiu alguns avanços. Várias denominações deixaram de existir, não em decorrência de mudanças bruscas que levaram às conclusões diferenciadas, mas aos avanços da compreensão dos mecanismos fisiopatológicos da sepse (BONE, 1991; HANNA, 2003).

Na antiga Grécia, o termo *Pepse* era usado para indicar o processo de fermentação do vinho ou digestão da comida. Ele indicava vida e boa saúde. Já o termo *Sepse* passou a ser designado para descrever casos onde havia putrefação e estava associado com doença e morte. Mais tarde, o termo Sepse tornou-se uma condição clínica resultante da infecção bacteriana e a septicemia a disseminação desses na corrente sanguínea (BONE, 1991; HANNA, 2003).

Para uma definição mundial, criou-se um consenso sobre os critérios de definição a respeito da sepse realizado numa conferência realizada pela *American College of Chest Physicians e a Society of Critical Care de Medicine* em 1992. Segundo essa conferência, a sepse passou a ser definida como uma resposta inflamatória sistêmica à infecção, caracterizada por febre ou hipotermia leucitose ou leucopenia acompanhados de taquicardia ou taquipnéia (American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis, 1992).

A (SIRS) Síndrome da resposta inflamatória sistêmica foi descrita como a resposta contra agentes infecciosos ou não e está diretamente relacionada à resposta imune do hospedeiro. Na sepse, ocorre liberação de endotoxinas que são componentes da parede celular de bactérias (Gram-negativos: lipopolissacarídeos e Gram-positivos: ácido teicóico, estes desencadeiam uma cascata inflamatória com produção excessiva de

mediadores inflamatórios). A demasiada ativação de células inflamatórias como os neutrófilos ativados por citocinas, por exemplo, resulta numa anarquia metabólica, na qual o próprio organismo não consegue controlar o que ele próprio criou (BONE, 1991; HANNA, 2003).

A Sepsis grave seria a sepsis agregada à disfunção orgânica, hipotensão ou hipoperfusão. Essa perfusão anormal inclui quadros com acidose láctica, oligúria ou alteração aguda da condição mental e hipotensão com pressão arterial sistólica inferior a 90 mmHg. O consenso definiu que o choque Séptico seria caracterizado por sepsis com hipotensão persistente mesmo depois de utilizados recursos como reposição volêmica e drogas inotrópicas ou vasopressoras. Por fim, foi definido nessa conferência que a Síndrome de Disfunção de Múltiplos Órgãos e Sistemas (SDMOS) caracteriza-se pela presença de função orgânica alterada em pacientes sépticos seriamente doentes na qual a homeostasia não é mantida (American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis, 1992).

4.2 Fisiopatologia

O processo fisiopatológico da sepsis inicia-se com a invasão ou infecção de um agente microbiano que pode ser bactérias, vírus ou fungos. Na sepsis, também pode ocorrer liberação de endotoxinas que são componentes da parede celular de bactérias (Gram-negativas: lipopolissacarídeos e Gram-positivas: ácido teicóico). Os componentes da parede bacteriana no caso de (infecção bacteriana) são os principais ativadores dessa resposta do hospedeiro frente à endotoxinas e desencadeiam uma cascata inflamatória (BONE, 1991; HANNA, 2003; PEREIRA JUNIOR et al, 1998).

Nesse momento, ocorre a liberação de uma gama de citocinas como o Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- α) e a interleucina -1 beta (IL-1 β) que estimulam intensa resposta celular, com liberação de mediadores secundários como outras citocinas, fatores do complemento, prostanoídes, fator de agregação plaquetária (PAF), espécies reativas de oxigênio como o óxido nítrico (NO), quimiotaxia e ativação de granulócitos. Os mediadores secundários (Citocinas, espécies reativas de oxigênio, PAF, prostanoídes) ficam responsáveis pela reativação das células fagocitárias e da cascata inflamatória formando um ciclo vicioso. Além disso, promovem conjuntamente vasodilatação sistêmica contribuindo para a hipotensão refratária a vasoconstritores,

consumo de oxigênio, hipoperfusão tecidual, estresse oxidativo e lesão tecidual e orgânica (BONE, 1991; HANNA, 2003; PEREIRA JUNIOR et al, 1998) .

