



# Reduzindo a carga global da sepse: um legado positivo da pandemia de COVID-19?

*The European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), The Global Sepsis Alliance (GSA)\* e The Society of Critical Care Medicine (SCCM)*

Tradução autorizada, livre e adaptada



**Eurofarma**

Ampliando horizontes

O surgimento do vírus SARS-CoV-2 em dezembro de 2019 e a subsequente pandemia da doença por coronavírus (COVID-19) apresentou ao mundo a mais séria ameaça à saúde de que se tem memória. A COVID-19 causou milhões de mortes e rupturas sociais e econômicas sem precedentes. A resposta à pandemia também não tem precedentes; países fecharam suas fronteiras, alguns instituíram medidas rigorosas, mas eficazes de saúde pública e a comunidade científica global se uniu para produzir evidências advindas de pesquisas robustas e novas vacinas em tempo recorde. Os programas de vacinação em massa estão agora em andamento e, embora seja muito cedo para saber claramente sua eficácia em acabar com a pandemia, podemos esperar que isso marque o início do fim.

A pandemia colocou unidades de terapia intensiva, ventiladores, vacinas, corticosteroides e imunoterapias nas manchetes dos noticiários impressos e televisivos e em todas as formas de mídia digital e social. O progresso na resposta à COVID-19 está em total contraste com o obtido por uma condição clássica para os profissionais de terapia intensiva, a sepse. Sepse, definida como “disfunção orgânica ameaçadora à vida causada por uma resposta desregulada do hospedeiro à infecção”,<sup>1</sup> é um termo genérico que descreve a síndrome clínica que pode surgir de infecções causadas por bactérias, vírus, fungos e outros microrganismos. Recentemente, as estimativas de incidência e mortalidade de sepse global, regional e nacional foram publicadas pelo *Global Burden of Disease Study*.<sup>2</sup> Em 2017, estima-se que a sepse tenha afetado quase 50 milhões de pessoas e causado ou contribuído para 11 milhões de mortes, sendo mais de 3 milhões dessas de crianças ou adolescentes.<sup>2</sup> Apesar dessas estatísticas angustiantes, décadas de investigação científica e literalmente bilhões de euros gastos em estudos clínicos, não há atualmente um tratamento específico eficaz para a sepse em geral. **Os esforços atuais para reduzir a carga global da sepse estão focados em melhorar a conscientização do público e dos profissionais de saúde, para evitar atrasos no diagnóstico e no tratamento rápido usando antibióticos apropriados e pacotes de cuidados de suporte focados nas causas bacterianas comuns da sepse.**<sup>3</sup>

Pacientes gravemente enfermos com COVID-19 atendem aos critérios diagnósticos para sepse e apresentam um fenótipo e patologia com semelhanças e diferenças em relação àqueles com sepse causada por outros patógenos. Pacientes com COVID-19 grave sofrem de disfunção de múltiplos órgãos, incluindo síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), choque distributivo, lesão renal aguda, disfunção de coagulação cerebral, cardíaca e gastrointestinal, representando as manifestações comuns que caracterizam a sepse. Na verdade, as diretrizes de manejo para COVID-19 foram desenvolvidas diretamente a partir de diretrizes semelhantes para a sepse.<sup>4</sup>

A sepse induzida pela COVID-19 também tem características que parecem ser únicas. Embora as crianças possam desenvolver síndrome inflamatória multisistêmica,<sup>5</sup> elas raramente sofrem de COVID-19 grave, em contraste marcante com outras formas de sepse que resultam na morte de mais de 3 milhões de crianças a cada ano. Mortes infantis por sepse ocorrem principalmente em países de baixa e média renda, particularmente na África Subsaariana, e muitas são devidas à sepse secundária a infecções respiratórias e doenças diarreicas.<sup>2</sup> **O SARS-CoV-2, de forma esmagadora, causa sepse de foco pulmonar, e embora as infecções respiratórias sejam a causa mais comum de sepse fatal não COVID, infecções em outros locais causam uma proporção substancial de sepse não COVID.**<sup>2</sup>

