

Separata 146

Imunoterapia da sepse severa

Immunotherapy of the severe sepsis

Severe sepsis remains associated with high morbidity and mortality rates, so that new therapeutic modalities must be sought. The release of various mediators (cytokines, platelet activating factor, oxygen free radicals etc.) of sepsis can be initiated by a variety of stimuli. Prospective clinical trials of different agents to block or attenuate cytokines or endotoxin are currently underway. While results of these trial are not fully available, it is more likely that one or more therapies against some of these pro-inflammatory mediators may prove effective in the management of severe sepsis.

Key Words: Cytokines; oxygen free radicals; platelet activating factor; immunotherapy; sepsis

Melhoras importantes têm sido realizadas no cuidado de pacientes com infecções severas. Durante os últimos anos tem-se testemunhado um grande número de avanços no desenvolvimento de novas técnicas diagnósticas e de localização de focos infecciosos, de antibióticos de largo espectro e de formas de monitorização e ressuscitação de pacientes criticamente enfermos. Apesar desses e outros avanços, a sepse severa continua associada com altas taxas de morbidade e mortalidade. Além disso, a incidência de sepse severa está aumentando porque o uso de drogas imunossupressoras e citotóxicas é cada vez maior para tratar câncer e evitar rejeição de órgãos transplantados, bem como o uso de métodos invasivos. Assim, novas modalidades terapêuticas devem ser pesquisadas para o tratamento e profilaxia da sepse. Neste artigo serão revisados os mais recentes avanços neste campo, e que se pode denominar como "Imunoterapia da sepse".

Sepse, síndrome séptica, infecção: confusão de definições

Durante muitos anos, sepse e infecção têm sido usadas alternativamente, mas recentemente investigadores têm reservado o termo *sepse* para a resposta imunológica do hospedeiro. Sepse não implica a presença de microorganismos infectantes¹, mas representa uma resposta a uma agressão severa. Sepse envolve a liberação de uma ampla gama de mediadores, incluindo fator de necrose tumoral (FNT), diversas interleuquinas, fator de ativação plaquetária (FAP), metabólitos do ácido aracdônico e vários outros². A liberação dos mesmos mediadores tem sido demonstrada em associação com uma variedade de outros processos de doença como o trauma, pancreatite, isquemia e reperfusão, e até insuficiência cardíaca³. A resposta séptica as vezes torna-se excessiva, resultando em direta

agressão ao hospedeiro. Esta cascata de eventos é ainda ampliada na presença de hipoxia, especialmente choque⁴.

O termo síndrome séptica representa uma forma severa de sepse, isto é, associação de sepse com alteração da perfusão ou da função de um órgão⁵. Entre os achados clínicos que correspondem à síndrome séptica encontramos febre, taquicardia, alteração do estado mental, hipotensão, diminuição da resistência vascular periférica, leucocitose e outros. Esta entidade tem sido usada como critério de inclusão em uma série de estudos. Entretanto, uma série de problemas surgiram com o uso de tal definição. Os achados clínicos não são restritos a quadros de infecção identificada e, talvez o mais importante, pacientes com graus menores de severidade de doença podem atingir os critérios mínimos, porque muitos deles são facilmente atingidos. Assim, na conferência de consenso organizada pelo American College of Chest Physicians e pela Society of Critical Care Medicine, especialistas neste campo recomendaram que o termo sepse fosse substituído pela frase *síndrome de resposta inflamatória sistêmica* (SRIS) e que o termo sepse ficasse reservado para casos de SRIS no qual uma clara etiologia infecciosa estivesse identificada⁶. Quando hipotensão acompanhasse o quadro, aí o termo choque séptico deveria ser utilizado.

Controle da resposta inflamatória: imunoterapia

Anticitoquinas

Um grande número de mediadores da inflamação está implicado na patogênese da sepse e do choque séptico. Entre esses, um grupo de hormônios chamados de citoquinas, que são secretadas por células do sistema imunitário. Entre essas, duas potentes citoquinas, FNT- α e interleuquina-1 (IL-1), são particularmente importantes mediadores da sepse⁷.