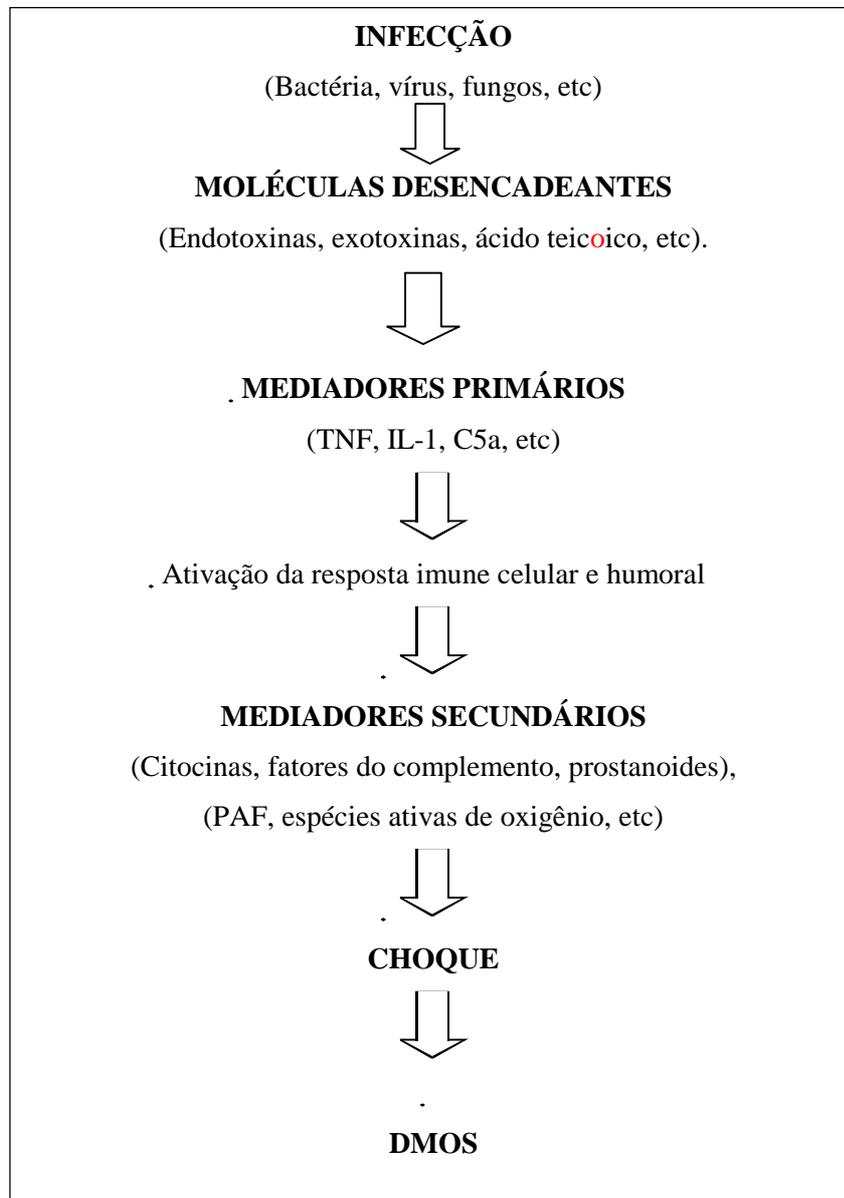


Figura 1. Esquema representativo da resposta inflamatória sistêmica na sepse e os principais mediadores envolvidos. TNF (Fator de necrose tumoral), IL1(interleucina 1), PAF (Fator de necrose tumoral), C5(Componente 5 do Complemento) DMOS (Disfunção Múltipla de Órgãos). Adaptado de PEREIRA JUNIOR et a., 1998.

4.3 Função dos Monócitos e Macrófagos

Sempre que se depara com certos mediadores da inflamação ou outros sinais de lesão, a célula fagocitária sofre um processo conhecido como ativação do macrófago, que se caracteriza por um rápido aumento do seu metabolismo, motilidade e atividade fagocítica. Os macrófagos ativados (fagócitos) são mais eficientes na destruição do patógeno. Muitas proteínas são ativadas incluindo a óxido nítrico sintase (NOS), fundamental para a síntese de NO (ABBAS et al., 2004).

O NO (óxido nítrico) uma vez formado, não possui apenas atividade antimicrobiana, mas também atua como mensageiro para regular as funções de outras células. O NO desencadeia a liberação de histamina e outros mediadores vasoativos dos mastócitos e das plaquetas promovendo assim a resposta vascular local da inflamação. Sendo assim, depois das barreiras naturais da pele e mucosas, os fagócitos mononucleares constituem a primeira linha de defesa contra agentes infecciosos.

Com a liberação das endotoxinas, as citocinas são ativadas e no mesmo período microorganismos presentes no foco infeccioso são fagocitados. Esse processo fagocitário provoca o aumento do consumo de oxigênio pelos macrófagos e a produção de radicais livres de oxigênio (superóxidos, peroxidases), que são capazes de causar danos a esses patógenos (BONE, 1991; HANNA, 2003; ABBAS et al., 2004)

Essas funções fagocíticas e bactericidas são imprescindíveis para a defesa natural do hospedeiro. Nos tecidos, macrófagos circundam capilares sanguíneos, vasos e nódulos linfáticos, funcionando como uma rede de captação de partículas estranha, secretam radicais de oxigênio e nitrogênio, por estarem em sítios específicos, atraídos por produtos bacterianos e citocinas, também são capazes de secretar leucotrienos (participam da resposta inflamatória aumentando a permeabilidade vascular) e o fator ativador plaquetário (PAF). Entretanto, com a evolução do quadro, essa ativação torna-se intensa e descontrolada e pode provocar um quadro generalizado de infecção ou inflamação que pode complicar ainda mais o estado do paciente. O equilíbrio entre resposta antiinflamatória e pró-inflamatória deve ser mantido para não lesionar tanto o hospedeiro (PEREIRA JUNIOR et al., 1998).

4.4 Citocinas e Moduladores

A atividade do sistema sérico das células endoteliais e dos leucócitos liberam biologicamente endotoxina e exotoxinas e, conseqüentemente, a síntese ou a liberação de mediadores endógenos. Na liberação dos mediadores endógenos pelas células residentes e sequencialmente pelas células recrutadas para o foco infeccioso, as citocinas desenvolvem uma função primordial na resposta inflamatória (BENJAMIM, 2001).

Os fagocíticos (macrófagos) produzem em seqüência, citocinas que são proteínas como: TNF, IL-1, IL-6 e IL-8. Esta liberação é benéfica para a defesa do hospedeiro, mas seus altos níveis provocam danos locais ou sistêmicos. Os leucócitos são recrutados pelas IL-1, o TNF- α , as IL-8 e as quimiocinas. Essas citocinas localizadas na infecção saem dos tecidos, endotélio e leucócitos presentes na circulação (BENJAMIM, 2001).

Um mediador muito importante na sepse é o TNF alfa, pois é a primeira citocina identificada na circulação na sepse experimental e humano. Em modelos experimentais, estudos afirmam que a liberação do TNF conjuntamente com outras citocinas são um dos fatores de maior responsabilidade pelas alterações fisiopatológicas observadas. Existe ainda uma diferença entre os efeitos locais das citocinas, chamados de efeitos parácrinos, controlando a proliferação, a diferenciação e função efetora dos próprios macrófagos, ou de outras células envolvidas na resposta imune e as conseqüências de seus altos níveis na circulação sistêmica (BENJAMIM, 2001).

