



Universidade Federal da Paraíba
Centro de Ciências da Saúde
Departamento de Ciências Farmacêuticas
Programa de Educação Tutorial (PET-Farmácia)
Tutora: Profa. Dra. Leônia Maria Batista



armácia UFPA

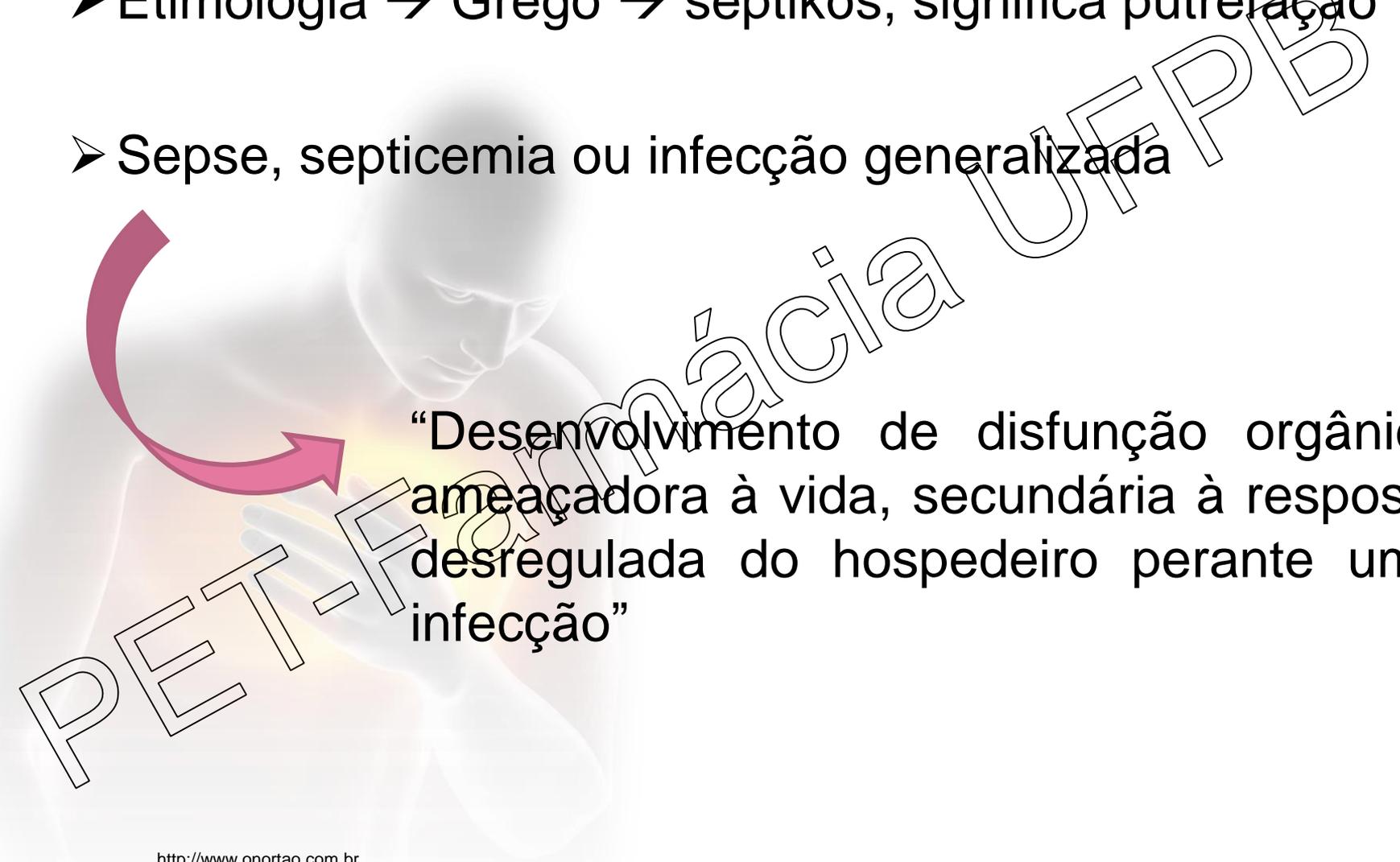
Sepse: Um desafio à terapêutica

Paulo Gabriel Leandro dos Santos Lopes

João Pessoa-PB
2019

Introdução

- Etimologia → Grego → septikós, significa putrefação
- Sepse, septicemia ou infecção generalizada



“Desenvolvimento de disfunção orgânica ameaçadora à vida, secundária à resposta desregulada do hospedeiro perante uma infecção”

Introdução

Ficar atento

➤ Infecção Primária de Corrente Sanguínea – IPCS

- **X** sinal de infecção em outro local

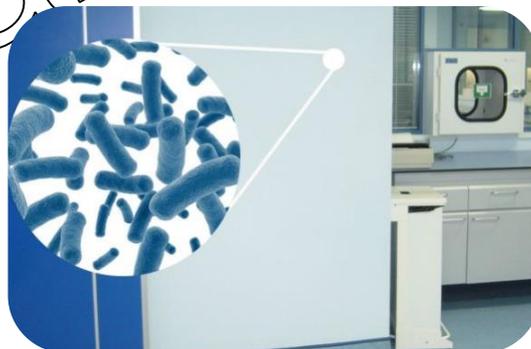
- Causas:

Bacteremia nosocomial

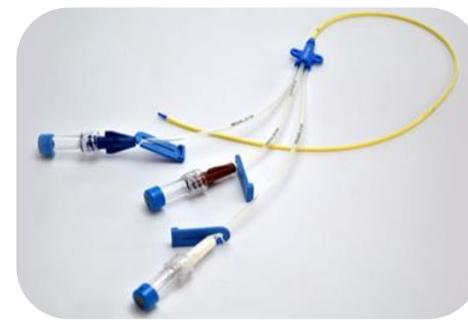
Dispositivos intravasculares



google.com



www.bioni.de



<http://www.centraldeprodutos.com.br/>

Introdução

➤ Atualizações conceituais → Sepsis-3 → classificação:

Sepse

Choque séptico

➤ ILAS → resguarda os termos:

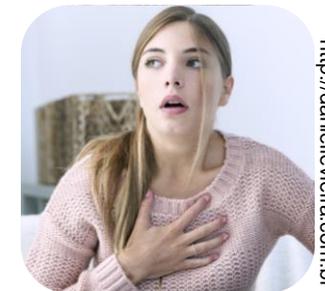
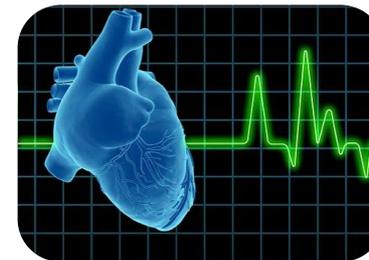
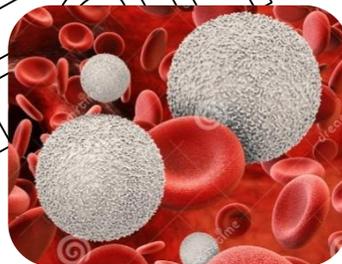
- Síndrome da resposta inflamatória sistêmica

Febre ou hipotermia

Leucopenia ou leucocitose

Taquicardia

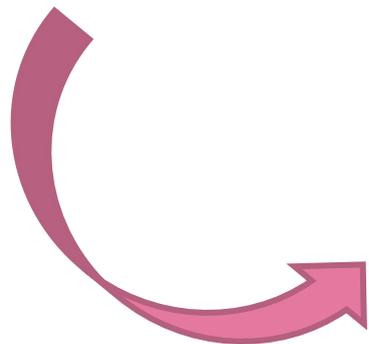
Taquipneia



- Infecção sem disfunção → **X** disfunção orgânica

Introdução

↑ Seps



↑ Longevidade

↑ Portadores de doenças crônicas

↑ resistência de microorganismos aos medicamentos



hoje.unisul.br

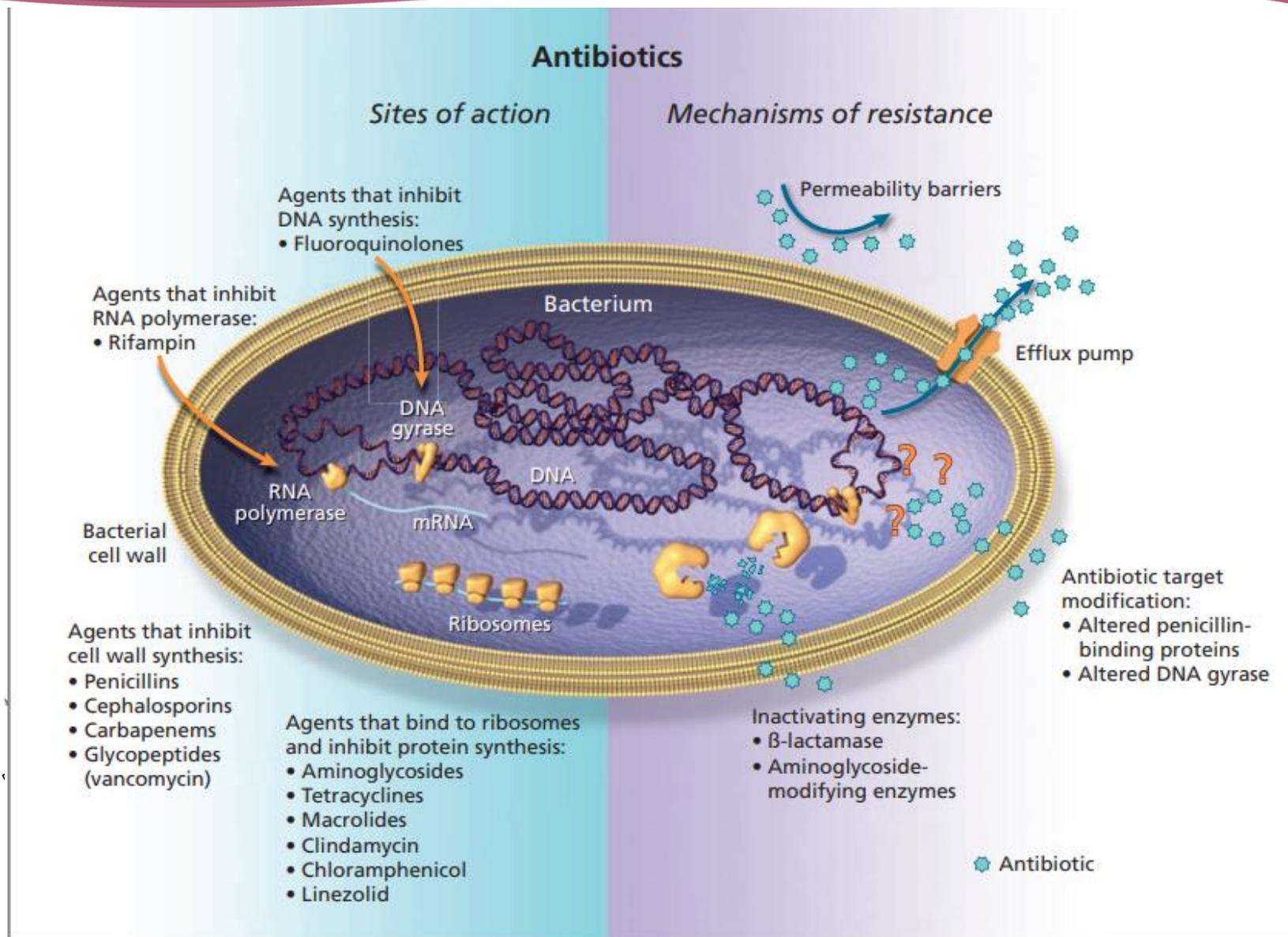


<https://agorasul.com.br>



br.depositphotos.com

Introdução



Introdução

➤ Impactos orçamentários mundiais → 17 bilhões de dólares



gestaoclick.com.br

- Causados pelas hospitalizações e o tratamento

- Analogicamente → PIB de João Pessoa → \cong 18 bilhões



www.istockphoto.com

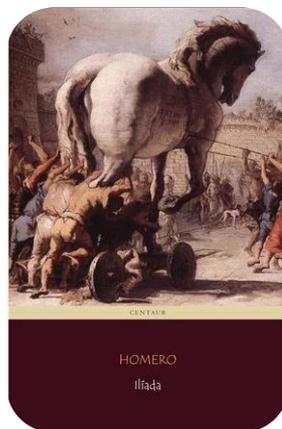
➤ No Brasil → US\$9,6 mil por paciente



br.depositphotos.com

Histórico

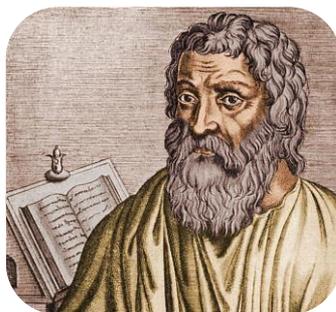
700 a.C



<http://www.bajalibros.com>

Poemas de Homero

460-377 a.C.



www.megacurioso.com.br

Hipócrates → Sepses -
perigoso ao organismo

Histórico

Séc. XIV



www.agenciadanoticia.com.br

Peste (*Yersinia pestis*) →
 forma septicêmica →
 1/3 de mortes na Europa

Séc. XIX



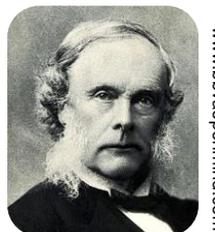
www.grupoescolar.com

Louis Pasteur → refutou a geração espontânea



www.sciencenotia.com

Ignaz Semmelweis → febre puerperal → CIH

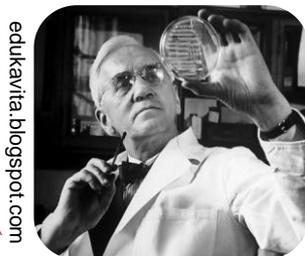


www.dbvaopenmind.com

Joseph Lister → ácido carbólico → técnicas de assepsia

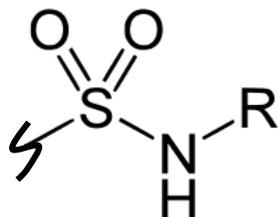
Histórico

1928



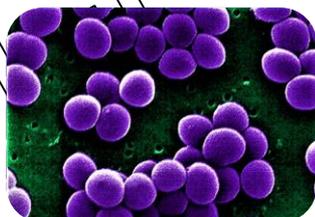
Alexander Fleming →
Pinicillium notatum → Penicilina

1939-
1945



Gerhard Domagk → sulfonamidas

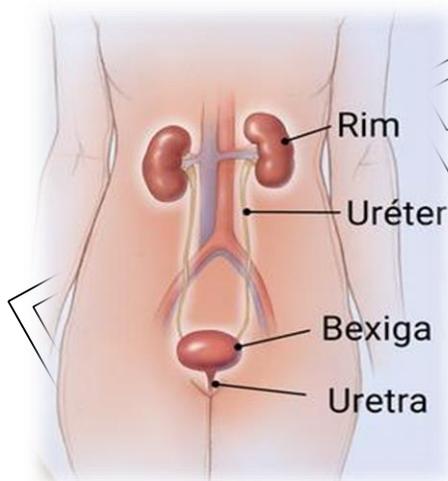
1939-
1945



Staphylococcus aureus →
Institucionalização das CIHs

Epidemiologia

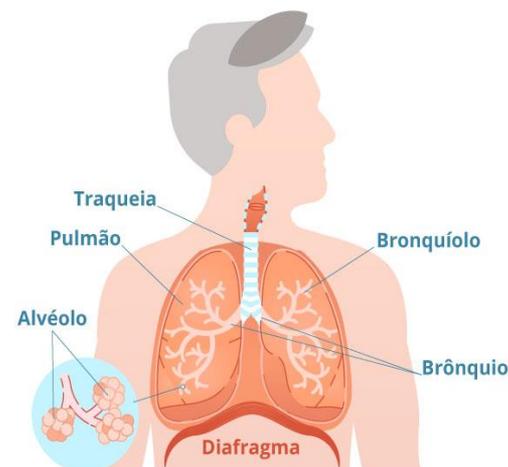
- 15 a 17 milhões indivíduos possuem sepse → 5 milhões de mortes anualmente
- Os sítios de infecção mais comum são os tratos: urinário, gastrointestinal e respiratório



