

VITAMINA C X SEPSE: UMA LUZ NO FIM DO TÚNEL?

VITAMIN C X SEPSE: A LIGHT AT THE END OF THE TUNNEL?

MAYARA **PLOCHARSKI**. Farmacêutica, Acadêmica do 6º ano de Graduação do Curso de Medicina do Centro Universitário Ingá.

PRISCILA MASSON **MAIA**. Psicóloga, especialista em psicologia clínica psicanalítica pela UEL. Acadêmica do 6º ano de Graduação do Curso de Medicina do Centro Universitário Ingá.

RAFAELA CURIONI **ROSOLEM**. Acadêmica do 6º ano de Graduação do Curso de Medicina do Centro Universitário Ingá.

BRUNA KARLA **MANFROI**. Médica Residente em clínica médica do Hospital Memorial.

MARCELO AGUILAR **PUZZI**. Médico Cardiologista e Hemodinamicista, professor do Curso de Medicina do Centro Universitário Ingá.

CRISTOPHER **VALOMIN**. Médico Especialista em medicina intensiva pela AMIB.

Rua José De Alencar 99, Cristo Rei, Curitiba-PR, CEP 80050-240. E-mail: mayaraplocharski@hotmail.com

RESUMO

A sepse é uma doença devastadora que acarreta um enorme dano em termos de morbimortalidade. Muitos estudos têm tentado melhorar o prognóstico deste quadro. Dados preliminares sugerem que a combinação de hidrocortisona, ácido ascórbico e tiamina (terapia HAT) pode reduzir a falência de órgãos em pacientes com sepse e choque séptico. A terapia é baseada no conceito de que uma combinação de agentes prontamente disponíveis, seguros e baratos, atuando em múltiplos componentes da resposta do hospedeiro frente a um agente infeccioso, visa restaurar sinergicamente a resposta imune desregulada. Este trabalho revisou os recentes estudos envolvendo o uso de terapias alternativas, como os antioxidantes. Estes melhoram o prognóstico da sepse, a hipóxia tecidual e os danos teciduais e poderiam ser uma nova alternativa no manejo da sepse. Vitamina C: Será a luz no fim do túnel para a sepse?

PALAVRAS-CHAVE: Sepse. Vitamina C. Prognóstico.

ABSTRACT

Sepsis is a devastating disease that carries enormous damage in terms of morbidity and mortality. Many studies have attempted to improve of the prognosis of this condition. Preliminary data suggest that the combination of hydrocortisone, ascorbic acid and thiamine (HAT therapy) can reduce organ failure in patients with sepsis and septic shock. The therapy is based on the concept that a combination of readily available, safe and inexpensive agents acting on multiple

components of the host's response to an infectious agent aims to synergistically restore the dysregulated immune response. This article reviewed recent studies involving the use of alternative therapies, such as antioxidants. These improve the prognosis of sepsis, tissue hypoxia and tissue damage and could be a new alternative in the management of sepsis. Vitamin C: a light at the end tunnel?

KEYWORDS: Sepsis. Vitamin C. Prognostic.

INTRODUÇÃO

A sepse é considerada uma síndrome de anormalidades fisiológicas, patológicas e bioquímicas induzidas por infecção. Embora sua real incidência ainda seja desconhecida, estimativas indicam que a sepse é uma das principais causas de morbimortalidade em todo o mundo. Além disso, os pacientes que sobrevivem à sepse apresentam, com frequência, incapacidades físicas, psicológicas e cognitivas de longo prazo, com importantes implicações sociais e para a saúde. Em 2011, a sepse respondeu por mais de US \$ 20 bilhões (5,2%) dos custos hospitalares totais dos EUA em 2011 (JAMA, 2016).

Dados obtidos de unidades de terapia intensiva brasileiras em 2017 indicaram uma incidência de sepse de 36,3 por 1.000 paciente-dias (IC 95%: 29,8 a 44,0), sendo que a mortalidade foi observada em 439 (55,7%) de 788 pacientes (IC 95%: 52,2 a 59,2). A baixa disponibilidade de recursos ($p=0,045$) e a adequação do tratamento ($p=0,006$) foram associadas independentemente com a mortalidade (MACHADO et al., 2017).