Os efeitos locais das citocinas envolvem o recrutamento das células que têm a função de fagocitar o patógeno, deixando uma deficiência para eliminação dos microorganismos, e os efeitos sistêmicos causam danos teciduais ao hospedeiro. Esses danos são hipotensão, trombose, edema pulmonar e hemorragia. Caso o processo não seja interrompido, evolui para falências múltiplas dos órgãos ou até mesmo a óbito. (PEREIRA JUNIOR et al., 1998; CECCON; COSTA VAZ, 2004).

4.5 Endotélio Vascular

O endotélio é uma barreira ativa que aumenta ou limita a entrada e saída de substâncias no vaso pela secreção ou metabolismo de moléculas na regulação de tônus muscular, coagulação e permeabilidade (PEREIRA JUNIOR et al, 1998). Com a aderência dos polimorfonucleares ativos nos vasos, ocorre um aumento da permeabilidade e edema tecidual, que está diretamente relacionada com a intensificação da reação inflamatória. A microcirculação é o principal local de ataque durante o choque séptico e pode tornar-se uma área para um grande crescimento de microorganismos de uma maneira descontrolada. Sendo que após o crescimento neste local ocorre grande lesão tecidual. (PEREIRA JUNIOR et al., 1998; CECCON; COSTA VAZ, 2004).

O endotélio tem funções biológicas essenciais ao organismo como: modulação, regularização do fluxo vascular, expressão de moléculas de adesão, regulação da migração de células dos tecidos. Sendo que a coagulação é a função mais importante do endotélio, pois mantém o fluído microvascular em equilíbrio (CARRILLO ESPER e SALAZAR, 2002).

Na sepse, ocorre a ativação dos polimorfonucleares e esses liberam enzimas proteolíticas, radicais livres de oxigênio que aumentam a lesão ou dano do tecido e endotélio. Os microorganismos e citocinas na circulação levam a ativação da coagulação sangüínea, pois promovem expressão do fator tecidual na luz vascular, aumento de moléculas de adesão na parede vascular, redução da atividade fibrinolítica e inibição dos anticoagulantes naturais como a antitrombina III (ATIII) e a proteína C. Esses fenômenos geram deposição de fibrina, consumo de fatores de coagulação e plaquetas e aumento de produtos de degradação de fibrina (PDFs) que promovem simultaneamente trombozes microvasculares e hemorragias (PINTÃO e FRANCO, 2001).

4.6 Manifestações Clínicas

Estas manifestações clínicas desencadeiam o foco da infecção inicial, ou seja, a localização do agente causador. Os microrganismos em geral (vírus, bactéria, fungos, protozoários) podem iniciar o processo infeccioso de sepse, mas, na maioria das vezes, as bactérias são as maiores causadoras desse quadro. Em meio a variedade microrganismos, temos a frequência da sepse causada por bactérias Gram negativas (*E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter sp*, *Pseudomonas aeruginosa* e outras). Entre as bactérias Gram-positivas, destacam-se os *Staphylococcus aureus* e os *Streptococcus* e outras que são responsáveis pelos casos remanescentes. Os fungos também são capazes de afetar os pacientes imunossuprimidos causando a sepse. (PEREIRA JUNIOR et al., 1998; SILVA; OTHERO e SOGAYAR, 2008).

A gravidade da síndrome não se correlaciona à manifestação clínica decorrentes da inflamação. A leucopenia (redução de glóbulos brancos no sangue) e a hipotermia (temperatura abaixo do normal prejudicando seu metabolismo) podem ser considerados sintomas isolados para um prognóstico grave.

Dentre outros sinais, os mais comuns são:

- Febre;
- Hipotermia;
- Taquicardia;
- Taquipneia;
- Alcalose respiratória (diminuição do dióxido de carbono);
- Leucocitose ou leucopenia com aumento de bastonetes;
- Elevação da ureia e creatinina plasmática;
- Hipermetabolismo sistêmico (desnutrição);
- Consumo elevado de oxigênio;
- Hipoperfusão sistêmica;
- Intolerância periférica a glicose;
- Acidose metabólica;
- Alterações do estado de consciência (memória e confusão mental) (PEREIRA JUNIOR et al., 1998).

A elevação do quadro de SIRS para sepse grave varia segundo as múltiplas lesões que os órgãos vão sofrendo devido a várias disfunções sistêmicas. As disfunções sistêmicas que ocorrem mais comumente são alterações pulmonares, renais, hipotensão sistêmica, deficiência na microcirculação, hipoxia tecidual e ativação da cascata inflamatória que são comuns no estágio inicial da síndrome. Os sinais clínicos hepáticos, gastrintestinais e neurológicos são características mais observadas nos casos de sepse de mau prognóstico, mesmo tendo monitoração contínua em UTI (PEREIRA JUNIOR et al., 1998; SILVA; OTHERO e SOGAYAR, 2008)

A disfunção cardiovascular provocada pela sepse é acompanhada por hipovolemia, pois ocorre aumento dos vasos arteriais e venosos e como consequência perda dos fluídos para o espaço extravascular. Com a correção da hipovolemia, por uma reposição de líquidos intravenosos, haverá uma diminuição da resistência vascular sistêmica com débito cardíaco alterado associado à extração de oxigênio dos tecidos. Isso repercute no organismo provocando algumas alterações como: taquicardia, alargamento da pressão de pulso e extremidades quentes. Os pacientes com débito cardíaco elevado podem desenvolver comprometimento miocárdico associado à disfunção ventricular (PEREIRA JUNIOR et al., 1998; SILVA; OTHERO e SOGAYAR, 2008).

A sepse pode também promover disfunções respiratórias, como a síndrome do desconforto respiratório agudo. Nesse processo, ocorrem danos no endotélio vascular que irriga o pulmão levando à congestão da microcirculação, edema e redução nos espaços intra-alveolares. (CARVALHO et al., 2003). O Sistema Nervoso Central também é acometido durante essa síndrome, entretanto, ainda faltam pesquisas para elucidar com mais detalhes a dimensão provocada por essa disfunção.