Google.com



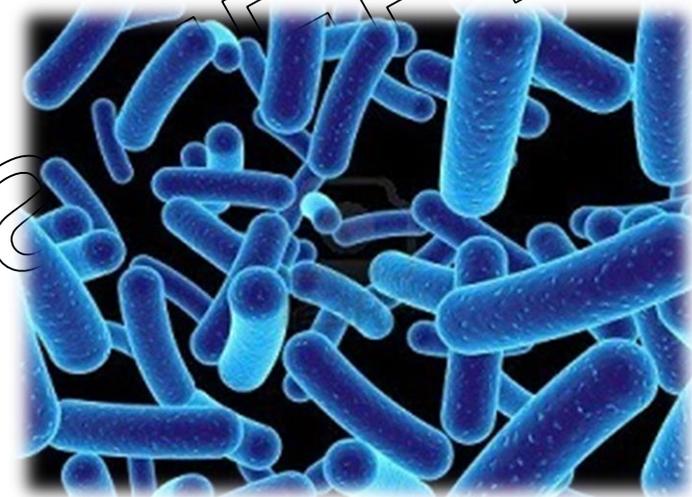
blog.gsuplementos.com.br



www.biometrix.com.br

Epidemiologia

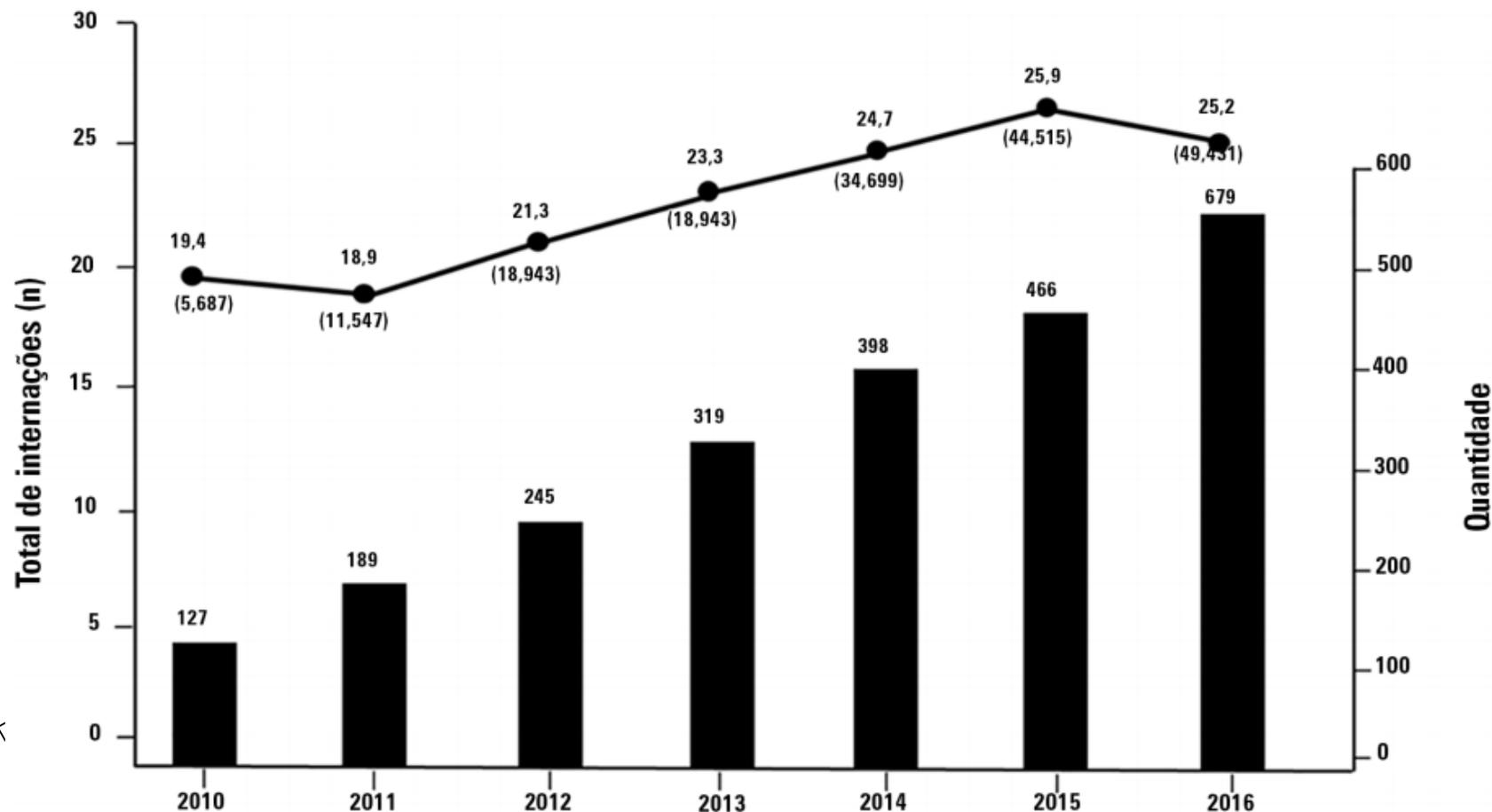
- **Bacilos gram-negativos** → *Escherichia coli*, *Klebsiella sp* e *Pseudomonas aeruginosa* → + isolados em indivíduos com sepse
- Brasil → 30% dos leitos de UTI → sepse grave ou choque séptico
- 60% das mortes em hospitais
- Letalidade → ↑ Sistema Único de Saúde (SUS) (49,1%)
✗ ↓ Sistema de Saúde Suplementar (36.7%)



<http://faperj.br>

Epidemiologia

➤ Brasil

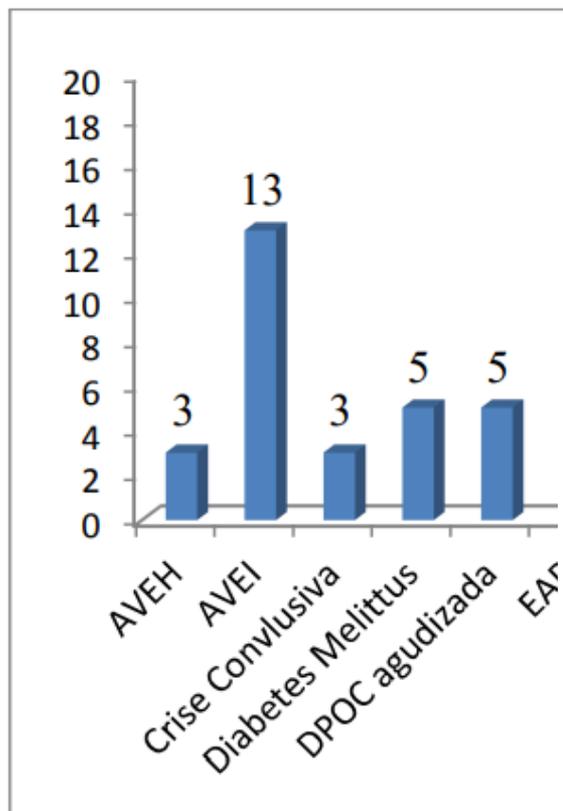


Evolução temporal das internações por sepse (●) de 2010 a 2016 (n = 190.999) e número de unidade de terapia intensiva participantes (barras pretas).

Epidemiologia

➤ Paraíba

Gráfico 3 – Diagnóstico inicial dos indivíduos internados na UTI. Patos-PB, 2011



n= 100

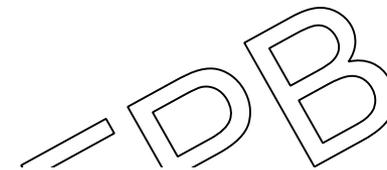
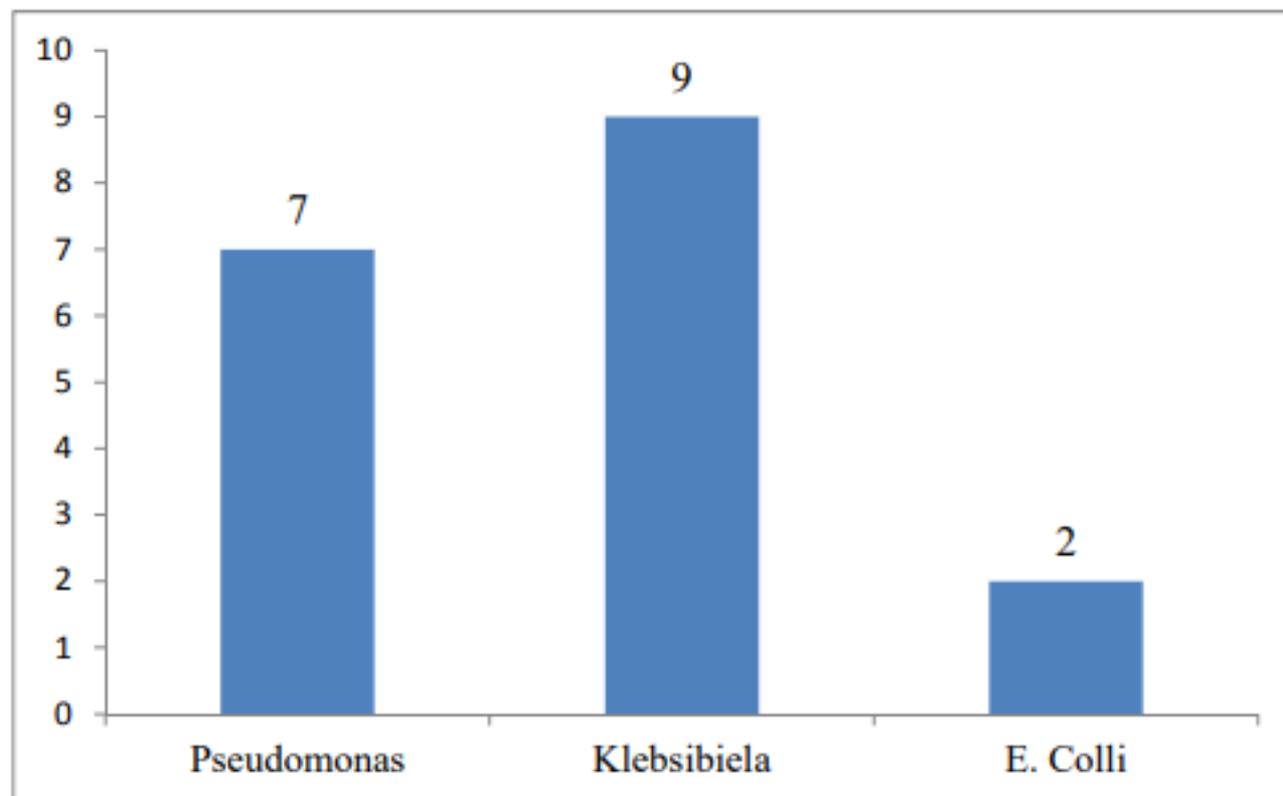
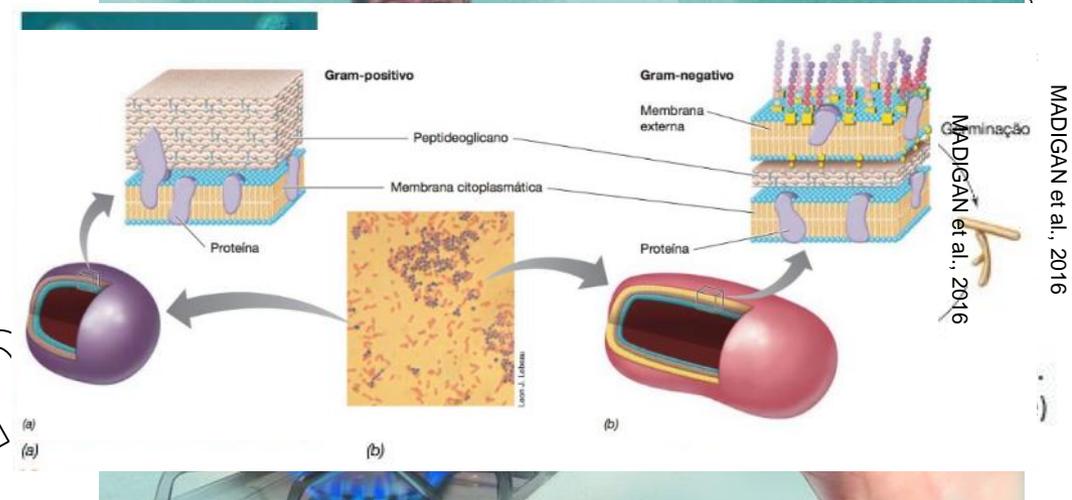


Gráfico 5 – Tipo de micro-organismo presente na cultura. Patos-PB, 2011



Etiologia

- Bacterias gram-negativas ou positivas
- Fungos
- Parasitas
- Vírus
- Toxinas exógenas
- Infecções secundárias á traumas e queimaduras



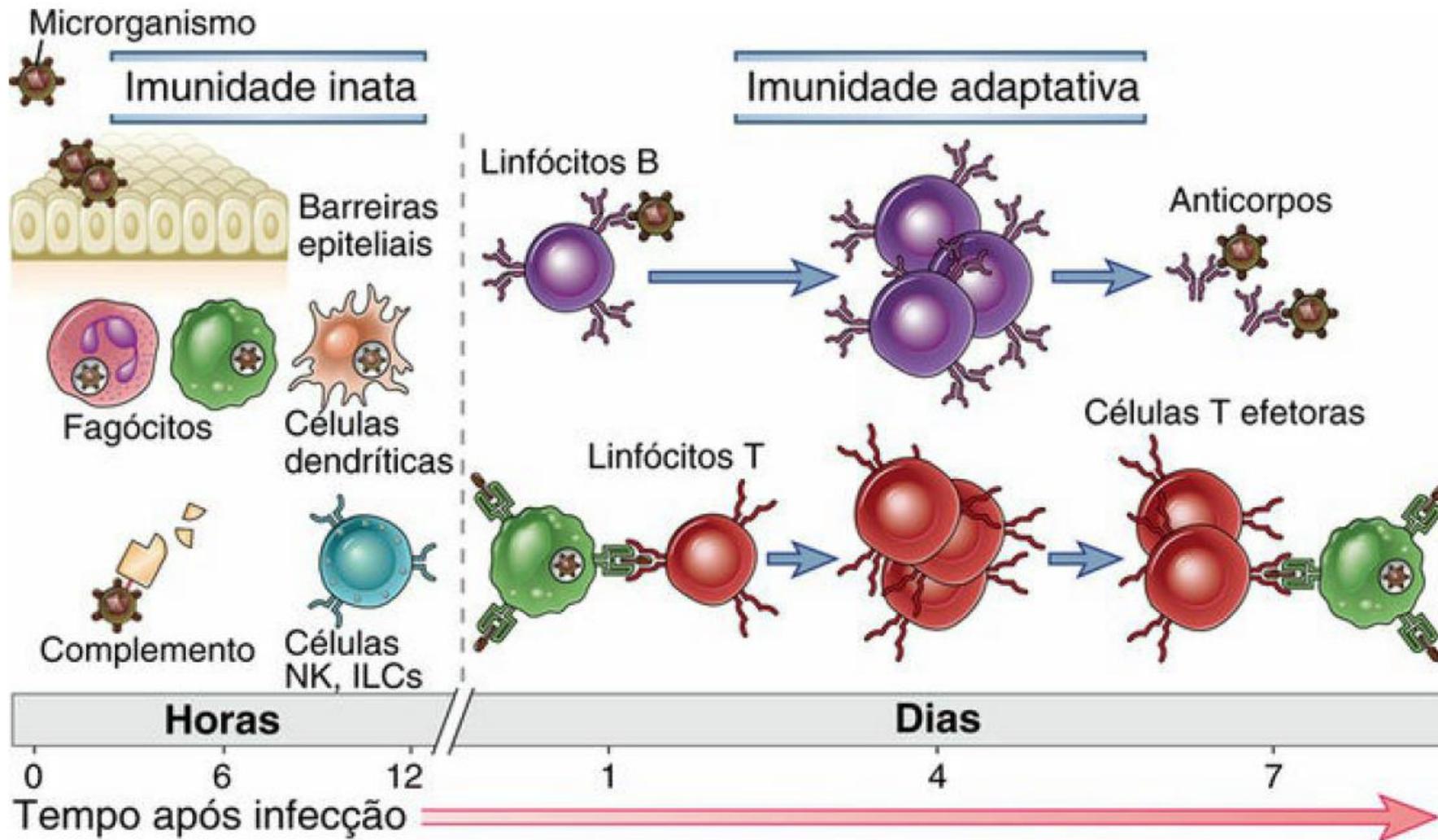
Fisiologia

➤ Sistema imune

	Inata	Adaptativa
Características		
Especificidade	Para moléculas compartilhadas por grupos de microrganismos relacionados e moléculas produzidas por células danificadas do hospedeiro	Para microrganismos e antígenos não microbianos
Diversidade	Limitada; células germinativas codificadas	Muito grande; receptores são produzidos por recombinação somática de segmentos de genes
Memória	Não	Sim
Não reatividade ao próprio	Sim	Sim
Componentes		