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 sepse contribuem para os principais efeitos sistêmicos deletérios na evolução da sepse, como a hipóxia tecidual e a falência de órgãos. Isso torna o estudo e a compreensão da fisiopatologia dessa síndrome primordiais para tentar alternativas terapêuticas e poder conter esse processo o mais cedo possível. Seguindo essa proposta, os antioxidantes vêm sendo uma nova forma terapêutica utilizada em alguns hospitais e na pesquisa científica, podendo ser uma nova arma contra a sepse. Assim, esse trabalho vem realizar uma revisão bibliográfica sobre o papel dos antioxidantes, em especial da vitamina C, no combate aos radicais livres, na resposta inflamatória, nas alterações cardiovasculares e hemodinâmicas, e na falência múltipla de órgãos durante o desenvolvimento da síndrome.

Sabe-se que as vitaminas são consumidas durante a sepse, incrementando o consumo de tiamina e vitamina C (ácido ascórbico). Os níveis de vitamina C caem, invariavelmente, durante a sepse, chegando, às vezes, a níveis indetectáveis. A deficiência do ácido ascórbico correlaciona-se com a falha e a morte de múltiplos órgãos (WILSON, 2009).

MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo de revisão integrativa da literatura científica por meio de pesquisas em bases de dados como PubMed, Lilacs e Scielo. A pesquisa também foi realizada em livros e artigos sobre o tema.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Os radicais livres 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; CHIOLERO, 2007). Por serem moléculas orgânicas e inorgânicas que possuem um ou mais elétrons não pareados, sabe-se que este não pareamento faz com que o radical seja altamente instável e reativo, contribuindo para alteração da homeostasia fisiológica. Os radicais livres passam a ter um efeito prejudicial ao nosso organismo quando ocorre um aumento excessivo na sua produção (BREDA; VAEZA; AMONINI, 2005).

Em processos inflamatórios, por exemplo, leva a danos teciduais, lesão endotelial, danos ao DNA de células, em pequenas moléculas e proteínas de membrana, além de aumentar o consumo de oxigênio endógeno (CARVALHO et al., 2003). Entretanto, o nosso corpo naturalmente possui um sistema de proteção antioxidante que é composto por vitaminas (E, C, -tocoferol, β -caroteno), várias enzimas e sequestradores de oxigênio.

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 (CARVALHO et al., 2003).

Durante a sepse, ocorre uma explosão de radicais livres levando a um estresse oxidativo que caracteriza-se por um desequilíbrio entre as substâncias pró-oxidantes e antioxidantes corporais (CARVALHO et al., 2003). E, 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 fluídos, até a (SIRS) mediada por redistribuição de micronutrientes a partir do plasma no tecido.

A suplementação de antioxidantes na sepse tem mostrado resultados animadores. Além disso, os autores acreditam que, para ter um impacto em escala global, os tratamentos não só precisam ser eficazes, mas também baratos, seguros e prontamente disponíveis.

Acredita-se que a vitamina C seja geralmente segura em altas doses. Porém, raramente, pode causar insuficiência renal aguda por meio da deposição de cristais de oxalato.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Pequenos estudos descobriram que altas doses de vitamina C durante doenças críticas são seguras e benéficas:

Em Tanaka et al (2000), entre 37 pacientes com queimaduras graves, aqueles randomizados para receber infusão de vitamina C em altas doses (por exemplo, 4-5 gramas por hora) por 24 horas na admissão exigiram menos ressuscitação fluídica e tiveram menos dias de ventilação mecânica do que aqueles que receberam cuidados habituais.

Fowler et al. (2014) encontraram menos disfunção orgânica entre os 24 pacientes com sepse grave randomizados para infusão de vitamina C versus placebo, com uma dose significativa de resposta (até uma dose máxima de ~ 3-5 gramas IV a cada 6 horas). Não há problemas de segurança neste ensaio da Fase I.

Zabet et al. (2016) randomizaram 24 pacientes pós-cirúrgicos com choque séptico para infusão de vitamina C (~1,5-2,5 gramas IV a cada 6 horas) ou placebo; os pacientes tratados com vitamina C tiveram mortalidade e necessidade de vasopressores significativamente menores.

O renomado Dr. Paul Marik et al. publicaram, em 2017, um pequeno estudo de coorte retrospectivo e prospectivo, que intriga qualquer intensivista: três pacientes com sepse fulminante, quase certamente destinados ao óbito, com choque e falência de órgãos, que foram infundidos com vitamina C e moderada dose de hidrocortisona e tiamina. Todos os três pacientes se recuperaram rapidamente e saíram da UTI em dias, sem disfunção residual de órgãos.