A encefalopatia e polineuropatia séptica são definidas como uma disfunção neurológica relacionada pela presença de agentes invasivos (microorganismos em geral) ou suas toxinas na circulação sanguínea. A presença desses agentes pode deteriorar a homeostasia mental ou alterar o nível de consciência devido à infecção no local. As manifestações clínicas desse quadro são agitações, confusão, desorientação, letargia e coma (PEREIRA JUNIOR et al., 1998; PAPADOPOULOS et al., 2000).

Alguns estudos têm mostrado que sobreviventes da sepse apresentam deficiência cognitiva a longo-prazo, incluindo modificações na memória, atenção, concentração e até mesmo a perda total da função cognitiva. Essa disfunção compromete e restringe a qualidade de vida dos sobreviventes dessa síndrome (HOPKINS et al., 1999).

Em outro estudo, os mesmos pesquisadores mostraram que essas alterações no SNC durante a sepse podem estar diretamente relacionadas com os danos oxidativos que ocorrem na mesma. Foram observados altos níveis de TBARS (Substâncias reativas do ácido tiobarbitúrico), um índice de peroxidação lipídica, em várias áreas cerebrais, principalmente no hipocampo, córtex e cerebelo 6 h após CLP. O estresse oxidativo nessas áreas pode ser o causador do déficit cognitivo após a síndrome (BARRICHELLO et al., 2007).

A coagulação intravascular disseminada (CIVD) é outra manifestação clínica preocupante. Ela poderá ser desenvolvida pelo estímulo inflamatório e se caracteriza por facilitar o sangramento e por deposição de fibrina na circulação. O quadro de hipercoagulação seria uma resposta do organismo para conter a disseminação da infecção, ao passo que o sistema de coagulação impulsiva poderia agravar a resposta inflamatória possibilitando ainda mais a disfunção múltipla de órgãos (PEREIRA JUNIOR et al., 1998; PINTÃO e FRANCO, 2001). Portanto, a sepse é uma síndrome que pode acometer múltiplos sistemas orgânicos. O diagnóstico precoce e o controle inicial das manifestações clínicas torna-se primordial para melhorar o prognóstico da mesma.

Alguns marcadores como: citocinas (IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α), proteínas de fase aguda como proteína C - reativa, têm sido sugeridos para confirmação do quadro séptico (PEREIRA JUNIOR et al., 1998; PINTÃO e FRANCO, 2001).

4.7 Epidemiologia da Sepse

Em todo o mundo, a sepse é considerado um agravante no sistema de saúde tanto para a economia quanto para a saúde pública. Ela possui elevada prevalência, taxas de mortalidade e morbidade. Além disso, os gastos com equipamentos e medicamentos e são altos. Embora os dados disponíveis não sejam muitos, são suficientes para dar dimensão do problema e ter percepção de que o mesmo é crescente (ILAS, 2008). No Brasil 400.000 novos casos de sepse chegam as Unidades de Terapia Intensiva segundo pesquisa *Prognosis (Promoting Global Research Excellence In Severe Sepsis)* (SILVA et al., 2004).

Para o sistema de saúde representado em todo o mundo, a sepse é um problema econômico obscuro. Segundo estudos nos EUA, a incidência da síndrome aumentou de 82,7 para 240 a cada 100 mil habitantes em 2003. Todavia, nos recentes estudos

verificou-se que a taxa de mortalidade reduziu, considerando os avanços médicos que conseguem prolongar o tratamento nos estágios mais avançados da síndrome (CARVALHO et al., 2003).

Em estudo realizado em um hospital privado de Recife, pesquisadores analisaram pacientes adultos internados na UTI com sepse. A amostra foi constituída de 199 pacientes, sendo que 56,3% pertenciam ao sexo masculino e a idade média foi de 68,8 anos. Eles detectaram que as maiorias dos pacientes adquiriram a sepse da comunidade. Aproximadamente 1% estava em sepse, 74,9% sepse grave, 24,1% em choque séptico. Destes 87 (43,7%) evoluíram para morte. A sepse grave teve a taxa de mortalidade de 36,3% e choque séptico 63,8%. Esse fato demonstra que o índice de mortalidade é proporcional a gravidade da síndrome, ou seja, quanto maior a gravidade maior o índice de mortalidade (KOURY, LACERDA e NETTO, 2006).

Nesse trabalho, verificou-se o predomínio das infecções primárias pré-sepse. A determinante foi de origem respiratória, representando 79,3% dos infectados. O fato que chamou a atenção foi de que eram idosos maiores de 65 anos e o que pode justificar tal situação é que a imunidade nesta fase da vida é baixa e a proteção das vias aéreas fica a desejar aumentando o risco de pneumonia bacteriana (KOURY, LACERDA e NETTO, 2006). Essa pesquisa ajudou a demonstrar o perfil da epidemiologia da sepse que é um problema comum em idosos, com outras disfunções associadas como a imunossupressão.

4.8 Tratamentos Atuais

Em pacientes em sepse, as primeiras horas são de valiosa importância, para uma má, ou melhor, evolução da síndrome. Suportes de Unidade de Terapia Intensiva são essenciais para trazer benefícios necessários na mudança desfecho da sepse (PEREIRA JUNIOR et al.,1998).

A terapia com antimicrobianos é a abordagem inicial do problema, mas não é suficiente sozinha, sendo necessárias outras medidas associadas. Entretanto, há controvérsias entre alguns pesquisadores que sustentam a idéia de que os antimicrobianos podem aumentar a resposta inflamatória devido à lise dos microrganismos, com liberação de endotoxinas e conseqüentemente produção de mediadores endógenos (PEREIRA JUNIOR et al., 1998; CARVALHO et al., 2003).