Fisiologia

➤ Componentes do sistema imune



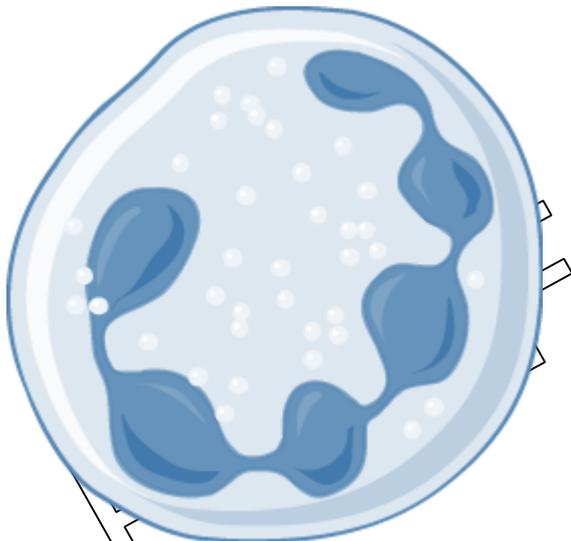
Fisiologia

1º resposta do Sistema imune inato

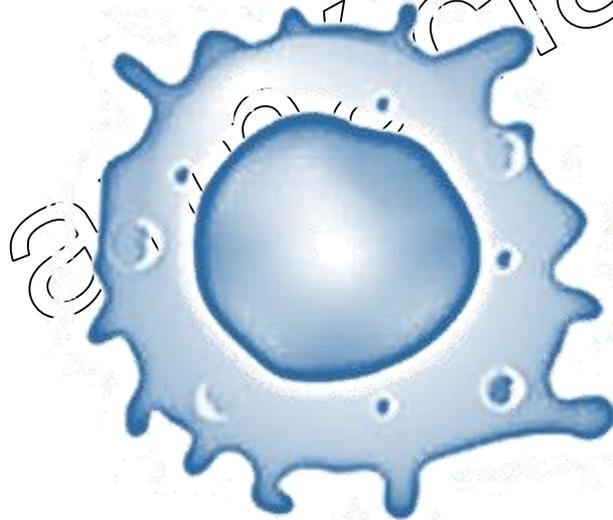
Neutrófilos

Macrófagos

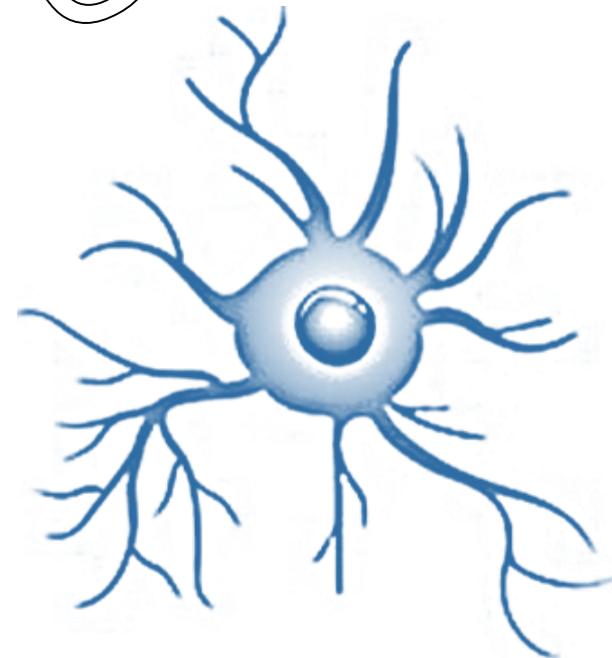
Dendríticas



smart.servier.com



bioscience.lonza.com

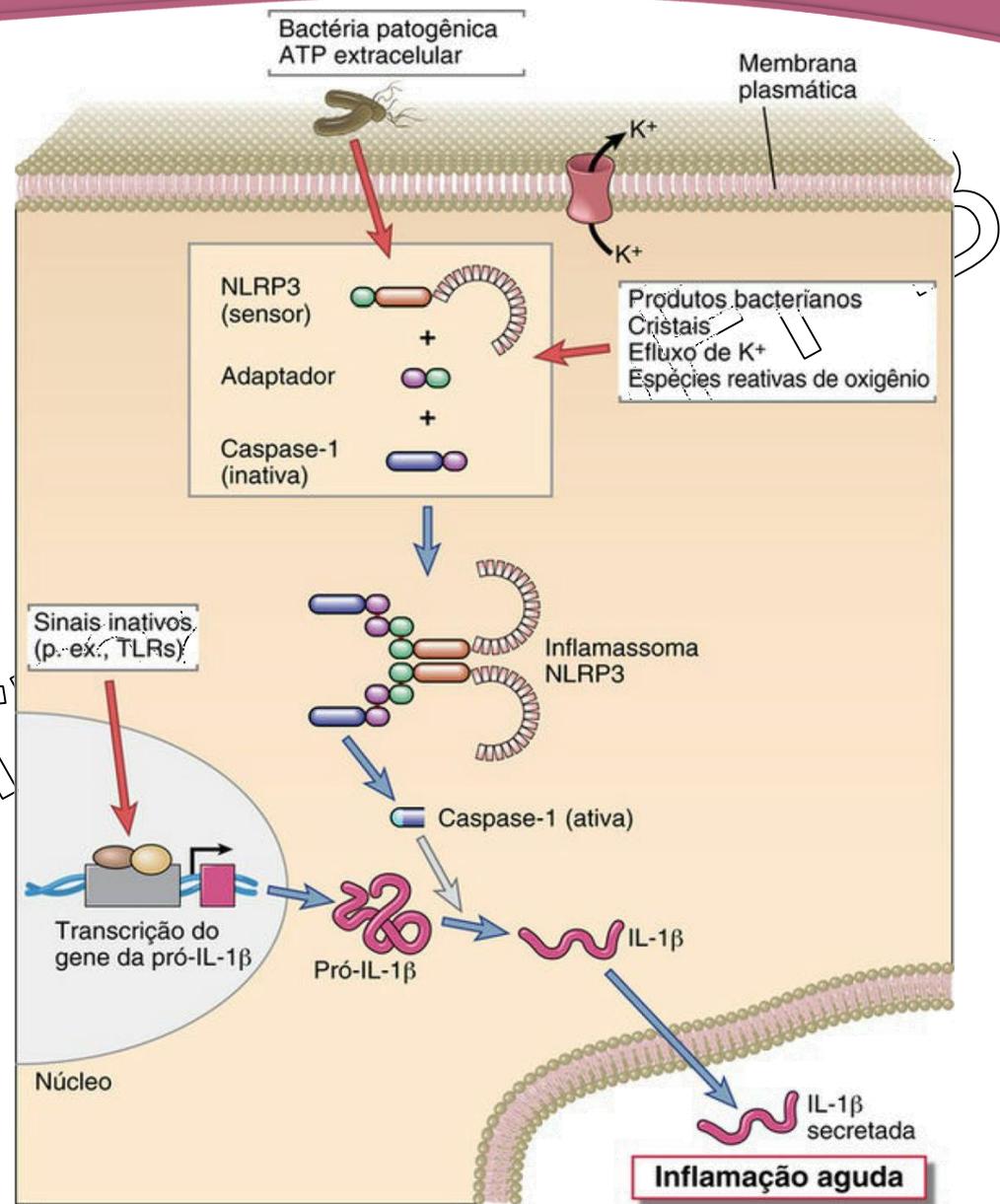


bioscience.lonza.com

Fisiologia

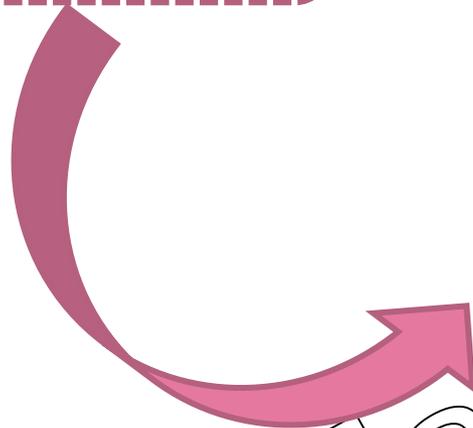
Regulação intracelular

Regulação extracelular

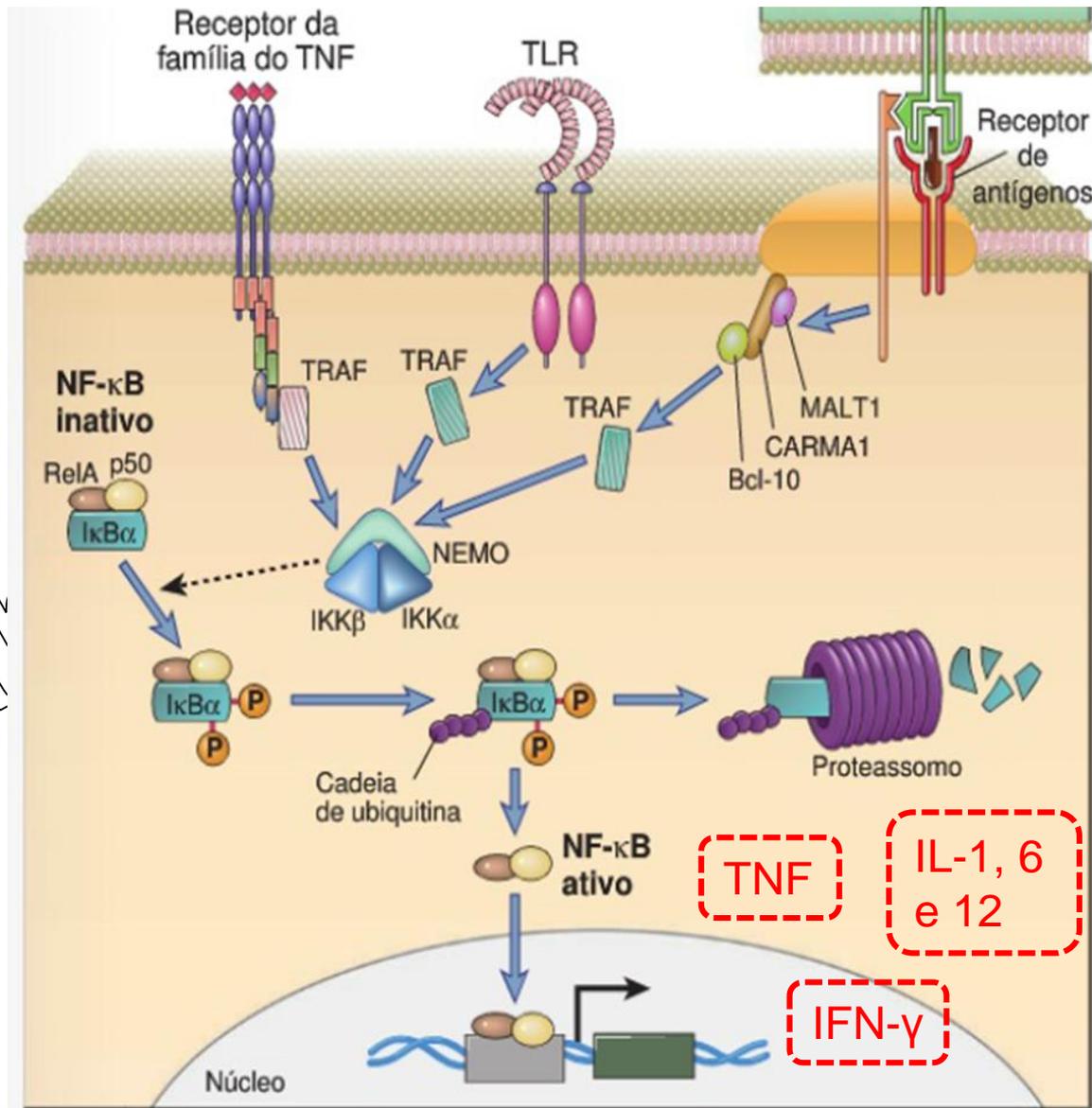


Fisiologia

Regulação extracelular



PET-Fa

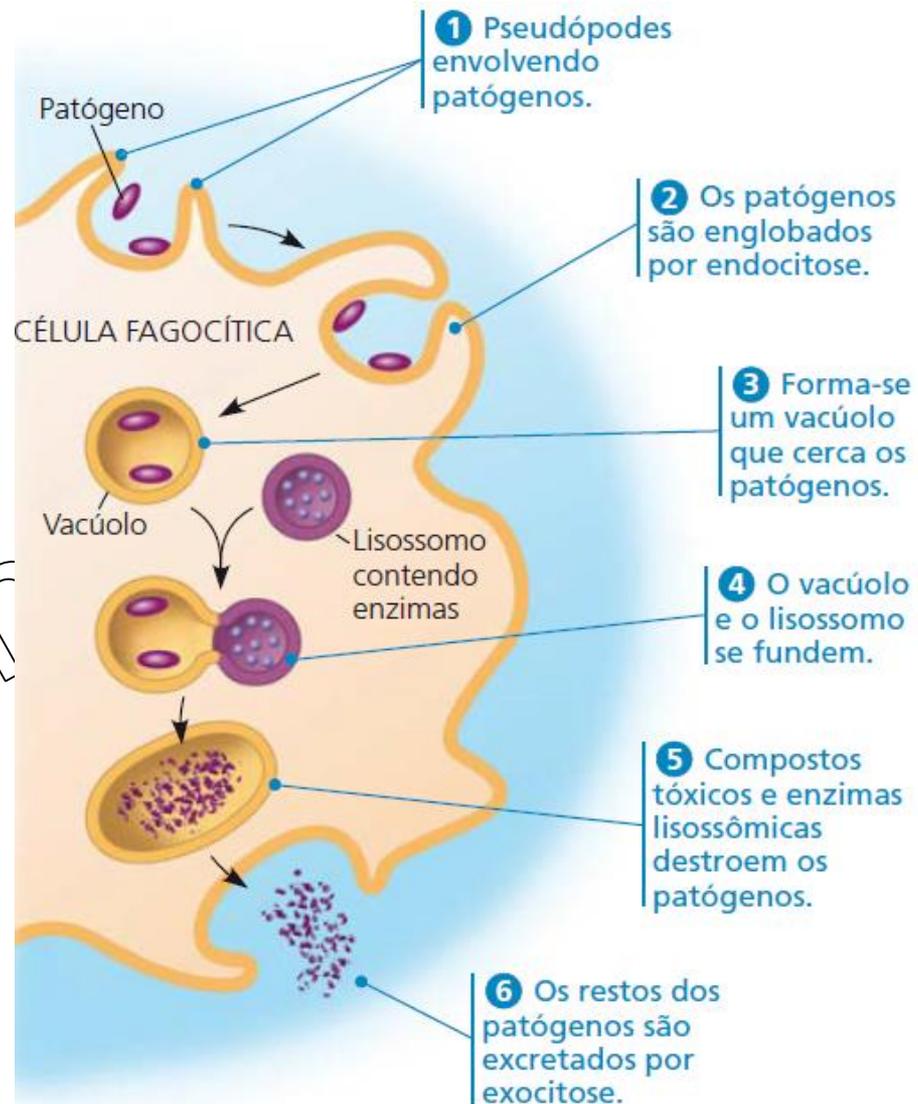


- TNF, IL-1 e IL-6 → Funções sistêmicas
- IFN- γ → mecanismo de amplificação
- IL-6 → \uparrow produção e secreção de anticorpos pelas células B ativadas
- IL-6 e IL-12 → diferenciação das células T CD4+