Outras características que diferenciam a COVID-19 incluem toxicidade viral direta,<sup>6</sup> lesão vascular pulmonar e um estado de hipercoagulabilidade mais acentuado.<sup>7</sup> A identificação

dessas características foi possibilitada pelo estudo intenso de milhões de casos de sepse causados por esse patógeno único e prontamente identificável. Características semelhantes de diferenciação podem existir em subconjuntos de pacientes com sepse devido a outros patógenos individuais que não foram submetidos à mesma investigação intensa e que não são prontamente identificados em estudos com populações heterogêneas infectadas com uma ampla variedade de microrganismos causadores de sepse. Outra característica da COVID-19 que chama a atenção é a morbidade prolongada além da doença aguda que tem sido denominada “COVID de longo prazo”.<sup>8</sup> Isso ocorre não apenas em pacientes que estiveram gravemente enfermos, mas também é relatado em pacientes com doença muito mais branda. O reconhecimento de que os pacientes que sobrevivem a outras formas de sepse sofrem efeitos adversos semelhantes em longo prazo não é adequado.<sup>9</sup> **Estudos recentes demonstram que até 50% dos sobreviventes da sepse sofrerão de uma síndrome pós-sepse caracterizada por sequelas físicas, cognitivas e psicológicas persistentes.**<sup>9</sup> Essa morbidade persistente representa um componente importante, mas mal quantificado, da carga global da sepse.

Na ausência de tratamentos específicos eficazes, as terapias de suporte para disfunções orgânicas continuam a ser a base do tratamento da sepse não COVID, e ainda há incertezas quanto à segurança e eficácia de muitos tratamentos adjuvantes amplamente usados. Por outro lado, o esforço global de pesquisa que abrange ciência básica e investigação laboratorial junto com estudos clínicos de recrutamento rápido já forneceu evidências robustas a favor e contra o uso de tratamentos específicos para a sepse relacionada à COVID. O benefício demonstrado dos corticosteroides na redução da mortalidade por COVID-19<sup>10,11</sup> está em total contraste com a investigação de corticosteroides para o tratamento da sepse não COVID, onde mais de cinco décadas de pesquisa e pelo menos 40 estudos clínicos resultaram em evidências duvidosas de sua eficácia.<sup>12</sup>

Existem razões claras, compreensíveis e justificáveis para a resposta global à COVID-19 ser muito maior do que para a sepse endêmica. O vírus é fácil e rapidamente transmissível, causando muitos milhões de casos e mortes em um curto período de tempo. Isso tem o potencial de sobrecarregar os sistemas de saúde e causar problemas sociais e econômicos sem precedentes. No entanto, o controle da pandemia é o momento apropriado para considerar como a resposta à pandemia pode embasar os esforços para reduzir substancialmente a carga global da sepse, tanto atual quanto futura. **Um dos aspectos mais importantes da COVID-19 tem sido a geração rápida de evidências confiáveis por meio de estudos de plataforma, como REMAP-CAP,<sup>13</sup> bem como novos alvos para desfechos clínicos desenvolvidos pela OMS.<sup>14</sup> A ampla aceitação desses novos desenhos de estudos e alvos para desfechos facilitou a pesquisa na COVID-19, e estes também podem ser aplicados na pesquisa de sepse.**

A pandemia COVID-19 ilustrou dramaticamente o papel central dos formadores de políticas na aprovação de regulamentações de saúde pública para controlar a disseminação do vírus. Esse sucesso depende não apenas da estreita colaboração entre os médicos, mas também de comunicações públicas eficazes para alcançar a aderência. **As medidas de saúde pública voltadas para a prevenção da infecção, a vacinação e o fornecimento de água potável e cuidados básicos de higiene têm o potencial de reduzir drasticamente a incidência da sepse, particularmente a sepse materna e a sepse em crianças em países de baixa e média renda.** Além disso, os formadores de políticas que apoiam ativamente a incorporação da pesquisa clínica nos cuidados de rotina, principalmente

no Reino Unido,<sup>15</sup> têm sido cruciais para gerar a confiança e o engajamento do público na pesquisa clínica. Todas essas são ações recomendadas pela resolução da Assembleia Mundial da Saúde de 2017 sobre a melhoria da prevenção, diagnóstico e manejo clínico da sepse.<sup>16</sup>

Semelhante ao câncer, a sepse é um termo genérico valioso que poderia se tornar reconhecível pelo público. Também semelhante ao câncer, a sepse se beneficiará de definições moleculares mais precisas e da identificação de fenótipos com maior probabilidade de responder a novas terapias.