No momento em que o agente agressor ainda não é reconhecido, devem ser considerados os riscos e benefícios. Nesse momento, os de amplo espectro são indicados, como os desenvolvidos nas últimas décadas: carbapenem (imipenem e meropenem), cefalosporinas de 3º e 4º geração, substituindo associações utilizadas de aminoglicosídeo com B-lactâmico. Considerando que um agente Gram-positivo não pode ser distinguido na sepse por um microorganismo Gram-negativo por suas características e sinais clínicos (PEREIRA JUNIOR et al., 1998; CARVALHO et al., 2003).

Uma medida de suporte durante essa síndrome é a reposição volêmica, pois ocorre uma grande perda de fluidos que gera hipovolemia na sepse (BONE, 1991; HANNA, 2003; CORRÊA et al., 2007) . A reposição de volume deve ser rápida e agressiva. O volume aumentará a pré-carga e o débito cardíaco, elevando a oferta de oxigênio para os tecidos e minimizando a hipóxia tecidual comum na sepse (PEREIRA JUNIOR et al., 1998). Contudo, essas situações requerem um direcionamento individual para as necessidades de cada paciente.

Além dos recursos citados o uso de drogas vasoativas é indicado caso a reposição volêmica seja insuficiente. Deve ser observada, durante 30 minutos, a reposição volêmica. Após esse prazo, se a pressão arterial sistólica não atingir 90 mmHg, devem ser administradas catecolaminas. A droga de escolha nesses casos tem sido a dopamina em altas doses (maiores que 20mg/kg/min), a fim de atingir os objetivos terapêuticos. Caso não haja resposta, descontinua-se a dopamina e administra-se noradrenalina (PEREIRA JUNIOR et al., 1998; HANNA, 2003). Outros vasoconstritores também têm sido testados como a vasopressina e a angiotensina II, em pacientes sépticos refratários aos vasoconstritores tradicionais (HANNA, 2003) .

Existem várias terapias em pesquisa, no entanto, a proteína C ativada humana recombinante tem demonstrado um futuro promissor para a diminuição da mortalidade da sepse. A proteína C ativa é uma proteína endógena, que gera fibrinólise (processo em que o coágulo de fibrina, produto de coagulação do sangue, é destruído) e inibe a trombose e a própria inflamação. Entretanto a droga foi liberada com base em apenas um estudo randomizado, multicêntrico, duplo cego e controlado com placebo utilizando a proteína C ativada (drotecogina). Os resultados são animadores, pois reduziu o risco de morte em 6,1%, porém deve ser utilizada com cautela visto que pode provocar hemorragias, sendo necessária uma seleção rigorosa dos pacientes (CARVALHO et al., 2003).

4.9 Terapia Antioxidante

No organismo, quando um agente estranho (microrganismo) invade e começa a se replicar no organismo, inicialmente são reconhecidos por fagócitos mononucleares (macrófagos e neutrófilos). Esses são encontrados em células do tecido conjuntivo, mucosa do trato intestinal, pulmões (acúmulo de neutrófilos e macrófago, no espaço intersticial do pulmão), alguns vasos sanguíneos do fígado e do baço. A segunda família de fagócitos compreende os leucócitos polimorfonucleares, representados por neutrófilos. Uma vez ativados por meio dos mediadores inflamatórios determinam uma grande produção de radicais livres (IAZZETI e MANTOVANI, 1998; CARVALHO et al., 2003; BREDA; VAEZA e AMONINI, 2005).

Os macrófagos e neutrófilos, além de realizarem a fagocitose, também produzem uma variedade de produtos tóxicos que participam da destruição dos microorganismos. Desses, destacam-se o óxido nítrico (NO), o ânion superóxido (O_2^-) e o peróxido de hidrogênio (H_2O_2). O óxido nítrico é produzido a partir da arginina na presença de cofatores. O superóxido é produzido em um processo denominado respiração oxidativa, pois é acompanhado por um consumo alto de oxigênio e através de uma enzima chamada superóxido dismutase, que é convertida em peróxido (H_2O_2). (CARVALHO et al., 2003; BREDA; VAEZA e AMONINI, 2005). A tabela 1 mostra alguns radicais livres que podem ser produzidos no organismo e suas meias-vidas.

Tabela 1 - Alguns radicais-livres e suas meias-vidas em segundos.

Radicais livres	Meia-vida (segundos)
HO (radical hidroxila)	10^{-9}
HO_2 (radical hidroperoxila)	Instável
H_2O_2 (peróxido de hidrogênio)	Enzimático
O_2^- (radical superóxido)	Enzimático
NO (óxido nítrico)	1-10
$ONOO^-$ (peroxinitrito)	0,05-1

Fonte: Adaptado de VANUCCHI e al., 1998

A formação de radicais livres resultantes do oxigênio ocorre em vários processos metabólicos, exercendo um papel admirável no funcionamento do corpo humano. Eles são responsáveis pelo transporte de elétrons na cadeia respiratória e, em alguns tipos de células, têm a finalidade de eliminar com ajuda de fagócitos bactérias invasoras, como ocorre na sepse (BERGER e CHIOLERO, 2007).

Os radicais livres são moléculas orgânicas e inorgânicas que possuem um ou mais elétrons não pareados. Esse não pareamento faz com que o radical seja altamente instável e reativo. Além disso, sua presença no organismo torna a homeostasia fisiológica irregular. Os radicais livres passam a ter um efeito prejudicial ao nosso organismo quando ocorre um aumento excessivo na sua produção (VANUCHI et al., 1998; BREDA; VAEZA e AMONINI, 2005). Em processos inflamatórios, por exemplo, leva os danos teciduais, lesão endotelial, danos ao DNA de células, em pequenas moléculas e proteínas de membrana, além de aumentar o consumo de oxigênio endógeno (VANUCCHI et al., 1998; CARVALHO et al., 2003).