Fisiologia

➤ Mecanismos de morte

- Fagocitocise

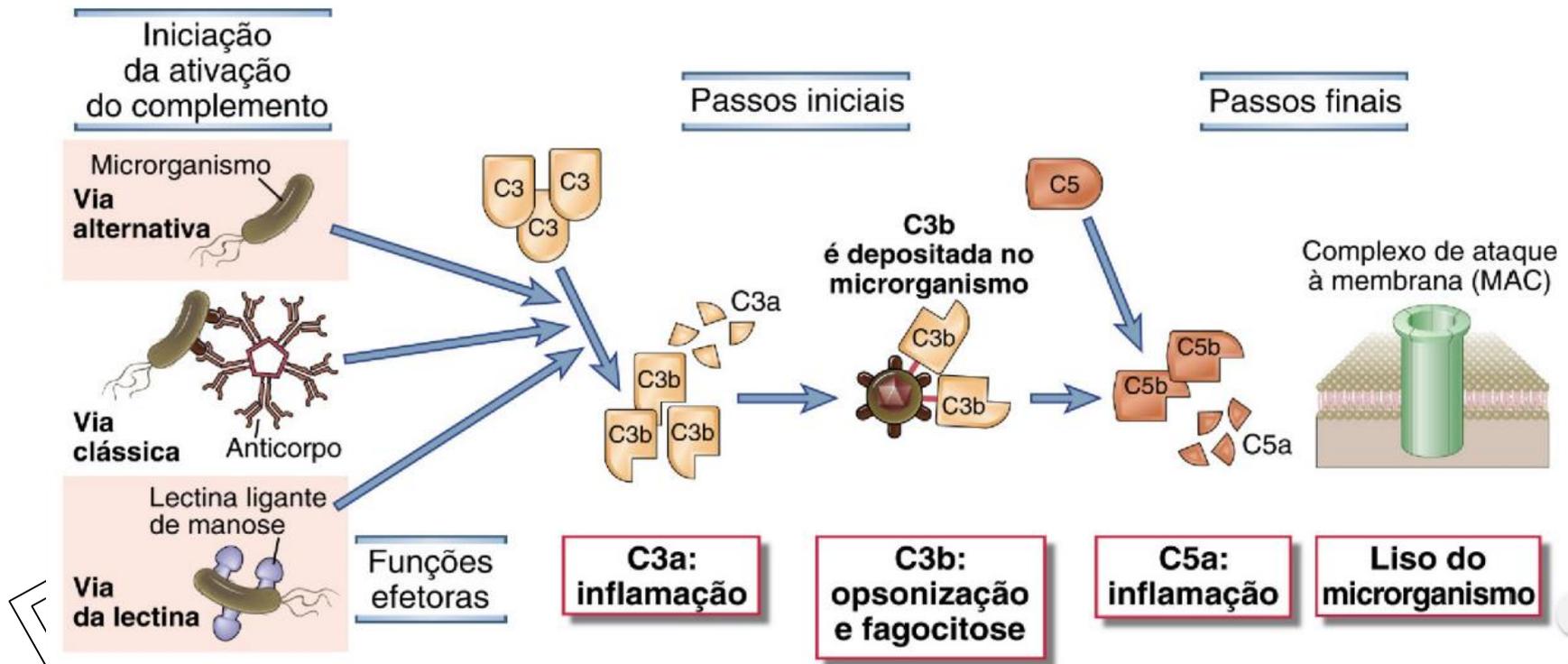


PET-Farm

Fisiologia

➤ Mecanismos de morte

- Desequilíbrios eletrolíticos por ataque à membrana



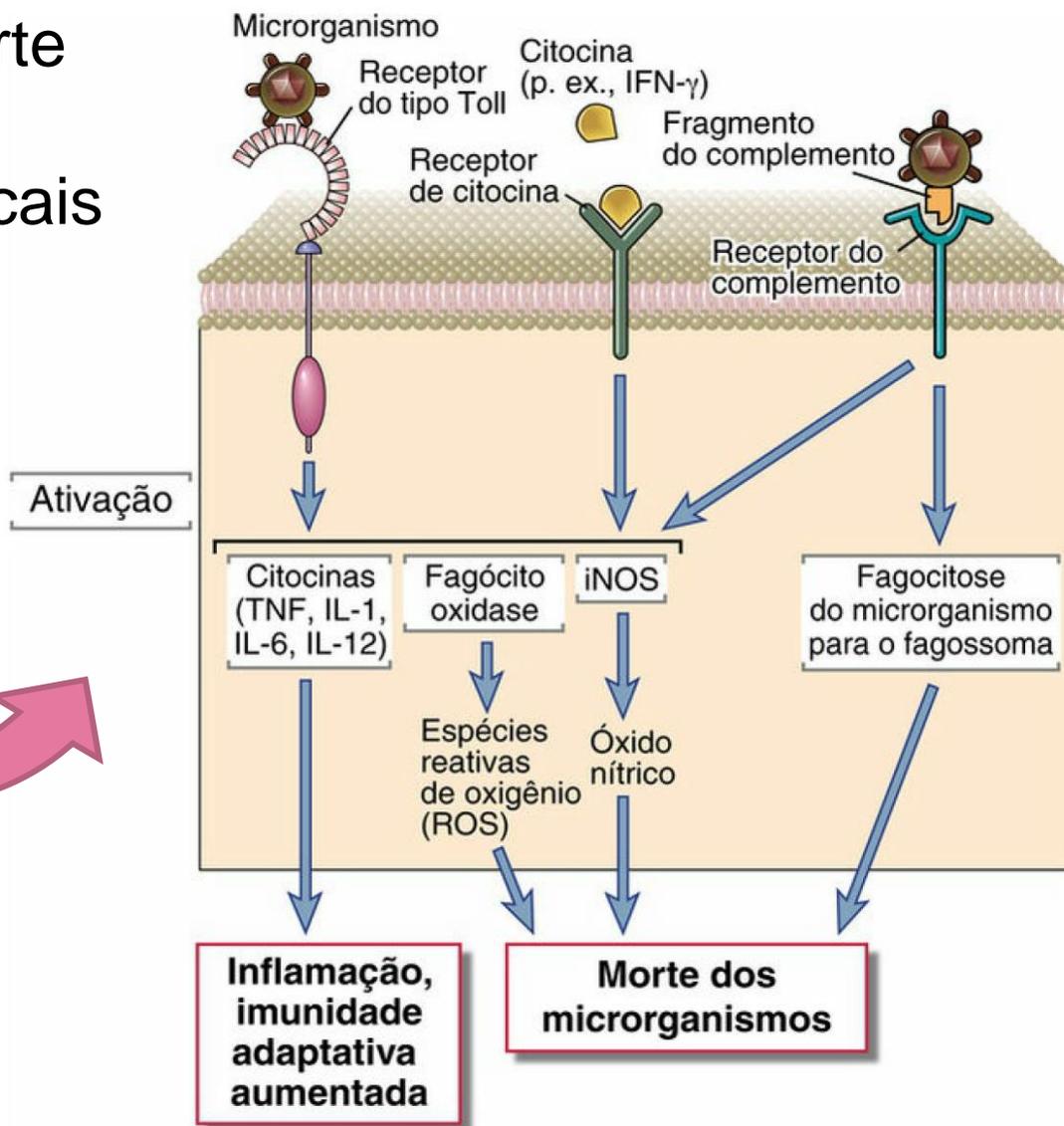
- Granzimas e perforinas → T CD8+

Fisiologia

➤ Mecanismos de morte

- Geração de radicais livres

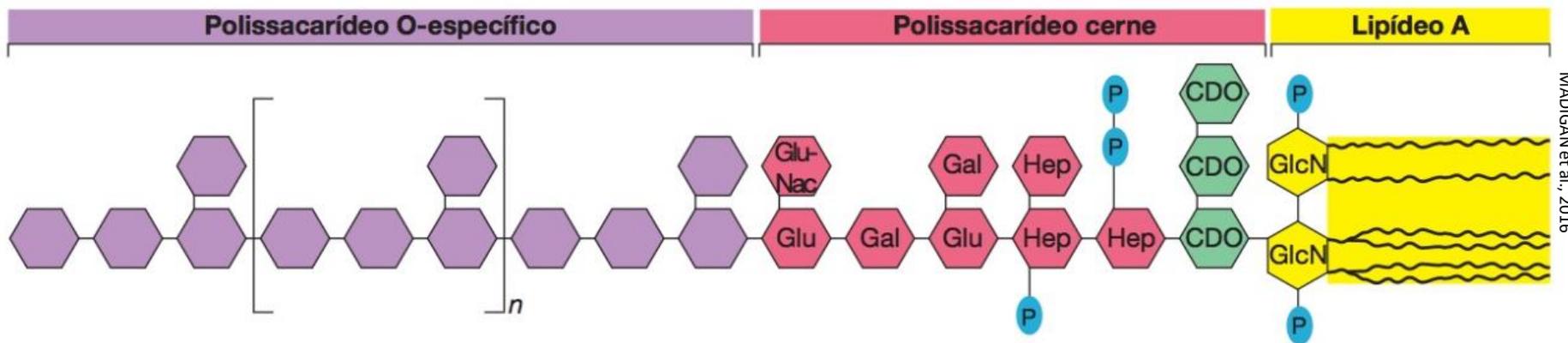
PET-ES



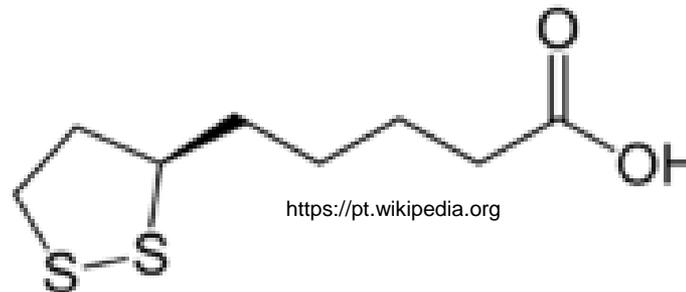
Fisiopatologia

➤ PAMPS

- Lipopolissacarídeo (LPS)



- Ácido lipoteicóico



Fisiopatologia

➤ DAMPS

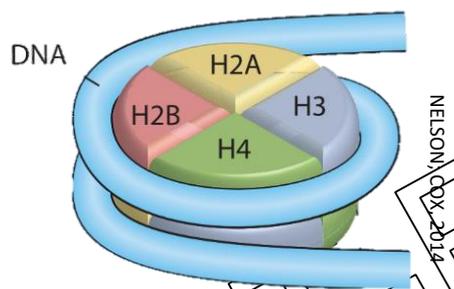
DNA e histonas

Chaperonas

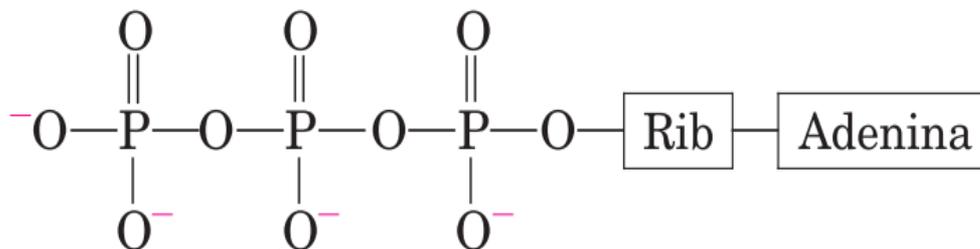
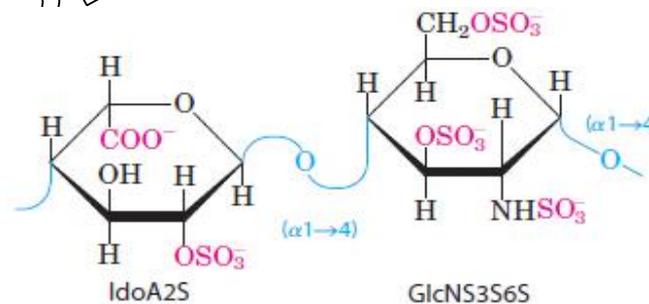
Cristais de urato