Inspirados por essa experiência, eles trataram 47 pacientes sépticos com a terapia HAT (hidrocortisona, ácido ascórbico e tiamina), cuja composição é: 1,5 g de vitamina C IV a cada 6 horas, hidrocortisona 50 mg IV a cada 6 horas e tiamina 200 mg IV a cada 12 horas (a tiamina inibe a produção de oxalato e tem potenciais benefícios no choque séptico). Os controles foram 47 pacientes pareados em características basais.

A mortalidade hospitalar foi de 4 de 47 (8,5%) naqueles tratados com o coquetel, em comparação com 19 de 47 (40%) naqueles tratados sem o coquetel. Vasopressores foram desmamados de todos os pacientes tratados com coquetel, geralmente, em <24 horas (vs. 4 dias para os controles). A função renal teria melhorado em todos os pacientes com lesão renal aguda.

Nenhum paciente no grupo de tratamento morreu devido a complicações relacionadas à sepse.

A procalcitonina diminuiu linearmente em pacientes com sepse e choque séptico, alcançando cerca de 30% de seu valor inicial em 72 horas. Vale ressaltar que uma queda maior que 30% em 72 horas geralmente indica melhora na sobrevida.

A hipótese dos autores é que a vitamina C, hidrocortisona e tiamina têm efeitos sinérgicos que revertem o choque vasoplégico e, potencialmente, limitam a duração do tratamento com vasopressores, resultando em uma redução na isquemia de órgãos.

O artigo de Marik discute e levanta a hipótese de como funciona a combinação de vitamina C, hidrocortisona e tiamina. A essência de sua discussão, entretanto, é que, ao invés de uma droga trabalhando em uma única

via na sepse, a combinação dessas três drogas afeta múltiplas vias, com o benefício adicional de um efeito sobreposto e sinérgico.

A estratégia de dosagem exata para a vitamina C é desconhecida, pois não é bem estudada. Os autores concluem que até 6 gramas por dia devem ser suficientes, sem correr o risco de conversão para oxalato e potencialmente causar piora do comprometimento renal pela formação de cristais de oxalato e deposição renal.

Os resultados sugerem que o uso precoce de vitamina C endovenosa, juntamente com corticosteroides e tiamina, pode ser eficaz na prevenção de disfunção orgânica progressiva, incluindo lesão renal aguda e redução da mortalidade de pacientes com sepse e choque séptico. Estudos adicionais são necessários para confirmar essas descobertas preliminares.

Apesar de os resultados deste estudo serem muito promissores, é importante lembrar que este foi apenas um estudo gerador de hipóteses. Ainda há necessidade de validação externa antes da implementação. Portanto, isto não deve retardar a realização do protocolo básico já preconizado, como reconhecimento precoce, ressuscitação, antibióticos apropriados e estratégias de proteção pulmonar para pacientes em risco.

REFERÊNCIAS

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

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

CARVALHO, P. R. A.; TROTTA, E. A. Avanços no diagnóstico e tratamento da sepse. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, 2003. v. 79, nov. 2003.

FOWLER, A.A. et al. Parenteral vitamin C attenuates markers of organ injury and inflammation in severe sepsis [abstract]. **Am J Respir Crit Care Med**. 2012, 185 (2012): A6718-

MACHADO, F.R. et al. The epidemiology of sepsis in Brazilian intensive care units (the Sepsis Prevalence Assessment Database, SPREAD): an observational study. **Lancet Infect Dis**. 2017 Aug 17. pii: S1473-3099(17)30322-5. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30322-5.

MARIK, P.E. et al. Hydrocortisone, vitamin C and thiamine for the treatment of severe sepsis and septic shock: a retrospective before-after study. **Chest**. 2017;151(6):1229–38.

MERVYN, S. et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). **JAMA**. 2016;315(8):801-810. doi:10.1001/jama.2016.0287.

TANAKA, H. et al. Reduction of resuscitation fluid volumes in severely burned patients using ascorbic acid administration: a randomized, prospective study. **Arch Surg** 2000 Mar;135(3):326-31.

VAN DEN BERGHE, G.; et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. **N Engl J Med** 2001;345:1359-1367.

ZABET, M.H. et al. Effect of high-dose ascorbic acid on vasopressor's requirement in septic shock. **J Res Pharm Pract.** 2016;5:94–100.