Entretanto, o nosso corpo naturalmente possui um sistema de proteção antioxidante que são compostos por vitaminas (E, C, α -tocoferol, β -caroteno), várias enzimas e sequestradores de oxigênio. Dentre as enzimas, destacam-se as catalases (CAT), presentes no citoplasma das células, principalmente fígado e eritrócitos, superóxido dismutase (SOD), encontrada principalmente em eritrócitos e capaz de remover cataliticamente os radicais superóxidos do corpo e a glutathione peroxidase (GPx), que catalisa a redução de hidroperóxidos. Essas substâncias atuam em sinergismo dentro das células ou na circulação sanguínea prevenindo possíveis danos oxidativos. Em situações que aumentam o estresse oxidativo como danos teciduais por exemplo, há um aumento na produção dessas substâncias como um mecanismo de defesa natural (VANUCCHI et al., 1998; CARVALHO et al., 2003).

A tabela 2 mostra alguns componentes naturais de defesa antioxidante do organismo.

Tabela 2- Alguns componentes naturais de defesa antioxidante

Antioxidantes não-enzimáticos	Antioxidantes enzimáticos
Glutathione	Superóxido dismutase (SOD)
Flavonóides	Catalase (CAT)
Vitamina C	Glutathione peroxidase (GPx)
Vitamina E	

β -caroteno

Licopeno

α -tocoferol

Fonte: Adaptado de VANUCCHI *et al.*, 1998

Durante a sepse, ocorre uma explosão de radicais livres levando a um estresse oxidativo. O estresse oxidativo caracteriza-se por um desequilíbrio entre as substâncias pró-oxidantes e antioxidantes corporais (VANUCCHI *et al.*, 1998; BIANCHINI e ANTUNES, 1999; CARVALHO *et al.*, 2003). Na sepse, além do aumento de substâncias pró-oxidantes, ocorre uma redução dos estoques antioxidantes corporais. Segundo estudos realizados em modelos animais, os antioxidantes endógenos (vitamina C e E, β -caroteno, catalase, e superóxido dismutase) são insuficientes para neutralizar a quantidade de radicais livres produzidos e tão pouco neutralizar o dano celular na síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS) (CARVALHO *et al.*, 2003). As causas para essa deficiência podem ser desde a perda de fluídos biológicos, baixa ingestão de fluidos, até a (SIRS) mediada por redistribuição de micronutrientes a partir do plasma no tecido.

A suplementação de antioxidantes na sepse tem mostrado resultados animadores. Em um estudo sobre a capacidade da dieta enteral com antioxidantes (vitamina C e E) na sepse experimental em ratos, pesquisadores mostraram que a taxa de sobrevivência dos animais suplementados melhorou em 73,98% quando comparados ao grupo controle que mostrou sobrevivência de apenas 33,38% (GALLEY *et al.*, 1997). Em outro estudo, foram verificadas baixas concentrações plasmáticas dos antioxidantes endógenos na sepse em humanos e que a reposição de selênio e glutamina demonstraram benefícios clínicos do quadro séptico. O selênio melhorou a falência múltipla de órgãos. Já a glutamina reduziu as complicações infecciosas e o processo inflamatório (BERGER e CHIOLERO, 2007).

Esses resultados corroboram com os de RITTER *et al.* (2004) e eles verificaram que o tratamento com N-acetilcisteína, juntamente com deferoxamina (antioxidantes), reduziu o estresse oxidativo, a migração de neutrófilos e a disfunção mitocondrial em animais em sepse experimental por CLP. Além disso, houve uma acentuada melhora da sobrevivência nesses animais (RITTER *et al.*, 2004). Adicionalmente, BARRICHELLO *et al.* (2007), verificaram que esses mesmos antioxidantes preveniram os déficits de cognição

em memória em ratos submetidos à sepse por CLP por reduzirem o estresse oxidativo no cérebro (BARRICHELLO et al., 2007).

Em humanos, pesquisadores brasileiros, ao suplementarem a dieta enteral de pacientes sépticos internados em UTI com uma mistura de óleo de peixe (rico em ômega 3), ácido γ -linolênico e vitaminas antioxidantes como vitamina E, C e B, verificaram que o tratamento reduziu a mortalidade, melhorou o padrão de oxigenação dos pacientes observados pela PaO₂ e redução da necessidade de ventilação mecânica. Além disso, esses pacientes obtiveram um menor desenvolvimento de disfunção orgânica cardiovascular, renal, hematológica, metabólica e neurológica quando comparada aos pacientes-controle (sépticos sem a dieta enriquecida) (PONTES-ARRUDA; ARAGÃO e ALBURQUERQUE, 2006). Portanto, a terapia antioxidante vem sendo uma ferramenta promissora para a terapia da sepse. A figura 2 mostra um esquema representativo da fisiopatologia da sepse e do potencial terapêutico dos antioxidantes.

Estudos em animais e em humanos têm mostrado a eficácia desses nutrientes nesse processo patológico, entretanto, é preciso cautela e uma maior investigação sobre os efeitos, doses, toxicidade e qual o momento apropriado para a terapia. Mais estudos em animais e em humanos ainda precisam ser realizados para uma conclusão consistente sobre os reais valores dessas substâncias em processos inflamatórios sistêmicos. Como a sepse é um estado inflamatório persistente e descontrolado, que pode levar ao choque, falência múltipla de órgãos e morte, estratégias para a contenção precoce da cadeia de eventos inflamatória, o estresse oxidativo, hipóxia tecidual e hipotensão podem ser de promissora valia. A procura e a pesquisa de novos fármacos que possam reduzir pelo menos um desses eventos poderão auxiliar aos tratamentos convencionais e diminuir a mortalidade na sepse.

Nesse contexto, os antioxidantes podem ser potenciais contribuintes para a modulação e/ou interrupção dos efeitos dos mediadores endógenos e exógenos dessa síndrome. Entretanto, os dados sobre a terapia antioxidante na sepse ainda são escassos e necessitam de maiores avanços para a farmacoterapia.