Ácido hialurônico e heparina

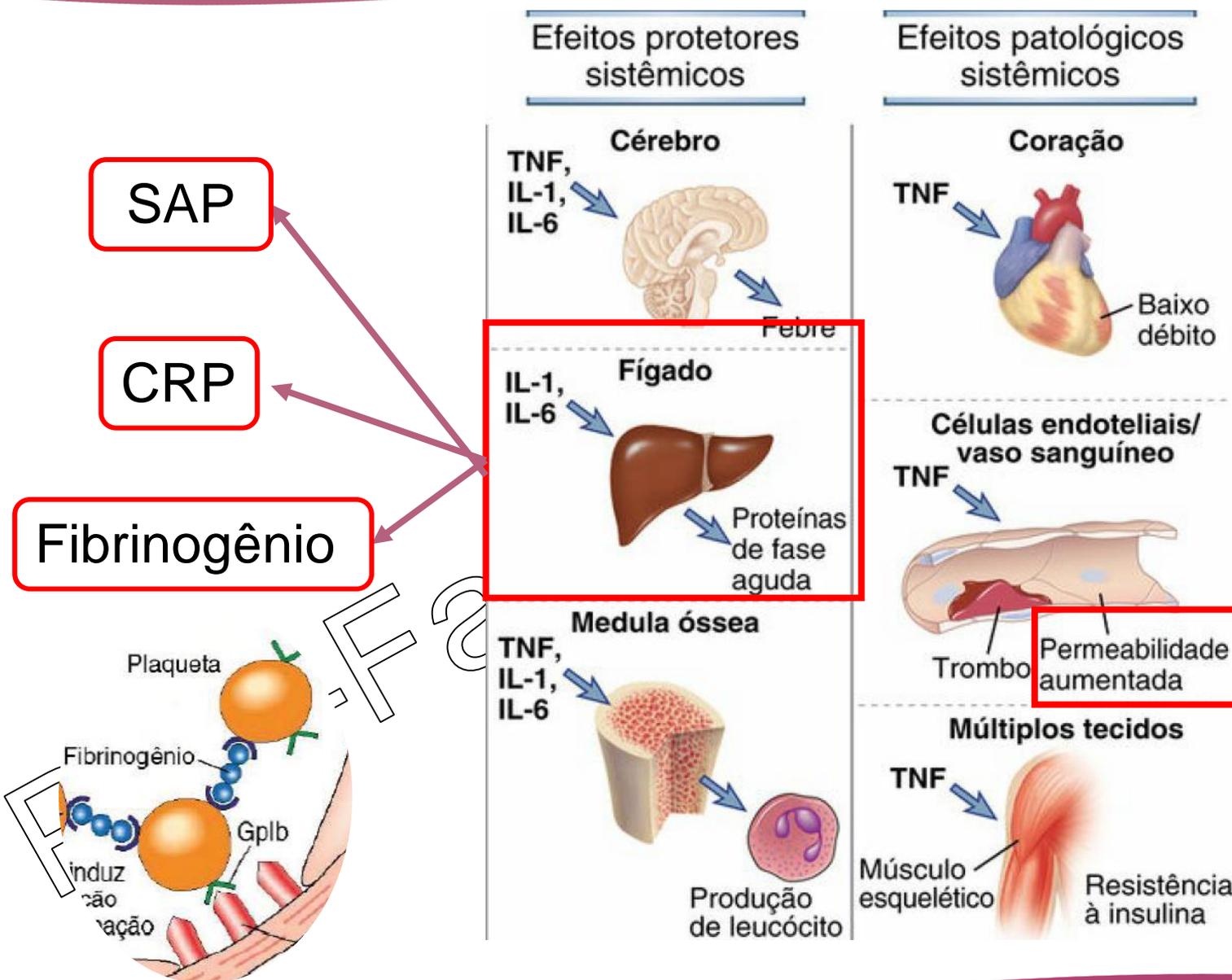
ATP



Heparina
15-90



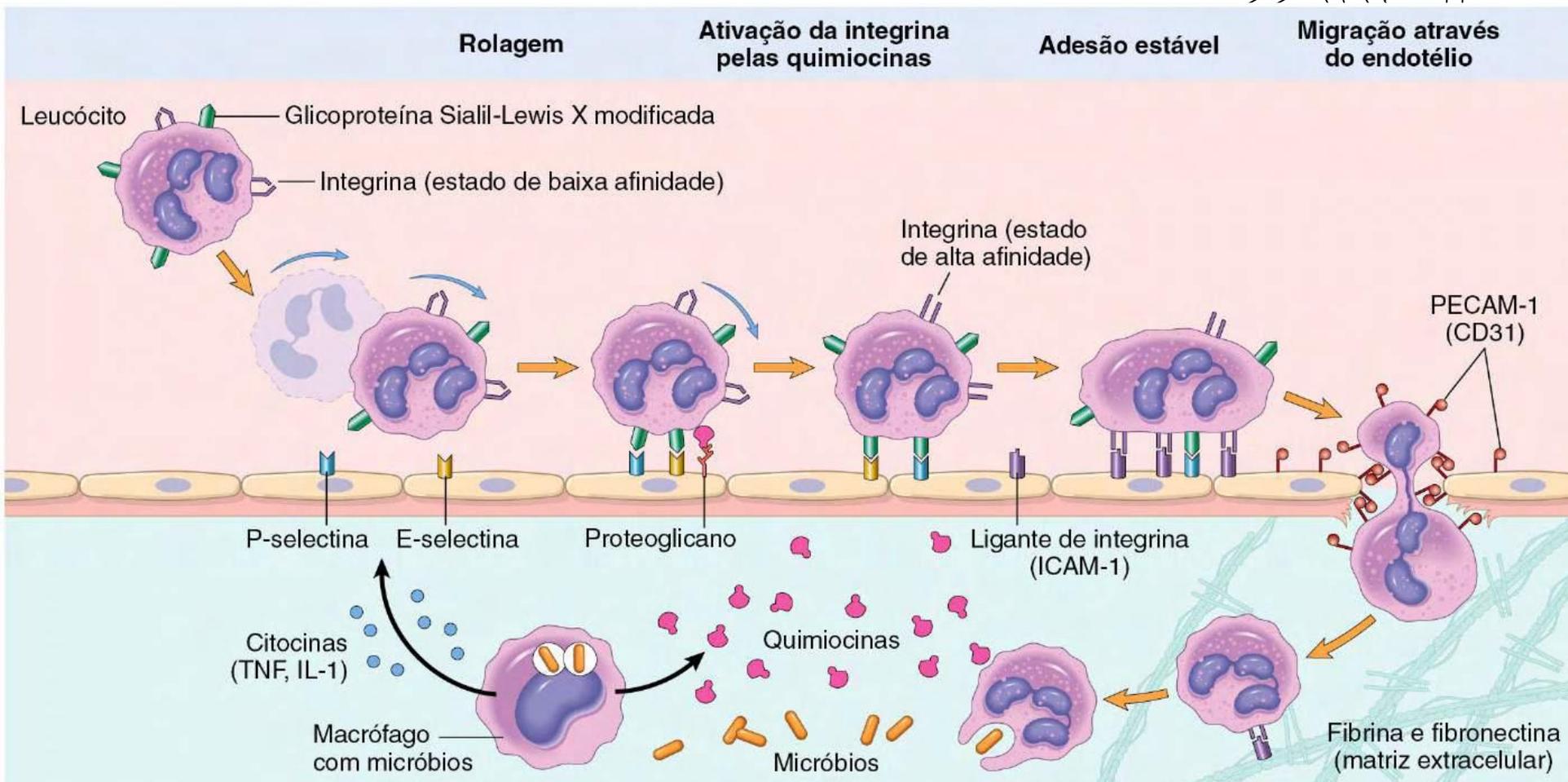
Fisiopatologia



B

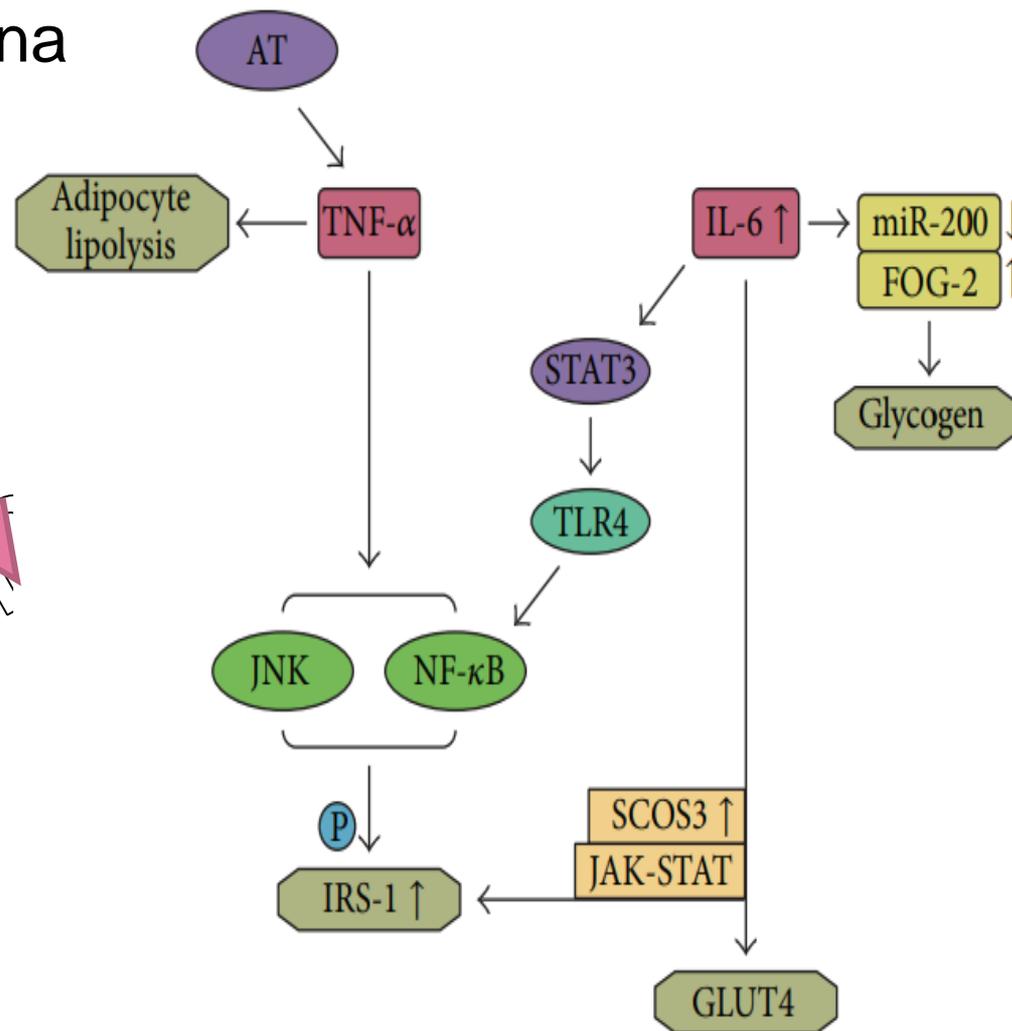
Fisiopatologia

➤ Mecanismo de Permeabilidade vascular



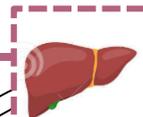
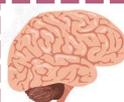
Fisiopatologia

- Mecanismos de resistência à insulina mediada por TNF



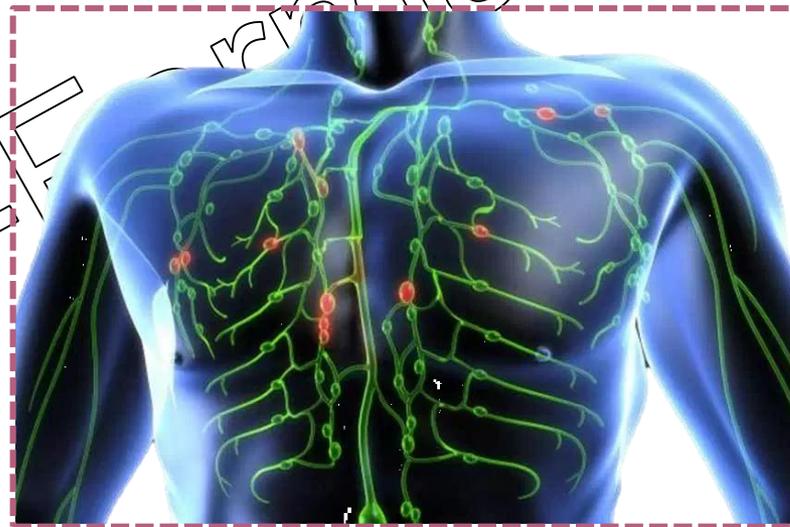
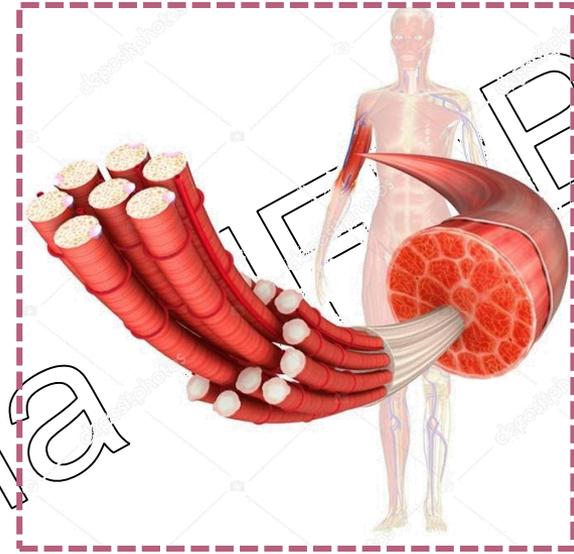
PET-Fam

Manifestações Clínicas



Sistema	Sinais, sintomas e alterações laboratoriais
Cardiovascular	Taquicardia, hipotensão, hiperlactatemia, edema periférico, diminuição da perfusão periférica, livedo, elevação de enzimas cardíacas e arritmias.
Respiratória	Dispneia, taquipneia, cianose e hipoxemia.
Neurológica	Confusão, redução do nível de consciência, delirium, agitação e polineuromiopatias.
Renal	Oligúria e elevação de escórias.
Hematológica	Plaquetopenia, alterações do coagulograma, anemia, leucocitose, leucopenia e desvio à esquerda.
Gastroenterológicas	Gastroparesia, ileo adinâmico, úlceras de stress, hemorragias digestivas, diarreia e distensão abdominal.
Hepáticas	Colestase, aumento de enzimas canaliculares e elevação discreta de transaminases.
Endócrinas e metabólica	Hiperglicemia, hipertrigliceridemia, catabolismo protéico, hipoalbuminemia, hipotensão por comprometimento suprarrenal e redução dos hormônios tireoidianos.

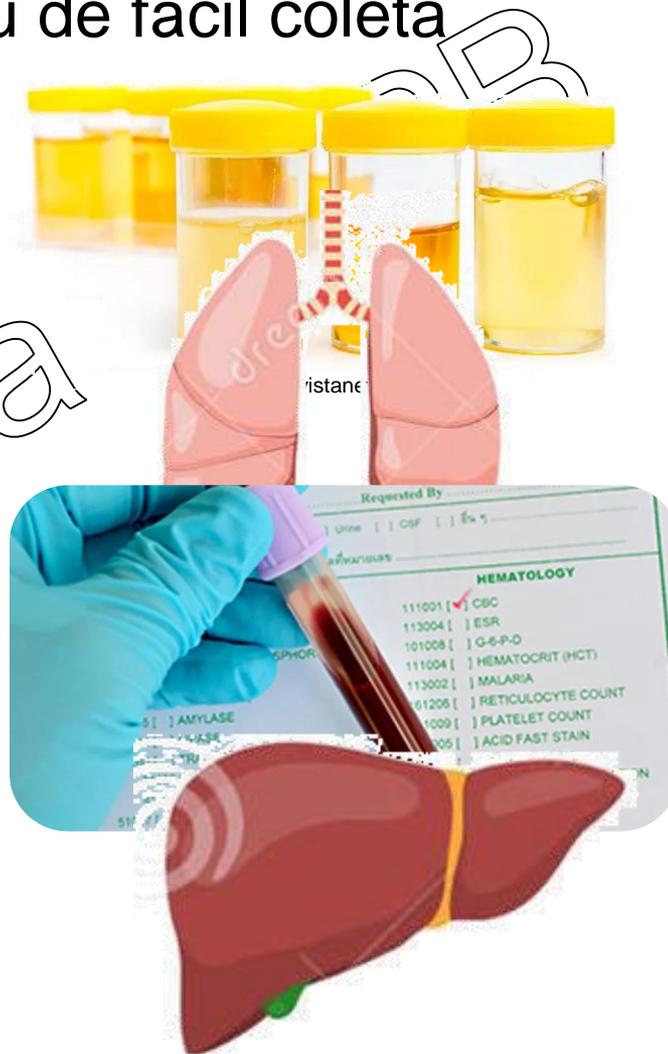
Complicações Clínicas



Diagnóstico

➤ Estudos laboratoriais de rotina e/ou de fácil coleta

- Urina
- Expectorção
- Hemograma completo
- Lactato sérico → >2 mmol/L
- Creatinina
- Bilirrubina



Diagnóstico

➤ Gasometria arterial → [PaCO₂] [PaO₂]

➤ Hemocultura

Dois sítios venosos diferentes e em torno de todos os acessos vasculares

➤ Coagulograma



<https://www3.hermespardini.com.br>

Tratamento

Não farmacológico

- Assegurar o fluxo das vias aéreas
- Depressão respiratória → Ventilação mecânica (PaO₂ entre 70 – 90 mmHg)

Intubação orotraqueal

- Estabilizar o acesso venoso



Tratamento

Farmacológico

1^a hora

- Cristalóides: Solução salina ou ringer com lactato (30mL/kg)