FNT é liberado não somente em infecções bacterianas, mas também em outros tipos de doenças nem sempre relacionadas com infecção⁸. FNT pode induzir lesão orgânica, ativando leucócitos polimorfonucleares e células endoteliais, e este processo resulta também em liberação de radicais livres de oxigênio. FNT tem sido implicado não somente nas alterações hemodinâmicas periféricas, mas também na depressão miocárdica que caracteriza os estados severos de choque^{9,10}.

Diversos estudos com anticorpos anti-FNT estão em andamento. As primeiras experiências com anticorpos anti-FNT em pacientes com choque séptico têm sido relatadas⁹. Os resultados de grandes estudos multicêntricos estão para serem divulgados, entretanto pode-se assumir dos resultados preliminares que anticorpos anti-FNT são eficazes no tratamento do choque séptico, mas não em sepse sem falência circulatória.

IL-1 é sintetizada por monócitos e células relacionadas, como os macrófagos e queratinócitos¹¹. A administração de IL-1 em animais produz um "estado de choque"^{12,13}. Os efeitos da IL-1 são regulados em parte por um peptídeo natural, chamado "antagonista do receptor da IL-1" (IL-1ra), o qual bloqueia o receptor da IL-1 nas células alvo¹⁴.

Hopital Erasme, Bruxelles, Belgique. Hospital de Pronto-Socorro, Porto Alegre, RS, Brasil.

¹ Bolsista de Doutorado do CNPq, Curso de Pós-Graduação da UFRGS; Research fellow-Dept of Intensive Care, Erasme Hospital, Prof. Jean Louis Vincent

Recentemente, um estudo multicêntrico utilizando IL-1ra em 893 pacientes foi completado¹⁵. A taxa de mortalidade foi 29% nos pacientes que receberam a maior dose de IL-1ra, 31% nos que receberam a mais baixa e 34% naqueles que receberam placebo. Os efeitos na mortalidade não foram significativos, mas uma análise retrospectiva usando um escore de severidade da sepse revelou um melhor prognóstico em um grupo de pacientes com um risco maior de mortalidade. Atualmente, um segundo estudo multicêntrico está em andamento para verificar se IL-1ra pode ser benéfico neste grupo de pacientes com um grau mais severo de doença.

Terapia antiendotoxina

Endotoxina é um dos mais importantes fatores na liberação de citocinas e de outros mediadores da sepse. Endotoxina é encontrada na parede celular das bactérias Gram-negativas¹⁶. É uma molécula complexa que consiste em três partes: lipídio A; polissacarídeo central; cadeia lateral O-específica. O lipídio A é responsável por quase todos os efeitos biológicos da endotoxina. Dois recentes estudos multicêntricos placebo controlados indicam que a administração de anticorpos monoclonais contra a fração lipídio A (HA-1A) pode reduzir morbidade e mortalidade associadas a infecções por bactérias Gram-negativas^{17,18}. Entretanto, no segundo estudo chamado CHES (Centocor HA-1A Efficacy in Septic Shock) HA-1A mostrou-se ineficaz em pacientes com choque séptico e parece aumentar a mortalidade de pacientes sem choque, especialmente com infecção não causada por bactéria Gram-negativa. Apesar de HA-1A estar liberado para comércio em alguns países da Europa, o futuro desta forma de terapia parece estar seriamente ameaçado por estes resultados e por seu alto custo.

Inibição do fator de ativação plaquetária

FAP está implicado na patogênese da sepse. Administração de FAP em animais produz hipotensão, vasodilatação e depressão miocárdica^{19,20}. Existem evidências de que a concentração de FAP está elevada em pacientes sépticos^{21,22}. Um estudo multicêntrico francês recente sugere algum efeito benéfico de um tipo de antagonista FAP em pacientes com sepse severa. Estes resultados preliminares precisam ser confirmados em um grande estudo multicêntrico.