Reconhecendo que a sepse resulta de uma resposta desre-

gulada do hospedeiro à infecção e que houve o fracasso de esforços de pesquisa anteriores para identificar tratamentos específicos, **a infraestrutura de pesquisa, principalmente os estudos de plataforma adaptativa internacionais, criados ou adaptados para investigar rapidamente tratamentos para a COVID-19 deve ser mantida e apoiada após o fim da pandemia.** Com uma estimativa de 50 milhões de casos de sepse ocorrendo a cada ano, a inclusão até mesmo de uma pequena proporção de pacientes afetados nestes estudos, nos permitiria determinar quais pacientes e quais formas de sepse são passíveis de tratamento com imunomoduladores e outros tratamentos, e investigar como prevenir e tratar os efeitos da sepse a longo prazo na saúde.

O planejamento da pesquisa e de políticas pós-pandêmicas para a sepse deve começar agora. **Reduzir a carga global da sepse, especialmente em locais com poucos recursos, seria um legado adequado para a tragédia desta pandemia global.**

Ações específicas baseadas na pandemia que reduzirão a carga global de sepse:

- ▶ Reconhecimento de que a sepse, assim como o câncer, é um termo amplo e valioso que descreve uma síndrome heterogênea com um mecanismo central subjacente; uma resposta imune desregulada à infecção;
- ▶ Reconhecimento de que a sepse causada por diferentes patógenos e em diferentes populações pode responder a diferentes abordagens de tratamento;
- ▶ Promover o entendimento de que aumentar a conscien-

tização sobre a sepse, a educação do público e dos profissionais de saúde sobre a prevenção, reconhecimento precoce, necessidade de gerenciar a sepse como uma emergência e um bom treinamento em cuidados de suporte reduzirão a mortalidade causada pela sepse por todas as causas;

- ▶ Manter o foco político e dos formuladores de políticas nas medidas de saúde pública que podem reduzir a incidência da sepse no mundo e seguir as solicitações da resolução de sepse da OMS para integrar a sepse nas estratégias nacionais de saúde de todos os países membros;
- ▶ Suporte com financiamento e infraestrutura de pesquisa para entender melhor a carga da sepse e caracterizar a heterogeneidade da sepse causada por diferentes organismos em diferentes populações, assim expandindo a capacidade de plataforma internacional de estudos incorporados em cuidados clínicos de rotina.