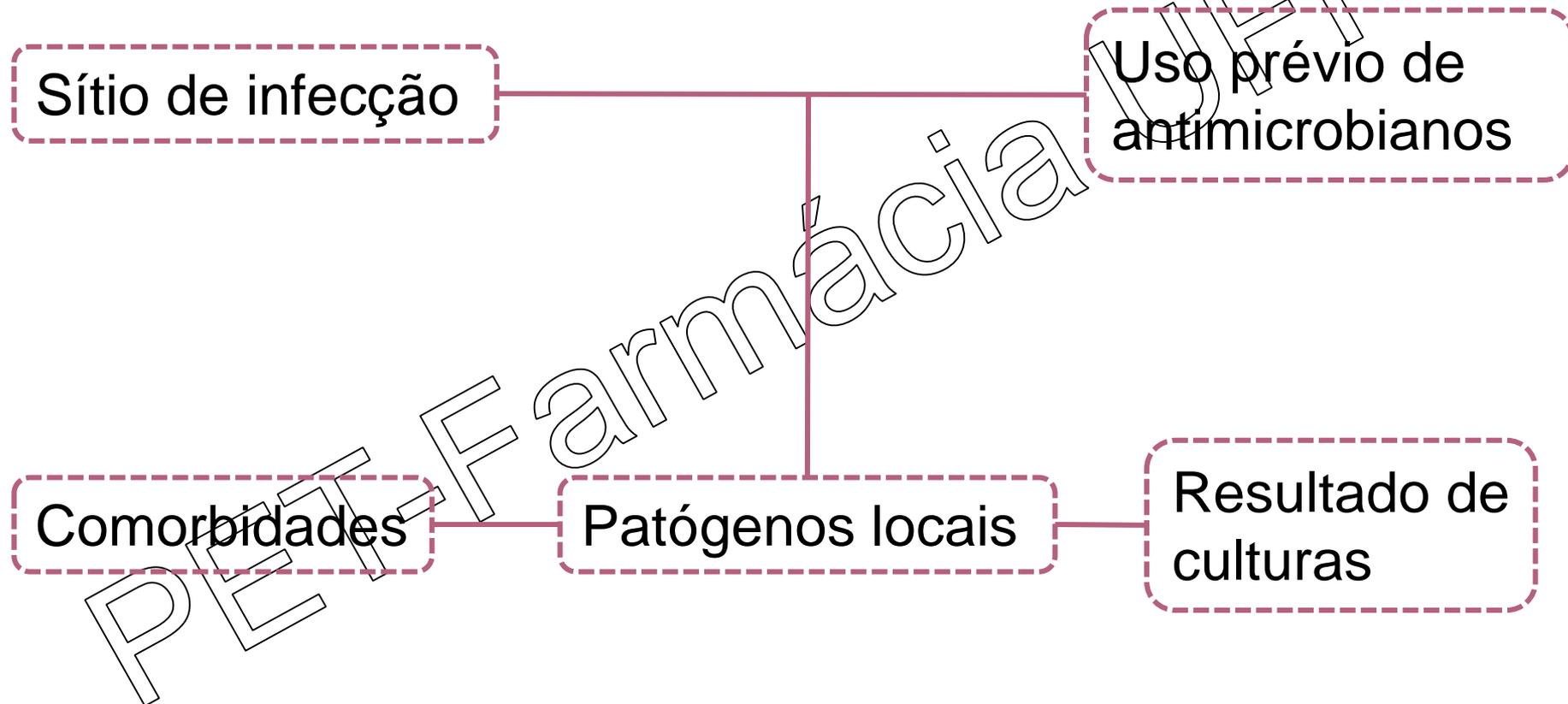
- Controlar o foco da infecção em \cong 6-12 hrs

Tratamento

Hora do primeiro antibiótico	Mortalidade hospitalar	Odds Ratio ajustado
0-1 horas	32%	1 (referência)
1-2 horas	28,1%	1,07 (IC 95% 0,97-1,18)
2-3 horas	28,6%	1,14 (IC 95% 1,02-1,26)
3-4 horas	29,8%	1,19 (IC 95% 1,04-1,35)
4-5 horas	32,5%	1,24 (IC 95% 1,06-1,45)
< 5-6 horas	36,6%	1,47 (IC95% 1,22-1,76)
> 6 horas	39,6%	1,52 (IC95% 1,36-1,7)

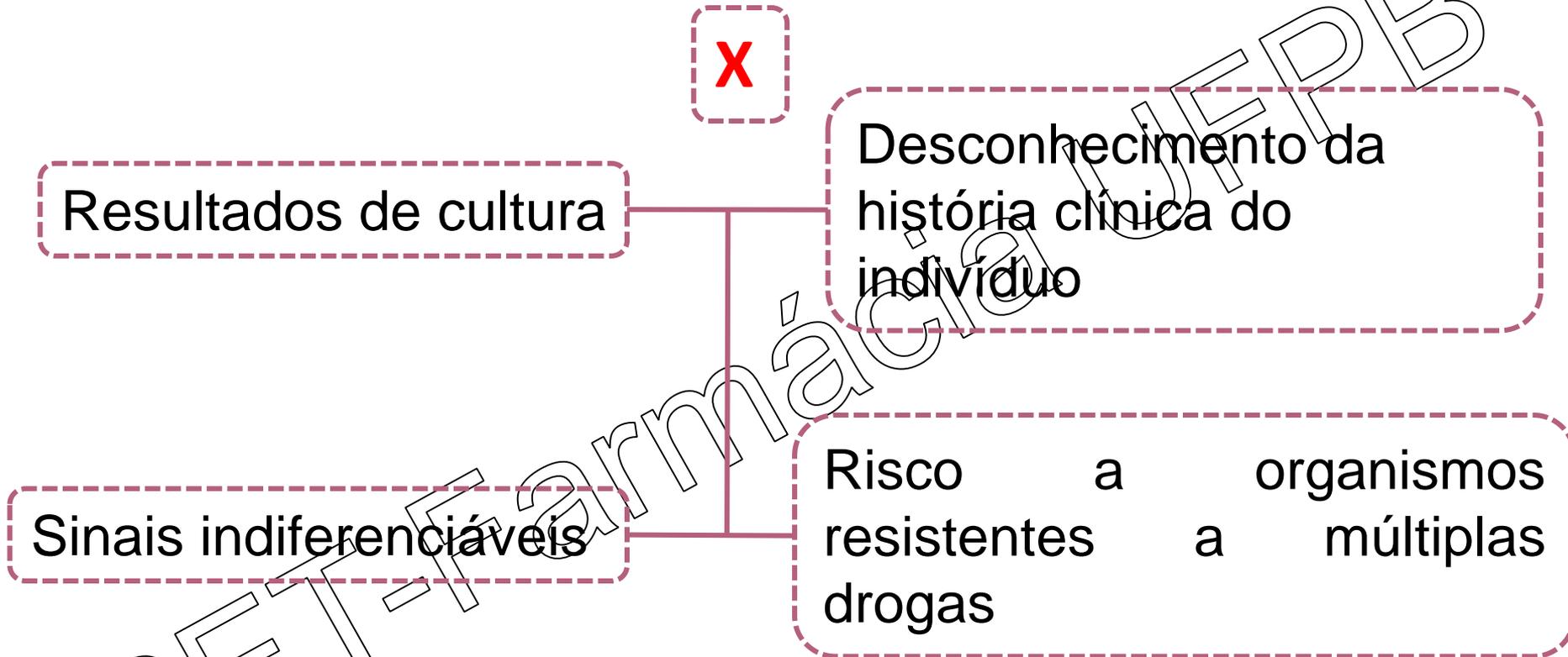
Tratamento

➤ Escolha do antibiótico:



Tratamento

- Rigor de prematuridade de iniciar

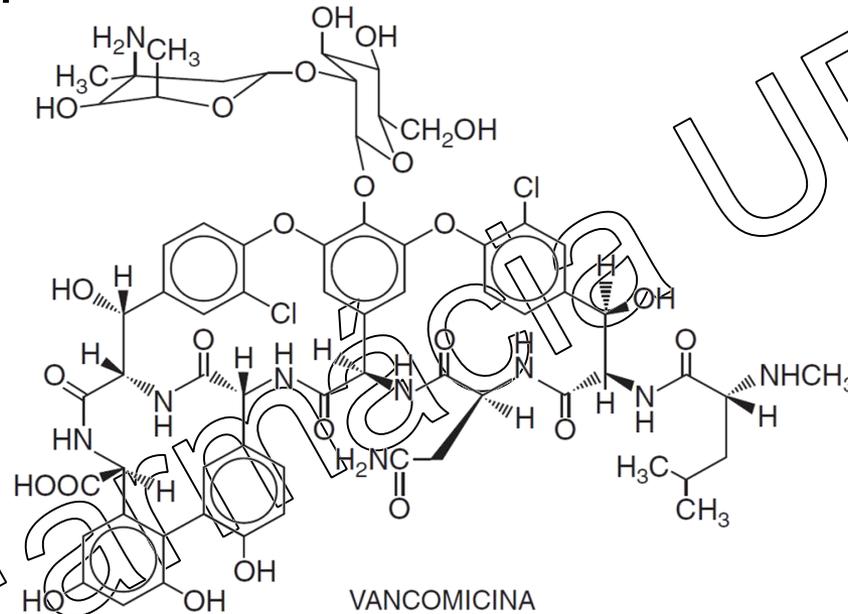


- Vancomicina → Bactérias gram-positiva
- Piperacilina + tazobactam → Bactérias gram-negativa

Tratamento

Vancomicina

- Classe: Glicopeptídeo antibacteriano



BRUNTON; CHABNER; KNOLLMAN, 2012

- Indicação: Septicemia, infecções ósseas, infecções do trato respiratório inferior, infecções na pele, endocardite estafilocócica e casos de infecção por estafilococo resistente à meticilina.

Tratamento

- **Contraindicação:** contraindicada à hipersensibilidade a esse antibiótico ou a outro glicopeptídeo.
- **Apresentação:**
 - 1 frasco-ampola x 500 mg → pó para solução injetável
 - 1 frasco-ampola x 500mg + 1 bolsa de diluente com 100mL de Cloreto de Sódio 0,9%
 - 1 frasco-ampola x 1g → pó para solução injetável
- **Uso adulto e pediátrico**
- **Posologia:** 15–20 mg/L → Não ultrapassar taxa de infusão máxima de 10 mg/min

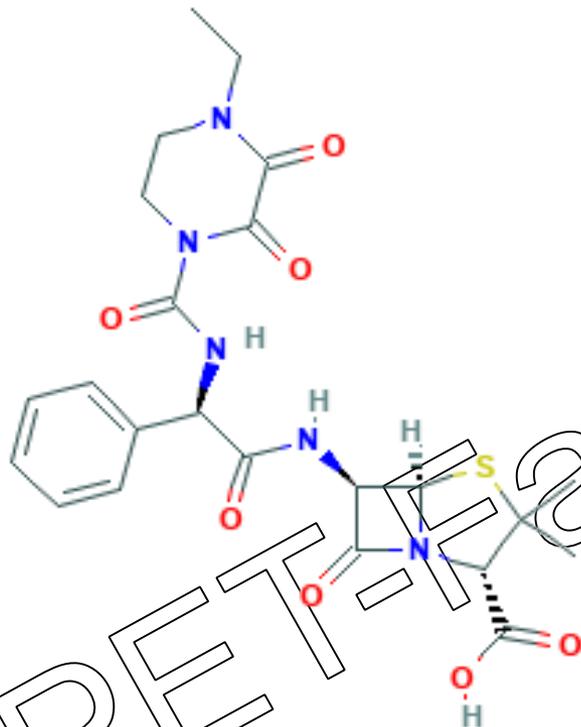
Tratamento

➤ Farmacocinética

- Via parenteral
- Taxa de ligação as proteínas plasmáticas → 18% a 55% (função renal normal)
- Meia vida: 6 horas (faixa de 4 a 11 horas) para pacientes com função renal normal → 7 dias (faixa de 6 a 10 dias) (doença renal)
- Eliminação renal

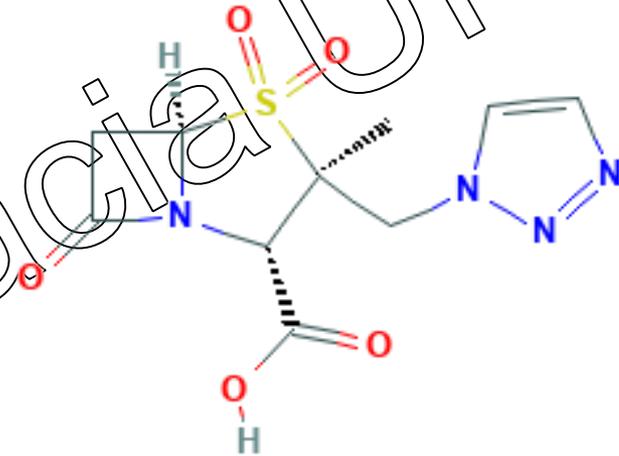
Tratamento

Piperacilina sódica



<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>

Tazobactam sódico



<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>

PET Farmácia UFPB

Tratamento

- Classe: Combinações de penicilina incluindo inibidores de β -lactamase
- Indicação: Infecções do trato respiratório inferior; Infecções do trato urinário; Infecções intra-abdominais; Infecções da pele e tecidos moles; Sepse bacteriana; Infecções ginecológicas; Infecções neutropênicas febris; Infecções osteoarticulares e Infecções polimicrobianas
- Contra-indicação: Em caso de hipersensibilidade a qualquer beta-lactâmico (incluindo penicilinas e cefalosporinas) ou inibidores da β -lactamase.

Tratamento

➤ Apresentação:

- 1 frasco-ampola → 2 g + 250 mg → Pó liofilizado para solução injetável
- 1 frasco-ampola → 4 g + 500 mg → Pó liofilizado para solução injetável
- Uso adulto e pediátrico acima de 2 anos de idade
- Posologia: A piperacilina sódica + tazobactam sódico deve ser administrada em infusão intravenosa lenta → sem ultrapassar 4.5g/8 horas

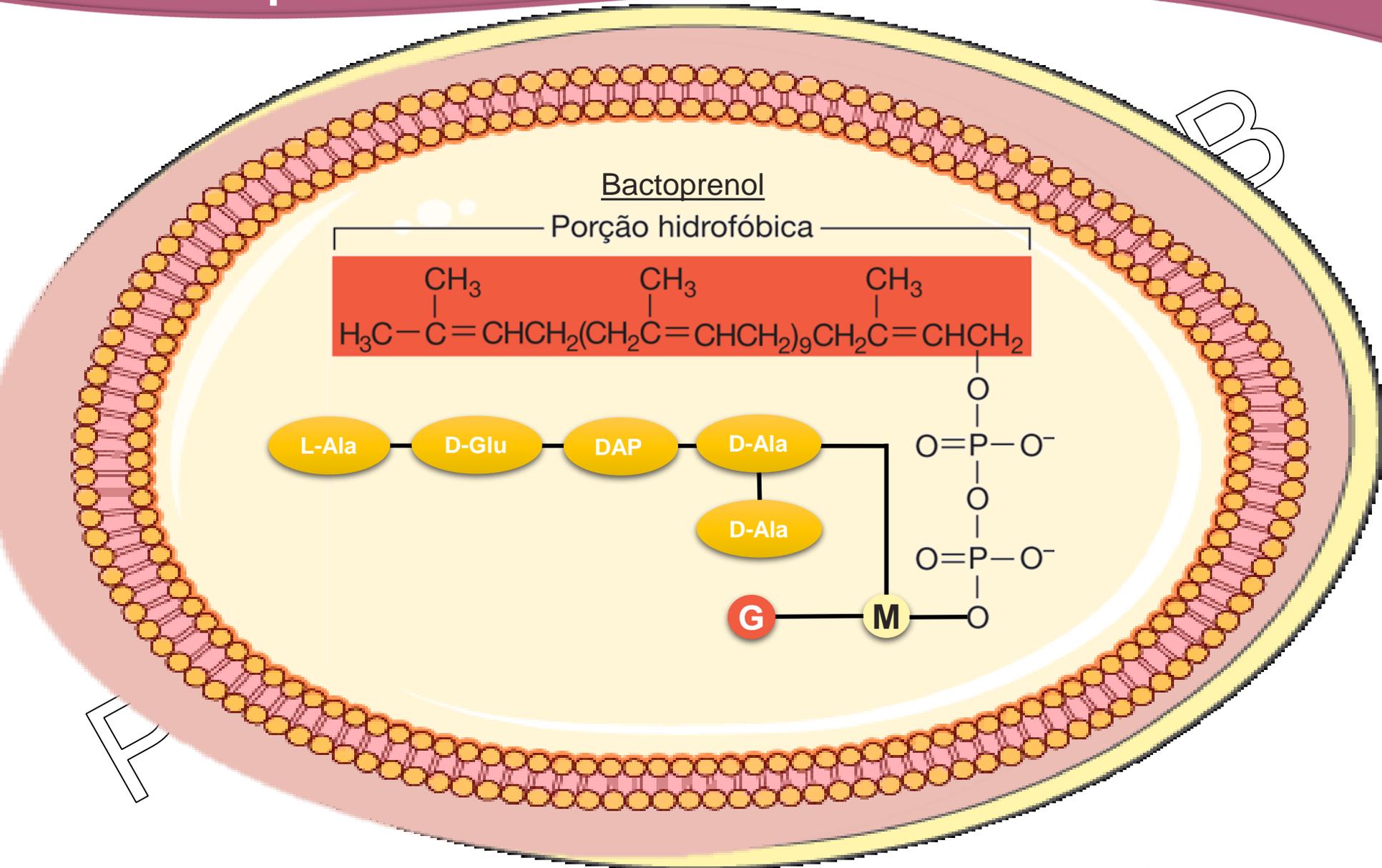
Tratamento

➤ Farmacocinética

- Via parenteral
- Taxa de ligação às proteínas plasmáticas de aproximadamente 30%
- Meia vida: 0,7 a 1,2 horas
- Eliminação renal