Inibidores da ciclooxigenase

Os efeitos de FNT e IL-1 são mediados por produtos da ciclooxigenase²³. Prostaciclina e tromboxane são liberados em grandes quantidades durante sepse severa. Inibidores da ciclooxigenase protegem animais contra sepse severa e humanos voluntários contra os efeitos da endotoxina. Um grande estudo placebo controlado com ibuprofeno em sepse severa está em andamento na América do Norte.

Terapia antioxidante

Os fenômenos de isquemia e reperfusão têm um papel importante na falência circulatória aguda. A restauração de oxigênio a um tecido isquêmico resulta na ativação de complemento e citocinas, levando a liberação de eicosanóides e FAP e, especialmente, à produção de radicais livres de oxigênio (RLO)²⁴. Existem quatro grandes fontes de RLO²⁵. Primeiro, os leucócitos ativados por citocinas podem produzir um "burst" respiratório ativado pelo sistema NADPH oxidase. Segundo, as células endoteliais produzem ânion superóxido na presença de mediadores²⁶. Terceiro, a

degradação do ácido aracdônico libera RLO, juntamente com leucotrienos, tromboxane e prostaciclina. Quarto, a transformação da xantina desidrogenase em xantina oxidase durante hipóxia celular leva à formação de ânion superóxido quando oxigênio é disponível. Os RLO podem destruir microorganismos e induzir quimiotaxia para outras células. Entretanto, quando em excesso, os RLO podem atacar lipídios, proteínas e ácidos nucleicos das células. A peroxidação lipídica na superfície das células resulta em alteração da membrana celular²⁷, aumento da permeabilidade²⁸, alterações da reatividade vascular²⁹ e em diminuição da sensibilidade dos receptores adrenérgicos³⁰.

Terapia antioxidante é difícil devido à curtíssima meia-vida destes componentes. O tratamento profilático em modelos animais é eficaz, mas não se aplica a humanos. Alopurinol, um antagonista da xantina oxidase, representa uma alternativa terapêutica. N-aceticistina (NAC) é um direto "scavenger" dos RLO. NAC aumenta os níveis de cistina intracelulares limitando a biossíntese de glutatona³¹.

Derivados da xantina

Derivados da xantina possuem diversos efeitos protetores na sepse severa. Entre os mecanismos propostos estão uma melhora do fluxo microvascular, aumento do AMP cíclico nos polimorfonucleares e nas células endoteliais, diminuição da liberação de FNT, redução da adesividade e ativação induzida por citocinas dos polimorfonucleares, e uma redução da produção de RLO³²⁻³⁵. A vasodilatação causada por estas substâncias, que precisam ser administradas em altas doses para serem efetivas, é uma limitação para seu uso.

Conclusões

O papel da imunoterapia na sepse ainda não está definido. O sucesso de diferentes estratégias depende de uma série de fatores devido à complexidade dos fenômenos existentes. A melhora da eficácia destes novos medicamentos está relacionada à rápida determinação de níveis séricos de endotoxina, citocinas e outros mediadores para melhor combinar as diferentes opções de tratamento. Outras opções terapêuticas neste campo estão sendo desenvolvidas como as preparações polivalentes de imunoglobulina que profilaticamente parecem diminuir o risco de bacteremia em pacientes de risco. Entretanto, para o intensivista atento, as medidas "tradicionais" ainda são os pilares do tratamento de sucesso da sepse severa. A estabilização hemodinâmica, a remoção do foco infeccioso e o suporte nutricional têm efeitos "imunoterapêuticos" certamente eficazes.

Resumo

Sepse severa continua associada com altas taxas de morbidade e mortalidade, logo novas modalidades terapêuticas devem ser desenvolvidas. A liberação de vários mediadores (citocinas, fator de ativação plaquetária, radicais livres de oxigênio etc.) da sepse pode ser iniciada por uma variedade de estímulos. Diversos estudos clínicos prospectivos com diferentes agentes para bloquear ou atenuar citocinas ou endotoxina estão em andamento no momento. Ainda que os resultados desses estudos não estejam totalmente disponíveis, é aparente que uma ou uma combinação destas novas terapias contra alguns destes mediadores pró-inflamação possa ser efetiva no manejo da sepse severa.