**Agradecimentos:** Membros do Comitê de Redação: M. M. Levy; Divisão de Medicina Pulmonar/ Cuidados Críticos, Faculdade de Medicina Warren Alpert da Universidade de Brown, Providence, RI, EUA; S. Finfer; The George Institute for Global Health, Universidade da Nova Gales do Sul, Sydney, NSW, Austrália, Faculdade de Saúde Pública da Public Health, Imperial College, Londres, Reino Unido; F. Machado; Setor de Terapia Intensiva do Departamento de Anestesiologia, Dor e Terapia Intensiva da Universidade Federal de São Paulo, Brasil, Instituto de Sepse da América Latina; L. Kaplan; Faculdade de Medicina Perelman, Universidade da Pensilvânia, Divisão de Trauma, Atendimento Cirúrgico Crítico, Cirurgias de Emergência, Filadélfia, PA, EUA; J. Kesecioglu; Departamento de Medicina Intensiva, Centro Médico Universitário Utrecht, Universidade de Utrecht, Holanda; A. Rhodes; Hospital Universitário Adulto de St. George, NHS Foundation Trust, Universidade de St. George's em Londres, Reino Unido; R. Daniels; Departamento de Cuidados Críticos, Hospital Universitário Birmingham NHS Foundation Trust, Reino Unido; N. Kissoon; Terapia Aguda e Crítica, Departamento de Pediatria, Universidade de British Columbia e Hospital Infantil de British Columbia, Vancouver, Canadá; E. Nsutebu; Divisão de Doenças Infecciosas, Sheikh Shakhboub Medical City, Abu Dhabi, Emirados Árabes Unidos; L. A. Gorordo; Unidade de Terapia Intensiva para Adultos, Hospital Juárez de México, Cidade do México, México; I. Malik; Departamento de Cuidados Críticos, Universidade do Texas, Anderson Cancer Center, Houston, Texas, EUA; A. Alhawsawi; Conselho Central Saudita para Acreditação de Instituições de Saúde (CBAHI), Riade, Arábia Saudita; M. Cecconi; Centro clínico e de pesquisa Humanitas - IRCCS, Rozzano (Milano) Itália, Universidade Humanitas, Departamento de Ciências Biomédicas, Pieve Emanuele, Milano, Itália; E. Giamarellos; 4º Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina National and Kapodistrian University of Athens, Grécia; G. Martin; Divisão de Saúde Pulmonar, Alergia, Cuidados Críticos e Medicina do Sono e Escola de Medicina da Universidade Emory, Atlanta, Geórgia, EUA; J. Schlappach; Centro de Pesquisa em Saúde Intensiva de Queensland, Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica, Hospital Infantil de Queensland, Brisbane, Austrália, Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica e Neonatal, Centro de Pesquisa Infantil, Hospital Infantil da Universidade de Zurique, Zurique, Suíça; K. Reinhart; Departamento de Anestesiologia e Medicina Operatória Intensiva (CCM, CVK), Charité Universitätsmedizin Berlin, Alemanha, Membro Corporativo da Freie Universität Berlin, Humboldt- Universität zu Berlin, Alemanha. M. M. Levy e S. Finfer contribuíram igualmente para a redação deste artigo. **Financiamento:** Financiamento de acesso aberto habilitado e organizado pela Projekt DEAL. **Declarações:** Conflitos de interesse: Mitchell Levy, Simon Finfer, Flavia Machado, Lewis Kaplan, Jozef Kesecioglu, Ron Daniels, Niranjan Kissoon, Emmanuel Nsutebu, Imrana Malik, Abdulleh Alhawsawi, Greg Martin e Luregn Schlappach declaram que não têm conflitos de interesse. Gorordo-Delsol AL - LAG-D relata honorários pessoais da Pfizer de México SA de CV, honorários pessoais da Merck Sharp & Dohme S de RL de CV, honorários pessoais da Abbott Laboratories de México SA de CV, todas fora do trabalho submetido; Membro do Comitê Executivo da Global Sepsis Alliance. Evangelos Giamarellos-Bourboulis - recebeu honorários da Abbott CH, Angelini Itália, InflaRx GmbH, MSD Grécia, XBiotech Inc. e B R A H M S GmbH (Thermo Fisher Scientific); bolsas educacionais independentes da AAbbVie Inc, Abbott CH, Astellas Pharma Europe, AxisShield, bioMérieux Inc, Novartis, InflaRx GmbH e XBiotech Inc; e financiamento do programa FrameWork 7 HemoSpec (concedido à National and Kapodistrian University of Athens), o Horizon2020 Marie-Curie Project European Sepsis Academy (concedido à National and Kapodistrian University of Athens) e o Horizon 2020 European Grant ImmunoSep (concedido ao Hellenic Institute for the Study of Sepsis). Maurizio Cecconi - membro do comitê executivo da campanha de sobreviventes à sepse, presidente eleito da ESICM (pode ser presidente quando o presente trabalho for aceito), membro do painel de Diretrizes da OMS sobre medicamentos para COVID-19, honorários de consultoria para Edwards Lifesciences e Sistemas Direcionados Konrad Reinhart - Foi presidente não remunerado da Global Sepsis Alliance até novembro de 2012 e é acionista da InflaRx NV, uma empresa de biotecnologia sediada em Jena/ Alemanha que avalia uma abordagem imunomoduladora para o tratamento adjuvante da COVID-19. Andrew Rhodes - Co-presidente da Campanha de Sobreviventes da Sepse (SSC). **Acesso Aberto:** Este artigo está licenciado sob uma Licença Internacional de Atribuição Não Comercial da Creative Commons 4.0, que permite qualquer uso, compartilhamento, adaptação, distribuição e reprodução não comercial em qualquer meio ou formato, desde que dado o devido crédito aos autores originais e a fonte, fornecendo um link para a licença Creative Commons e indicando se foram feitas alterações. As imagens ou outros materiais de terceiros neste artigo estão incluídos na licença Creative Commons do artigo, salvo indicação em contrário, em uma linha de crédito para o material. Se o material não estiver incluído na licença Creative Commons do artigo e seu uso pretendido não for permitido por regulamentação legal ou exceder o uso permitido, será necessário obter permissão diretamente do detentor dos direitos autorais. Para ver uma cópia desta licença, acesse <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>. **Nota do editor:** A Springer Nature permanece neutra em relação a reivindicações jurisdicionais em mapas publicados e afilições institucionais.