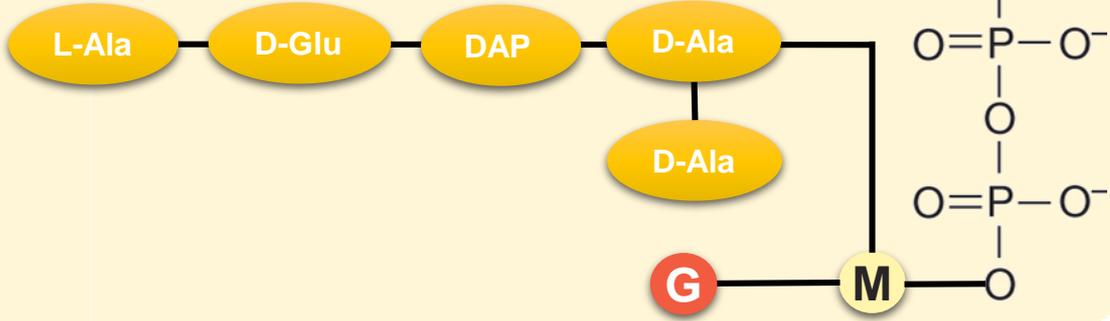
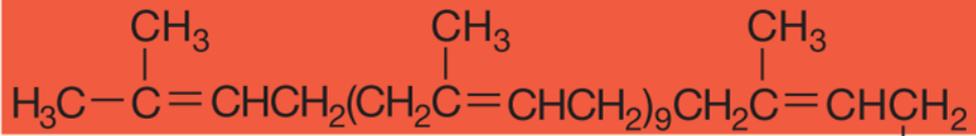
Mecanismo de ação