Unitermos: Citocinas; radicais livres de oxigênio; fator de ativação plaquetária; imunoterapia; sepse

REFERÊNCIAS

1. Vincent JL, Bihari D. Sepsis, severe sepsis or sepsis syndrome: Need for clarification. *Intensive Care Med* 1992; 18: 255-257.
2. Sibbald WJ, Marshall J, Christou N, Girotti M, McCormack D, Rotstein O, Martin C, Meakins J. Sepsis-clarity of existing terminology... or more confusion? (Editorial). *Crit Care Med* 1991; 19: 996-998.
3. Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit HM, Packer M. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1990; 323: 236-241.
4. Stellin G, Waxman K, Yamamoto R, Granger G. Hypoxia stimulates release of tumor necrosis factor from human macrophages. *Crit Care Med* 1991; 4: S57.
5. Bone RC, Fischer CJ, Clemmer TP, Slotman GJ, Metz CA, Balk RA. Sepsis syndrome: A valid clinical entity. *Crit Care Med* 1989; 17: 339-393.
6. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee: 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* 1992; 20: 864-874.
7. Dinarello CA. The proinflammatory cytokines interleukin-1 and tumor necrosis factor and treatment of the septic shock syndrome. *J Infect Dis* 1991; 163: 1177-1184.
8. Vincent JL, Berlot G. L'immunotherapie du choc septique. In: MAPAR 1992; 553-565.
9. Vincent JL, Bakker J, Marecaux G, Schandene L, Kahn RJ, Dupont E. Anti-TNF antibodies administration increases myocardial contractility in septic shock patients. *Chest* 1992; 101: 801-815.
10. Heard SO, Perkins MW, Fink MP. Tumor necrosis factor-alpha causes myocardial depression in guinea pigs. *Crit Care Med* 1992; 20: 523-527.
11. Dinarello CA. Biology of interleukin-1. *FASEB J* 1988; 2: 108-115.
12. Fischer E, Marano MA, Barber A, Hudson AA, Lee K, Rock C, Hawes AS, Thompson RC, Hayes TV, Anderson TD, Benjamin WR, Lowry SF, Moldawer LL. A comparison between the effects of interleukin-1 alpha administration and sublethal endotoxemia in primates. *Am J Physiol* 1991; 261: R442-452.
13. Okasawa S, Gelfand JA, Ikejima T, Connolly RJ, Dinarello CA. Interleukin-1 induces shock-like state in rabbits. *J Clin Invest* 1988; 81: 1162-1172.
14. Arend WP, Welgus HG, Thompson RC, Eisenberg SP. Biological properties of recombinant human monocyte interleukin-1 production in patients with fatal sepsis. *Crit Care Med* 1986; 16: 79-84.
15. Fischer CJ, Dhainaut JF, Pribble JP, and the IL-1ra Phase III Sepsis Syndrome Study Group. A study to evaluate the safety and efficacy of human recombinant interleukin-1 receptor antagonist in the treatment of patients with sepsis syndrome. *Clin Intensive Care*; 4:8S.
16. Raetz CRH, Ulevitch RJ, Wright SD, Sibley CH, Ding A, Nathan CF. Gram-negative endotoxin: an extraordinary lipid with profound effects on eukaryotic signal transduction. *FASEB* 1991; 5: 2652-2660.
17. Kiegler EJ, Fischer CJ, Sprung CL, Sadoff JC, Foulke GE, Wortel CH, Fink MP, Dellinger P, Teng NN, Allen IE, Berger HJ, Knatterud GL, LoBuglio AF, Smith GR. Treatment of Gram-negative bacteremia and septic shock with HA-1A human monoclonal antibody against endotoxin. *N Engl J Med* 1991; 324: 429-436.
18. Greenman RL, Schein RMH, Martin MA, Wenzel RP, MacIntyre NR, Emmanuel G, Chmel H, Kohler RB, McCarthy M, Plouffe J, Russel JA. A controlled clinical trial of E5 murine monoclonal IgM antibody to endotoxin in the treatment of Gram-negative sepsis. *JAMA* 1991; 266: 1097-1102.