**Referências bibliográficas:** 1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Cooper-Smith CM (2016). The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA* 315(8):801-810. / 2. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievan DR, Colombara DV, Ikuta KS, Kissoon N, Finfer S et al (2020) Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet* 395(10219):200-211. / 3. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, Kumar A, Sevransky JE, Sprung CL, Nunnally ME et al (2017) Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Crit Care Med* 45(3):486-552. / 4. Alhazzani W, Moller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, Ozckowski S, Levy MM, Derde L, Dzierba A et al (2020) Surviving sepsis campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Crit Care Med* 48(6):e440-e469. / 5. Nakra NA, Blumberg DA, Herrera-Guerra A, Lakshminrusimha S (2020) Multi-System Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) following SARS-CoV-2 infection: review of clinical presentation, hypothetical pathogenesis, and proposed management. *Children* 7(7):69. <https://doi.org/10.3390/children7070069736>. / 6. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, Bikdeli B, Ahluwalia N, Aiusiello JC, Wan EY et al (2020) Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med* 26(7):1017-1032. / 7. Loo J, Spittle DA, Newnham M (2021) COVID-19, immunothrombosis and venous thromboembolism: biological mechanisms. *Thorax*. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-216243>. / 8. The L (2020) Facing up to long COVID. *Lancet* 396(10266):1861. / 9. Prescott HC, Iwashyna TJ, Blackwood B, Calandra T, Chlan LL, Choong K, Connolly B, D'Arp F, Ferrucci L, Finfer S et al (2019) Understanding and enhancing sepsis survivorship. Priorities for research and practice. *Am J Respir Crit Care Med* 200(8):972-981. / 10. RECOVERY (2020) Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med* 384(8):693-704. / 11. Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, Slutsky AS, Villar J, Angus DC, Annane D, Azevedo LCP, Berwanger O, Cavalcanti AB et al (2020) Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis. *JAMA* 324(13):1330-1341. / 12. Rygård SL, Butler E, Granholm A, Møller MH, Cohen J, Finfer S, Perner J, Myburgh J, Venkatesh B, Delaney A (2018) Low-dose corticosteroids for adult patients with septic shock: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med* 44(7):1003-1016. / 13. Angus DC, Berry S, Lewis RJ, Al-Beldi F, Arabi Y, van Bentum-Puijg W, Bhimani Z, Bonten M, Broglio K, Brunkhorst F et al (2020) The REMAP-CAP (Randomized Embedded Multifactorial Adaptive Platform for Community-acquired Pneumonia) Study. Rationale and design. *Ann Am Thorac Soc* 17(7):879-891. / 14. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, Holden KA, Read JM, Dondelinger F, Carson G et al (2020) Features of 20 133 UK patients in hospital with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ* 369:m19885. / 15. Angus DC, Gordon AC, Baucher H (2021) Emerging lessons from COVID-19 for the US clinical research enterprise. *JAMA* 325(12):1159-1161. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.3284>. / 16. Reinhart K, Daniels R, Kissoon N, Machado FR, Schachter RD, Finfer S (2017) Recognizing sepsis as a global health priority—a WHO resolution. *N Engl J Med* 377(5):414-417.

Apoio: Instituto Latino Americano de Sepse