Síntese da parede celular



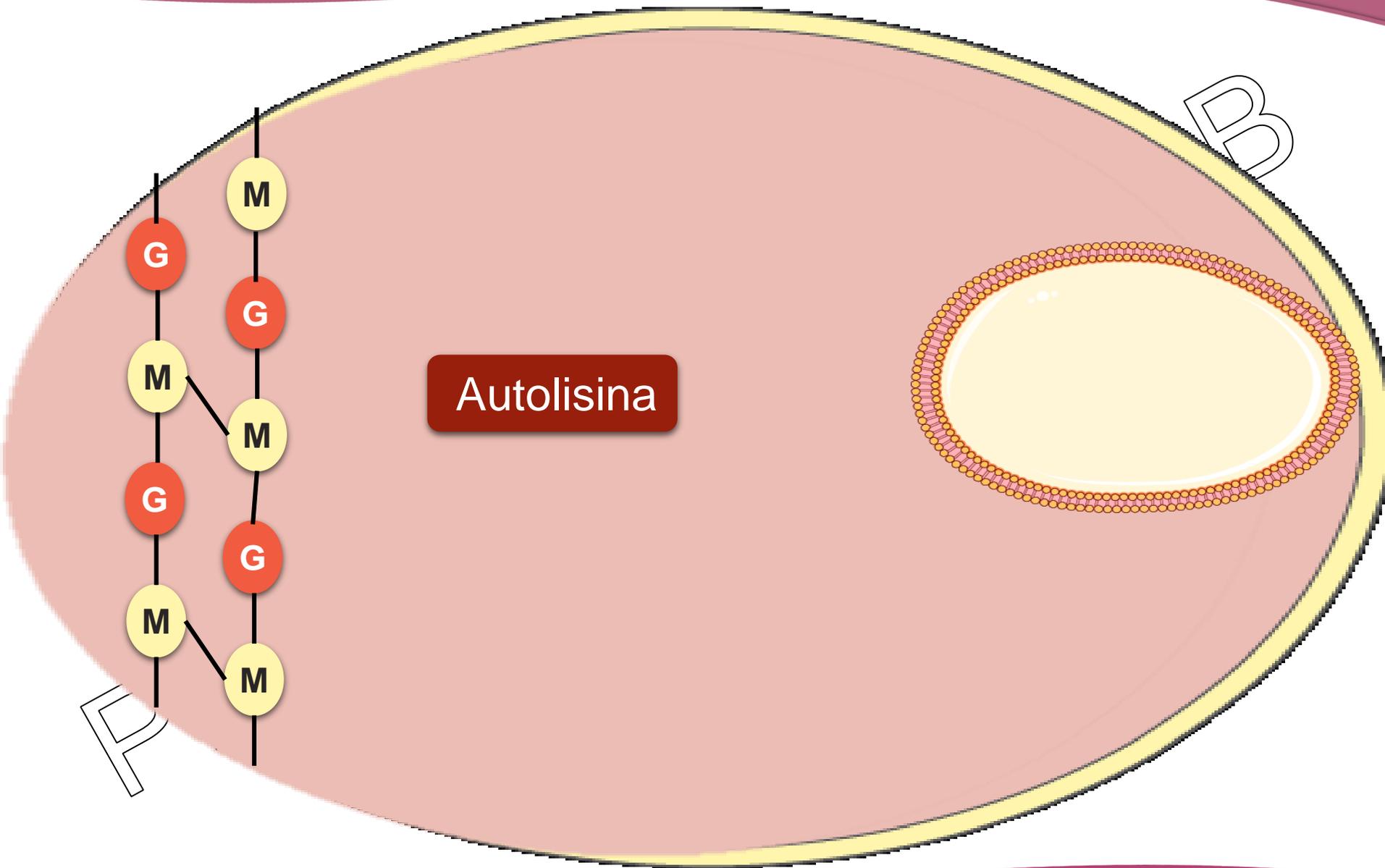
Bactoprenol

Porção hidrofóbica



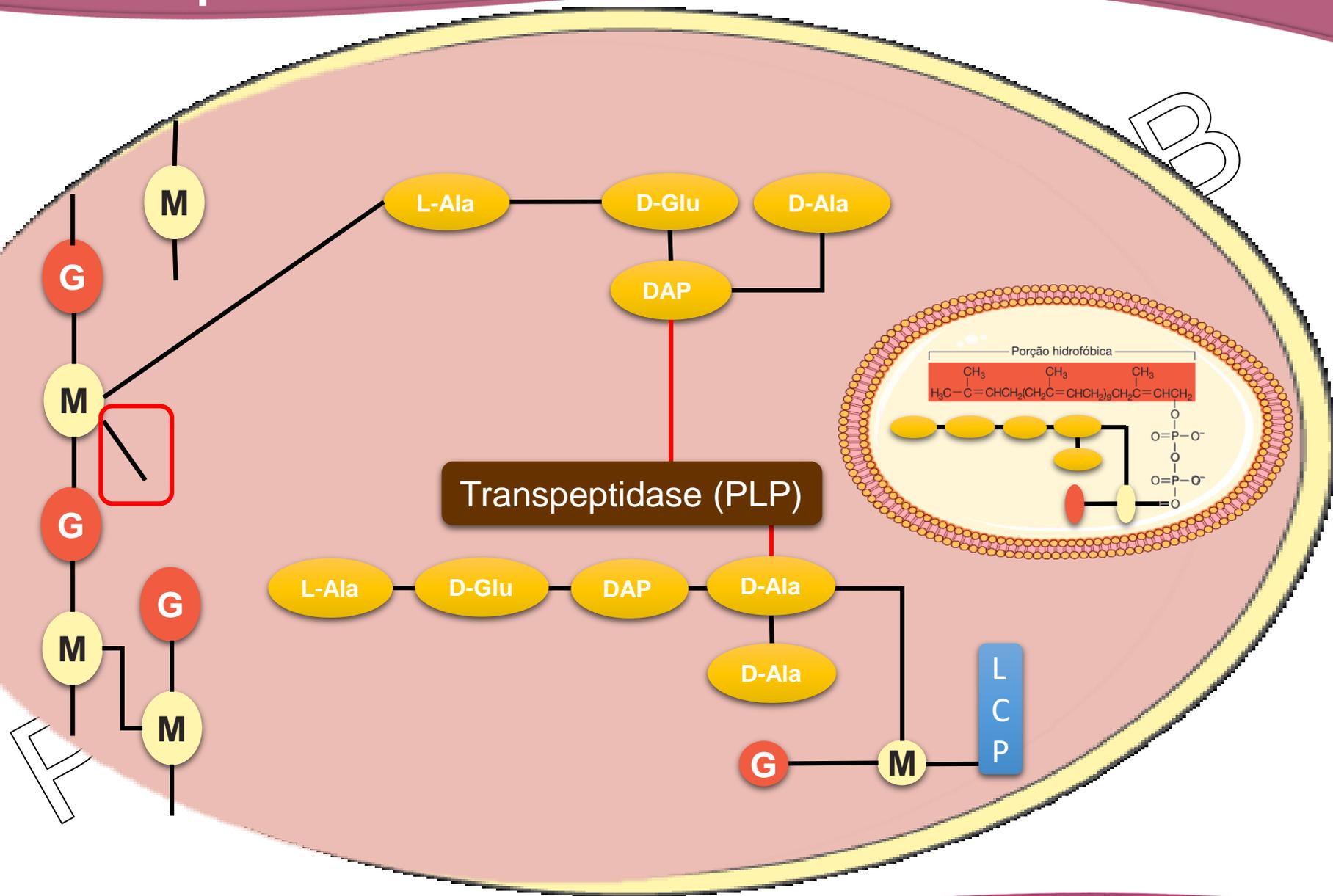
Mecanismo de ação

Síntese da parede celular



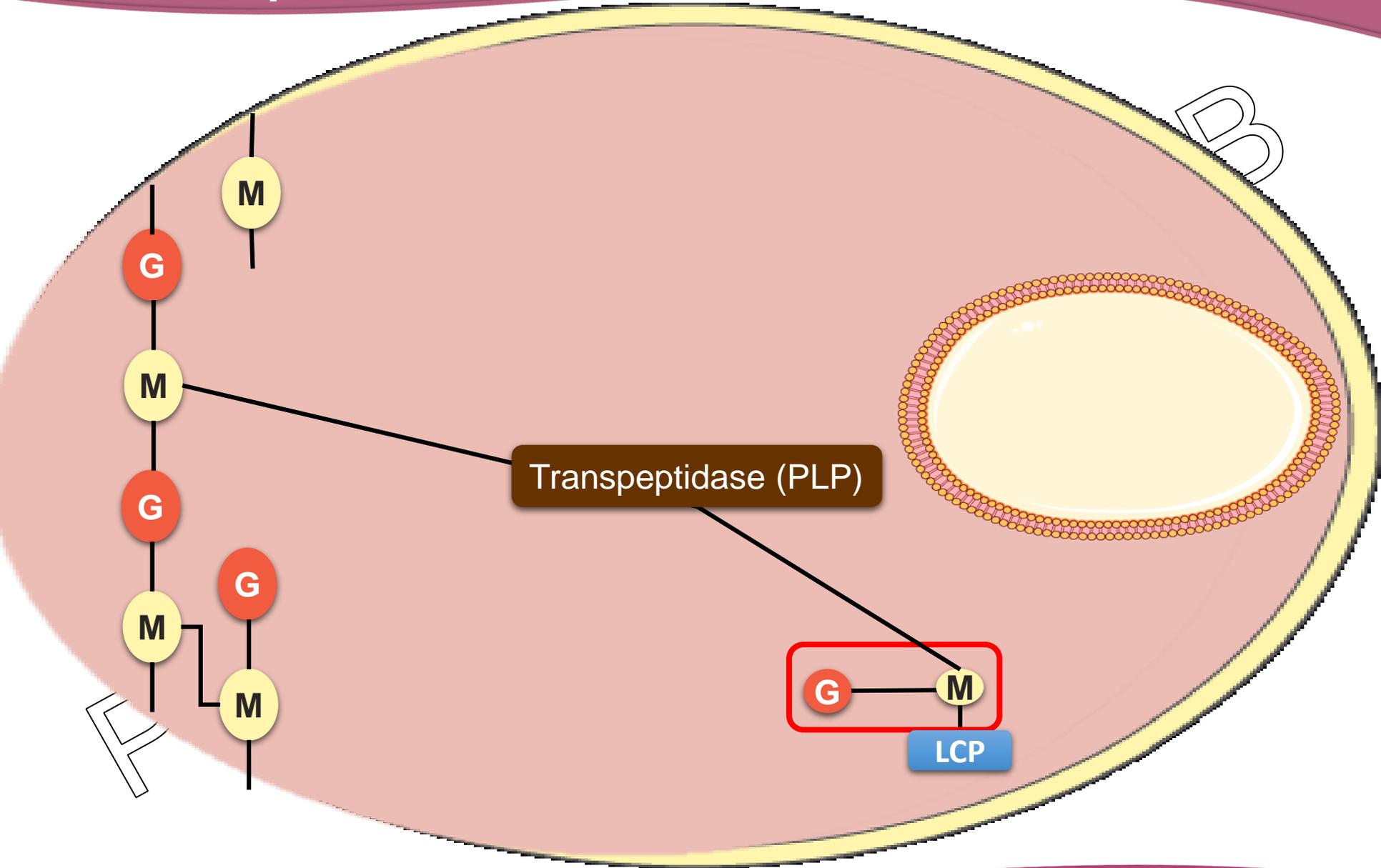
Mecanismo de ação

Síntese da parede celular



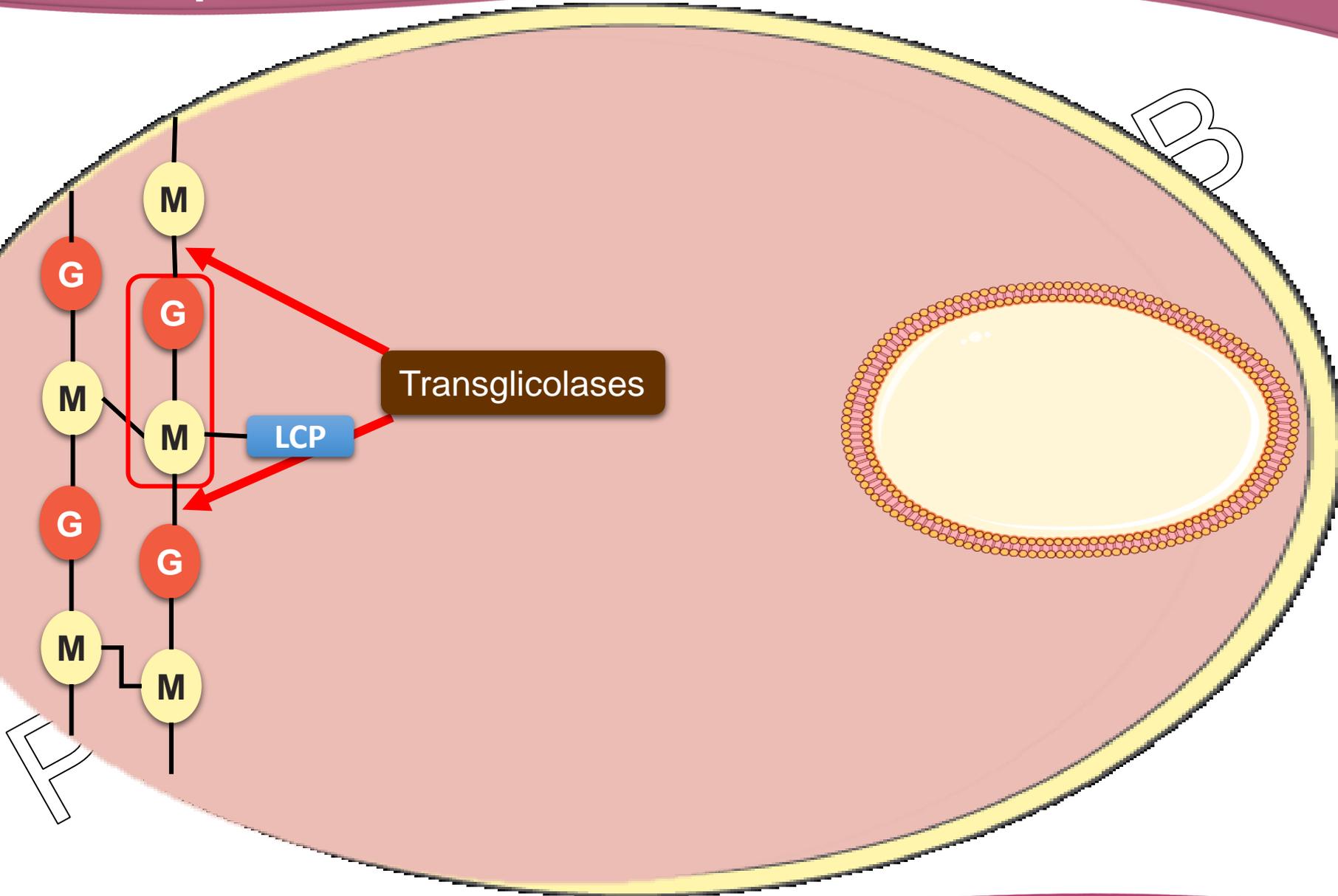
Mecanismo de ação

Síntese da parede celular

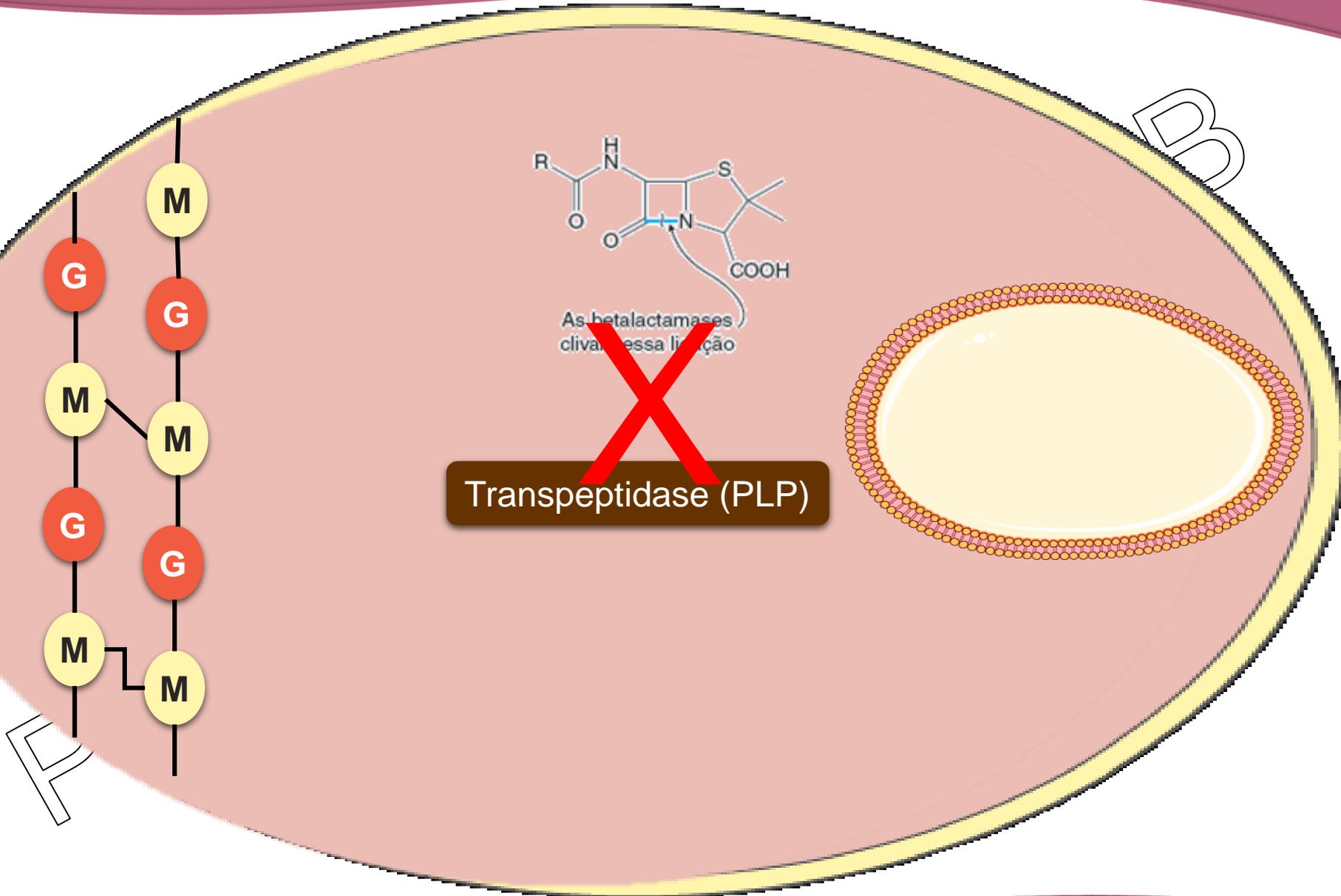


Mecanismo de ação

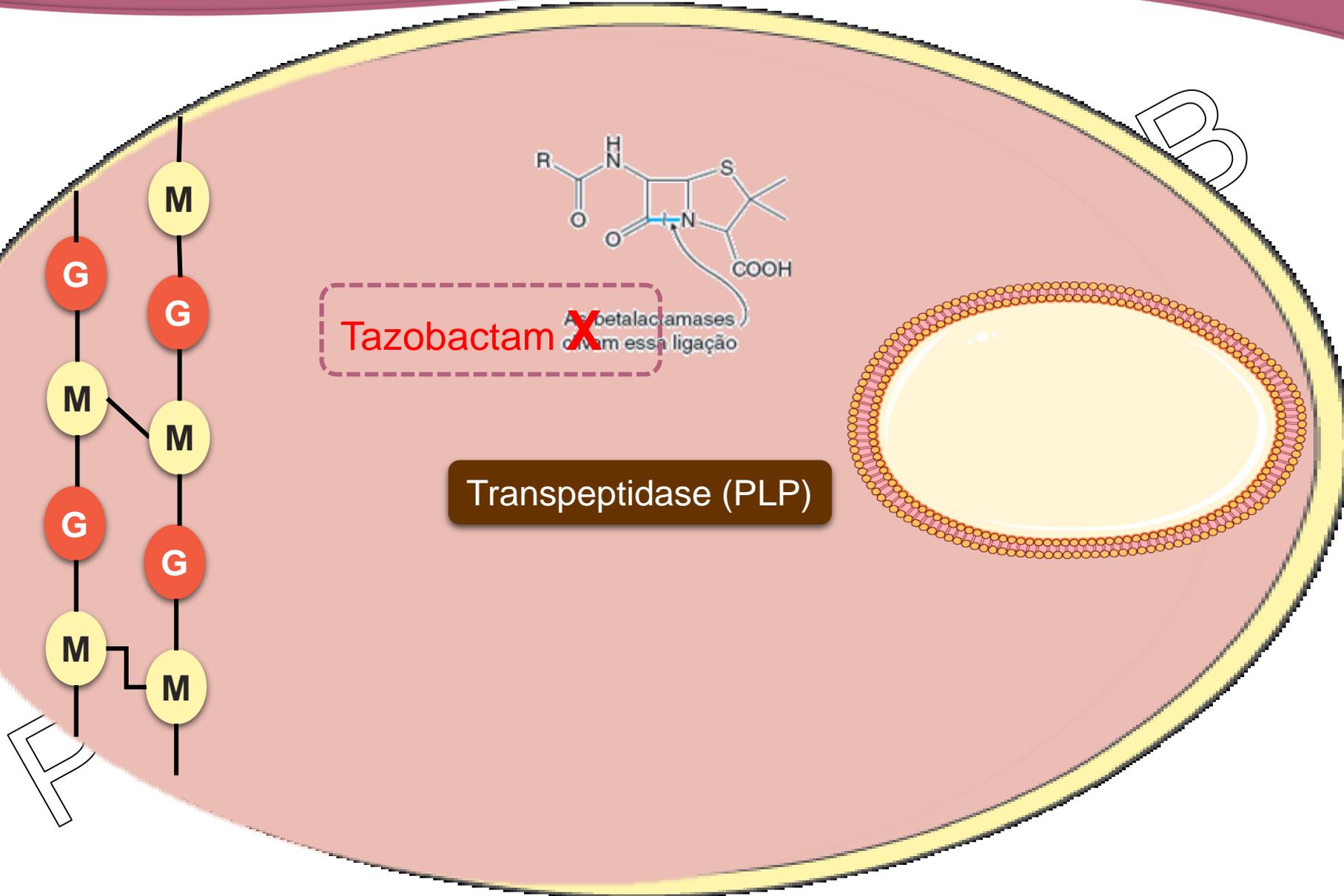
Síntese da parede celular



Mecanismo de ação Tazobactam

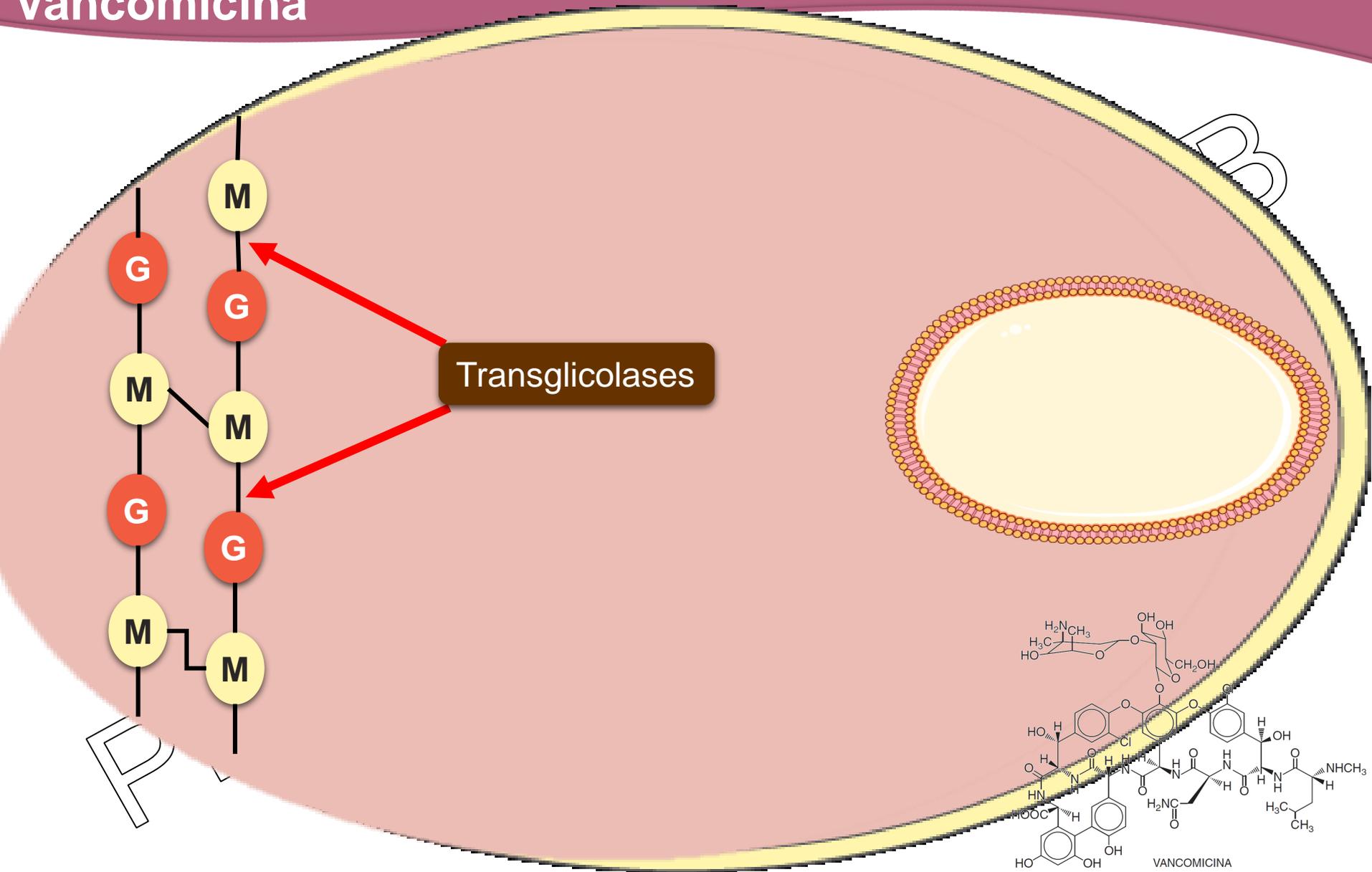


Mecanismo de ação Tazobactam



Mecanismo de ação Vancomicina

Sepse: Um desafio à terapêutica



Tratamento

➤ Em caso de refratariedade:

- Vasopressores:
 - Noradrenalina: 0,01 a 2mcg/kg/min
 - Vasopressina: 0,01 a 0,04U/min
 - Adrenalina: 0,005 a 0,1mcg/kg/min.
- Refratariedade da PA → Glicocorticoides
- Transfusões de glóbulos vermelhos → hemoglobina <7g/dL
- Insulinoterapia
- Profilaxia contra úlceras
- Profilaxia de tromboembolismo venoso

Cuidados Farmacêuticos

- Reavaliação a cada 6 horas → indicativos laboratoriais, ex: lactato sérico
- A administração dos medicamentos → método bolus → até resolução da hipotensão ou edema pulmonar
- Estar atento a necessidade de ajuste de doses dos antimicrobianos e risco ao rim



<http://www.laboratoriotoledo.com.br>



<http://www.enfermagempiaui.com.br>



<https://www.hipolabor.com.br/>

Conclusão

- A sepse é de alta incidência mundial e nacional, associada a altos índices mortalidade
- A sepse é caracterizada pela disfunção orgânica com risco à vida devido uma infecção
- Os danos associados a essa doença derivam de uma hiperatividade do sistema imune e causam além dos efeitos protetores, outros que são danosos.
- Os principais danos são ao coração, a hemoestasia e aos pulmões
- Seu tratamento envolve além do controle da infecção, o manejo das disfunções orgânicas por uso de uma ampla variedade de medicamentos.



Universidade Federal da Paraíba
Centro de Ciências da Saúde
Departamento de Ciências Farmacêuticas
Programa de Educação Tutorial (PET-Farmácia)
Tutora: Profa. Dra. Leônia Maria Batista



PET Farmácia UFPA

Sepsse: Um desafio à terapêutica

pgsants@gmail.com

João Pessoa-PB
2019