19. Lagente V, Fortes ZB, Garcia-Leme J, Vargaftig BB. PAF-acether and endotoxin display similar effects on rat mesenteric microvessels. Inhibition by specific antagonists. *J Pharmacol Exp Ther* 1988; 247: 254-261.
20. Anderson BO, Bensard DD, Harken AH. The role of platelet activating factor and its antagonists in shock, sepsis and multiple organ failure. *Surg Gynecol Obstet* 1991; 172: 415-424.
21. Bernard GR, Reines HD, Halushka PV, Higgins SB, Metz CA, Swindell BB, Wright PE, Watts FL, Vrbanc JJ. Prostacyclin and thromboxane A₂ formation is increased in human sepsis syndrome: effects of cyclooxygenase inhibition. *Am Rev Resp Dis* 1991; 144: 1095-1101.
22. Diez FL, Nieto ML, Fernandez-Gallardo S, Gijon MA, Crespo MS. Occupancy of platelet receptors for platelet-activating factor in patients with septicemia. *J Clin Invest* 1989; 83: 1733-1740.
23. Wheeler AP, Hardie WD, Bernard GR. The role of cyclooxygenase products in lung injury induced by tumor necrosis factor in sheep. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 632-639.
24. McCord JM. Oxygen-derived free radicals. *New Horizons* 1993; 1: 70-76.
25. Demling R, LaLonde C. Early post burn lipid peroxidation: effect ibuprofen and allopurinol *Surgery* 1990; 107: 85-93.
26. Ratyck RE, Chuyknyiska RS, Bulkley GB. The primary localization of free radical generation after anoxia/reoxygenation in isolated endothelial cells. *Surgery* 1987; 102: 122-131.
27. Kako K, Kato M, Matsuoka T et al. Depression of membrane bound Na⁺ K⁺ ATPase activity induced by free-radicals and by ischemia of kidney. *Am J Physiol* 1988; 254: C330-337.
28. Del Maestro RF, Hjouk J, Arfois KE. Increase in microvascular permeability induced by enzymatically-generated free radicals. "In vivo" study. *Free Radic Biol Med* 1988; 4: 107-120.
29. Hong KW, Rhim BY, Lee WS et al. Release of superoxide-dependent relaxing factor(s) from endothelial cells. *Am J Physiol* 1989; 257: H1340-H1346.
30. Kramer K, Rademaker B, Rosendal W et al. Influence of lipid peroxidation on beta adrenoreceptors. *FEBS* 1986; 198: 80-84.
31. Ceconi C, Curello S, Cargnoni A, Ferrari R, Albertini A, Visioli O. The role of glutathione status in the protection against ischemic and reperfusion damage: effects of N-acetylcysteine. *J Moll Cell Cardiol* 1988; 20: 5-13.
32. Sullivan GW, Carper HT, Novick WJ et al. Inhibition of the inflammatory action of interleukin-1 and tumor necrosis factor (alpha) on neutrophil function by pentoxifyline. *Infect Immunol* 1988; 56: 1722-1727.
33. Lilly CM, Sandhu JS, Ishizaka A, Harada H, Yonemaru M, Larrick JW, Shi TX, O'Hanley PT, Raffin TA. Pentoxifyline prevents tumor necrosis factor-induced lung injury. *Am Rev Resp Dis* 1989; 139: 1361-1368.
34. Zheng H, Crowley JJ, Chan JC, Hoffmann H, Hatherill JR, Ishizaka A, Raffin TA. Attenuation of tumor necrosis factor-induced endothelial cell cytotoxicity and neutrophil chemiluminescence. *Am Rev Resp Dis* 1990; 1073-1078.
35. Kela U, Vijayvargiya R, Trivedi CP. Inhibitory effects of methylxanthines on the activity of xanthine oxidase. *Life Sci* 1980; 27: 2109-2113.

Endereço para correspondência:

Gilberto Friedman
 Dept. of Intensive Care
 Erasme University Hospital
 Route de Lennik 808
 B-1070, Belgium