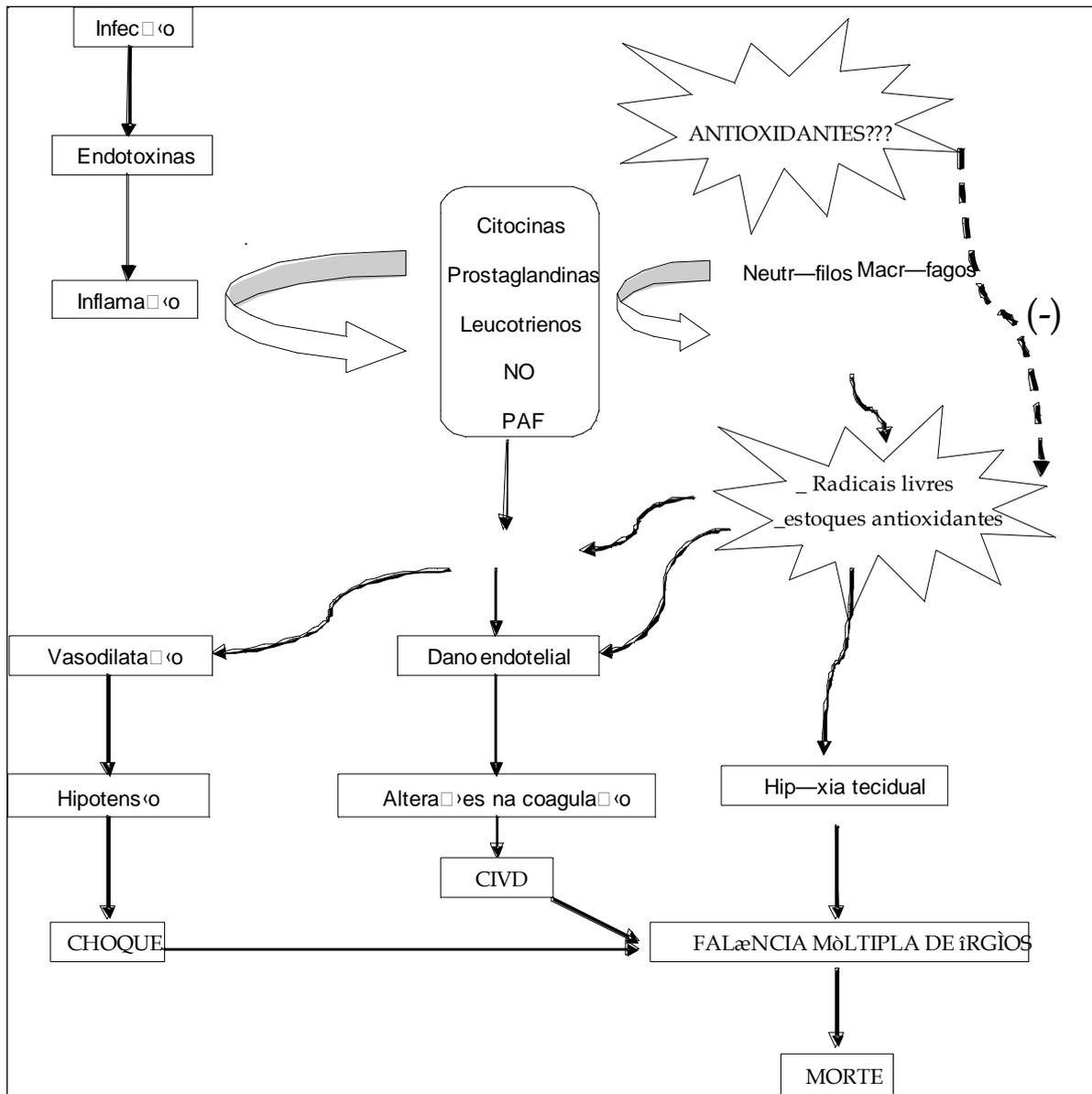


Figura 2. Esquema representativo da fisiopatologia da sepse e suas complicações e o potencial terapêutico dos antioxidantes para evitar e/ou minimizar essas complicações.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

- A sepse é uma síndrome complexa, todavia a compreensão da fisiopatologia é a forma mais animadora para interrupção em vários pontos da síndrome e desta forma reduzir a alta mortalidade.
- Os antioxidantes vêm apresentando resultados animadores, uma vez que poderiam ser utilizados diretamente, mas, inicialmente, antes que ocorra uma depleção dos estoques antioxidantes e dessa forma evitar hipóxia tecidual, dano endotelial e vasodilatação. Entretanto, ainda são necessários mais estudos básicos e clínicos para chegar a uma conclusão completa.
- Os modelos experimentais com antioxidantes estão trazendo resultados animadores. Esses contribuem bastante para o entendimento de sepse e as fases que podem levar a disfunção ou até mesmo a morte do paciente.
- Os antioxidantes poderiam ser adjuvantes na terapia, mas não os únicos fármacos utilizados, pois na síndrome ocorre uma dinâmica complexa de acontecimentos que não são resumidos apenas no estresse oxidativo.

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABBAS, I.T. STITES, D. P; PARSLOW, T. G; IMBODEN, J.B. **Imunidade Inata**. Imunologia médica. 10ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004, Cap 2 27-31.

American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit Care Med. V. 20, n. 6, 864-74, 1992.

BARICHELLO, T; R.A.; CONSTANTINO, L. S.S.; G.Z.; M.R.; PETRONILHO, F; RITTER, C; QUEVEDO, J; DAL-PIZZOL, F. **Antioxidant treatment prevented late memory impairment in an animal model of sepsis**. Crit Care Med. V. 35(9): 2233-2234, 2007.

BENJAMIM, C. F. **Atualizações sobre mediadores e modelos experimentais em sepse**. Medicina Ribeirão Preto. V. 34: 18-26 , 2001.

BERGER, M.M.; CHIOLÉRO, R.L. **Antioxidant supplementation in sepsis and systemic inflammatory response syndrome**. Crit Care Med. V. 35(9): 584-590, 2007.

BIANCHINI, M.L.P.; ANTUNES, L.M. G; **Radicais livres e os principais antioxidantes da dieta**. Rev.Nutr.,Campinas V.12(2)123-130,1999

BONE, R. C. **The pathogenesis of sepsis**. Ann Intern Med, V.115, n.6, 457-69, 1991.

BREDA, F.J.H.; VAEZA, N.N.; AMONINI, R. **Estrés oxidativo y nitrosativo em la sepsis**. Medicina Intensiva. V.29(3): 159-165, 2005.

CARRILLO-ESPER, R.; GONZALEZ-SALAZAR, J. A. **Inflamación-endotélio-coagulación em sepsis**. Conceptos actuales .V. 70: 433-441 ,2002 .

CARVALHO, P.R.A; TROTTA, E.A. **Avanços no diagnóstico e tratamento da sepse.** 2003. Disponível em: <http://www.einstein.br/sepse>. Acesso em 27 de março 2008.

CECCON, M. E. J. R; COSTA VAZ, F.A. **Unidade de terapia de cuidados intensivos do instituto da criança, Hospital das clínicas da faculdade de medicina da Universidade de São Paulo.** Disponível em. <http://www.pediatriasaopaulo.usp.br>. Acesso em 30 de maio de 2008.

CORRÊA, P.B.F.; PANCOTO, J.A.T.; OLIVEIRA-PELEGRIN, G.R.; CÁRNIO, E.C.; ROCHA, M.J.A. **Participation of iNOS-derived NO in hypothalamic activation and vasopressin release during polymicrobial sepsis.** J Neuroimmunol V.183 (1-2): 17-25, 2007.

GALLEY, H.F; HOWDLE, P.D; WALKER, B.E.; WEBSTER, N.R. **The effects of intravenous antioxidants in patients with septic shock.** Fre Radic Biol. V.23 (5): 768-74, 1997.

HANNA, N. **Sepsis and septic shock.** Topics in Emergency Medicine. V.25, n.2, 158-165, 2003.

HOPKINS, RO; WEAVER, LK; POPE, D; ORME, JF; BIGLER, ED; LARSON-LOHR, V. **Neuropsychological sequelae and impaired health status in survivors of severe acute respiratory distress syndrome.** Am J Respir Crit Care Med, V. 161:50-56, 1999.

IAZZETTI P.EMANTOVANI, M. **Hiperoxia hiperbárica em infecções graves e sepse-Conceitos e perspectives.** Medicina Ribeirão Preto. V. 31: 412-423, 1998.

ILAS-INSTITUTO LATINO AMERICANO DE SEPSE. Disponível em: <http://www.sepsisnet.org>. Acesso em 27 de março 2008.

KOURY, J. C. A.; LACERDA, H. L.; NETO, A.J.B. **Fatores de risco associados à mortalidade em pacientes com sepse em unidade de terapia intensiva de hospital privado Pernambuco.** Revista Brasileira Terapia Intensiva. V. 19:1, 2007.

LACROIX, J. **Que testes podem auxiliar a diagnosticar e estimar a gravidade da sepse?** Jornal de pediatria. V.63: 297-298, 2007.

PAPADOPOULOS, MC; DAVIES, C; MOSS, R.F.; TIGHE, D; BENNETT, D. **Pathophysiology of septic encephalopathy: a review.** Crit Care Med. V. 28. N. 8: 3019-3024, 2000

PEREIRA JÚNIOR, G.AMARSON, F.; ABEID, M; OSTINI, F.MSOUSA, S.HBASILE-FILHO. **A. Fisiopatologia da sepse e suas implicações terapêuticas.** Medicina Ribeirão Preto. V.31: 349-362, 1998.

PINTÃO, M. C. T; FRANCO, R.F. **Coagulação intravascular disseminada.** Medicina Ribeirão Preto. V. 34: 282-291, 2001

PONTES-ARRUDA, A; ARAGÃO, A.M.A.; ALBURQUERQUE, J.D. **Effects of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, ω -linolenic acid, and antioxidants in mechanically ventilated patients with severe sepsis and septic shock.** Crit Care Med. V. 34 (9): 2325-2332, 2006.

RITTER, C.; ANDRADES, M.E.; REINKE, A. B.; MENNA-BARRETO, S.; MOREIRA, J. C. F.; DAL-PIZZOL, F. **Treatment with N-acetylcysteine plus deferoxamine protects rats against oxidative stress and improves survival in sepsis.** Crit Care Med. V. 32 (2): 342-348, 2004.

SILVA, E.; OTHERO, J; SOGAYAR. A.C.B. **Consenso Brasileiro de sepse: disfunção de múltiplos órgãos.** Disponível em: <http://www.einstein.br/sepse>. Acesso em 27 de março 2008.

SILVA, E.; PEDRO MDE, A.; SOGAYAR, A. C.; MOHOVIC, T.; SILVA, C. L.; JANISZEWSKI, M.; CAL, R. G.; DE SOUSA, E. F.; ABE T. P.; DE ANDRADE, J.; DE MATOS, J. D.; REZENDE, E.; ASSUNCAO, M.; AVEZUM, A.; ROCHA, P. C.; DE MATOS, G. F.; BENTO, A. M.; CORREA, A. D.; VIEIRA, P. C.; KNOBEL, E. **Brazilian Sepsis Epidemiological Study (BASES study).** Crit Care, V. 8, n.4, P.151-260, 2004.

VANUCCHI, H.; MOREIRA, E.A.M.; CUNHA, D.F.; JUNQUEIRA-FRANCO, M.V.M. BERNARDES, M.M.; JORDÃO-JR, A.A. **Papel dos nutrientes na peroxidação lipídica e no sistema de defesa antioxidante.** Medicina, Ribeirão Preto. V. 31: 31-44, 1998.